

必須微量元素セレンの栄養性における化学形態と腸内細菌叢の関与

高橋 一 聡^{1)*}, 小 椋 康 光²⁾

(¹⁾千葉大学大学院園芸学研究院, (²⁾千葉大学大学院薬学研究院)

(受付 2023 年 8 月 29 日, 受理 2023 年 9 月 21 日)

Contribution of gut microflora on nutritional availability of selenium in host animal

Kazuaki TAKAHASHI¹⁾, Yasumitsu OGRA²⁾

¹⁾Graduate School of Horticulture, Chiba University, Chiba, Japan

²⁾Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, Chiba, Japan

Summary

Selenium (Se) is one of the essential micronutrients. There are various chemical forms of Se in nature, and animals utilize these selenocompounds as Se sources in meat, fish, and vegetables. Although the nutritional availability of Se depends on their chemical forms, the difference is not fully understood. We demonstrated that the nutritional availability of Se depended on not only their chemical forms but also the administration routes, and gut microflora played an important role in the Se metabolism of a host animal. In this review, we described the nutritional availability of various selenocompounds and the molecular mechanisms underlying the role of gut microflora in the Se nutrition in a host animal.

セレンは動物における必須微量元素の一つであり、セレンの摂取状況に応じてセレン欠乏症や過剰症をきたす場合がある。セレンの欠乏症として、心筋障害を伴う心不全、筋肉痛や筋力低下に加え、爪や毛髪の変異、赤血球の大球性変化など多彩な症状が報告されている。心筋障害や変形性骨軟骨関節症を引き起こす風土病である Keshan 病や Kashin-Beck 病などはセレン欠乏がその原因として知られている¹⁾。また、セレン欠乏症は完全静脈栄養管理によるセレン補充不足によっても引き起こされていることが報告されている²⁾。一方、セレン過剰症の症状としては、胃腸障害や神経障害などが報告されている。このようにセレンは高い毒性を有する必須栄養素として認識されているが、動物内ではセレンを含有したタンパク質であるセレノプロテインの形で主に存在している。ヒトでは 25 種類のセレノプロテインとして、グルタチオンペルオキシダーゼ (GPX) やチオレドキシシンレダクターゼ (TXNRD) などの酸化還元に関わる酵素やヨードチロニン脱ヨウ素化酵素 (DIO) などに加え、これまでに機能が明らかとなっていない酵素が 25 種類のうち半数ほど存在する³⁾。これらのセレノプロテインは、システイン分子中の硫黄をセレンに置き換えたセレノシステインとしてセレンを一次構造中に組み込んでいる⁴⁾。従って、天然に存在するセレン化合物はセレノシステインに変換されたのちにセレノプロテイン

として機能することが必須である。栄養素となり得るセレン化合物は、天然に多様な化学形態として存在しているが⁵⁾、セレンの栄養性や毒性など生理的性質はその化学形態に依存すると考えられていることから、栄養源として摂取したセレンの化学形態を勘案することが栄養素としてのセレンを理解するのに重要であるといえる。

本稿では、セレンの化学形態に関する多様性に着目し、著者らの最近の研究成果も踏まえつつ動物における栄養素としてのセレン代謝と多様な化学形態がもたらす影響について概説する。

セレンの化学形態と性質

セレンは硫黄と同族の 16 族元素であり、共有結合を有する代謝物が生合成される。これまでに数多くのセレン代謝物が植物や動物、あるいは微生物など環境中以外にも幅広く検出されてきた (Fig.1)。例えば、セレノメチオニンはメチオニン分子中の硫黄がセレンに置き換わったセレン含有アミノ酸 (セレノアミノ酸) であり、小麦を始めとした植物中から検出されるほか、無機態のセレン化合物を与えられたセレン強化酵母中から検出がされている⁶⁻⁸⁾。またヒガンバナ科のニンニクやアブラナ科のカラシナのような植物では、植物中のセレン代謝物として、メチルセレノ

*連絡先: 千葉県千葉市稲毛区弥生町1-33 (k.takahashi@chiba-u.jp)

