セレンアミノ酸の生化学

江崎 信芳*, 左右田健次*

生体の営みにいろいろな元素が必須であることはかなり以前から知られていた。しかし、それぞれについての機能がすべて明らかにされたわけではない。たとえば、Ca の機能についても新しい知見が拡がりつつある。一方で、いままですら害あって益はないと考えられていた元素が重要な働きをすることも認められるようになった。Se はそのような元素の1つであって、S に似てはいるが、S では補えない特徴を生体反応で発揮する。最近の知見を理解することにより、また次への展望は開かれよう。

セレンは周期律表で第 VIb 族に属し、その化学的性質が同族の硫黄に類似するとともに非金属性と金属性を併せもつ点でユニークな元素である。セレンの過剰摂取が家畜に急性中毒を起こしたり、慢性のアルカリ病や暈倒病 (blind staggers) を惹き起こすことは古くから知られていた⁽¹⁻³⁾。しかし、1957 年、Schwarz と Flotz⁽⁴⁾ がセレン欠乏とラット肝臓壊疽の因果関係を実証して以来、その生理活性が注目を浴びるようになった。1969 年、Thompson と Scott はセレンが哺乳類に対する必須微量元素であることを明らかにし⁽⁵⁾、同時にヒツジ、ウシ、ウマの白筋病などの治療にセレン化合物の投与の有効なことも見いだした⁽⁶⁾。一方では、ヒトに対するセレンの栄養学的研究も広く行なわれ、中国の東北部から南西の雲南省に至る常状地域に多発する有名な風土病、克山病 (Keshan disease) がセレン欠乏に由来することが最近明らかにされた⁽⁷⁾。セレンの生理作用は現在、ビタミン E との相互作用、重金属中毒の解毒、ミトコンドリアの呼吸機能やミクロゾームでの薬物代謝における役割、あるいは抗ガン性、抗炎症性などの面で詳細な研究が行なわれている^(1,3,8,9)。

植物に対するセレンの生理作用は充分には解明されていない。後述するセレン蓄積植物はセレンを高濃度含む土壤にのみ生育し、亜セレン酸塩の添加によって生育は促進される⁽¹⁰⁾ので、これらの

植物には必須要素として働いているのであろう。一方、ムラサキウマゴヤシなどに対してはまったく影響を及ぼさない⁽¹¹⁾、植物の種類によってセレンの必須性は異なるのかもしれない。カビや藻類に対するセレンの生育促進作用も古くから知られている⁽¹²⁾ものの、その機構はわかっていない。*Clostridium* 属細菌に対するセレンの生育促進効果は、後に述べるように酵素レベルで解明されている。

このようなセレンの生理活性の多くは、セレンを必須成分とする酵素の作用とセレン化合物それ自体の反応性によって説明される。セレンは、このいずれの面においてもセレンアミノ酸の形で直接または間接に酵素タンパクに入り、また独特の反応性を示す。本稿では、セレンアミノ酸の生体内分布、代謝ならびに代謝関連酵素を概説するとともに、セレン酵素の生合成や特性についても最近の知見を述べることにする。

1. セレンアミノ酸とセレントンパク質

ムラサキゲンゲ属 (*Astragalus*) をはじめとする一群の植物は、セレンを高濃度を含む土地に生育し、高能率で吸収していろいろなセレンアミノ酸を合成する⁽²⁾。セレン蓄積植物と総称されるこれらの植物から単離・同定されたセレンアミノ酸を表 1 に示した。一方、穀類などの中では、セレンはタンパクに結合していると推論されているものの、その化学的形態は不明である⁽²⁾。大腸菌のセレン耐性変異株をセレン酸塩存在下で培養す

