

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：27401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K11657

研究課題名（和文）天然セレン化合物の水銀との相互作用および水銀解毒効果の解明

研究課題名（英文）Interaction of natural selenium compounds with mercury regarding the effect of detoxification

研究代表者

阿南 弥寿美（Anan, Yasumi）

熊本県立大学・環境共生学部・准教授

研究者番号：40403860

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究課題はヒトが食品から摂取する水銀とセレンの相互作用を解析することを目的し、水銀を高蓄積した食用魚類をラットに与え、セレンの同時摂取が水銀蓄積に与える影響を検討した。魚粉未を摂取したラットでは体内の水銀濃度が増加するが、セレノメチオニンと同時に摂取すると増加が抑制される傾向が見られ、無機セレン化合物である亜セレン酸同時摂取では増加する傾向が見られた。一方でセレン摂取量を低下させた状態では水銀の蓄積が減少したことから、水銀の体内蓄積には同時に摂取するセレン量や、摂取するセレンの化学形態によって異なる影響を及ぼすことが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自然界に存在する水銀は海産の大型魚類に高濃度に蓄積することから、我々は日常の食事を通じて水銀を摂取している。本研究の結果により、食餌由来で摂取した水銀の体内蓄積や生体影響は、必須ミネラルの1つであるセレンの同時摂取によって変わることが明らかとなった。従って、日常的な水銀摂取のリスクを評価するには、水銀の摂取量から評価するのみではなく、セレンなど他の摂取成分の関与を考慮する必要性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The objective of this research was to analyze the interaction between mercury and selenium, which are ingested by humans from food. We fed rats with food fish that had high mercury accumulation and examined the effect of simultaneous ingestion of selenium on mercury accumulation. Mercury concentrations in organs and blood increased in rats fed fish meal, but the increase tended to be suppressed by concurrent intake of selenomethionine, an organic selenium compound, and increased by concurrent intake of selenite, an inorganic selenium compound. On the other hand, when selenium intake was decreased, the accumulation of mercury in the organs decreased, indicating that the accumulation of mercury in the body is affected differently by the amount of selenium ingested at the same time and the chemical form of selenium ingested.

研究分野：環境毒性学

キーワード：セレン 水銀 食餌由来 体内蓄積 ラット

1. 研究開始当初の背景

セレンは動物にとって必須微量元素の一つであり、抗酸化酵素グルタチオンペルオキシダーゼ (GPx) や、生体内セレン輸送に関与するセレノプロテイン P などとして機能する。自然界においてセレンは、亜セレン酸塩などの無機態の他、酵母や植物中ではセレノメチオニン (SeMet) 等のセレノアミノ酸として、動物中では種々のセレンタンパク質や代謝物として存在している。従って、ヒトは日常的に多種多様なセレン化合物を食事から摂取し、栄養源として利用していると考えられるが、セレンのセレンタンパク質への利用効率や毒性影響は、摂取するセレン化学形によって異なることが知られている。日本人のセレン摂取量は推奨量に比べると充足しているが、摂取するセレン化学形は様々であり、生体内の機能を評価するにはセレン化学形態別の代謝挙動の理解が不可欠である。

セレンには、セレンタンパク質としての機能に加え、水銀の解毒作用がある。実験動物を用いた研究例では、水銀によって誘発される酸化ストレスを GPx などの抗酸化セレンタンパク質が減弱するという間接的な毒性軽減作用と、セレンと水銀が複合体を形成することで水銀を無毒化するという直接的な毒性軽減作用が想定されている。しかしながら、セレノアミノ酸などの有機セレン化合物の関与については未解明な点が多く、また、日常的な摂取 (曝露) レベルにおけるセレンと水銀の相互作用に関する情報は少ない。

2. 研究の目的

本研究は、ヒトが日常の食物から摂取するセレンが、同じく食物から摂取する水銀の体内動態や生体影響に関与するかを明らかにすることを目的とした。先ず、毒性影響が発現しないレベルのセレン化合物および魚由来水銀を実験動物 (ラット) に単独または同時摂取させ、セレン化学形の違いによる水銀体内蓄積への影響を評価した。次に、セレン量を低減させた餌と魚由来水銀を同時摂取させ、水銀の体内分布や酸化ストレス影響にセレン摂取が与える影響を解析した。

3. 研究の方法

(1) セレン化合物同時摂取による魚由来水銀の体内蓄積への影響

市販のメバチマグロ切り身を凍結乾燥後、粉末にしたものをラットの標準餌に混ぜ、水銀濃度が標準餌の約 1.6 倍となる高水銀餌を作成した。Wistar ラット (オス、5 週齢) を対照群 (標準餌と水道水)、高水銀群 (高水銀餌と水道水)、SeMet 群 (標準餌と 0.2 µg Se/mL SeMet 水)、高水銀+SeMet 群 (高水銀餌と 0.2 µg Se/mL SeMet 水)、亜セレン酸群 (標準餌と 0.2 µg Se/mL 亜セレン酸水)、高水銀+亜セレン酸群 (高水銀餌と 0.2 µg Se/mL 亜セレン酸水) の 6 群に分け、餌と水を自由摂取させた。2 週間の飼育後、臓器および全血を採取し、硝酸-マイクロ波加熱分解した後、還元気化水銀測定装置で総水銀濃度を測定した。