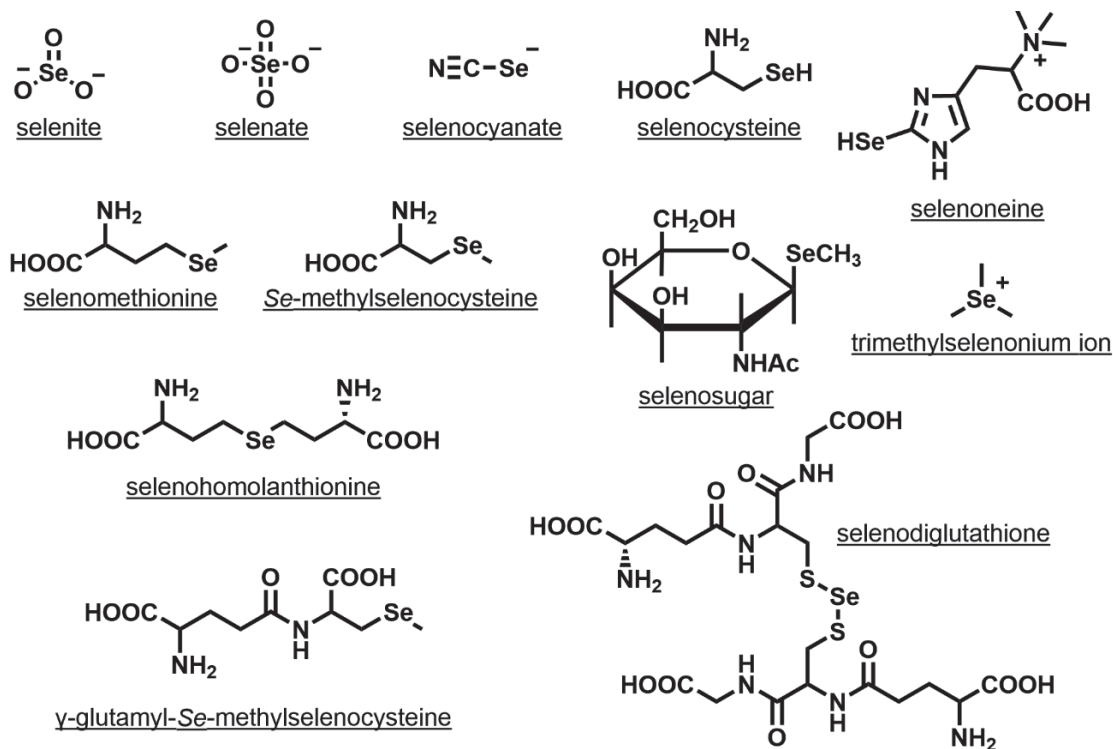


Fig. 1 Chemical structures of naturally occurring selenocompounds

システインや γ -グルタミルメチルセレノシステイン、セレノホモランチオニンといったセレノメチオニンとは異なるセレノアミノ酸が報告されている^{9,10}。動物ではセレノプロテインとしてセレノシステインが存在しているほか、構造的特徴が植物とは大きく異なる代謝物が報告されており、尿中の排泄代謝物としてセレン（含有）糖^{11,12}やトリメチルセレノニウムイオン^{13,14}が、呼気中からはジメチルセレニド¹⁵が検出されている。また反応性の高い代謝中間体であるセレニド（セレン化水素）が、内在性のシアン化物イオンと反応し、生成したセレノシアン酸が培養細胞中から検出されている¹⁶。セレニドがグルタチオンに抱合されたセレノジグルタチオンも胆汁中から検出され、セレノジグルタチオンは腸肝循環していることから、セレノジグルタチオンは動物個体のセレニドプールとして機能することが示唆されている¹⁷。大腸菌などではこれまでに挙げられていた低分子化合物以外に、ナノサイズの元素状セレン粒子を生成する¹⁸。海棲生物では陸棲生物には無い特徴的なセレン化合物が検出されており、含硫アミノ酸の一つであるエルゴチオネイン分子中の硫黄がセレンに置き換わったセレノネインが見出されている¹⁹。また海棲生物では食物連鎖によって水銀の生物濃縮が起きているが、食物連鎖の上位に位置するクジラなどの大型哺乳類では、水銀とセレンが相互作用し形成されたセレン化水銀ナノ粒子の存在が報告されている²⁰。環境水中ではIV価の亜セレン酸やVI価のセレン酸など無機態のセレン塩すなわち共有結合を持たない化合物も存在する。

