



毒をもって毒を制す – 体内で毒を作り、体外からの毒を解毒する –



研究者所属・職名 : 大学院薬学研究院・教授

ふりがな おぐら やすみつ

氏名 : 小椋 康光

主な採択課題 :

- [挑戦的研究\(萌芽\)「新奇活性シアン種の産生の機構とその毒性学的意義の解明」\(2018-2019\)](#)
- [新学術領域研究\(研究領域提案型\)「生命金属動態解析に資するスペシエーションの高度化と応用」\(2019-2023\)](#)
- [基盤研究\(B\)「生体における有機金属結合の制御に関わる分子基盤の解明と予防薬学的応用」\(2018-2020\)](#)

分野 : 毒性学、環境薬学

キーワード : 活性シアン種、セレン、セレノシアン酸、スペシエーション、メタロミクス

課題

● 研究の背景・目的

硫黄に似た性質を持つセレンという元素は、我々の健康の維持に欠くことのできない必須微量ミネラルであるが、毒物としても知られおり、適正所要量の狭い栄養素である。そのため生体は、摂取したセレンを厳密に制御しつつ利用しているはずだが、そのメカニズムはセレンの生体中での存在量が極微量であるがゆえに十分に明らかとなっていない。そこで生体が、セレンをどのように制御しているのか、特に毒性量のセレンに対し、どのような防御機構を働かせているのかを、細胞のレベルで明らかにすることを旨とした。

● 研究の手法

図1に示したように、細胞内で極微量しか存在しないセレンがどのような代謝を受けたかを明らかにするための分析法(スペシエーション)を確立した。この分析法に加えて複数の質量分析計を駆使して、細胞内のセレンの解毒代謝物の同定を行った。目的とする解毒代謝物の分子量が、予想を超えて低分子量であったため、測定原理の異なる複数の質量分析を用いたことが同定に繋がった。

セレン代謝物をHPLCで分離し、セレンをICP-MSにより検出する分析法

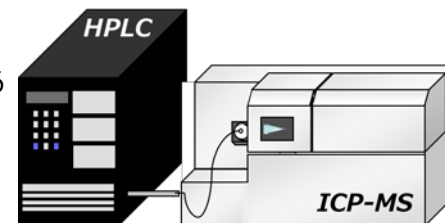


図1 細胞内セレンの高感度分析法のイメージ図



毒をもって毒を制す – 体内で毒を作り、体外からの毒を解毒する –

研究成果

1. 細胞内に取り込まれた毒性を示す量のセレンは、未知のセレン代謝物へと変換されていた。

この未知のセレン代謝物は、セレンシアン酸イオン (SeCN^-) であると同定できた。すなわち、細胞に曝露した亜セレン酸よりも毒性の低いセレンシアン酸というセレン化合物へと代謝していることが明らかになった。また、細胞レベルのみならず個体レベルでも同様の代謝が起きていることも明らかにした。

2. セレンシアン酸は内在性のシアン化物イオンと反応していた。

細胞内で生成したセレンシアン酸は、毒性の高い亜セレン酸由来のセレンが細胞内で一旦代謝され、やはり毒性の高い物質として知られるシアン化物イオン (青酸イオン) と反応したことにより生成した。また内在性のシアン化物イオンは、調べた全ての細胞種において生成しており、シアン化物イオンの前駆体としてグリシンというアミノ酸が必要であった。すなわち、細胞は毒性の高い物質として知られるシアン化物イオンを自ら作り出し、毒性の高いセレンと反応させ、解毒している機構が想定できた。

3. 活性シアン種の提唱

この時のセレンとシアン化物の反応は、酵素を必要とせず、速やかに進行していることから、この細胞内で生成されるシアン化物を“活性シアン種 (Reactive Cyanogen Species)”と名付けた。毒性の高いセレンを解毒するために、毒性の高いシアン化物を反応させることは、まさに毒をもって毒を制するということであり、そのために生体はシアン化物を自ら生合成しているという毒性学のパラダイムシフトとも言える発見であると考えている。

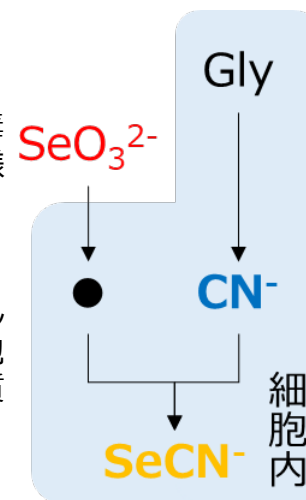


図2 想定される細胞内での代謝機構

今後の展望

活性シアン種が反応するのは、セレンのみとは限らない。セレン以外の化学物質の解毒に関与しているのかを、今後も引き続いて明らかにしていく。また、細胞内で活性シアン種がどのように産生されているのか、その分子機構を明らかにする必要がある。栄養素としてのセレン欠乏症状が知られており、患者にはセレンを投与することにより、症状を緩和することができるが、常にセレンの毒性を考慮しなければならない。生体内での新たなセレンの解毒機構が明らかになったことにより、より安全で効果的なセレンの補充療法が可能となることが期待できる。またセレンのみならず、活性シアン種をうまくコントロールすることにより、食品や環境から曝される化学物質の毒性を回避することも達成したい。

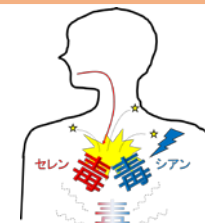


図3 セレンとシアンの拮抗作用