

必須微量元素セレンウムの食品栄養学

安 本 教 傳

(京都大学食糧科学研究所*)

1 はじめに

セレンウム (Se) は、周期律表では VIA 族元素であり、金属の砒素と非金属のブロムの上に位置して、それらの中間的な性質を示す。化学的には硫黄によく似ている。高等動物に対する必須微量元素としての Se に関する研究は、40年ほどの歴史しかない。1957年に、ラットの肝臓壊死の予防に Se が必要であることが発見された¹⁾。人にとっても必須であることが判ったのは、1970年代後半になって、中国東北部の地方性心筋症である克山病や変形性関節炎であるカシン・ベック病がセレンウム欠乏が主因であることが判明してからのことである^{2,3)}。

以下は、Se の供給源、吸収代謝、生理的機能の3つの観点から著者らが行ってきた研究の概要である。

2 日本人に対する Se 供給源

2.1 Se 欠乏は日本でも起こった?

Se 欠乏症状は、動物の種によってことなる。ラットでは肝臓の壊死、羊や牛で筋肉組織の異常 (白筋症)、ニワトリの雛で血管の透過性異常 (浸出性素質) が見られる⁴⁾。

1980年頃から北海道の十勝地方で、腰を抜かす奇病にかかって急死する家畜が増えた。冬の間、乾草やコーンサイレージで飼われた母親から産まれ、哺乳して育った競争馬や種牛の仔が、春になって放牧されると発病した。ところが、濃厚飼料で育ったものは発病しなかった。後にこの病気は飼料のセレンとビタミンEが欠乏するとおこる栄養性シストロフィ (白筋症) であることが判り、予防治療法のメドもたったという経緯がある⁵⁾。

2.2 コメの Se 含量

北海道の家畜に Se 欠乏症が発生したのは、飼料作物の Se 含量が低いせいである。セレンは家畜のみならず人間にとっても必須な微量元素である。従って、家畜に飼料起源の欠乏症が見られるところでは、当然人間についても同じ欠乏症がみられても不思議ではない。そこで、日本各地産のコメを集めて Se 含量を調べてみたところ、東北、関東、中部の各地産米に比べて、近畿以西の西日本及び北海道産米で低いことが判明した⁶⁾。

2.3 日本人の Se 摂取レベル

*所在地：宇治市五ヶ庄 (〒611)

ところが、日本人の Se 摂取状況を、食品群別摂取量に基づいて計算してみると、1人1日あたり 130mg と十分に Se を摂っている。主な給源は魚肉と畜肉であり、残りはコムギ、ダイズである。国産のコメ、野菜類は僅かの Se を供給するにすぎない。国産のダイズでも、外国産のものにくらべて Se 含量が著しく低い。このように作物の Se 含量からみて、日本は低 Se 地帯ともいえるかと思うが、日本国内で克山病のような欠乏症が発生したという話を聞かない。これは、Se の供給を Se 含量の多い水産物と輸入食糧であるコムギ、ダイズに依存しているためにほかならない⁷⁾。

3 食品中の Se の存在形態

ついで、著者らは食品に含まれる Se の化学形態についての研究を行った。自然界には、-2 価の還元状態から +6 価の酸化状態までのものが存在している。食品に含まれる Se は、タンパク質と挙動をともにするのでセレンアミノ酸形態のものが主であろうと考えられているが、必ずしもそうではない。ミルクカゼインには亜セレン酸らしいものがかなり含まれているし、魚肉にはタンパク質に結合していない、透析性の低分子形態のものがふくまれている^{8,9)}。

ダイズタンパク質中の Se の大部分が、セレンメチオニンであることを、GCMS で同定した¹⁰⁾。Se⁸⁰ と Se⁷⁸ の天然存在比がほぼ 2 対 1 であるが、MS スペクトルにも親イオンピークとフラグメントピークに質量数が 2 だけ異なるピークが随伴していることを同定の拠り所とした。尚、自然の植物性食品に含まれるセレンメチオニンを同定したのは、これが最初である。