このように様々なセレン代謝物が天然にて検出されてきているが、これらが有する毒性や栄養性などの生理的性質

はそれぞれの化学形態に大きく依存する。一般に、有機態であるセレン代謝物は、無機態のセレンに比べ毒性が低い²¹⁻²³。一方、セレン代謝物の動物に対する栄養性は一様ではなく、栄養源としての利用効率は化学形態に応じて高いものから低いものまでである。ラットを用いた検討から、セレノメチオニンやメチルセレノシステイン、セレノホモランチオニンなどのセレノアミノ酸、あるいはセレノシアン酸などは無機のセレン塩である亜セレン酸やセレン酸と同様に、動物におけるセレンの栄養源として利用される。セレノアミノ酸、セレノシアン酸及び無機のセレン塩などを経口投与した場合には、ラットはこれらのセレン化合物を栄養源として同等に使うことができる²³。しかし、尿中に排泄されるトリメチルセレノニウムイオン、あるいは微生物が生成するセレン化ナノ粒子や大型海棲生物で観察されるようなセレン化水銀ナノ粒子はセレンの栄養源として利用されない²³⁻²⁵。すなわち、このように動物体内で代謝され、排出形となるセレン化合物を動物は再利用できないことが考えられる。ただし、トリメチルセレノニウムイオンと同様に尿中へ排泄されるセレン糖は、摂取・投与経路によって、その栄養性は異なることが認められる。セレン糖が静脈内投与された際には、セレン源としての利用は観察されなかったが、セレン糖が経口投与された際にはセレノアミノ酸や無機セレン塩などと同様に栄養源として利用されていた。すなわち、セレン糖の栄養性は摂取経路に依存するといえ、腸管を経由する過程でセレン糖はセレンの栄養源として利用できる仕組みが存在していることが示唆された。また、セレノアミノ酸やセレン塩も摂取・投与経路によって利用効率が異なることが報告されている²⁶。

これらのことから、経口で摂取されたセレン化合物は、動物自身が有する化学形態依存的な代謝能に依存するだけでなく、腸内細菌叢もセレン代謝の一翼を担っており、化学形態依存的な栄養性の相違に寄与しているものと想定できる。

セレンの代謝と腸内細菌叢

腸内細菌叢は、多様な菌種と多量の細胞数で構成されており、宿主の腸管における物質代謝の要因の一つとして見なされている。動物のセレン代謝における腸内細菌叢の影響を検討するため、腸内細菌叢を抗生物質で抑制した腸内細菌叢減弱モデルラットを用いてセレン化合物の栄養性への影響を評価した²⁷⁾。セレノメチオニンやメチルセレノシステインなどのセレノアミノ酸や無機のセレン塩のセレン化合物としての経口投与した際の利用効率は、ほぼ同等であった。一方、腸内細菌叢を減弱したモデル動物に、これらセレン化合物を経口投与した場合、それぞれのセレン化合物の利用効率は同等にはならず、各化学形態に依存した利用効率を示した。また腸内細菌叢を減弱したモデル動物で観察された各セレン化合物の栄養利用効率は、腸管を経由せずにこれらを静脈内投与により動物へ与えた際に観察される利用効率に類似していた。従って、セレン化合物の栄養性が経口投与と静脈内投与で異なる要因として腸内細菌叢が働いており、経口投与時におけるセレンの栄養性は腸内細菌叢により修飾されていることが示された。この腸内細菌叢の働きにおける分子機構を *in vitro* で検討したところ、腸内細菌叢は摂取されたメチルセレノシステイン、セレン酸あるいはセレノシアン酸をセレノメチオニンへと代謝していることが示唆された²⁷⁾。すなわち、腸内細菌叢は腸管にて摂取されたセレン化合物を別の化学形態へと作り変えることで、それぞれのセレン化合物が有する化学形態依存的なセレンとしての栄養性の相違を緩和し、宿主の利用しやすい化学形態に変換していると考えられた。言い換えるならば、植物性のセレン化合物であっても、動物性のセレン化合物であっても、等しく栄養源として利用できる仕組みを腸内細菌叢は宿主に付与していると言える。つまり、菜食や肉食といった食の嗜好に関わらず、微量栄養素であるセレンを効率よく利用できるように腸内細菌叢は役立っていると考えられる。今後は、腸内細菌叢のうち、どのような菌種がセレン代謝に寄与しているのか、腸内細菌叢によるセレン代謝はどのような分子機構で進行しているのかなどを明らかにしていく必要があるだろう。

