

## セレン含有抗酸化物質セレノネインの生理活性 山下倫明

### 1. 元素とは

地球には約 100 種類の元素が存在している。生物は水分(約 80%)、タンパク質(約 20%)、脂質、糖質などから構成されていることから、生体には、水素 (60%)、酸素 (26%)、炭素 (11%)、窒素 (2%) などが主要な元素である。

必須元素は、生物が摂取して、生命維持に必要な元素をいう。12 種類の主要元素と 15 種類の微量元素が知られている。

#### 主要元素と微量元素

主要元素	微量元素
水素 H	ホウ素 B
炭素 C	フッ素 F
窒素 N	アルミニウム Al
酸素 O	ケイ素 Si
ナトリウム Na	バナジウム V
マグネシウム Mg	クロム Cr
リン P	マンガン Mn
硫黄 S	コバルト Co
塩素 Cl	ニッケル Ni
カリウム K	銅 Cu
カルシウム Ca	亜鉛 Zn
鉄 Fe	ヒ素 As
	セレン Se
	モリブデン Mo
	ヨウ素 I

栄養学では、食品の成分として消費される物質を栄養素という。3つの役割がある。

- エネルギーを供給するもの
- 成長、発達および生命の維持に必要なもの
- 不足すると欠乏症の原因となるもの

糖質、脂質、タンパク質、ビタミンおよびミネラル(無機質)を五大栄養素と呼ぶ。生体にとって欠かせない元素のうち、生体に一般的に含まれる元素(水素、酸素、炭素、窒素)以外のものが、ミネラルと定義される。わが国では、厚生労働省が、ミネラル12種類(亜鉛、カリウム、カルシウム、クロム、セレン、鉄、銅、ナトリウム、マグネシウム、マンガン、ヨウ素、リン)を定義している。(日本人の食事摂取基準、厚生労働省、2010年、<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/s0529-4.html>)。

栄養素	
タンパク質	
脂質	脂質 飽和脂肪酸 n-6系脂肪酸 n-3系脂肪酸 コレステロール
炭水化物	炭水化物 食物繊維
ビタミン	脂溶性 ビタミンA ビタミンD ビタミンE ビタミンK 水溶性 ビタミンB <sub>1</sub> ビタミンB <sub>2</sub> ナイアシン ビタミンB <sub>6</sub> ビタミンB <sub>12</sub> 葉酸 パントテン酸 ビオチン ビタミンC
ミネラル	多量 ナトリウム カリウム カルシウム マグネシウム リン 微量 鉄 亜鉛 銅 マンガン ヨウ素 セレン クロム モリブデン

## 2. セレンとは

セレンウム (selenium) と呼ばれることもある。原子番号 34 の元素。元素記号はSe。酸素族元素の一つ。微量レベルであれば人体にとって必須元素であり、生体内では、酵素やタンパク質の一部を構成し、抗酸化反応において重要な役割を担っている<sup>1-3)</sup>。セレンは藻類、魚介類、肉類、卵黄に豊富に含まれており、日本人が多く摂取するさまざまな魚種の魚肉にも豊富に含まれている<sup>4)</sup>。

とくに、マグロ類の血合筋や鯨肉はセレンを最も高濃度に含む<sup>5,6)</sup>。クロマグロにおける各臓器のセレン含量として血液 (15.2 mg/kg)、腎臓 (8.3 mg/kg)、脾臓 (7.6 mg/kg)、表層血合筋 (6.1 mg/kg)、真層血合筋 (5.9 mg/kg)、心臓表層血合筋 (4.4 mg/kg)、表層血合筋 (4.1 mg/kg)、鰓 (2.6 mg/kg)、脳 (1.4 mg/kg)、普通筋 (0.57 mg/kg) が調べられた<sup>4)</sup>。臓器によっては 4 mg/kg を超えるセレンが含まれている。これらがセレンの供給源として利用可能である。

## 3. セレンの栄養学

食品中のセレンの多くは、タンパク質の構成アミノ酸であるセレノシステイン残基として存在することから、その消化・吸収はタンパク質の吸収と同時に進行されると考えられており、消化管からの吸収率は 50% 以上であると推定されている<sup>1)</sup>。ヒトの体内には体重 1 kg 当たり約 250  $\mu\text{g}$  のセレンが存在し、尿中への排泄によって体内での恒常性が保たれている<sup>1)</sup>。