* Nobuyoshi ESAKI, Kenji SODA, 京都大学化学研究所 微生物化学部門

表 1 植物界に見いだされた有機セレン化合物

化 合 物	構 造 式	所 在	文 献
Se-メチルセレノシステイン	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-Se-CH}_2\text{-CH-COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	<i>Astragalus</i> 属	13, 14, 15, 17
Se-プロベニルセレノシステイン セレノキシンド	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-CH=CH-Se-CH}_2\text{-CH-COOH} \\ \quad \quad \\ \text{O} \quad \quad \text{NH}_2 \end{array}$	<i>Allium cepa</i>	20
セレノホモシスチン	$\begin{array}{c} \text{HOOC-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Se-Se-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-COOH} \\ \quad \quad \quad \\ \text{NH}_2 \quad \quad \quad \text{NH}_2 \end{array}$	<i>Astragalus crotaliae</i>	19
セレノシスチン	$\begin{array}{c} \text{HOOC-CH-CH}_2\text{-Se-Se-CH}_2\text{-CH-COOH} \\ \quad \quad \quad \\ \text{NH}_2 \quad \quad \quad \text{NH}_2 \end{array}$	<i>Allium cepa</i> チャヒキ	20 21
γ-グルタミル-Se-メチル セレノシステイン	$\begin{array}{c} \text{HOOC-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CONH-CH-CH}_2\text{-Se-CH}_3 \\ \quad \quad \quad \\ \text{NH}_2 \quad \quad \quad \text{COOH} \end{array}$	<i>Astragalus bisulcatus</i>	16
セレノシスタチオン	$\begin{array}{c} \text{HOOC-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Se-CH}_2\text{-CH-COOH} \\ \quad \quad \quad \\ \text{NH}_2 \quad \quad \quad \text{NH}_2 \end{array}$	<i>Astragalus</i> 属 <i>Stanleya pinnata</i> <i>Oxytropis</i> 属	14, 15, 18 15, 23 15
セレノメチオニン	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-Se-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	<i>Allium cepa</i> チャヒキ 小麦	20 21 22
Se-メチルセレノメチオニン	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-Se-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-COOH} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{NH}_2 \end{array}$	<i>Astragalus</i> 属	17
セレノペプチド		<i>Astragalus</i> 属	13, 17, 19

ると、β-ガラクトシダーゼのメチオニン残基 150 個のうち 80 個がセレンメチオニンに置き換わる⁽²⁵⁾。しかし、システイン残基はセレンシステイン残基により置換されない⁽²⁵⁾。

本来セレンを必須成分として含有する酵素も数種単離されている^(26,27)。グルタチオンペルオキシダーゼをはじめとするこれらセレン酵素は、すべてポリペプチド鎖、特にその活性中心にセレンシステイン残基を含有している⁽²⁷⁾。セレンシステインのセレンール基は、システインのチオール基よ

りも酸化還元電位が低く求核性も高い。反応機構的にみると、このセレンールの高い反応性がセレン酵素の特異的な触媒作用に大きく寄与しているのであろう。以下に、代表的なセレン酵素について述べる。詳細については筆者ら⁽²⁸⁾、斉木⁽²⁹⁾および Stadtman^(26,27)の総説を参照されたい。

1) グルタチオンペルオキシダーゼ (EC 1.11.1.9)

本酵素は式 (1) のようにグルタチオンの存在

図 1 ウシ赤血球グルタチオンペルオキシダーゼ主鎖の立体構造⁽³³⁾

は消失する。タンパク A は約 700 倍、ほぼ均一状態に精製され、その分子量はアミノ酸組成から 12,000, SDS 電気泳動から 14,500 と算出されている。タンパク A 1 分子あたり 1 グラム原子のセレンがセレノシステイン残基の形で結合している⁽³⁷⁾。タンパク B とフラクシオン C はいずれも膜結合性であり、それぞれ約 100 倍と 35 倍に精製されている⁽³⁸⁾。タンパク B は分子量約 200,000 で活性に必須なカルボニル基（ピルボイル残基と推定されている）を⁽³⁸⁾、フラクシオン C は分子量約 250,000 で Fe を含有する⁽³⁸⁾。

3) ギ酸デヒドロゲナーゼ

本酵素は植物ならびに微生物界に広く分布しているが、*E. coli* やある種の嫌気性菌の酵素だけが活性発現にセレンを要求する⁽²⁷⁾。*E. coli* をセレンの存在下で硝酸塩を終末電子受容体として嫌氣的に培養すると、セレン依存性のギ酸デヒドロゲナーゼが生産される⁽³⁹⁾。本酵素はタンパクに共有結合したセレンのほかに、モリブデンや鉄-硫黄クラスター、さらにチトクローム *b* サブユニットを含有する⁽³⁹⁾。本酵素と硝酸還元酵素 (EC 1.9.1.6) は膜の中で複合体を形成しており、ユビキノ 30 を介して電子の授受を行なっている (図 4)⁽³⁹⁾。

E. coli のギ酸デヒドロゲナーゼはほぼ均一状態に精製されており、分子量は約 600,000, $\alpha_4\beta_4\gamma_2$ または $\alpha_4\beta_4\gamma_4$ のサブユニット構造を持ち、各サブユニットの分子量は α : 110,000, β : 32,000, γ : 20,000 である。 α サブユニットには 1 グラム原子のセレンが存在するが、セレンの化学的形態は不明である⁽³⁹⁾。また、酵素 1 モルあたり、チトクローム *b* 4 モル、Mo 4 グラム原子、非ヘム鉄 56 グラム原子、酸不安定性硫黄 52 グラム原子

図 4 大腸菌のギ酸デヒドロゲナーゼと硝酸還元酵素の反応共役

が含有されるが、これらの成分を結合するサブユニットは同定されていない⁽³⁹⁾。

メタン細菌、*Methanococcus vannielii* はギ酸を唯一の炭素源とする培地に生育し、式 (3) の

$$4 \text{HCOOH} \longrightarrow \text{CH}_4 + 3 \text{CO}_2 + 2 \text{H}_2\text{O} \quad (3)$$