腸内細菌叢によるセレン化合物の代謝に限らず、セレンによる腸内細菌叢への影響についてもこれまでに報告され、セレンの摂取量に応じて腸内細菌叢の菌種組成の変化が観察されている²⁸⁾。腸内細菌叢の菌種組成に応じて有する代謝能力が異なることから、宿主と密接な共生関係を築いている腸内細菌叢の影響は腸内細菌叢の菌種組成に大きく依存する。しかし、腸内細菌叢の菌種組成と腸内細菌叢によ

り産生されるセレン代謝物の相関は明らかとなっていない。従って、動物のセレン代謝において、摂取したセレン化合物と腸内細菌叢とが互いに影響を与えている相互作用を包括的に明らかにしていくことは、動物のセレン代謝についての理解に繋がり、セレンの栄養摂取戦略に有益な情報を与えることになると考えられる。

おわりに

本稿では、セレンの栄養性に焦点を当てて、セレンの化学形態やセレン代謝における腸内細菌叢について、これまでの著者らの研究成果を中心にまとめた。セレンの特徴的な生物学的性質として、化学形態依存的な作用が挙げられるが、その化学形態を腸内細菌叢が修飾しうることが明らかとなってきており、動物におけるセレン代謝を考える上では腸内細菌叢は重要な代謝要因であるといえる。しかし、腸内細菌叢によるセレン代謝の詳細な分子機構は明らかでなく、腸内細菌叢が特異的に産生するユニークなセレン代謝物の存在や腸内細菌叢の菌種組成との相関など、今後明らかにすべき点が多く残されている。セレンは必須微量元素として適正量を動物体内に維持する必要がある、セレンの有意義な摂取を目指した栄養摂取戦略の構築が望まれる。これまでセレンの摂取戦略ではどのくらいの量を、あるいはどんな化学形態で摂取するべきかが主に検討されてきたが、今後、腸内細菌叢についての研究が進むことで、実際に動物体内で起こるセレン代謝をより詳細に理解しつつ検討を重ねることが可能になる。また、腸内細菌叢によるセレン代謝の研究から、摂取するセレン自身ではなく腸内細菌叢の観点から考える全く新しいセレン摂取戦略の可能性を見出すことができ、安全かつ効果的なセレンの利用できるような腸内細菌叢の最適化など新たなセレン摂取戦略の構築が期待できる。

文 献

- 1) Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, et al (2011) Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal* 14: 1337-1383
- 2) Sando K, Hoki M, Nezu R, et al (1992) Platelet glutathione peroxidase activity in long-term total parenteral nutrition with and without selenium supplementation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 16: 54-58
- 3) Kryukov G V., Castellano S, Novoselov S V., et al (2003) Characterization of Mammalian Selenoproteomes. *Science* (1979) 300: 1439-1443
- 4) Cone JE, Del Río RM, Davis JN, Stadtman TC (1976) Chemical characterization of the selenoprotein component of clostridial glycine reductase: identification of selenocysteine as the organoselenium moi-

