

## 日本人の食事摂取基準値算定に資するセレンの摂取と健康影響に関する調査研究

研究協力者 高橋一聡<sup>1</sup>

<sup>1</sup>千葉大学大学院園芸学研究院 助教

### 【研究要旨】

セレンは、抗酸化システムや甲状腺ホルモン代謝などに関与し、セレンを含有するタンパク質（セレノプロテイン）の合成に要求されることからその必須性が認められている。またその必須性とは別にセレンは糖尿病を始めとした生活習慣病やがん発症に関与することも示唆されており、必須性あるいは中毒に関する摂取基準値以外に発症予防に関する目標値を設定することの有用性が期待される。本研究では生活習慣病及びがんの発症予防に向けた摂取目標値を検討するに資する最新の研究を収集、整理した。セレンの血中濃度及び摂取量は糖尿病発症と正に相関することが整理した知見から示された。リスクを亢進する摂取量は日本人の食事摂取基準で現状設定されている耐容上限量より低値であることが推察された。従って、現状の耐容上限量より低値に糖尿病発症予防のための目標量（上限値）を設定することについて検討する必要があると結論した。

### A. 背景と目的

セレンは必須微量ミネラルの1つとして日本人の食事摂取基準（2020年版）に規定されている。セレンは、セレノシステイン残基が一次構造中に組み込まれたタンパク質（セレノプロテイン）として生理機能を発現している。ヒトには25種類のセレノプロテインの存在が明らかにされており、抗酸化システムや甲状腺ホルモン代謝において重要である。代表的なものに、グルタチオンペルオキシダーゼ（GPX）、チオレドキシンレダクターゼ、セレノプロテイン Pなどがある。セレンは欠乏症として、克山病（Keshan disease）、カシン・ベック病（Kashin Beck disease）といった心筋障害などが挙げられている。また中毒症として、毛髪及び爪の脆弱化や胃腸障害、神経異常など

が報告される。セレノプロテイン類の生合成は、セレンの摂取量に依存して起こり、一定の摂取量に達するとその生合成は飽和するとされる。しかしセレンの必須性はセレノプロテイン類生合成の飽和を求めるものでなく、住民の血中セレノプロテインの活性値が未飽和な地域が存在するが、それら地域においてセレン欠乏症は発症していない。WHOは血漿GPXの活性値が飽和値の2/3の値でセレン欠乏症である克山病を予防できることから、血漿GPX活性値が飽和値の2/3を与える摂取量をセレンの必要量と提唱している。これらの点を踏まえ、日本人の食事摂取基準（2020年版）はセレンの推定平均必要量、推奨量及び耐容上限量が策定されている。一方で、セレンと生活習慣病の関連についても検討がされ、血中セ

レン濃度が低い場合には心血管疾患や脂質異常症の発症リスクを高める恐れがある。また血中濃度が高い場合、2型糖尿病発症率の増加が報告されている。しかし、これらのセレン濃度との相関に関する定量的情報の不足のため、日本人の食事摂取基準（2020年版）では生活習慣病の発症予防のための目標量に関する下限値及び上限値は設定されておらず、今後の課題として残されていた。従って、セレンの摂取が及ぼす生活習慣病等の発症への効果について、知見を網羅的に収集し再整理することが求められる。そこで本研究では、セレンの摂取量と糖尿病を始めとする生活習慣病やがんの発症リスクとの関連を検討した近年の疫学研究の結果を中心にメタアナリシスとシステムティックレビュー、およびそれらの対象論文を整理した。

## B. 方法

本レビューではセレンの摂取や体内濃度と生活習慣病やがんの充進の相関を検討した研究を調査した。論文の検索には、PubMed を用いた。日本人の食事摂取基準（2020年版）では最新の知見が2018年であるため、2018年から2022年に出版された論文を調査対象とした。検索式はセレンや対象疾患、食事性などを表す語群とし、以下の通りである。