3.1 栄養有効性

著者らは、Se の消化吸収率とグルタチオンペルキシダーゼ (GPX) 活性を指標とした生理有効性を調べたところ、日本人にとって重要な Se 供給源である魚類の Se は、亜セレン酸に比べると消化吸収率が低く、生理有効量が化学分析量の 1/3 に過ぎないこと、それに比べてダイズタンパク質に含まれる Se の栄養有効性は比較的高いことが判明した (図 1)¹¹⁾。

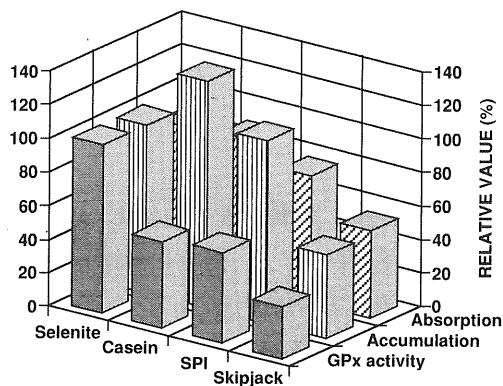


図 1 種々の食品に含まれるセレンウムの腸管吸収率、肝臓への蓄積率およびグルタチオンペルオキシダーゼへの転入効率 (亜セレン酸に対する相対値)

4 Seの代謝

4.1 Seの生理活性形態

哺乳動物におけるSeの生理的役割としてよく知られているのは、GPXの反応中心を構成して¹²⁾、生体の酸化障害防御機構の一員として働くことである¹³⁾。1991年の初頭に、甲状腺ホルモンチロキシンから生理活性の高いT₃へ脱ヨード化する酵素がSeを含むことが明らかにされた^{14,15)}。この他に血清中の脂肪酸結合タンパク質や生理的機能は明らかでないセレノプロテインPが高等動物の含Seタンパク質として知られている。なお、無機Se化合物について、インスリン類似の活性¹⁶⁾や睡眠阻害作用のあること¹⁷⁾が認められている。

4.2 グルタチオンペルオキシダーゼへのセレンの導入

著者らがGPX中へのセレンウムの導入経路について興味を抱いた当時、まだ、DNAのTGAコドンがGPXの反応中心を構成するセレノシステインに対応することが判明していなかった。そこで、ポストトランスレーショナルな過程でセレンがアポタンパク質中に取り込まれるものと考え、GPXに対する抗体を用いてアポ酵素を検出しようとした。ところが、Se欠乏ラットでもGPXと抗原性を同じくする不活性タンパク質が蓄積していないこと、亜セレン酸投与によるGPx活性の上昇が酵素タンパク質の実増を伴うことが判明した¹⁸⁾。この成果は、1987年にTGAコドンがセレノシステインに対応することが判明するまで¹⁹⁾、セレノシステインが翻訳レベルでタンパク質に導入されるとする仮説の拠り所とされた。

最近になって、GPXと抗原性を同じくする不活性タンパク質が、微量検出できるといわれた²⁰⁾。しかし、これがGPXのアポタンパク質であるかどうかは確かめられていない。

4.3 ビタミンB₆の影響

著者らは、GPX活性をSeの生理有効性に対する指標とすると、ビタミンB₆欠乏ラットでは、セレノメチオン形態のSeが亜セレン酸形態のSeにくらべると利用効率が低いことを見いだした。この研究は、国の内外で追試され、ビタミンB₆欠乏状態では、Seの体内への取り込みは影響されないが、セレノシステイン形態で保留されるSe量が低いことが判明している²¹⁾。現在のところでは、セレノメチオンからGPXに取り込まれる形態のSeへの代謝変換の過程にビタミンB₆が特異的に関与していることが推定されている(図2)。

4.4 動物培養細胞におけるセレンウムの機能と生理有効性

初代肝培養細胞：Seは動物の細胞レベルでも必須である。低Se食およびSe添加食で飼育したSe欠乏および充足ラットから、肝実質細胞を分離し、亜セレン酸ナトリウム、セレノメチオン、エブセレンを添加した培地中に所定の時間培養した。Se欠乏ラット由来肝細胞の場合、培養開始時にはGPx活性は低いが、Se化合物、特に亜セレン酸ナトリウム添加で顕著に増加した。Se充足ラット由来肝細胞では、Se化合物の添加により、GPx活性を維持する効果が認められた。ラット初代培養肝細胞において、亜セレン酸ナトリウムの形態のSeは、GPx活性の発現に有効性であることが判明した。