- ety. Proceedings of the National Academy of Sciences 73: 2659–2663
- 5) Kieliszek M, Błażej S (2013) Selenium: Significance, and outlook for supplementation. *Nutrition* 29: 713–8
 - 6) Schrauzer GN (2000) Selenomethionine: A Review of Its Nutritional Significance, Metabolism and Toxicity. *J Nutr* 130: 1653–1656
 - 7) Kápolna E, Hilleström PR, Laursen KH, et al (2009) Effect of foliar application of selenium on its uptake and speciation in carrot. *Food Chem* 115: 1357–1363
 - 8) Casiot C, Szpunar J, Łobiński R, Potin-Gautier M (1999) Sample preparation and HPLC separation approaches to speciation analysis of selenium in yeast by ICP-MS. *J Anal At Spectrom* 14: 645–650
 - 9) Ogra Y, Kitaguchi T, Ishiwata K, et al (2007) Identification of selenohomolanthionine in selenium-enriched Japanese pungent radish. *J Anal At Spectrom* 22: 1390
 - 10) Kotrebai M, Birringer M, Tyson JF, et al (1999) Identification of the principal selenium compounds in selenium-enriched natural sample extracts by ion-pair liquid chromatography with inductively coupled plasma- and electrospray ionization-mass spectrometric detection. *Analytical Communications* 36: 249–252
 - 11) Kobayashi Y, Ogra Y, Ishiwata K, et al (2002) Selenosugars are key and urinary metabolites for selenium excretion within the required to low-toxic range. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 15932–15936
 - 12) Ogra Y, Ishiwata K, Takayama H, et al (2002) Identification of a novel selenium metabolite, Se-methyl-N-acetylselenohexosamine, in rat urine by high-performance liquid chromatography-inductively coupled plasma mass spectrometry and – electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B* 767: 301–312
 - 13) Byard JL (1969) Trimethyl selenide. A urinary metabolite of selenite. *Arch Biochem Biophys* 130: 556–60
 - 14) Suzuki KT, Kurasaki K, Okazaki N, Ogra Y (2005) Selenosugar and trimethylselenonium among urinary Se metabolites: dose- and age-related changes. *Toxicol Appl Pharmacol* 206: 1–8
 - 15) Kremer D, Ilgen G, Feldmann J (2005) GC-ICP-MS determination of dimethylselenide in human breath after ingestion of ⁷⁷Se-enriched selenite: Monitoring of in-vivo methylation of selenium. *Anal Bioanal Chem* 383: 509–515
 - 16) Anan Y, Kimura M, Hayashi M, et al (2015) Detoxification of Selenite to Form Selenocyanate in Mammalian Cells. *Chem Res Toxicol* 28: 1803–1814
 - 17) Takahashi K, Ogra Y (2020) Identification of the biliary selenium metabolite and the biological significance of selenium enterohepatic circulation. *Metallomics* 12: 241–248
 - 18) Shirsat S, Kadam A, Naushad M, Mane RS (2015) Selenium nanostructures: microbial synthesis and applications. *RSC Adv* 5: 92799–92811
 - 19) Yamashita Y, Yamashita M (2010) Identification of a Novel Selenium-containing Compound, Selenoneine, as the Predominant Chemical Form of Organic Selenium in the Blood of Bluefin Tuna. *Journal of Biological Chemistry* 285: 18134–18138
 - 20) Nakazawa E, Ikemoto T, Hokura A, et al (2011) The presence of mercury selenide in various tissues of the striped dolphin: Evidence from μ -XRF-XRD and XAFS analyses. In: *Metallomics*. The Royal Society of Chemistry, pp 719–725
 - 21) Cid-Barrio L, Bouzas-Ramos D, Salinas-Castillo A, et al (2020) Quantitative assessment of cellular uptake and differential toxic effects of HgSe nanoparticles in human cells. *J Anal At Spectrom* 35: 1979–1988
 - 22) Zhang J, Wang X, Xu T (2008) Elemental selenium at nano size (nano-Se) as a potential chemopreventive agent with reduced risk of selenium toxicity: comparison with Se-methylselenocysteine in mice. *Toxicological Sciences* 101: 22–31
 - 23) Takahashi K, Suzuki N, Ogra Y (2017) Bioavailability comparison of nine bioselenocompounds in vitro and in vivo. *Int J Mol Sci* 18: 506
 - 24) Takahashi K, Ruiz Encinar J, Costa-Fernández JM, Ogra Y (2021) Distributions of mercury and selenium in rats ingesting mercury selenide nanoparticles. *Ecotoxicol Environ Saf* 226: 112867
 - 25) Takahashi K, Ochi A, Mihara H, Ogra Y (2023) Comparison of Nutritional Availability of Biogenic Selenium Nanoparticles and Chemically Synthesized Selenium Nanoparticles. *Biol Trace Elem Res* 201: 4861–4869
 - 26) Takahashi K, Suzuki N, Ogra Y (2018) Effect of administration route and dose on metabolism of nine bioselenocompounds. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 49: 113–118
 - 27) Takahashi K, Suzuki N, Ogra Y (2020) Effect of gut microflora on nutritional availability of selenium. *Food Chem* 319: 126537
 - 28) Kasaikina M V., Kravtsova MA, Lee BC, et al (2011)

Dietary selenium affects host selenoproteome expression by influencing the gut microbiota. FASEB

Journal 25: 2492-2499