Search: (selenium) AND ((metabolic syndrome) OR (diabetes) OR (cancer) OR (hypertension)) AND ((diet) OR (dietary) OR (food) OR (consumption) OR (intake) OR (intakes)) AND ((clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR

systematicreview[Filter]) AND (2018:2023[pdat])) AND (clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]) Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, from 2018 – 2022

上記の検索式で論文検索を行い、検索された文献（93 報）の中からタイトルを確認し、目的に適合しないと判断した論文を除外し、アブストラクトを読むべきと判断した論文を抽出した。抽出された論文のアブストラクトを確認し、精読する論文（24報）を抽出した。また抽出後、精読の段階で適切でないと判断された文献については除外した。

## C. 結果及び考察

上述の方法により調査対象とした論文として最終的に14報が該当した。これらの論文について整理し、概要をまとめる。

糖尿病発症リスクとセレン摂取の関連について、7報の論文が該当した。

Kohlerらの研究[1]では200  $\mu\text{g Se/day}$  となるようセレン強化酵母を摂取していた被験者群を対象に、血中セレン濃度と2型糖尿病発症の関連を検討した。被験者を血中セレン濃度に応じて3群に階層化を行い、2型糖尿病の発症について比較した。113.5  $\pm$  9.7 ng/mLの群に対してオッズ比を正規化したところ、135.4  $\pm$  5.9 ng/mLの群では1.25 (95% CI 0.80-1.95)、168.7  $\pm$  23.4 ng/mLの群では1.77 (95% CI 1.16-2.71)をそれぞれ示し、血中セレン濃度と2型糖尿病発症には正の相関が観察された。また多量

栄養素の摂取は血中セレン濃度と2型糖尿病発症の相関には影響を及ぼさないことも観察された。

メタアナリシス、システマティックレビューにおいてもセレン摂取、血中濃度と2型糖尿病発症について正の相関が観察されている。Vincetiら[2]は50の観察研究と5つのRCTsに関する文献を候補文献として、メタアナリシスをおこなった。観察研究を用いたメタアナリシスでは血中セレン濃度及びセレン摂取量に対して2型糖尿病発症のリスク比が正に相関していた。また200  $\mu\text{g}/\text{day}$ の摂取による影響を観察した介入研究のメタアナリシスではリスク比が1.11 (95% CI 1.01-1.22)となり、セレン摂取が2型糖尿病発症に対し、有意に正の相関があることを報告している。

Vincetiらの最近のメタアナリシス、システマティックレビュー[3]においても2型糖尿病のリスクについてセレンの血中濃度や摂取量などとの相関を評価している。血中濃度が90  $\mu\text{g}/\text{L}$ 時と比較し、120  $\mu\text{g}/\text{L}$ 及び160  $\mu\text{g}/\text{L}$ ではリスク比がそれぞれ1.27 (95% CI 1.10-1.47)と1.96 (95% CI 1.27-3.03)であった。また1日摂取量と2型糖尿病のリスクの相関では55  $\mu\text{g}/\text{day}$ 時に比べ、80及び120  $\mu\text{g}/\text{day}$ 時ではそれぞれRRsが1.23 (95% CI 1.14-1.33)と1.55 (95% CI 1.27-1.90)になる。以上の知見から、血中のセレン濃度及びセレンの摂取量は糖尿病の発症に量依存的正の相関があることが示され、糖尿病の予防に向け目指すべき血中濃度、摂取量を設定することが有益であると考えられた。

Kimらの観察研究を基にしたメタアナリシス[4]でも上述の正の相関が示されてい

る。血中濃度が100  $\mu\text{g}/\text{L}$ 以下では2型糖尿病発症のオッズ比が1.90 (95% CI 1.23-2.93)に対し、100-120  $\mu\text{g}/\text{L}$ あるいは $> 120$   $\mu\text{g}/\text{L}$ では4.06 (95% CI 2.67-6.18)、2.46 (95% CI 1.48-4.10)となった。年齢や性差などは考慮されてはいないが、血中のセレン濃度と2型糖尿病の発症に正の相関があることを示唆している。