酵素・タンパク質のセレノシステイン残基は、セレントンパク質の活性中心のセレノール基に位置している。活性酸素やヒドロペルオキシドの分解除去を担うグルタチオンペルオキシターゼおよびチオレドキシシンレダクターゼ、甲状腺ホルモンの生成に関与する 5' - ヨードチロニン脱ヨード酵素、血漿中に分布するセレノプロテイン P 等、いずれのセレントンパク質も生体抗酸化作用に対して重要な役割を担っている<sup>1)</sup>。

セレンが不足すると、過酸化による細胞障害が生じることが知られている。セレンの欠乏症の一つである心筋症 (克山病) は、低セレン地域である中国東北部に見られるが、亜セレン酸塩の投与で発症が予防される<sup>1)</sup>。また、低セレン地域である中国北部やシベリアの一部の思春期の子供に認められるカシン・ベック症 (地方病性変形性骨軟骨関節症) も、セレン欠乏が原因となっている<sup>1)</sup>。心臓疾患の罹患率と血液中のセレン濃度を比較した疫学調査から低セレン状態が冠動脈疾患、すなわち狭心症や心筋梗塞と相関するとの報告もある。フィンランド東部はセレン欠乏による心臓血管系疾患の死亡率が高いことが報告されているが、血清中のセレン濃度が 45  $\mu\text{g/L}$  以下の群で心臓疾患の発症率が高いことが知られている。さらに、筋肉痛、皮膚の乾燥、肝壊死等がセレン欠乏によって生じることが知られている。セレン欠乏は、肺がん、大腸がん、前立腺がん、直腸がん、乳がん、白血病等の発がんのリスクを高めることが報告されている。また、セレンはがん細胞のシグナル伝達系に作用して細胞増殖を抑え、細胞死 (アポトーシス) を誘導する効果も報告されている。そして、1 日に 100~200  $\mu\text{g}$  のセレンは発ガン物質による DNA の変異や酸化障害を抑制し、がんの進展を抑える効果があること、ただし、上限は 400  $\mu\text{g}$  であってそれ以上の過剰摂取は有害である可能性が指摘されている。このようにセレンは発がん抑制やがんの治療や再発予防に有効であると考えられている<sup>1)</sup>。

一方で、セレンの過剰摂取は毒性が強く、爪の変形や脱毛、胃腸障害、神経障害、心筋梗塞、急性の呼吸困難、腎不全等を引き起こすことが知られている。セレンの食事摂取基準は、推定平均必要量が 25 (20  $\mu\text{g}$ )、推奨量が 30 (25)  $\mu\text{g}$ 、上限量が 450 (350)  $\mu\text{g}$  に設定されている (数値は成人男性、かっこ内は成人女性) (厚生労働省、平成 16 年 11 月 2

2日)。ただし、30～49歳の男性の推定平均必要量が30 µg、推奨量は35 µgである。また、わが国では、セレン上限量を脱毛と爪の脆弱化と脱落を指標として、中国の湖北省恩施地域の調査より得られた800 µg Se/日とし、セレン上限量は100～450 µg Se/日に設定されている。

近年、セレン欠乏に関わる疾病の予防や治療に無機態セレンおよびセレノメチオニンを有効成分とする有機態セレンを含有するサプリメント剤が利用されている<sup>1)</sup>。また、無機セレンを含む培地中で酵母を培養することによって、セレノメチオニンを高濃度に含むセレン含有酵母が有機セレン含有化合物の供給源として利用されている。食品、化粧品および飼料のセレン含量を高めるため、セレン含有酵母が利用されている。

#### 4. セレンの健康機能性

超高齢化社会において、健康寿命の延伸し、生活習慣病リスクを軽減するとともに、高品質で美味しい食品の開発に期待が高まっている。魚食には発がんの予防効果があること、セレン欠乏は、肺がん、前立腺がん、大腸がん、虚血性心臓疾患、糖尿病などの発症のリスクを高めること、セレンの摂取ががんのリスクを低下させることが知られている<sup>7,8)</sup>。これらの研究から、水産物を素材として抗酸化能を高めた食品の品質を設計することができる。