ようにギ酸を CO_2 とメタンに分解する。本菌はセレン欠乏培地中では生育が遅く、セレンを含有しないギ酸デヒドロゲナーゼを生産する⁽⁴⁰⁾。本菌をセレン含有培地に生育させると増殖は速くなり、新しくセレン含有型酵素が合成される⁽⁴⁰⁾。両酵素ともほぼ均一に精製されているが、不安定性にも起因してサブユニット構造などは不明である。セレン含有型酵素は分子量約 500,000 で、分子量 100,000 のモリブデン、鉄、硫黄含有タンパクとセレノシステイン残基を含有する別のタンパクとから構成される⁽⁴⁰⁾。前者は非セレン型酵素と同一である可能性が高い。本菌をセレン、モリブデンとともにタングステンを含む培地に生育させると、増殖は一層速くなり、ほとんどセレン含有型酵素のみが合成される⁽⁴⁰⁾。 ^{185}W を用いるとタンパク中に放射活性がとり込まれ、モリブデンの一部がタングステンで置換されることが証明された⁽⁴⁰⁾。本菌をはじめとするメタン細菌中には 5-デアザフラビン (図 5) が高濃度存在し、本酵素の良好な電子受容体として働く。また、本菌の中には 5-デアザフラビン依存 NADP⁺ レダクターゼが存在するので、細胞内では図 5 に示す共役反応が起こっている。

Clostridium thermoaceticum は、糖を発酵して酢酸のみを生成するユニークな好熱性絶対嫌気性菌である⁽⁴¹⁾。本菌のギ酸デヒドロゲナーゼは NADP⁺ を電子受容体として利用し、この点が大腸菌や *M. vannielii* の酵素とは異なっている

図 5 *Methanococcus vannielii* のギ酸デヒドロゲナーゼと NADP レダクターゼの反応共役

〔式(4)〕. 本酵素は本菌の無細胞抽出液より 550 倍, 70% の純度に精製されている⁽⁴²⁾. 分子量は約 300,000, 酵素 1 モルにつき Se : 1~2, W : 1, Mo : 0.15 グラム原子と 30~40 グラム原子の Fe および酸不安定性硫黄が含まれている⁽⁴²⁾. セレンの正確な含量は不明であるが, 化学的形態はセレノシステインと同定されている⁽⁴²⁾.

4) その他のセレン含有酵素

Clostridium barkeri のニコチン酸デヒドロゲナーゼ〔式(5)〕⁽⁴³⁾, *Cl. cylindrosporium* のキサンチンデヒドロゲナーゼ〔式(6)〕^(44,45), *Cl. kluyveri* のチオラーゼ⁽⁴⁵⁾〔式(7)〕もセレンを含有するといわれている. しかし, いずれの場合にも, セレンの化学的形態は不明である.

2. セレンアミノ酸の代謝

セレンアミノ酸は, 対応する含硫アミノ酸とほぼ同一の経路で代謝されると考えられている(図6)^(2,46). 実際, 含硫アミノ酸代謝関連酵素の多く

は, 対応するセレンアミノ酸に対してだいたい同じ活性を示す^(2,26).

細菌のメチオニン- γ -リアーゼは式(8)~(11)の諸反応のほか多種多様な反応を触媒する, いわゆる多機能触媒性酵素であり, ピリドキサル-5'-リン酸を補酵素とする^(47~49).

筆者らは, *Pseudomonas putida* より本酵素をはじめて精製結晶化し, 物理化学的・酵素的諸性質を明らかにした⁽⁴⁷⁾. 本酵素はセレンメチオニンにも作用し, α , γ -脱離〔式(12)〕ならびに γ -置換反応〔式(13)〕を触媒する⁽⁵⁰⁾. さらに, 含硫アミノ酸の γ -置換反応において各種セロールも置換基供与体となり, Se-置換セレンホモシステインが生成する〔式(14)〕⁽⁵⁰⁾. 反応(14)は, セレン原子がセレンアミノ酸にとり込まれる機構をはじめて明らかにしたものである. メチオニン- γ -リアーゼの触媒するこれらセレンアミノ酸の反応速度定数を対応する含硫アミノ酸の値と比較した結果を表2にまとめた. 反応(14)の速度は反応(9)に比べて低い, 他, 反応においてはセレンアミノ酸は含硫アミノ酸とほぼ同程度

表 2 メチオニン- γ -リアーゼの反応速度定数^(47,50)

