

6.2.6. セレン (Se)

1. 基本的事項

1-1. 生理的役割と欠乏症

セレンは含セレンたんぱく質の形態で生理機能を発現している。ゲノム解析の結果、ヒトには25種類の含セレンたんぱく質が存在することが明らかにされており¹⁶⁶⁾、これらの含セレンたんぱく質は、グルタチオンペルオキシダーゼ、ヨードチロニン脱ヨウ素酵素、チオレドキシシンレダクターゼなど、生体の抗酸化システムの中で重要な位置を占めている¹⁶⁷⁾。

セレンを高濃度に含有する食品は魚介類であり、植物性食品と畜産物のセレン含有量は、それぞれ土壌と飼料中のセレン含有量に依存して大きく変動する¹⁶⁸⁾。心筋障害を起こす克山病 (Keshan disease) は、中国東北部の風土病として知られていたが、発生地域における食品中のセレン含有量が極めて低く、セレン摂取量が平均で12 $\mu\text{g}/\text{日}$ と推定されたこと、及び、その発症が亜セレン酸塩の投与で予防されたことから、セレン欠乏症と考えられている^{169,170)}。しかし今日では、克山病は単純なセレン欠乏症ではなく、セレン欠乏にウイルス感染が重なったものであるとの見解もある¹⁷¹⁾。セレン摂取量の少ない中国の東北部やチベットでは、地方病性変形性骨軟骨関節症であるカシン・ベック病 (Kashin-Beck disease) が思春期の小児に発生しているが、これにもセレン欠乏に別の要因が重なって発症するとの考えもある¹⁷²⁾。一方、ニュージーランドでは、完全静脈栄養により、血漿セレン濃度の著しい低下 (9 $\mu\text{g}/\text{L}$)、下肢の筋肉痛、皮膚の乾燥・薄片状などを生じ、心筋障害を起こして死亡した症例が報告され、セレン欠乏症と判断された¹⁷³⁾。類似症例が日本でも報告されている¹⁷⁴⁾。

1-2. 吸収、排泄と体内動態

食品中セレンの多くはセレノメチオニン、セレノシスチンなどの含セレンアミノ酸の形態で存在している。同位体を用いた研究では、遊離の含セレンアミノ酸の90%以上が吸収されることが示されている¹⁶⁷⁾。北米の男性を対象にした研究では、牛肉と米を基本にした食事の中のセレンの見かけの吸収率は、セレン摂取量が約15 $\mu\text{g}/\text{日}$ のとき12~45%、約50 $\mu\text{g}/\text{日}$ のとき48~70%、約300 $\mu\text{g}/\text{日}$ のとき75~88%であると報告している¹⁷⁵⁾。この研究から食事中セレンの真の吸収率を正確に算定することはできないが、内因性糞排泄を考慮すれば、食事中セレンは遊離の含セレンアミノ酸と同程度に吸収されると判断できる。

ヒトを対象にした研究において、尿中セレン濃度はセレン摂取量と強く相関していることが観察されており¹⁷⁶⁾、セレンの恒常性は吸収ではなく、尿中排泄によって維持されると考えられる。

血漿/血清セレン濃度も食事からのセレン摂取量と強く相関する。世界13地域のセレン摂取量と血清セレン濃度の一覧を用いると、セレン摂取量 ($\mu\text{g}/\text{日}$: Y) と血清セレン濃度 ($\mu\text{g}/\text{L}$: X) との間には、回帰式 $[Y=0.672X+2$ (相関係数=0.91)] が得られる¹⁷⁷⁾。したがって、個人、あるいは集団の平均的なセレン摂取量を血漿/血清セレン濃度から推定することができる。

2. 推定平均必要量・推奨量・目安量

2-1. 基本的な考え方

克山病のような欠乏症の予防という観点より、推定平均必要量及び推奨量の策定を行った。

2-2. 成人（推定平均必要量・推奨量）

体内の含セレンたんぱく質の生成量はセレン摂取量と強く相関するが、摂取量が一定量を超えると平衡状態となる¹⁶⁷⁾。血漿のグルタチオンペルオキシダーゼは活性測定が容易であるため、セレン摂取量との関係がもっともよく研究されている。中国のセレン欠乏地域での介入研究では、平均体重 60 kg の男性において、血漿グルタチオンペルオキシダーゼ活性値はセレン摂取量 41 $\mu\text{g}/\text{日}$ でほぼ飽和に達している¹⁷⁸⁾。アメリカ/カナダの食事摂取基準は、ニュージーランドの介入研究¹⁷⁹⁾のデータを再解析した場合は 38 $\mu\text{g}/\text{日}$ が血漿グルタチオンペルオキシダーゼ活性値を飽和させる最小のセレン摂取量となることから、中国のデータ（体重 76 kg に換算すると 52 $\mu\text{g}/\text{日}$ ）との平均値である 45 $\mu\text{g}/\text{日}$ を成人のセレンの推定平均必要量としている¹⁸⁰⁾。