#### 5. メチル水銀の蓄積、毒性と無機化

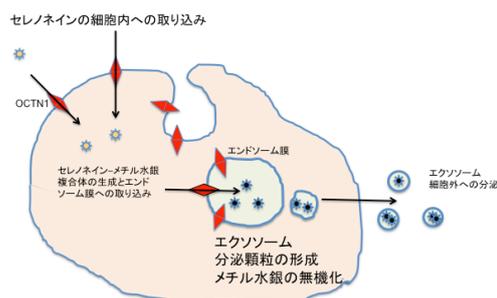
メチル水銀は脳や目など中枢神経系に毒性を示す。水俣病の原因物質であり、水俣、新潟、イラクなどの水銀中毒の事例から知られている<sup>9)</sup>。水俣病は、アセトアルデヒドを製造する工場排水として有機水銀が湾内に排出され、それが魚類に取り込まれ、汚染された魚を食べた住民に患者が発生した<sup>9-11)</sup>。妊婦のメチル水銀曝露によって、メチル水銀は胎児の脳に作用し、胎児性の水俣病を引き起こした。イラクでは、かびの発生を防止するため、メチル水銀で処理した種まき用小麦が間違っただけで食用に利用され中毒が発生した。現在では、水俣病の原因となった海域は水銀汚染から回復している。

一方、このような公害や事故による中毒事例ではなく、マグロ類やカジキ類、キンメダイなどの肉食性の魚類や歯クジラ類の筋肉にも微量ながらメチル水銀が含まれる。海洋生態系の中での食物連鎖の過程でメチル水銀が、筋肉や肝臓に蓄積される。魚介類のメチル水銀は、年齢が高い大型の個体で水銀レベルが比較的高い<sup>12)</sup>。

鯨類の肝臓には、数百 ppm もの高濃度の無機水銀が検出されるが、このような水銀は、水銀とセレンのモル比が1の無毒で安定なセレン化水銀の金属粒子である<sup>13)</sup>。一般に、魚肉に含まれる水銀のほとんどがメチル水銀であるが、クロカジキ肉の場合は例外的にセレン化水銀を含み、メチル水銀よりも無機水銀の比率が高い。このことから、哺乳類から魚類までメチル水銀にセレンが結合して、無毒な無機態に変換する反応経路を有している。

#### 6. セレンによるメチル水銀の解毒機構

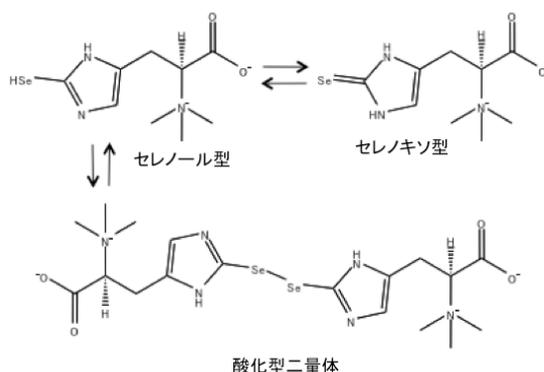
セレンのメチル水銀毒性軽減効果は、1972年にGantherらによって報告された<sup>14)</sup>。缶詰のビンナガ肉に20 ppmのメチル水銀を添加してウズラに投与したところ、ほとんどの個体が生残した。また、Ralstonら(2008)は、ラットに対してメチル水銀とともに亜セレン酸を投与し、セレン対水銀のモル比が0.2以上の飼料において、メチル水銀による神経への毒性が消失することを明らかにした<sup>15)</sup>。このように、セレンがメチル水銀の解毒に関与することは古くから知られているが、その作用機序は不明であり、未解明の課題であった。最近、魚類から単離され



たセレン化合物セレノネインには、強力な抗酸化能とメチル水銀の解毒作用があることが明らかにされた<sup>16, 17)</sup>。

## 7. セレノネインの発見

魚肉由来の主要なセレン化合物としてセレノネイン (2-selenyl- $N_\alpha, N_\alpha, N_\alpha$ -trimethyl-L-histidine) が発見された。無毒で強力な抗酸化能を有するセレノネインがマグロ類の血筋や血液に高レベルに含まれることが見いだされた。ラジカル消去活性 ( $RS_{50}$  値) は  $1.9 \mu\text{M}$  と、水溶性ビタミンE 誘導体 Trolox® ( $RS_{50}=880$ ) およびエルゴチオネイン ( $RS_{50}=1700$ ) と比べて著しく高かった<sup>12)</sup>。また、セレノネインを培養細胞、赤血球およびブリ活魚に投与すると organic cations/carnitine transporter 1 (OCTN1) を介して細胞内に取り込まれ、活性酸素種の生成を抑制することで、ヘムのメト化を抑制し、生体抗酸化作用を示した<sup>19)</sup>。