しかし、この正の関連を観察しなかった報告も存在する。Rayganら[5]はインスリン感受性や抵抗性にセレン摂取が与える影響を評価する介入研究をおこなった。本研究では200  $\mu\text{g}/\text{day}$ のセレンの摂取が有意なインスリン抵抗性の改善が観察された。しかし本研究は比較的投与期間が短期間(12週間)であり、インスリン濃度とインスリン抵抗性について解析しており、その他糖尿病の関連指標については検討していない。Stróżykらの介入研究についてのシステマティックレビュー[6]においても糖尿病患者の糖代謝への影響について、セレンの摂取では影響が現れなかった。しかしセレンの血中濃度が重要なリスクファクターとして考えられ、被験者の基準血中濃度及び日常的な摂取量を考慮する必要性が先の研究から示されている。これらの研究については、血中セレン濃度などの定量的なデータが不足しているため、更なる検討が必要であるといえる。またJacobsら[7]はインスリン感受性や抵抗性にセレン摂取が与える影響を評価するRCTsをおこない、200  $\mu\text{g}/\text{day}$ のセレンの摂取が有意なインスリン感受性や抵抗性の増悪に関与しないことが観察された。しかし、被験者は日常的なセレン摂取量が多く(106  $\mu\text{g}/\text{day}$ )、血漿セレン濃度がすでに高値(138  $\mu\text{g}/\text{L}$ )であることを踏まえ

るとすでに糖尿病について高リスク群を対象とした研究であることが懸念される

以上の論文から、血中のセレン濃度並びに摂取量は2型糖尿病の発症におけるリスク要因となることが示唆された。これまでにリスク要因でないとする報告もあるが、基準となる血中濃度、摂取量を考慮することが重要であることを踏まえると、定量的データの不足や被験者がすでにセレン高値を示していることなどでリスクが過小に評価されている可能性が考えられる。日本人の食事摂取基準(2020年版)ではセレンの摂取量の上限としては耐容上限量が設定されているが、現在の上限量はセレン中毒を念頭にした設定であり、糖尿病の発症リスクは考慮されていない。収集された知見から、糖尿病の発症リスクを増悪させる摂取量は現在の上限量より低値であることが見積もられる。従って、現状の上限量より低値に糖尿病発症予防のための目標量(上限値)を設定することを検討すべきであるといえる。

糖尿病以外にも高血圧などの生活習慣病へのセレン摂取の相関について知見を収集したところ、4報の論文が該当した。

Tinkovら[8]は肥満女性を対象とし、微量元素の体内濃度等について横断研究をおこなった。肥満女性のセレン濃度は正常体重女性に比べ37%も低く、67  $\mu\text{g/L}$ であった。血清中のセレンは血圧やTG濃度と逆相関であることが観察される一方、TCやHDL-C濃度については正の相関があることを示し、セレン濃度が肥満関連症状に関連していることが観察された。セレン摂取が肥満関連症状に有益であることが示唆されるが、本研究の群構成人数は40人であり研究規模が小さいことを考慮する必要がある。またこれ

は横断研究に基づいており、介入研究など更なる調査が求められる。

Kelishadiら[9]は脂質代謝や血圧に対するセレン摂取のメタアナリシス及びシステマティックレビューを行った。TCやVLDL-C濃度についてはセレン摂取による低下が観察された一方で、LDL濃度や血圧の上昇も観察された。過去の報告では体内セレン濃度に応じた相関はU字型を示すとされているため、体内セレン濃度など定量的な情報を含め、更なる検討が必要であるといえる。

Linら[10]は慢性肝疾患に関する体内のセレン量についてメタアナリシス及びシステマティックレビューによる検討をおこなった。肝炎や肝硬変、肝がんなど慢性肝疾患患者では体内セレン量が対照群に比べ有意に低いことが観察されたが、その発症について有意な濃度依存的な相関は観察されなかった。