しかし、WHO は、血漿グルタチオンペルオキシダーゼ活性値が飽和していなくても、セレン欠乏症が出現しないことから、血漿グルタチオンペルオキシダーゼ活性値が飽和値の 2/3 となるときのセレン摂取量を必要量としている¹⁸¹⁾。平均的なセレン摂取量が少なく、血漿や赤血球のグルタチオンペルオキシダーゼ活性が飽和していない地域はいくつか存在するが¹⁸²⁻¹⁸⁴⁾、それらの地域においてセレン欠乏症は出現していない。したがって、セレン欠乏症を予防するという観点に立てば、必要量は、WHO が指摘するように、血漿グルタチオンペルオキシダーゼ活性値が飽和値の 2/3 となるときのセレン摂取量で十分と考えられる。

WHO は中国のデータ（対象者の体重の平均値は 60 kg と推定）¹⁷⁸⁾に基づいて、血漿グルタチオンペルオキシダーゼ活性値とセレン摂取量との間に回帰式 ($Y=2.19X+13.8$) を作成した¹⁸¹⁾。ここで、Y は血漿グルタチオンペルオキシダーゼ活性値の飽和値を 100 としたときの相対値、X はセレン摂取量 ($\mu\text{g}/\text{日}$) である。Y=66.7、すなわち活性値が飽和値の 2/3 となるときのセレン摂取量は、24.2 $\mu\text{g}/\text{日}$ [(66.7-13.8)/2.19] となる。この値から対象者の平均体重 60 kg と性及び年齢階級別の基準体重に基づき、性及び年齢階級別の推定平均必要量を体重比の 0.75 乗を用いて外挿した。

なお、食品ごとに含有されるセレンの有効性が異なり、魚肉中のセレンの低有効性を示す動物実験が存在するが¹⁸⁵⁾、人において魚肉中セレンの低有効性を明確に示す報告が見当たらないことから考慮の対象としなかった。

2-3. 小児（推定平均必要量・推奨量）

小児における推定平均必要量の根拠となるデータは不十分である。そこで、成人のセレン推定平均必要量の参照値 (24.2 $\mu\text{g}/\text{日}$) から、参照値のもととなった研究における対象者の平均体重 (60 kg) と小児の性及び年齢階級別の基準体重に基づき、小児の性及び年齢階級別の推定平均必要量を体重比の 0.75 乗と成長因子を用いて外挿した。推奨量は、成人と同様に、性及び年齢階級別の推定平均必要量に推奨量算定係数 1.2 を乗じて求めた。

2-4. 乳児（目安量）

日本人の母乳中セレン濃度は、15~29 $\mu\text{g}/\text{L}$ と報告^{76, 186-190)}されている。これらの中で、4,000 人以上を対象とした報告⁷⁶⁾の平均値 17 $\mu\text{g}/\text{L}$ を日本人の母乳中セレン濃度の代表値とした。0~5 か月児の目安量は、1 日の哺乳量を 0.78 L/日^{22, 23)}として、13.3 $\mu\text{g}/\text{日}$ (17 $\mu\text{g}/\text{L} \times 0.78 \text{ L}/\text{日}$ 、丸め処理を行って 15 $\mu\text{g}/\text{日}$) とした。3 か月目から人工乳と離乳食に移行していった 12 か月児の血漿セレン濃度は、母乳のみの 12 か月児と有意差がない¹⁹¹⁾。そこで、6~11 か月児の目安量は、0~5 か月児の目安量 (13.3 $\mu\text{g}/\text{日}$) を体重比の 0.75 乗を用いて外挿し、男女の値の平均値に丸め処