基 質	反応の種類	K_m (mM)	相対 速度
L-メチオニン	α, γ -脱離	1.3	1
DL-セレノメチオニン	α, γ -脱離	0.5	1.2
L-メチオニン + エタンチオール	γ -置換	—	1
L-セレノメチオニン + エタンチオール	γ -置換	—	0.78
L-メチオニン + 1-プロパンチオール	γ -置換	—	0.81
L-セレノメチオニン + 1-プロパンチオール	γ -置換	—	0.73
L-メチオニン + ベンゼンチオール	γ -置換	—	0.71
L-セレノメチオニン + ベンゼンチオール	γ -置換	—	0.58
L-メチオニン + 1-ヘキサンチオール	γ -置換	—	0.17
L-メチオニン + 1-ヘキサンセレノール	γ -置換	—	0.13
L-メチオニン + ベンゼンセレノール	γ -置換	—	0.07

の反応性を示す。こうしたセレンと硫黄を区別できない酵素反応は、セレンの毒性発現という点で重要な意味を持つと考えられる^(26,27)。高濃度のセレン化合物が、硫黄化合物の代謝関連酵素によって代謝された場合、タンパクや核酸、複合糖質の中の硫黄原子が無秩序にセレン原子で置換されると、本来の正常な機能を発現しえなくなったり、硫黄化合物の代謝が拮抗的に抑制されることが毒性発現につながるのであろう。セレン蓄積植物が大量にセレンを吸収しても生存しうるのは、これらの植物にあってはセレンの解毒機能が非常に高いためと考えられる^(26,27)。また、これらの植物にはタンパクや核酸などにセレン原子が無秩序にとり込まれるのを未然に防ぐか、あるいは誤ってとり込まれてもそれを修復する特殊な機能が備わっていると推論される。

セレノメチオニンが小麦や他の穀類の中に存在する事実は Olson らが証明している。しかし、セレノシステインやセレノシスチン、セレノホモシスチンが存在するという報告はない。したがって、グルタチオンペルオキシダーゼをはじめとするセレン酵素のセレノシステイン残基は、セレノメチオニンや無機セレン化合物より合成されると思われる。セレンのセレン酵素へのとり込み機構には2つの可能性が提出されている。すなわち、まず前駆体酵素が合成され、そのポリペプチド鎖

中のセリンまたはシステイン残基がデヒドロアラニン残基に変化し、これにセレン化水素が付加してセレノシステイン残基が生じる可能性⁽⁵¹⁾と、組織中にセレノシステインに特異的なコドンならびに tRNA が存在し、タンパク合成の過程でセレノシステインが直接タンパク中にとり込まれる可能性である⁽⁵²⁾。

セレンアミノ酸の代謝については Stadtman⁽⁴⁶⁾ や Shrift⁽²⁾ のすぐれた総説があるので、詳細についてはこれらを参照されたい。ここでは、最近筆者らの研究室で明らかになった哺乳動物組織中でのセレノシステインの生合成ならびに分解機構について述べる。

1) セレノシステインの酵素的合成

上述のように、含硫アミノ酸代謝関連酵素は一般にセレンアミノ酸にも作用するという前提に立てば、セレノシステインはシステイン合成系の酵素によって食餌中のセレノメチオニンから合成される可能性が高い(図6)。すなわち、セレノメチオニンはウサギ肝臓の ATP : L-メチオニン-S-アデノシルトランスフェラーゼ (EC 2.5.1.6) によって Se-アデノシルセレノメチオニンに転換される⁽⁵³⁾。この化合物はラット肝臓のミクロゾーム⁽⁵⁴⁾、ブタ肝臓やラットの腹部前立腺⁽⁵⁵⁾などの各種メチル基転移系において効果的なメチル基供与体として作用することが知られている。その結果、Se-アデノシルセレノメチオニンは Se-アデノシルセレノホモシステインに変化し、これは S-アデノシルホモシステインヒドロラーゼ (EC 3.3.1.1) によってセレノホモシステインに分解される。筆者らは、不明の状態にあったセレノホモシステインからセレノシステインに至る代謝経路を明らかにしようとした⁽⁵⁶⁾。この間の経路は2つ考えられ、1つはいわゆる硫黄転移経路に相当するもので、L-セリンと L-セレノホモシステインから L-セレノシスタチオニンを經由して L-セレノシステインに至る経路であり、シスタチオニン- β -シスターゼとシスタチオニン- γ -リアーゼの両ビタミン B₆ 酵素によって触媒される〔反応(15)、(16)〕。もう1つはシスタチオニン- β -シン

ターゼの副反応であるセリンスルフヒドリラーゼ反応に相当するもので、L-セリンとセレン化水素から直接L-セレノシステインが合成される経路〔式(17)〕である⁽⁵⁷⁾。グルタチオンならびにNADPHの存在下でグルタチオンレダクターゼ

が亜セレン酸塩からセレン化水素の生成を触媒することはすでに証明されている⁽⁵⁸⁾ので、第2の経路と共役して亜セレン酸塩とセリンからセレノシステインが合成される可能性は充分考えられる。

