

様式6-A) A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

Mirasari Putri 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Effects of sodium selenite supplementation on pre β -high-density lipoprotein formation-related proteins in human primary hepatocytes
(ヒト初代培養肝細胞における亜セレン酸補充のpre β -HDL形成関連タンパク質への影響)
International Journal of Food and Nutritional Sciences (IJFANS) Vol. 3 (6):
16-22 (2014): e-ISSN: 2320-7876.

論文の要旨及び判定理由

低濃度の血清中高比重リポタンパク質（HDL）は心血管疾患の主要なリスク要因であり、いくつかの疫学研究では、血清 HDL 濃度と心血管疾患の死亡率との間に有意な負の相関関係が報告されている。一方、血清 HDL 濃度と必須微量元素セレン濃度との間には正の相関関係が示されており、セレン補充は血清 HDL 濃度を増加させることにより、心血管疾患の予防効果があると考えられる。

本研究では、pre β -HDL(新生 HDL)形成におけるセレン補充の効果を、ヒト初代肝細胞（Hc）を用いて明らかにすることを目的とした。健常人がセレンをサプリメントとして摂取することを想定し、健常人の肝臓におけるセレンの効果を *in vitro* で検討するため、非癌細胞を用い生理学的条件下で実験を行った。

亜セレン酸ナトリウム 0-10 μ M 添加下において Hc 細胞を培養したところ、培養開始後 72 時間での 50%抑制濃度（IC₅₀）は 5 μ M であり、セレン酵素であるグルタチオンペルオキシダーゼ-1 (GPx-1)活性は IC₅₀ よりはるかに低い 50 nM で飽和した。次に、亜セレン酸ナトリウム 0, 25, 50, 100, 200 nM 添加下で pre β -HDL 形成に関連するタンパク質および遺伝子の発現をウエスタンブロットおよび real-time PCR によって測定した。亜セレン酸ナトリウム濃度 50 nM において GPx-1 と apolipoprotein A-I (apoA-I)のタンパク質、mRNA 発現ともに有意な増加が認められたが、それ以上の濃度では効果の減弱が見られた。一方、他の pre β -HDL 形成関連タンパク質である apolipoprotein A-II (apoA-II)や ATP binding cassette transporter-1 (ABCA-1)の発現に対しては、亜セレン酸ナトリウムによる有意な影響は見られなかった。

これらの結果から、GPx-1 活性を飽和させる程度の亜セレン酸ナトリウム補充は Hc 細胞における pre β -HDL 形成に関与し、それ以上では効果が減弱することが示された。よって、健常人における CVD 予防への治療的利用には、適正濃度のセレン補充が必須であると考えられる。本研究の成果は、予防医学的に重要な知見と認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

(平成27年 01月23日)

審査委員

主査 群馬大学教授 (医学系研究科)
臨床検査医学分野担任 村上 正巳 印

副査 群馬大学教授 (医学系研究科)
応用生理学分野担任 鯉淵 典之 印

副査 群馬大学教授 (医学系研究科)
臨床薬理学分野担任 山本 康次郎 印

参考論文

1. **Mirasari Putri**, Mas Rizky A. A Syamsunarno, Tatsuya Iso, Aiko Yamaguchi, Hirofumi Hanaoka, Hiroaki Sunaga, Norimichi Koitabashi, Hiroki Matsui, Chiho Yamazaki, Satomi Kameo, Yoshito Tsushima, Tomoyuki Yokoyama, Hiroshi Koyama, Nada A. Abumrad, Masahiko Kurabayashi. CD36 is indispensable for thermogenesis under conditions of fasting and cold stress. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2015, in press.
2. Mas Rizky A. A. Syamsunarno, Tatsuya Iso, Aiko Yamaguchi, Hirofumi Hanaoka, **Mirasari Putri**, Masaru Obokata, Hiroaki Sunaga, Norimichi Koitabashi, Hiroki Matsui, Kazuhisa Maeda, Keigo Endo, Yoshito Tsushima, Tomoyuki Yokoyama, Masahiko Kurabayashi. Fatty Acid Binding Protein 4 and 5 Play a Crucial Role in Thermogenesis under the Conditions of Fasting and Cold Stress. Plos One Vol. 9 (3). March 2014: e90825.

（様式6, 2頁目）

最終試験の結果の要旨

GPx活性の発現におけるセレンの役割についておよびセレンの毒性とサプリメントを行う上での注意点について試問し満足すべき解答を得た。

（平成27年01月23日）

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科）

公衆衛生 学分野担任

小山 洋

印

群馬大学教授（医学系研究科）

臓器病態内科 学分野担任

倉林正彦

印

試験科目

主専攻分野

公衆衛生学

A

副専攻分野

臓器病態内科学

A