Retondarioらのシステマティックレビュー[11]ではセレンの摂取とメタボリックシンドロームの相関を調査した。本調査ではセレンの摂取とメタボリックシンドロームには明らかな相関は観察できなかったとするが、高血圧や肥満など個々の症状については相関があったとする報告もあり、それぞれの症状についてその関連を検討する必要を提起している。

いずれの研究においてもセレンの摂取が生活習慣病の諸症状について有益な効果をもたらすことが示唆されている。しかし、セレンの血中濃度や摂取量について定量的情報が不足しているため生活習慣病の発症予防のための目標量(下限値)の設定については更なる研究を必要とする。

がん発症におけるセレン摂取のリスクに

ついでに、そのリスク比を勘案しつつセレン

についての知見では、3報の論文が該当した。  
Zhuら[12]の肺がんに関するケースコントロール研究において肺がん患者のセレン血中濃度の減少が観察され、セレンの摂取ががん発生抑制に有益であることを示唆している。

Karunasingheら[13]は前立腺へのセレン摂取による健康影響を評価するため、200  $\mu\text{g/day}$ のセレン摂取の介入研究を行った。55歳以下ではセレンの摂取により有意に前立腺がんマーカーであるPSAの減少が見られた。しかし本研究では前立腺がんそのものを調査していない点など、今後検討すべき点は残されている。

Kuriaraら[14]はセレンの摂取によるがん発症のリスクについて観察及び介入研究のシステマティックレビュー及びメタアナリシスをおこなった。55  $\mu\text{g/day}$ の摂取を基準に考えると、55  $\mu\text{g/day}$ 以上の摂取ではそれ以下の摂取時よりがん全体でその発症のリスクの低下がメタアナリシスから示された。しかし、個別のがんについて着目すると一部皮膚がんなどについては摂取により発症が有意に増加することも観察されたため、個別のがんについては更なる検討が必要である。また摂取による効果は非容量依存的であったため、この点は考慮する必要がある。

以上の知見から、セレンの摂取とがん発症のリスクについての相関関係が示唆されるが、その定量的情報はまだ十分とはいえない。またその相関は各がんにより正の相関、あるいは負の相関をとり、一律の基準値設定は困難であることを考慮しなければならない。今後は各がんについてセレン摂取の定量的データに関する研究が望まれると

ともに、そのリスク比を勘案しつつセレン摂取のがん予防に向けた目標値の検討が進むことを期待される。

#### D. 結論

セレンについて日本人の食事摂取基準値算定に資する知見を整理し、生活習慣病やがんの発症予防のための目標値を設定する可能性を検討した。

糖尿病の発症とセレン摂取量、あるいは血中セレン濃度には正の相関があることが示された。収集された知見から、リスクを亢進するセレン摂取量は現状設定されている耐容上限量より低値であることが推察されたため、耐容上限量とは別に生活習慣病等の発症予防のための目標量(上限値)を設定する意義が見出された。特に血中セレン濃度を100  $\mu\text{g/L}$ 以下程度となるような摂取量の設定が予防に効果的であると考えられる。

一方、生活習慣病の発症予防のための目標量(下限値)については定量的データの不足などから設定の検討は困難であるといえる。しかし、セレン摂取の有益性は示唆されてきていることから、今後定量的な知見を収集することで生活習慣病の発症予防のための目標量(下限値)について設定を検討することが期待される。

がんとの関連についても、摂取量の目標値を検討するには目標とすべき血中濃度など定量的データの不足、また各がんについて細分化された情報の更なる集積が求められると結論した。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