(2) 魚由来水銀の体内分布や酸化ストレス影響にセレン摂取量が与える影響

市販のメバチマグロの凍結乾燥魚粉末をラットの標準餌または低セレン餌 (セレン濃度が標準餌の約 1/30) に混ぜ、水銀濃度が標準餌または低セレン餌の約 5 倍となる高水銀餌および低セレン高水銀餌を作成した。Wistar ラット (オス、5 週齢) を対照群 (標準餌)、高水銀群 (高水銀餌)、低セレン群 (低セレン餌)、高水銀低セレン群 (高水銀低セレン餌) の 4 群に分け、各餌と水道水を自由摂取させた。2 週間の飼育後、臓器および全血を採取し、硝酸-マイクロ波加熱分解した後、還元気化水銀測定装置で総水銀濃度を、誘導結合プラズマ質量分析装置 (ICP-MS) でセレン濃度を測定した。また、血清 GPx 活性と、酸化ストレスマーカーとして血清中 TBARS を測定した。

4. 研究成果

(1) セレン化合物同時摂取による魚由来水銀の体内蓄積への影響

実験期間中、ラットの体重変動、摂水量、摂餌量は一定であり、6 群間に差はみられなかった。対照群と高水銀群の各臓器と全血の水銀濃度を測定したところ、高水銀群の水銀濃度は対照群に対し、肝臓で 2.4 倍、腎臓で 2.7 倍、脳で 2.2 倍、全血では 3.3 倍、有意に高値であった。SeMet 群と高水銀+SeMet 群との比較、また、亜セレン酸群と高水銀+亜セレン酸群の比較においても、測定した全ての臓器及び全血で水銀濃度に有意な増加が見られた。高水銀餌の水銀濃度は標準餌に対して 1.6 倍であったが、ラット各臓器及び全血中の水銀濃度は 2 倍以上となったことから、魚由来水銀は体内蓄積しやすいことが確認された。

次に、高水銀群とセレン化合物を同時摂取した群 (高水銀+SeMet 群、高水銀+亜セレン酸群) の各臓器及び全血の水銀濃度を比較したところ、高水銀+SeMet 水群の肝臓及び大脳において、水銀濃度が高水銀群に比べ有意に減少した。したがって、魚由来水銀と SeMet を同時摂取することで、SeMet により臓器中の水銀蓄積が抑制されることが予想された。メチル水銀と SeMet 同時摂取による毒性軽減に関する研究は多いが、水銀の体内蓄積が抑制されたという事例はない。経口摂取されたメチル水銀は、肝臓で GSH 抱合されると胆汁排泄され、腸管内でメ

チル水銀-システイン複合体となり、一部は糞として体外へ排出されるが、大部分は再吸収される。本研究で SeMet 同時摂取時に水銀蓄積が抑制された機序は不明であるが、肝臓で SeMet がメチル水銀と直接反応することで、GSH 抱合体の形成を抑制し、その後の体内挙動に影響した可能性が考えられた。本研究では水銀の排泄量について分析していないことから、今後、胆汁排泄あるいは糞への排泄量を解析する必要がある。

亜セレン酸水を摂取したラットでは、肝臓、腎臓、大脳の水銀濃度に有意な変化はみられなかった。しかしながら、全血において、亜セレン酸群は対照群に比べ、高水銀+亜セレン酸群は高水銀群に比べ水銀濃度が有意に増加し、亜セレン酸摂取により水銀蓄積が促進されたと考えられた。亜セレン酸の体内動態において、亜セレン酸は摂取すると迅速に赤血球に取り込まれることから、赤血球中で還元された H_2Se が水銀と反応し、それらが赤血球中に留まったことで全血中の水銀濃度が増加したと考えられた。

以上より、魚由来の水銀は高い生物蓄積性を示すが、セレンの同時摂取により体内蓄積量や分布が変化することが明らかとなった。また、その影響は摂取するセレン化合物の種類によって異なり、セレノメチオニン (SeMet) が水銀蓄積を抑制する可能性を示す一方、亜セレン酸は赤血球への水銀保持を高めることが示唆された。

(2) 魚由来水銀の体内分布や酸化ストレス影響にセレン摂取量が与える影響

各臓器および血中水銀濃度は、対照群、低セレン群に比べ、高水銀群、高水銀低セレン群で有意に高値を示し、課題 (1) と同様に魚由来水銀の体内蓄積性が確認された (図1)。また、餌中セレン量が少ない低セレン群と高水銀低セレン群の各臓器および血中セレン濃度は、対照群、高水銀群に比べ有意に低く、低セレン餌を与えたラットが低セレン状態であることが確認された。