理を行って各月齢層の目安量とした。

2-5. 妊婦・授乳婦：付加量（推定平均必要量・推奨量）

セレンの栄養状態が適切であれば、体重1kg当たりのセレン含有量は約250 μg と推定されている¹⁹²⁾。最近の日本の出生時体重の平均値である約3kgの胎児を出産する妊婦の場合、胎盤（胎児の約6分の1の重量）を合わせた約3.5kgに対して必要なセレンは約900 μg となる。さらにセレンは血液にも170~198 $\mu\text{g/L}$ （平均184 $\mu\text{g/L}$ ）含まれており¹⁹³⁾、妊娠中に生じる血液体積の30~50%の増加についても考慮する必要がある。体重当たりの血液量を0.075L/kg⁸⁾とすると、18~49歳女性の基準体重の平均値に相当する体重51.8kgの女性で1.2~1.9Lの血液増加になるので、これに血液中セレン濃度をかけると血液増加に伴って必要となるセレンは約300 μg となる。したがって、両者を合わせた約1,200 μg が妊娠に伴って必要なセレン量となる。食品中セレンを遊離の含セレンアミノ酸と同様に90%吸収されると仮定し、妊娠期間を280日として4.8 $\mu\text{g/日}$ （1,200 $\mu\text{g} \div 0.90 \div 280$ 日、丸め処理を行って5 $\mu\text{g/日}$ ）を妊婦における付加量（推定平均必要量）とした。また、この4.8 $\mu\text{g/日}$ に推奨量算定係数1.2を乗じて付加量（推奨量）を求めた。

日本人の母乳中セレン濃度の代表値17 $\mu\text{g/L}$ 、平均哺乳量0.78L/日^{22,23)}、食品中セレンの吸収率90%に基づき、14.7 $\mu\text{g/日}$ （17 $\mu\text{g/日} \times 0.78\text{L/日} \div 0.90 = 14.7\mu\text{g/日}$ 、丸め処理を行って15 $\mu\text{g/日}$ ）を授乳婦における付加量（推定平均必要量）とした。推奨量算定係数を1.2と仮定し、1.2をかけて付加量（推奨量）は17.7 $\mu\text{g/日}$ （丸め処理を行って20 $\mu\text{g/日}$ ）とした。

3. 耐容上限量

3-1. 成人・小児

人の慢性セレン中毒でもっとも高頻度の症状は、毛髪と爪の脆弱化・脱落である^{167,194)}。その他の症状として、胃腸障害、皮疹、呼気ニンニク臭、疲労、過敏、神経系の異常がある^{167,194-196)}。誤飲や自殺目的でグラム単位のセレンを摂取した報告によると、重症の胃腸障害、神経障害、呼吸不全症候群、心筋梗塞、腎不全などの急性中毒症状が生じる¹⁹⁷⁻²⁰⁰⁾。

土壌と穀物のセレン濃度が高い中国湖北省恩施地域において、脱毛や爪の形態変化を伴うセレン中毒が認められた。1986年の調査では、5人の中毒患者（平均体重60kg）の中でもっとも低いセレン摂取量は、血中セレン濃度から913 $\mu\text{g/日}$ と推定された。1992年の再調査では、5人全員がセレン中毒から回復しており、血中セレン濃度から推定されたセレン摂取量は800 $\mu\text{g/日}$ だった。この結果から、毛髪と爪の脆弱化・脱落を指標にした場合、913 $\mu\text{g/日}$ （15.2 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日）が最低健康障害発現量、800 $\mu\text{g/日}$ （13.3 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日）が健康障害非発現量であるとされている²⁰¹⁾。アメリカのワイオミング州と南ダコタ州の牧場において、家畜にセレン過剰症が出現したが、労働者にセレン中毒症状は認められなかった。対象者142人のセレン摂取量〔平均値（最小値~最大値）〕は200(68~724) $\mu\text{g/日}$ だった²⁰²⁾。このことは、毛髪と爪の脆弱化・脱落を慢性セレン中毒の指標とした場合のセレンの健康障害非発現量が800 $\mu\text{g/日}$ であるとする主張が誤っていないことを示している。

ところで、アメリカにおいて皮膚がん既往者に200 $\mu\text{g/日}$ のセレンサプリメントを平均4.5年間投与したところ、前立腺がんなどの発生率が低下したという報告がある²⁰³⁾。ただし、この研究において、サプリメント投与開始時点での血清セレン濃度に基づいて対象者を3分して解析すると、明らかにがん発生率が低下していたのは血清セレン濃度がもっとも低い（105.2 $\mu\text{g/L}$ 未満）群で