まず、反応(15)と(16)について検討を加え、反応生成物を単離してGC-MS法などによって同定し、両反応の存在を証明した⁽⁵⁶⁾。反応の $V_{\max}$ 値ならびに基質に対する K_m 値を表3,4に示してある。シスタチオン- γ -リアーゼによるセレノシスタチオンの開裂においては、反応(16)に示す α , γ -脱離だけでなく、反応(18)に示す α , β -脱離も同時に進行する。L-セレノシスタチオンの α , β -脱離は α , γ -脱離の50%の速度で進行するのに対し、L-シスタチオンの α , β -脱離は α , γ -脱離の約3%の速度で進行するに過ぎない(表4)⁽⁵⁶⁾。これらの脱離反応で生成するセレノホモシステインなどのアミノ酸も本酵素の基質になるが、セレンアミノ酸はいずれも対応する含硫アミノ酸よりも良好な基質となる(表4)⁽⁵⁶⁾。シスタチオン- β -シンターゼによるセリンと硫化水素からのL-システイン合成は、シスタチオン合成の約12%の速度で進行す

表3 シスタチオン- β -シンターゼの反応速度定数⁽⁵⁶⁾

	$V_{\max}$ ($\mu\text{molmg}^{-1}\text{min}^{-1}$)	K_m (mM)
L-セレノシスタチオン合成	0.11	
L-セリン		0.3
L-セレノホモシステイン		2.5
L-シスタチオン合成	0.16	
L-セリン		1.2
L-ホモシステイン		1.2

表4 シスタチオン- γ -リアーゼの反応速度定数⁽⁵⁶⁾

基質	脱離反応の種類	K_m (mM)	$V_{\max}$ ($\mu\text{molmg}^{-1}\text{min}^{-1}$)
L-セレノシスタチオン	α , γ	1.7	19
	α , β		9.5
L-シスタチオン	α , γ	1.3	6.2
	α , β		0.18
L-セレノホモシステイン	α , γ	1.4	0.62
L-ホモシステイン	α , γ	2.9	0.25
DL-セレノシステイン	α , β	1.2	0.51
L-システイン	α , β	1.1	0.17

表 5 動物組織中でのセレノシステインリアーゼ (比活性)⁽⁶¹⁾ の分布

動物	ラット	イヌ	マウス	モルト モット	ブタ	ネコ	ウサギ	ウシ	サル
肝臓	5.5	10	9.7	15	8.2	1.6	17	3.5	9.9
腎臓	4.9	4.5	8.9	14	3.6	1.9	17	—	—
脾臓	8.0	3.0	0.21	0.34	—	—	—	—	—
副腎	3.5	—	—	—	—	—	—	—	—
心臓	6.90	0.81	—	—	—	—	—	—	—
肺	2.0	1.2	—	—	—	—	—	—	—
こう丸	0.83	—	—	—	—	—	—	—	—
脳	0.93	0.96	—	—	—	—	—	—	—
胸腺	1.7	6.0	—	—	—	—	—	—	—
脾臓	1.4	1.8	—	—	—	—	—	—	—
骨格筋	0.57	—	—	—	—	—	—	—	—
脂肪	0	—	—	—	—	—	—	—	—
血液	0	—	—	—	—	—	—	—	—

る⁽⁵⁶⁾。しかし、式(17)に示すようなセリンとセレン化水素からのセレノシステインの合成は認められなかった⁽⁵⁶⁾。

植物の *O*-アセチルセリンスルフヒドリラーゼ (EC 4.2.99.8) は硫化水素同様、セレン化水素にも作用してセレノシステインを合成する〔式 (19), (20)]⁽⁵⁹⁾. Ng と Anderson はセレン蓄積植物 3 種とセレン非蓄積植物 4 種から本酵素を精製し、反応 (20) におけるそれぞれの反応速度定数を比較したが、有意の差は見られなかった⁽⁵⁹⁾. Burnell と Whatley は細菌, *Paracoccus denitrificans* の本酵素も式 (20) の反応を触媒すると報告している⁽⁶⁰⁾.