- 1) L. N. Kohler *et al.*, 'Higher Plasma Selenium Concentrations Are Associated with Increased Odds of Prevalent Type 2 Diabetes', *J Nutr*, vol. 148, no. 8, pp. 1333–1340, Aug. 2018, doi: 10.1093/JN/NXY099.
- 2) M. Vinceti, T. Filippini, and K. J. Rothman, 'Selenium exposure and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis', *Eur J Epidemiol*, vol. 33, no. 9, pp. 789–810, Sep. 2018, doi: 10.1007/S10654-018-0422-8.
- 3) M. Vinceti, T. Filippini, L. A. Wise, and K. J. Rothman, 'A systematic review and dose-response meta-analysis of exposure to environmental selenium and the risk of type 2 diabetes in nonexperimental studies', *Environ Res*, vol. 197, Jun. 2021, doi: 10.1016/J.ENVRES.2021.111210.
- 4) J. Kim *et al.*, 'Association between Serum Selenium Level and the Presence of Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies', *Diabetes Metab J*, vol. 43, no. 4, pp. 447–460, Aug. 2019, doi: 10.4093/DMJ.2018.0123.
- 5) F. Raygan *et al.*, 'Selenium supplementation lowers insulin resistance and markers of cardio-metabolic risk in patients with congestive heart failure: a randomised, double-blind, placebo-

- controlled trial', *Br J Nutr*, vol. 120, no. 1, pp. 33–40, Jul. 2018, doi: 10.1017/S0007114518001253.
- 6) A. Stróżyk *et al.*, 'Effectiveness and safety of selenium supplementation for type 2 diabetes mellitus in adults: a systematic review of randomised controlled trials', *J Hum Nutr Diet*, vol. 32, no. 5, pp. 635–645, Oct. 2019, doi: 10.1111/JHN.12670.
- 7) E. T. Jacobs *et al.*, 'Selenium supplementation and insulin resistance in a randomized, clinical trial', *BMJ Open Diabetes Res Care*, vol. 7, no. 1, Feb. 2019, doi: 10.1136/BMJDR-2018-000613.
- 8) A. A. Tinkov *et al.*, 'Trace Element and Mineral Levels in Serum, Hair, and Urine of Obese Women in Relation to Body Composition, Blood Pressure, Lipid Profile, and Insulin Resistance', *Biomolecules*, vol. 11, no. 5, May 2021, doi: 10.3390/BIOM11050689.
- 9) M. R. Kelishadi, D. Ashtary-Larky, S. H. Davoodi, C. C. T. Clark, and O. Asbaghi, 'The effects of selenium supplementation on blood lipids and blood pressure in adults: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized control trials', *J Trace Elem Med Biol*, vol. 74, Dec. 2022, doi: 10.1016/J.JTEMB.2022.127046.
- 10) Y. Lin *et al.*, 'Selenium Status in Patients with Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Nutrients*, vol. 14, no. 5, Mar. 2022, doi: 10.3390/NU14050952.
- 11) A. Retondario *et al.*, 'Selenium intake and metabolic syndrome: A systematic review', *Clin Nutr*, vol. 38, no. 2, pp. 603–614, Apr. 2019, doi: 10.1016/J.CLNU.2018.02.021.
- 12) X. Zhu, D. Pan, N. Wang, S. Wang, and G. Sun, 'Relationship Between Selenium in Human Tissues and Breast Cancer: a Meta-analysis Based on Case-Control Studies', *Biol Trace Elem Res*, vol. 199, no. 12, pp. 4439–4446, Dec. 2021, doi: 10.1007/S12011-021-02574-9.
- 13) N. Karunasinghe, L. Ng, A. Wang, V. Vaidyanathan, S. Zhu, and L. R. Ferguson, 'Selenium Supplementation and Prostate Health in a New Zealand Cohort', *Nutrients*, vol. 12, no. 1, Jan. 2019, doi: 10.3390/NU12010002.
- 14) A. Kuria *et al.*, 'Does dietary intake of selenium protect against cancer? A systematic review and meta-analysis of population-based prospective studies', *Crit Rev Food Sci Nutr*, vol. 60, no. 4, pp. 684–694, Feb. 2020, doi: 10.1080/10408398.2018.1548427.