

(様式4)

学位論文の内容の要旨

ミラサリ プトリ 印

(学位論文のタイトル)

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)

(学位論文の要旨)

A low serum concentration of high-density lipoprotein (HDL) is a major risk factor for cardiovascular diseases (CVD). In several epidemiologic studies, a positive correlation between HDL concentration and selenium, an essential trace element, has been observed. Thus, selenium supplementation may increase HDL concentration and may be beneficial for preventing CVD. The aim of present study was to analyze the effects of selenium supplementation on the expression of pre β -HDL (nascent HDL) formation in human primary hepatocytes (Hc cells). We assumed healthy human taking selenium supplementation, and conducted experiments using non-malignant cells under a basal state condition (without stimulation) to evaluate the effects of selenium in human liver in healthy conditions in *in vitro* system. The Hc cells were cultured in a medium supplemented with 0-10 μ M of sodium selenite. After 72-hour of incubation with sodium selenite, the 50% inhibitory concentration (IC_{50}) was at 5 μ M, and the activity of Glutathione peroxidase-1 (GPx-1) reached saturation at 50 nM. Next, the effects of sodium selenite supplementation (0, 25, 50, 100, 200 nM) on several target proteins and genes related to pre β -HDL formation were measured by western blot analysis and real-time PCR, respectively. Protein expressions of GPx-1 and apolipoprotein A-I (apoA-I) were upregulated when treated with 50 nM of sodium selenite. These results were confirmed by increased mRNA expressions of these two genes. However, treatments with higher levels of sodium selenite (100 and 200 nM) reduced the effect. In contrast, the expression levels of other pre β -HDL formation-related proteins and mRNA, apolipoprotein A-II (apoA-II) and ATP-binding cassette transporter-1 (ABCA-1), were not significantly affected at any concentrations of sodium selenite we tested.

These results suggest that sodium selenite supplementation might play a role in pre β -HDL formation in Hc cells under basal state at low doses but not at high doses. Thus, an appropriate dose of selenium supplementation is essential for achieving the therapeutic potential of selenium supplementation for preventing CVD events in healthy individuals.

(様式4)

学位論文の内容の要旨

ミラサリ プトリ 印

(学位論文のタイトル)

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)

(学位論文の要旨)

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る。いくつかの疫学研究では、HDL 濃度と必須微量元素セレン濃度との間に正の相関関係が報告されている。よって、セレン補充は血中 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 (IC_{50}) は 5 μ M であり、グルタチオンペルオキシダーゼ-1 (GPx-1) 活性は 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が減少した。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) の発現は亜セレン酸ナトリウムによる有意な増加は見られなかった。

これらの結果から、低濃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 形成に関与していることが示された。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。