Hep G2：ヒト肝癌由来株細胞Hep G2の生育に対する、Seの添加効果を調べた。Se化合物を添加した培地(10%血清含)で培養したところ、セレン添加でDNA量が増加していた。一方GPx活性は、特

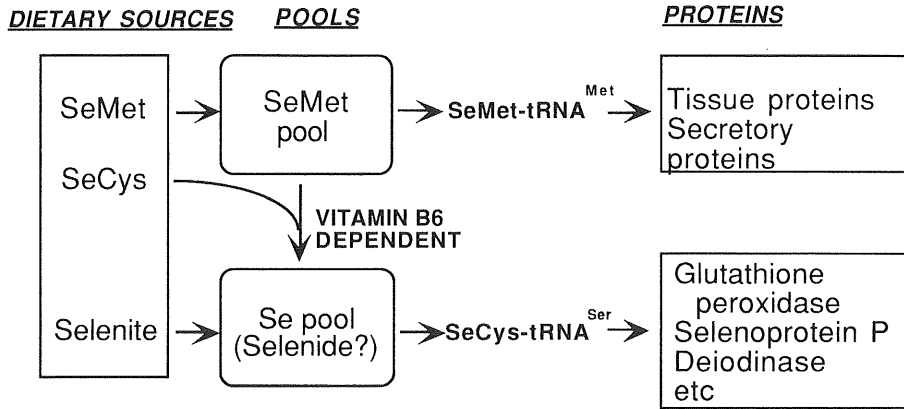


図2 高等動物におけるセレンウム代謝

に亜セレン酸ナトリウムで顕著に増加したが、エブセレンではほとんど増加しなかった。

これらのことから、SeはGPXを構成するほかに、増殖を促進する効能のあることが判明した²²⁾。

5. Se 単独欠乏動物の病態

5. 1 全身状態

Se欠乏実験では、トコフェロール欠乏を重畳させることが多い。Seだけの欠乏で先に述べたような障害が起きるのかと云う疑問に対しては明確な回答は出されていない。そこで我々は、ラットに1~2年に亘る長期間Seのみを欠乏させた試料を与えて飼育し、Se単独欠乏による障害を調べた。

5. 2 血液の一般性状

Se欠乏試料で飼育したラットは、6ヵ月を過ぎた頃から体重増加が遅れ、脱毛が認められるにすぎない。顕著なSe欠乏症状が外観からも観察できるようになる以前に、血液性状につきのような影響がみられた²³⁾。ハインツ氏小体を含む赤血球数も増加し、形態に異常を示すものも多くなる。血漿TBA値が上昇し、血清および血球のGPX活性が減少する。トコフェロール含量には差がなかった。

5. 3 赤血球の密度分布

マウス赤血球を、パーコール密度勾配により分離して密度つまり細胞齢分布状況を比較したところ、Se欠乏マウスに貧血傾向は認められなかったにもかかわらず、若齢赤血球(低密度画分)の比率が高いことが判明した。GPX活性は赤血球細胞齢が高くなるほど低下した。ジニトロフェニルヒドラジンの取り込みで調べた酸化タンパク質の含量がSe欠乏で多くなっていた。このようなことから、Se欠乏状態では、酸化障害を受け易いために赤血球寿命が短縮し、この短縮を赤血球産生の亢進で補っている“代償性溶血亢進”の状態に近いことが判明した²⁴⁾。

5. 4 有機過酸化物質感受性溶血の亢進

Se欠乏下で赤血球に起きるもう一つの重要な変化は、溶血感受性の増大である。有機過酸化物質tert-Bブチルヒドロペルオキシド(t-BuOOH)によって惹起される容血では、還元型グルタチオンの存

