

セレン欠乏による尿中ケトン体排泄量の増加

吉田 宗弘¹⁾・金 天浩²⁾

(¹⁾関西医科大学公衆衛生学教室*, (²⁾韓国・江原大学校畜産大学獣医学科**)

Increase of Urinary Ketone Body Excretion by Selenium Deficiency in Rats

Munehiro YOSHIDA¹⁾ and Cheon Ho KIM²⁾

¹⁾*Department of Public Health, Kansai Medical University*

²⁾*Department of Veterinary Medicine, Kangwon National University*

The effect of selenium (Se) deficiency on urinary ketone body excretion in starved rats was examined. Rats were fed a basal Se-deficient diet (Se content: 0.011 ppm) or a Se-adequate diet (the basal diet supplemented with 0.1 ppm Se as sodium selenite) for 22 weeks. Se deficient status in rats fed the basal diet was verified by the markedly lowered Se content and glutathione peroxidase activity in their blood and livers. At the end of feeding period, the rats were starved for 72 hr and urinary excretion of ketone bodies, urea and creatinine were examined. The urinary excretion of ketone bodies was markedly higher in the Se-deficient rats than in the Se-adequate rats 24 hr after the start of starvation, while the excretion of urea and creatinine was similar in the Se-deficient and Se-adequate rats. Selenium status did not effect on the serum urea and creatinine contents as well as urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase activity; renal function was not impaired by Se deficiency. These results indicate that Se deficiency causes an increase of urinary ketone body excretion in starved rats and that the increase is ketone-specific with no changes in major urinary component.

必須微量元素であるセレンが、生体内において過酸化物を処理するグルタチオンペルオキシダーゼ (GSHPx) の酵素分子中に、セレノシステイン残基の形で存在していることはよく知られている。従来は、セレンの生理作用の大半が、この酵素の作用と関連づけることによって理解できると考えられてきた。しかし近年になって、セレンには GSHPx とは直接には関連しない作用のあることが認識され始めている。

1985年に Olsson は、セレン欠乏絶食ラットにおいて、尿中ケトン体 (アセト酢酸と3-ヒドロキシ

*所在地：守口市文園町1 (〒570)

**所在地：韓国，江原道春川市孝子2洞192-1 (〒200-701)

酪酸)の排泄量が、対照に比較して著しく増加していることを見出した¹⁾。その後、彼はセレン欠乏絶食ラットにおいては、ケトン体だけではなく、尿量、および尿素やクレアチニンのような尿中主要成分の排泄量も増加していることを観察し、尿中ケトン体排泄の増加はセレン欠乏による、より大きな代謝障害(たとえば腎機能障害)の side effect にすぎないと主張した²⁾。このような Olsson の報告は、従来のセレン栄養の枠組みの中では理解できない興味深いものであったにもかかわらず、他の研究者による追試・検討はほとんど行われていなかった。

本報告は、この Olsson の報告を再検討する目的で、ラットをセレン欠乏飼料、またはセレン充足飼料で飼育し、飼育開始22週目に72時間の絶食を行なって、絶食期間中の尿中ケトン体、クレアチニン、尿素の排泄量を比較した結果について述べるものである。

実験方法

離乳直後のウイスター系雄ラットを2群に分け、1群にはトルラ酵母をタンパク質源としたセレン欠乏基本飼料(セレン含量:0.011ppm)、もう1群には基本飼料に0.1ppmのセレンを亜セレン酸ナトリウムとして添加したセレン充足飼料を与えて自由摂取法にて飼育した。

飼育22週目に72時間の絶食を行ない、絶食期間中に採尿してケトン体、尿素、クレアチニンを測定した。同時に絶食させていないラットを処理して血液と肝臓を採取し、セレン含量と GSHPx 活性を測定した。また、血清中の尿素およびクレアチニン濃度を測定した。

ケトン体は3-ヒドロキシ酪酸デヒドロゲナーゼを用いる酵素法で測定した。

結果と考察

セレン欠乏飼料を投与したラットの飼育22週目における血液および肝臓中のセレン含量と GSHPx 活性値は、セレン充足飼料を投与したラットの4~17%の範囲にあった。このことより、セレン欠乏飼料で飼育したラットがセレン欠乏の状態にあることが確認された。

Table 1 に、飼育22週目に実施した絶食の期間中のケトン体、Table 2 に尿素とクレアチニンの尿中排泄量の変化をまとめた。セレン充足群に比較してセレン欠乏群のケトン体排泄量は、数値にばらつきはあるものの、絶食開始24時間後から明らかに増加していた。この結果は、Olsson の報告に一致する

Table 1. Urinary ketone body excretion in rats

Hours after starvation	Acetoacetate		3-Hydroxybutyrate	
	+Se	-Se	+Se	-Se
0	1.4±0.8	1.2±0.5	0.8±0.2	0.9±0.4
0-24	0.9±0.5	0.5±0.2	2.5±0.5	3.8±0.2
24-48	2.2±0.7	9.6±1.4***	2.2±0.3	25.1±8.4***
48-72	4.9±1.8	14.6±2.5***	1.9±0.8	50.0±21.1***

Values (means±SEM (n=5)) are expressed as μ mol/24 hr.