2) セレノシステインの酵素的分解

ラット肝臓より精製したシスタチオニン- β -シ
ンターゼとシスタチオニン- γ -リアーゼを混合し
反応を行なわせると、前述のようにセレノホモジ
ステインとセリンからセレノシスタチオニンを経
由してセレノシステインが合成される⁽⁵⁶⁾。ラット
肝臓の粗酵素液を用いた場合にもセレノシステイン
は合成されるが、精製酵素を用いた場合に比べ
て生成量が極端に小さいことが見いだされた⁽⁵⁶⁾。
その原因を究明する過程で、セレノシステインを
特異的に分解する新酵素セレノシステインリアー
ゼを見いだした⁽⁶¹⁾。本酵素は、ジチオトレイト
ールなどの還元剤の存在下で L-セレノシステイン
から L-アラニンとセレン化水素を生成する〔式
(21)〕。

(X=S or Se)

本酵素は各種の動物臓器に広く分布している(表5)⁽⁶¹⁾。肝臓と脾臓には一般に高い活性が存在するが、脂肪組織や血液には活性は認められない。筆者らはブタの肝臓より本酵素を均一状態に精製し、酵素化学的諸性質

を明らかにした⁽⁶¹⁾。本酵素の分子量は約 85,000 であり、ピリドキサルリン酸を補酵素として含有する⁽⁶¹⁾。L-セレノシステインに特異的に作用し、L-システイン、L-セレノホモシステイン、L-セレノシスチン、L-セリン、S-メチル-L-システイン、Se-エチル-DL-セレノシステインなどには作用しない。本酵素は、セレンと硫黄を完全に識別してシステインなど含硫アミノ酸にはまったく作用しない点でも、またアミノ酸の α -脱離を伴わない β -脱離を触媒する点でもユニークである。

本酵素の生理的な役割については次の2つの可能性が考えられる。Hawkes ら⁽⁵²⁾が提案するように、セレノシステインがセレンタンパクに直接とり込まれるとすれば、本酵素は過剰のセレノシステインの分解除去に機能しているのであろう。一方、Sunde と Hoekstra⁽⁵¹⁾が提案するように、セレノシステインから生成したセレン化水素が前駆体タンパクのデヒドロアラニン残基にとり込まれるのであれば、この酵素は亜セレン酸塩由来のセレン化水素とは別個に、有機態のセレン化合物からのセレン化水素の生成に働いているのかもしれない。いずれにしても、グルタチオンペルオキシダーゼのセレノシステイン残基の合成機構の解明が強く望まれる。

3. セレンアミノ酸の医学への応用

^{75}Se で標識したセレノメチオニンは臓器のシンチレーションスキャンニングに用いられている⁽¹⁾. 特に、X線では不可能な脾臓の観察が、 ^{75}Se -セレ

ノメチオンを用いると可能であり、脾臓ガン、肺炎などの動的病態を追跡するためにこの方法は広く利用されている。そのほか、肝臓や甲状腺などの病変識別にもこの技術が有効であると報告されている⁽¹⁾。

4. セレンの抗ガン性

近年、セレンの抗ガン性がしだいに解明されている。食物中のセレン量とガンに関する疫学的調査に端を発し、動物実験や変異原性試験によってもセレンの抗ガン性を支持する証拠が提出されている。米国における低セレン土壌地域に結腸ガン、直腸ガン、乳ガン、胃ガンなどの発生率が高いことを指摘したのは Jansson であるが⁽⁶²⁾、その後他の各種のガンについてもガン発生率とその地域の土壌のセレン濃度の間には負の相関性があると報告されている。また、セレンの主な供給源である穀類や魚介類の摂取量が多いと、一般にガンの罹患率が低い事実も報告されている⁽⁶³⁾。セレンの制ガン作用の機構は充分解明されていないが、セレン化合物それ自体、あるいはグルタチオンペルオキシダーゼのようなセレン酵素の示す活性酸素⁽⁶⁴⁾の強力な消去作用が重要な役割を果たしている可能性が高い。そのほか、セレンの免疫応答促進作用の関連も指摘されている⁽⁶⁵⁾。

*

以上、セレンアミノ酸生化学の最近の進歩をできるだけ酵素化学を中心にして解説した。セレン酵素の作用を含め、セレンアミノ酸の生体内の反応や機能が分子レベルで研究されるようになったのは、ようやくここ数年のことである。セレン酵素、たとえばグルタチオンペルオキシダーゼの生合成、つまり活性域のセレンシステイン残基の酵素タンパクへのとり込みの機構は、上述のように2つの可能性が提案されているものの決着はついていない。これは、タンパク生合成の根本にも触れる問題を含んでおり、早急な解明が望まれる。その他、セレンのビタミンEとの相互関係や抗炎症、抗ガン性発現の機構、それとの関わりが示唆されている活性酸素の消去作用など、究明の待たれる

問題が多い。嫌気性細菌においてセレンが tRNA に特異的に導入される現象は T. Stadtman らによって発見され、そのとり込みの位置や機構あるいはタンパク合成における意義が研究されつつある⁽⁶⁶⁾。それと同時に、これらセレンアミノ酸をめぐる諸問題を研究するのに必須な光学活性セレンアミノ酸の大量合成法は前述したように原理的には開発されている⁽⁵⁰⁾ので、実際面が確立される必要がある。医学、栄養学、有機化学、酵素化学、分子生物学などにまたがるセレンアミノ酸の総合的な研究が切望される。