在下で両者の間にきわめて明確な差が認められた²⁵⁾。

5. 5 膜の変化^{26,27)}

脂質：Se 欠乏ラットの赤血球を t-BuOOH を加えて溶血させると、膜構成リン脂質のうち、膜の内層に局在するリン脂質、なかでもフォスファチジルエタノールアミンの減少が著しかった。また、これらのリン脂質を構成する脂肪酸のうち、アラキドン酸が消失することが判明した。Se は、このフォスファチジルエタノールアミンの分解・消失、アラキドン酸の分解を抑制するのに寄与していることになる。

膜の裏打ち骨格タンパク質：赤血球膜タンパク質を SDS-PAGE で分析すると、溶血のごく初期に、分子量21万のアンキリンが特異的に消失していることが判明した。

5. 6 t-BuOOH 惹起溶血と防止の機構

著者らは、以上の実験結果を総合して、Se 欠乏ラットの溶血しやすいのは、次のような原因によると考えた。細胞内に入った t-BuOOH は、Se 充足赤血球では、GPX によって速やかに無毒化される。しかし、Se 欠乏赤血球は t-BuOOH 分解能力を失っているため、t-BuOOH がアンキリンを攻撃してタンパク質構造の変性分解をおこし、赤血球内膜構成リン脂質 PE のアラキドン酸に過酸化連鎖反応を惹き起こし、ついに溶血にいたらしめる、というのである。

溶血抑制に対する外部から添加した還元型 GSH の添加効果は、その還元当量が細胞内に運ばれて、第2基質として利用されるか、あるいは GPx 系を正常に作動させるための間接的な安定化剤としての役割をはたしているのかも知れない。

6. ヒトの Se 欠乏モデル²⁸⁾

6. 1 ラットの心電図

克山病患者の心電図波形にはさまざまな異常が認められているが、Se 欠乏のみで重篤な心臓障害を惹起するかどうかは明らかでない。この疑問を解く課題と関連して、著者らは、ラットの心電図を測定して、ヒトの Se 欠乏モデルになるかどうか調べた。

Se 欠乏ラットの心電図を調べてみると、脚ブロックに伴う Q 波、ST セグメントの沈み込み、房室または洞房ブロックを疑わせる不整脈の頻発などが見られた。これらの結果は、心筋組織の異常による心室内伝導遅延を示唆している。

6. 2 骨の異常²⁸⁾

Se 欠乏ラットの後肢は、X 線透過視像では明らかな骨関節症の症状、軟骨の骨化と変形を示した。組織切片の検鏡によって、軽度—中等度の繊維性骨炎、破骨細胞の出現が認められた。この結果はヒトのカシン・ベック病を思わせるものであることから、ラットでカシン・ベック病類似の症状を再現できると考えている。

余談であるが、中国からの帰国子女の内にカシン・ベック病類似の症状を示す人がいるということである²⁹⁾。この人達について追跡調査が必要である。

以上、Se 欠乏ラットから得られた結果は、ヒトの Se 欠乏で見られた症状と酷似している。動物について観察された Se 欠乏と類似の症状がヒトについても見られるであろうし、反対にヒトの Se 欠乏と類

似の症状もまた動物に見られる。ラットはヒトのSe欠乏疾患モデルとして利用できると思われる。

しかし、ヒトの心臓血管障害におけるSeの役割を説明するような動物モデルはまだ見つかっていない。Se欠乏では血小板におけるトロンボキサンB₂合成が高まり、大動脈におけるプロスタサイクリン合成が低下することが判明しているが、これらのエイコサノイドの量比が心臓血管障害の発症過程に係わっている可能性がある³⁰⁾。

6. 3 Se欠乏は鉄過剰障害と重複している？³¹⁾

最近、著者らはSe欠乏ラットのミネラル代謝を調べているが、その中で、Se欠乏では血清鉄が過剰に成っていることを見出した。カシン・ベック病がSe欠乏と鉄過剰摂取が重複しているのではないかとする仮説が提出されているが、著者らの得た結果は、Se欠乏が鉄過剰状態をもたらしていることを示している。Se欠乏では、過酸化物の分解能力を失うばかりでなく、過剰な鉄による酸化障害が高まっているのではないかと想像しているが、この問題は今後の研究課題である。