***, $p < 0.001$

Table 2. Urinary excretion of urea and creatinine

Hours after starvation	Urea (mmol/24 hr)		Creatinine (μ mol/24 hr)	
	+Se	-Se	+Se	-Se
0	4.1 $\pm$ 0.4 ^c	3.7 $\pm$ 0.2 ^b	162 $\pm$ 9 ^b	157 $\pm$ 5 ^b
0-24	2.7 $\pm$ 0.3 ^b	2.0 $\pm$ 0.3 ^a	166 $\pm$ 18 ^b	153 $\pm$ 11 ^b
24-48	1.9 $\pm$ 0.2 ^{ab}	2.1 $\pm$ 0.2 ^a	173 $\pm$ 17 ^b	160 $\pm$ 7 ^b
48-72	1.0 $\pm$ 0.1 ^a	1.2 $\pm$ 0.1 ^a	134 $\pm$ 8 ^a	126 $\pm$ 8 ^b

Values are means $\pm$ SEM (n=5). Means in the same column not sharing a common superscript differ significantly ($p < 0.05$). The difference between "+Se" and "-Se" was not significant ($p > 0.05$) for all items.

Table 3. Serum urea and creatinine content and urinary NAG activity

Items	+Se	-Se
Serum urea (μ mol/ml)	1.7 $\pm$ 0.1	1.9 $\pm$ 0.1
Serum creatinine (nmol/ml)	83 $\pm$ 3	85 $\pm$ 4
Urinary NAG (munit/24 hr)	379 $\pm$ 22	371 $\pm$ 41

Values are means $\pm$ SEM (n=5). The difference between "+Se" and "-Se" was not significant ($p > 0.05$) for all items.

ものであり、セレン欠乏絶食ラットにおいて、尿中ケトン体排泄量が増加していることを明らかに示している。しかし、同時に測定した尿量（データ略）、および尿素とクレアチニンの尿中排泄量には、Olsson の報告とは異なり、セレン欠乏の影響をまったく認めることができなかった。このことは、セレン欠乏絶食ラットにおける尿中ケトン体排泄量の増加が、他の尿中成分の変化を伴わない、ケトン体に特異的な現象であることを意味している。

Table 3 には、血清中の尿素とクレアチニン濃度、および尿中の *N*-アセチル- β -グルコサミニダーゼ (NAG) 活性を示した。両群間に差を認めることはできなかった。これらは腎機能障害の指標として一般に用いられており、この測定結果は、少なくとも本実験条件下においては、セレン欠乏による腎機能障害の発生を否定するものといえる。また、肝機能の指標となる血清中のトランスアミナーゼ活性や、セレン欠乏による筋肉障害の発生の際に上昇するといわれているクレアチンキナーゼの活性にも両群間に差を認めなかった。

以上の結果は、セレン欠乏絶食ラットにおいては、確かに尿中ケトン体排泄量が増加していることを表すとともに、それが腎機能障害の side effect ではなく、セレン欠乏の primary effect であることを示唆するものといえる。

腎機能障害を否定した場合に、セレン欠乏による尿中ケトン体排泄量増加の機構として考えられるのは、各組織でのケトン体利用系の抑制と、肝におけるケトン体合成の亢進である。すでに、ケトン体利用系はセレン欠乏状態でも変化しないことが確認されているので³⁾、消去法によれば、ケトン体合成亢進説が残ることになる。

尿中ケトン体濃度と同時に血漿中のケトン体濃度を測定したところ、絶食開始48時間後においては両群間に有意な差を認めることができなかった。絶食開始72時間後において、セレン欠乏群の3-ハイドロキシ酪酸濃度が充足群に比較して有意に上昇していたが、尿中排泄量の増加を説明するほどの上昇ではなかった。血漿ケトン体濃度と尿中ケトン体排泄量との間には直線的関係の成立することが知られているが、本実験においては、両者の変化は時間的、量的に対応していなかった。したがって、セレン欠乏による尿中ケトン体排泄量の増加をケトン体合成の亢進だけで説明することには、現状では慎重にならざるを得ない。

最近、甲状腺ホルモンの T_4 から T_3 を生成する酵素が、セレン酵素であることが判明した⁴⁾。このことは、セレン栄養学に新たな展開が始まったことを意味している。甲状腺ホルモンがエネルギー代謝にかかわっていることを考慮すると、セレンとケトン体の関係を検討する場合にも、甲状腺ホルモンを介在させる必要があるのかもしれない。

文 献

1. OLSSON, U. (1985) *Metabolism* 34 : 993
2. OLSSON, U. (1989) Selenium-deficiency and metabolism of ketone bodies. in *Selenium in Biology and Medicine*, ed. by Wendel, A., Springer-Verlag, Heidelberg pp. 101-108
3. OLSSON, U. (1990) *Int. J. Vit. Nutr. Res.* 60 : 89
4. BERRY, M. J., L. BANU and R. P. LARSEN (1991) *Nature* 349 : 438