低セレン状態による水銀蓄積への影響を検討するために、対照群と低セレン群の水銀濃度の比較を行ったところ、肝臓、腎臓、脾臓、全血、血清で有意に低セレン群が有意に低値であり、大脳では有意差が見られなかった。同様に、高水銀群と低セレン高水銀群の比較では、肝臓、腎臓、脾臓、大脳、血清において低セレン高水銀群の方が有意に低値であり、全血では有意差が見られなかった (図1)。標準餌と低セレン餌、高水銀餌と低セレン高水銀餌の間では水銀濃度に有意差がなく、かつ各群のラットの摂餌量も同程度であったにも関わらず、低セレン群、低セレン高水銀群で水銀濃度が低下したことから、セレン摂取量が少ない状況では体内への水銀蓄積が抑制されることが明らかとなった。

また、低セレン群および低セレン高水銀群では、対照群および高水銀群に比べ、セレンタンパク質である GPx 活性が有意に低下していたが (図2)、低セレン高水銀群では低セレン群に比べて有意に高い値を示した。GPx は主要な抗酸化酵素でもあることから、酸化ストレスマーカーとして血清中 TBARS を測定したところ、各群間に有意差は見られなかったが、低セレン高水銀群で高い傾向がみられた。このことから、セレン摂取量が不足している状態では、食事由来高水銀摂取による酸化ストレスが生じやすい可能性が示唆された。

以上の研究結果より、食事から摂取する水銀のリスクを評価するにあたっては、水銀の摂取量による評価に加え、同時に摂取するセレンの量およびセレン化学形を考慮することも重要であると考えられた。

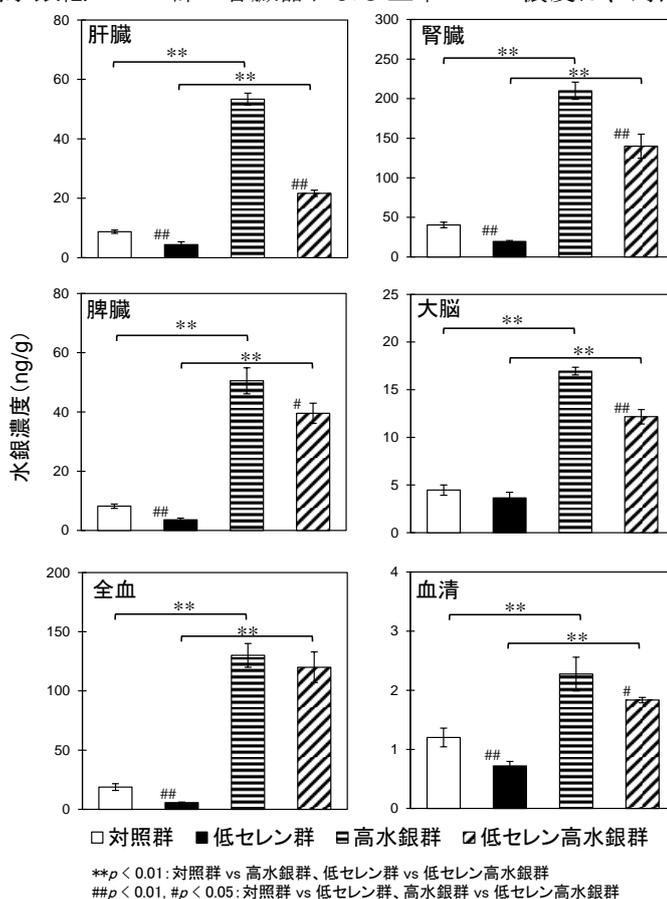


図1. 各群のラットにおける臓器および血中水銀濃度の比較

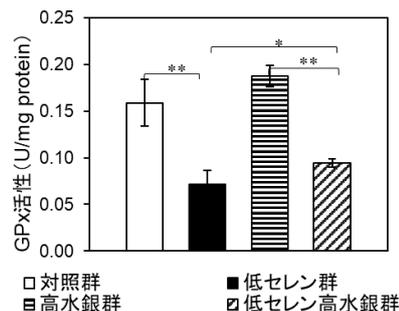


図2. 各群のラットにおける血清 GPx 活性の比較

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 阿南弥寿美
2. 発表標題 生体内新規セレン代謝物の生物学のおよび環境毒性学的役割
3. 学会等名 第30回日本微量元素学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasumi Anan, Yasumitsu Ogra
2. 発表標題 Effects of selenocyanate on the reduction of inorganic mercury toxicity in rats.
3. 学会等名 The 7th International Selenium Conference（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阿南弥寿美
2. 発表標題 自然界に存在する金属含有アミノ酸
3. 学会等名 新アミノ酸分析研究会第8回学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------