文 献

- 1) "Committee on Medical and Biologic Effects of Environmental Pollutants", National Research Council (編); 桜井治彦, 土屋健三郎 (訳): "環境汚染物質の生体への影響 4, セレン", 東京化学同人, 東京, 1977, p. 48.
- 2) A. Shrift: 'Selenium compounds in nature and medicine: Metabolism of selenium by plants and microorganisms', in "Organic Selenium Compounds: Their Chemistry and Biology", ed. by D. L. Klayman and W. H. H. Gunther, John Wiley, New York, 1973, p. 763.
- 3) E. J. Underwood, 日本化学会(訳編): "微量元素——栄養と毒性", 丸善, 東京, 1973, p. 323.
- 4) K. Schwarz & C. M. Foltz: *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3292 (1957).
- 5) J. N. Thompson & M. L. Scott: *J. Nutr.*, **67**, 335 (1969).
- 6) M. L. Scott: 'Selenium compounds in nature and medicine: Nutritional importance of selenium', in "Organic Selenium Compounds: Their Chemistry and Biology", ed. by D. L. Klayman & W. H. H. Günther, John Wiley, New York, 1973, p. 629.
- 7) Keshan Disease Research Group of the Chinese Academy of Medical Sciences: *Chinese Med. J.*, **92**, 471 (1979).
- 8) 益川 徹: 衛生化学, **26**, 145 (1980).
- 9) 岩田平太郎, 益川 徹: "中毒学における生化学的アプローチ", 井村伸正, 中尾 真, 鈴木継美 (編), 篠原出版, 東京, 1980, p. 24.
- 10) J. Stoklasa: *Biochem. Z.*, **130**, 604 (1922).
- 11) T. C. Broyer, D. C. Lee & C. J. Asher: *Plant Physiol.*, **41**, 1425 (1966).
- 12) I. J. Pintner & L. Provasoli: *Bull. Misaki Marine Biol. Inst., Kyoto Univ.*, **12**, 25 (1968).
- 13) A. Shrift & T. K. Virupaksha: *Biochim. Biophys. Acta*, **100**, 65 (1965).
- 14) J. L. Martin & M. L. Gerlach: *Anal. Biochem.*, **29**, 257 (1966).
- 15) J. L. Martin, A. Shrift & M. L. Gerlach: *Phytochemistry*, **10**, 945 (1971).
- 16) S. N. Nigam & W. B. McConnell: *Biochim. Biophys. Acta*, **192**, 185 (1965).
- 17) T. K. Virupaksha & A. Shrift: *Biochim. Biophys. Acta*, **107**, 69 (1965).