引用文献

- 1) SCHWARZ, K., C.M. FOLTZ, (1957) J. Am. Chem. Soc. 79, 3293
- 2) YANG, G., J., CHEN, Z., WEN, K., GE, L., ZHU, X., CHEN and X., CHEN (1984) Adv. Nutr. Res. 6 (Draper, H.H. ed.) 203, Plenum (New York)
- 3) SOKOLOFF, L. (1986) Nutr. Rev., 46, 113
- 4) COMBS, Jr., G.F., COMBS, S.B. (1986) The Role of Selenium in Nutrition, 266, Academic Press (Orlando)
- 5) 一条茂 (1984) 臨床獣医, 2(9), 45
- 6) YOSHIDA, M., K. YASUMOTO, (1987) J. Food Comp. Anal. 1, 71
- 7) 吉田宗弘, 安本教傳 (1988) 日本栄養・食糧学会誌41, 320
- 8) YOSHIDA, M., K., YASUMOTO, K., IWAMI, and H., TASHIRO (1981) Agric. Biol. Chem. 45, 1691
- 9) 吉田宗弘, 岩見公和, 安本教傳, 岩井和夫 (1981) 日本農芸化学会誌55, 689
- 10) YASUMOTO, K., T., SUZUKI, M., YOSHIDA (1988) J. Agric. Food Chem. 36, 463
- 11) YOSHIDA, M., K., IWAMI, K., YASUMOTO (1984) J. Nutr. Sci. Vitaminol. 30, 395
- 12) ROTRUCK, J.T., A.L., POPE, H.E., GANTHER, A., SWANSON, D.G., HAFEMAN and W.G., HOEKSTRA (1973) Science 179, 588
- 13) ROTRUCK, J.T., A.L., POPE, H.E., GANTHER and W.G., HOEKSTRA (1972) J. Nutr. 102, 689
- 14) BERRY, M.J., L. BANU, P.R. LARSEN (1991) Nature 349, 438
- 15) BERRY, M.J., J.D., KIEFFER, J.W., HARNEY, P.R., LARSEN (1991) J. Biol. Chem. 266, 14155
- 16) EZAKI, O. (1990) J. Biol. Chem. 265, 1124
- 17) MATSUMURA, R., TAKAHATA and O., HAYAISHI (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, 9046
- 18) YOSHIDA, M., K., IWAMI and K., YASUMOTO (1982) Agric. Biol. Chem. 46, 41
- 19) CHAMBERS, L., J. FRAMPTON, P., GOLDFARB, N., AFFARA, W., MCBAIN and P.P., HARRISON (1986) EMBO J. 5, 1221

- 20) KNIGHT, S.A.B., and R.A., SUNDE (1987) J. Nutr. 113, 456
- 21) YASUMOTO, K., K., IWAMI and M., YOSHIDA (1979) J. Nutr. 109, 760
- 22) 安本教傳, 中島政英 (1989) 微量栄養研究6, 33
- 23) KIM, C.H., K., YASUMOTO, T., SUZUKI and M., YOSHIDA (1988) Trace Nutr. Res. 4, 79
- 24) 何普明, 安本教傳 (1990) 微量栄養研究7, 11
- 25) KIM, C.H., K., YASUMOTO, T., SUZUKI and M., YOSHIDA (1988) Nutr. Res. 8, 767
- 26) SUZUKI, T., H., KIM and K., YASUMOTO (1988) J. Nutr. Sci. Vitaminol. 34, 491
- 27) KIM, C.H., K., YASUMOTO, T., SUZUKI and M., YOSHIDA (1988) J. Nutr. Sci. Vitaminol. 34, 481
- 28) 安本教傳 (1991) 臨床栄養の進歩1991 (岡田正他編集), 45, 光生館 (東京)
- 29) 大森豪 (新潟大学医学部), 私信
- 30) GUIDI, G., R., SHIAVON, A., BIASIOLI and G., PERONA (1984) J. Lab. Clin. Med. 104, 574
- 31) CHAREONPONG, N., K., YASUMOTO 未発表