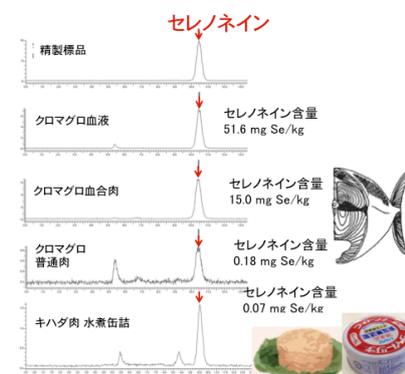


## 8. セレノネインの分析法と組織別含量

魚類組織の水抽出物を試料として、ゲル濾過カラムを用いた誘導結合プラズマ質量分析計 (ICP-MS) によって  $^{82}\text{Se}$  を検出した<sup>18)</sup>。この測定法によって、セレノネインは、他のセレン含有化合物とは異なる保持時間約 10 分に検出された<sup>18)</sup>。

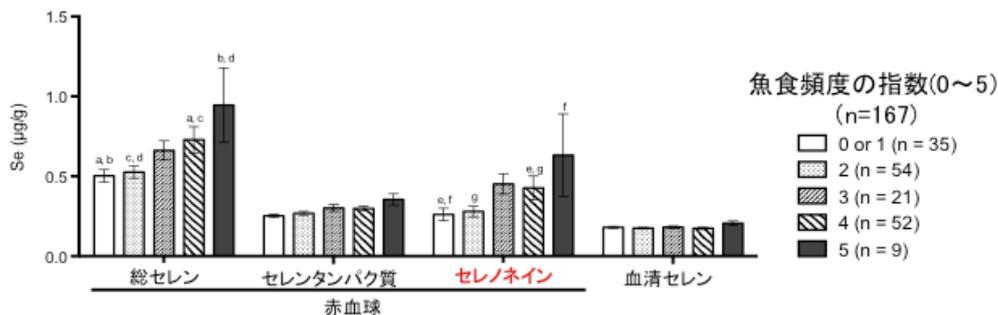
魚類および哺乳類でのセレノネインの蓄積と分布を調べた結果、セレノネインは赤血球に多く含まれ、血漿には含まれなかった。クロマグロの赤血球中には  $430 \text{ nmol/g}$  と高レベルに含まれていた<sup>18)</sup>。マグロ類、サバ類などの赤身魚の組織に多く含まれており、ニワトリ心臓、ブタ腎臓などの家畜内臓にも痕跡程度に検出された<sup>18)</sup>。魚類普通筋においてはマグロ類、カジキ類に多く、メカジキ  $2.8 \text{ nmol/g}$ 、メバチ  $2.6 \text{ nmol/g}$ 、クロマグロ  $2.4 \text{ nmol/g}$ 、ビンナガ  $1.7 \text{ nmol/g}$  およびキハダ  $1.6 \text{ nmol/g}$  であった<sup>20)</sup>。

セレノネインの分析評価法の確立



## 9. 魚食によるセレノネインの蓄積

鹿児島県離島での健康調査によって、ヒトの血液でも、セレノネインが赤血球に検出され、魚食の頻度の高い場合にセレノネイン含量が高かったことから、魚介類中心の食事によって、セレノネインが OCTN1 の発現量の多い赤血球に蓄積すると考えられた<sup>21, 22)</sup>。



## 10. 水産加工残滓からのセレンの抽出利用

マグロ類、カツオ、ブリ類、マダラ類、サバ類などの内臓に高濃度にセレンが含まれていることから、水産物加工の工場で廃棄される加工残滓を回収して、セレンを抽出するための研究が東北復興のプロジェクト研究で進められている<sup>23)</sup>。セレン濃縮物を製造し、濃縮物を生活習慣病予防効果のある食品素材として、利用する技術開発を実施中である。今後取り組むべき課題として、加工残滓から抽出したセレン濃縮物の機能性や安全性をバイオアッセイによって評価して、この濃縮物の生理活性や安全性、栄養機能食品としての利用用途を明らかにする必要がある。