あり、血清セレン濃度のもっとも高い (121.6 $\mu\text{g/L}$ 以上) 群では、統計的に有意ではないものの、逆効果の傾向が認められている²⁰⁴⁾。さらに、同じ対象者について、2型糖尿病の発生率を検討すると、血清セレン濃度のもっとも高い (121.6 $\mu\text{g/L}$ 以上) 群において発生率が明らかに増加していた²⁰⁵⁾。先に示した血清セレン濃度とセレン摂取量との回帰式に当てはめると、血清セレン濃度が 121.6 $\mu\text{g/L}$ の人は、セレン摂取量が 84 $\mu\text{g/日}$ であり、200 $\mu\text{g/日}$ をサプリメントから摂取すれば、総セレン摂取量が 284 $\mu\text{g/日}$ となる。セレンサプリメント投与の研究は、血清セレン濃度のもっとも高い群の平均セレン摂取量が示されておらず、セレン摂取の耐容上限量を算定するには不十分であるが、食事からのセレン摂取量が推奨量を大きく超えて 100 $\mu\text{g/日}$ に近い場合に、200 $\mu\text{g/日}$ のセレンをサプリメントから付加的に摂取し続けることが健康にとって好ましくない影響を与える可能性を示すものといえる。

日本人は、セレン摂取量が平均で約 100 $\mu\text{g/日}$ といわれており¹⁶⁸⁾、食事からセレンを十分に摂取している。したがって、日本人がサプリメントから 200 $\mu\text{g/日}$ のセレンを摂取すれば、約 300 $\mu\text{g/日}$ のセレン摂取量となる。以上より、セレンサプリメントの過剰使用による健康障害発生を防止する観点から、性及び年齢階級別体重が最大である 30~49 歳男性の耐容上限量を 300 $\mu\text{g/日}$ とし、他の性及び年齢階級の耐容上限量には 300 $\mu\text{g/日}$ を 30~49 歳男性の基準体重である 68.5 kg で割った値を適用することとした。なお、この 4.4 $\mu\text{g/kg 体重/日}$ という数値は、毛髪と爪の脆弱化・脱落を指標にした健康障害非発現量 (13.3 $\mu\text{g/kg 体重/日}$) に不確実性因子 3 を適用したのと同じである。

3-2. 乳児

アメリカ/カナダの食事摂取基準では、母乳中セレン濃度が 60 $\mu\text{g/L}$ であっても、乳児にセレンによる健康障害が認められなかったという論文^{206, 207)} があることから、これに哺乳量 (0.78 L/日)^{22, 23)} を乗じて得られた 47 $\mu\text{g/日}$ を乳児の耐容上限量としている¹⁸⁰⁾。しかし、平均母乳セレン濃度が 60 $\mu\text{g/L}$ と 90 $\mu\text{g/L}$ の 2 つの地域で行われた調査では、ごく少数例において毛髪と爪にセレン中毒症状が観察された²⁰⁷⁾。乳児の耐容上限量を算定するための情報は不足していると判断し、算定を見合わせることにした。

3-3. 妊婦・授乳婦

妊婦・授乳婦の耐容上限量に関しては有効な情報がないので策定を見合わせた。

4. セレン摂取量とがんの発生との関連

耐容上限量のところで取り上げたように、推奨量を大きく超えるセレンを付加的に投与することによって、がんを予防しようとする研究がいくつか行われている。これらの研究の背景には、低セレン摂取状態が何種類かのがんの発症にとって危険因子であるとする疫学研究の存在がある²⁰⁸⁻²¹¹⁾。例えば、フィンランドにおける研究は、血清セレン濃度によって対象者を 5 つの群に分けて追跡した場合、血清セレン濃度の低い群ほどさまざまな部位のがんの発生率が上昇することを示している²⁰⁸⁾。この研究における、もっとも血清セレン濃度の高い群の血清セレン濃度は 78 $\mu\text{g/L}$ 以上であり、先に示した回帰式に当てはめるとセレン摂取量 54 $\mu\text{g/日}$ に相当する。

一方、日本人に関して、対象者を血清セレン濃度に従って 4 群に分け、肺がんと胃がんの発生を検討した研究では、がん発生と血清セレン濃度との間に有意な関連が認められていない²¹²⁾。この

研究における、もっとも血清セレン濃度の低い集団の血清セレン濃度は $99 \mu\text{g/L}$ （セレン摂取量 $69 \mu\text{g/日}$ に相当）未満である。

がん発生率とセレンとの関連は対象者のセレンの栄養状態によって異なることから、現状では、がんの予防に必要なセレン摂取量を明確に定めることはできない。