- 18) S. N. Nigam & W. B. McConnell : *Phytochemistry*, 11, 377 (1972).
- 19) T. K. Birupaksha, A. Shrift & H. Tarver : *Biochim. Biophys. Acta*, 130, 45 (1966).
- 20) C. G. Spare & A. I. Virtanen : *Acta Chem. Scand.*, 18, 280 (1964).
- 21) K. J. Jenkins & Hidioglou : *Can. J. Biochem.*, 45, 1027 (1967).
- 22) O. E. Olson, E. J. Novacek, E. I. Whitehead & I. S. Palmer : *Phytochemistry*, 9, 1181 (1970).
- 23) T. K. Virupaksha & A. Shrift : *Biochim. Biophys. Acta*, 74, 791 (1963).
- 24) R. Walter, D. H. Schledinger & I. L. Schwartz : *Anal. Biochem.*, 27, 231 (1969).
- 25) R. E. Huber & R. S. Criddle : *Biochim. Biophys. Acta*, 141, 587 (1967).
- 26) T. C. Stadtman : *Adv. Enzymol.*, 48, 1 (1979).
- 27) T. C. Stadtman : *Annu. Rev. Biochem.*, 49, 93 (1980).
- 28) 江崎信芳, 左右田健次 : “金属タンパク質の化学”, 大塚育之助(編), 講談社サイエンティフィック, 1982, 印刷中.
- 29) 斉木 隆 : 蛋白質 核酸 酵素, 26, 2084 (1981).
- 30) P. J. O'Brien & C. Little : *Can. J. Biochem.*, 47, 493 (1969).
- 31) L. Flohe, W. A. Gunzler & H. H. Schock : *FEBS Lett.*, 32, 132 (1973).
- 32) M. Yoshida, K. Iwami & K. Yasumoto : *Agric. Biol. Chem.*, 46, 41 (1982).
- 33) R. Ladenstein, O. Epp, K. Bartels, A. Jones, R. Huber & A. Wendel : *J. Mol. Biol.*, 134, 199 (1979).
- 34) J. W. Forstrom, J. J. Zakowski & A. L. Tappel : *Biochemistry*, 17, 2639 (1978).
- 35) C. Little & P. J. O'Brien : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 31, 145 (1968).
- 36) T. C. Stadtman : *Arch. Biochem. Biophys.*, 113, 9 (1966).
- 37) J. E. Cone, R. Martín del Río, J. N. Davis & T. C. Stadtman : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 73, 2659 (1976).
- 38) H. Tanaka & T. C. Stadtman : *J. Biol. Chem.*, 254, 447 (1979).
- 39) H. G. Enoch & R. L. Lester : *J. Biol. Chem.*, 250, 6693 (1975).
- 40) J. B. Jones & T. C. Stadtman : *J. Biol. Chem.*, 256, 656 (1981).
- 41) L. G. Ljungdahl & J. R. Andreessen : *Methods Enzymol.*, 53, 350 (1978).
- 42) T. Saiki, G. Shackleford & L. G. Ljungdahl : 'Composition of tungsten : selenium-containing formate dehydrogenase from *Clostridium thermoaceticum*', in "Selenium in Biology and Medicine", ed. by J. E. Spallholz, J. L. Martin and H. E. Ganther, AVI Publishing Co., Connecticut, 1981, p. 220.
- 43) G. L. Dilworth : 'Selenium-containing nicotinic acid hydroxylase from *Clostridium barkeri*', in "Selenium in Biology and Medicine", ed. by J. E. Spallholz, J. L. Martin and H. E. Ganther, AVI Publishing Co., Connecticut, 1981, p. 472.
- 44) R. Wagner & J. R. Andreessen : *Arch. Microbiol.*, 121, 255 (1979).
- 45) T. C. Stadtman : *Trends Biochem. Sci.*, 5, 203 (1980).
- 46) T. C. Stadtman : *Science*, 183, 915 (1974).
- 47) H. Tanaka, N. Esaki & K. Soda : *Biochemistry*, 16, 100 (1977).
- 48) N. Esaki, T. Suzuki, H. Tanaka, K. Soda & R. R. Rando : *FEBS Lett.*, 84, 309 (1977).
- 49) N. Esaki, S. Sawada, H. Tanaka & K. Soda : *Anal. Biochem.*, 119, 281 (1982).
- 50) N. Esaki, H. Tanaka, S. Uemura, T. Suzuki & K. Soda : *Biochemistry*, 18, 407 (1979).
- 51) R. A. Sunde & W. G. Hoekstra : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 93, 1181 (1980).
- 52) W. C. Hawkes, D. E. Lyons & A. L. Tappel : *Fed. Proc.*, 38, 820 (1979).
- 53) R. C. Greene : *Biochemistry*, 8, 2255 (1969).
- 54) F. Pan & H. Tarver : *Arch. Biochem. Biophys.*, 119, 429 (1967).
- 55) S. H. Mudd & G. L. Cantoni : *Nature*, 180, 1052 (1957).
- 56) N. Esaki, T. Nakamura, H. Tanaka, T. Suzuki, Y. Morino & K. Soda : *Biochemistry*, 20, 4492 (1981).
- 57) A. E. Braunstein, E. V. Goryachenkova, E. A. Tolosa, I. H. Willhardt & L. L. Yefremova : *Biochim. Biophys. Acta*, 242, 247 (1971).
- 58) H. E. Ganther : *Biochemistry*, 10, 4089 (1971).
- 59) B. H. Ng & J. W. Anderson : *Phytochemistry*, 17, 2069 (1978).
- 60) J. N. Burnell & F. R. Whatley : *Biochim. Biophys. Acta*, 481, 246 (1977).
- 61) N. Esaki, T. Nakamura, H. Tanaka & K. Soda : *J. Biol. Chem.*, 257, 4386 (1982).
- 62) B. Jansson, G. B. Seibert & J. F. Speer : *Cancer*, 36, 2373 (1975).
- 63) G. N. Schrauzer, D. A. White & C. J. Schneider : *Bioinorg. Chem.*, 7, 23 (1977).
- 64) 浅田浩二 : 蛋白質 核酸 酵素, 23, 200 (1978).
- 65) 田中英彦 : “金属タンパク質の化学”, 大塚育之助(編), 講談社サイエンティフィック, 1982, 印刷中.
- 66) W. M. Ching & T. C. Stadtman : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 79, 374 (1982).

お知らせ

第10回(昭和57年度)研究奨励金および第18回 国際会議出席費補助金候補者の募集

(財)農芸化学研究奨励会では、農芸化学諸分野における意欲的な研究に対する“研究奨励金”, および海外で開かれる農芸化学諸分野の国際会議出席希望者に対する“国際会議出席費補助金”給付のための候補者を募集しております。締切は10月29日(金)です。詳細につきましては下記にお問い合わせください。

〒 113 東京都文京区弥生 2-4-16
学会センタービル内
財団法人 農芸化学研究奨励会
☎ 03 (811) 8789