## 文献

- 1) 姫野誠一郎. セレン, 「ミネラル/微量元素の栄養学, 鈴木継美・和田攻編」, 第一出版, p. 423-445, 1994年
- 2) Combs GF. Selenium in global food systems. Br. J. Nutri. 85(5), 517-547 (2001).
- 3) Combs GF. The Role of Selenium in Nutrition, Academic Press, p.1-532, 1986.
- 4) 鈴木泰夫編, 食品の微量元素含量表, 第一出版, p.1-169 (1993).
- 5) 有馬郷司・長倉克男, 歯クジラ類の水銀およびセレン含量, 日水誌 45, 623-626 (1979).
- 6) 山下由美子, 魚肉中の微量必須元素に関する食品化学的研究, 平成5年度水産物利用加工試験研究成績・計画概要集, 水産庁中央水産研究所, p. 10711.
- 7) Fernandez E, Chatenoud L, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S. Fish consumption and cancer risk. Am. J. Clin. Nutr. 70.85-90 (1999).
- 8) Mozaffarian D. Fish, mercury, selenium and cardiovascular risk: current evidence and unanswered questions. Int. J. Environ. Res. Public Health. 6. 1894-1916 (2009).
- 9) 食品安全委員会: 魚介類等に含まれるメチル水銀について. (2004) <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-hyouka-methylmercury.pdf>
- 10) 村田勝敬, 吉田 稔, 坂本峰至, 岩井美幸, 柳沼 梢, 龍田 希, 岩田豊人, 苅田香苗, 仲井邦彦. メチル水銀毒性に関する疫学的研究の動向. 日衛誌, 66. 682 -695 (2011).

- 11) 原田正純, 田尻雅美: 小児性・胎児性水俣病に関する臨床疫学的研究 ——メチル水銀汚染が胎児および幼児に及ぼす影響に関する考察. *社会関係研究*, 14, 1-64 (2009).
- 12) Yamashita Y, Omura Y, Okazaki E. Total mercury and methylmercury levels in commercially important fishes in Japan. *Fish. Sci.*, 71, 1029-1035 (2005).
- 13) 板野一臣. 海産魚介類等に含まれる水銀とそのリスク評価. *生活衛生*, 51, 57-65 (2007).
- 14) Ganther HE, Goudie C, Sunde M, Kopeckey M, Wagner S, Hoekstra W. Selenium: relation to decreased toxicity of methylmercury added to diets containing tuna. *Science* 175, 1122-1124 (1972).
- 15) Ralston NVC, Ralston CR, Blackwell JL, Raymond LJ. Dietary and tissue selenium in relation to methylmercury toxicity. *Neurotoxicology* 29, 802-811 (2008).
- 16) Yamashita M, Yamashita Y, Suzuki T, Kani Y, Mizusawa N, Imamura S, Takemoto K, Hara T, Hossain MA, Yabu T, Touhata K. Selenoneine, A novel selenium-containing compound, mediates detoxification mechanisms against methylmercury accumulation and toxicity in zebrafish embryo. *Marine Biotech.* 15, 559-570 (2013).
- 17) 山下倫明, 今村伸太郎, 山下由美子. 水産物のメチル水銀とセレン. *化学と生物* 50, 807-817 (2012).
- 18) Yamashita Y, Yamashita M. Identification of a novel selenium-containing compound, selenoneine, as the predominant chemical form of organic selenium in the blood of bluefin tuna. *J. Biol. Chem.* 285, 18134-18138 (2010).
- 19) 山下由美子, 鈴木珠水, 原竜朗, 今村伸太郎, モハメド A. ホセイン, 藪健史, 東畑顕, 山下倫明. セレン含有抗酸化物質セレノネインの静脈投与によるブリ血合筋のメト化抑制. *日水誌* Vol. 79, No. 5 p. 863-868. <http://doi.org/10.2331/suisan.79.863>
- 20) Yamashita Y, Amlund H, Suzuki T, Hara T, Hossain MA, Yabu T, Touhata K, Yamashita M. Selenoneine, total selenium, and total mercury content in the muscle of fishes. *Fish. Sci.* 77, 679-686 (2011).
- 21) 「水産学シリーズ 179巻, 魚食と健康-メチル水銀の生物影響」山下倫明・鈴木敏之・横山芳博編, 恒星社厚生閣, 1-152 (2014).
- 22) Yamashita M, Yamashita Y, Ando T, Wakamiya J, Akiba S: Identification and determination of selenoneine, 2-selenyl- $N_{\alpha}, N_{\alpha}, N_{\alpha}$ -trimethyl- L-histidine, as the major organic selenium in blood cells in a fish-eating population on remote Japanese islands. *Biol. Trace Elem. Res.*, 156, 36-44 (2013).
- 23) 山下倫明, 今村伸太郎, 藪健史, 石原賢司, 山下由美子: 水産物由来のセレン: セレノネインの栄養生理機能. *Biomed Res Trace Elements*, 24, 176-184 (2013).  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/brte/24/4/24\\_176/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/brte/24/4/24_176/_pdf)