

生体内の微量元素に関する考察 (第2報)

—セレンについて—

舟 木 行 雄

A Consideration of the Trace Element in the Organism (Part-2)

—about Selenium—

Yukio Funaki

はじめに

セレン (selenium 以下 **Se**) は周期表における 6B 族, 第 4 周期, クラーク数 1×10^{-5} で 70 位の元素である。

O, S と同族で, **S** に似た化学的性質を示すとともに金属の性質も示す。

生体内の **Se** の作用については, 最初は毒性に注目していたが, 後にはある種の細菌, 鳥類, 哺乳類に必須微量元素であることが判明した。

生体内 **Se** 含有化合物が最初に確認された物質はグルタチオンパーオキシダーゼである。

この酵素にはセレノシステイン (システインの **-SH** が **-SeH** になっている構造のアミノ酸) が含まれている。

1947~1948年に初めてセレノシスチン, セレノメチオニン, セレノホモシスチンが合成された¹⁾。

セレノシステインを含む酵素はグルタチオンパーオキシダーゼのほか, グルシンレダクターゼ, ギ酸デヒドロゲナーゼなどがあり, **Se** の必須性はこれらの含 **Se** 酵素によって理解できる。

また, **Se** の欠乏症, 過剰症に対する研究も進められ, さらに, 生体中の水銀毒に対して解毒作用をすることも認められている。

米国では, **Se** 摂取量と癌発生率の関係を調査し, ある種の癌発生は **Se** を適量摂取することである程度予防できると主張している研究者がいて, 癌患者は健康者と比較すると, 血漿中の **Se** 濃度が低いことも指摘している²⁾。

以上のように, **Se** は生体中で, 他の元素にみられない複雑な存在と作用をしている。

I 生体内 **Se** の存在 (含セレンアミノ酸, 含セレンタンパク質)

家畜が **Se** の過剰摂取によって急性中毒症を発現することは 1930 年代から知られていて^{3), 4), 5)}, **Se** 欠乏とラット肝壞疽との因果関係が実証されて以来, **Se** の生理作用が注目されるようになった⁶⁾。

その後, **Se** が哺乳類に対する必須微量元素であることが明らかになり⁷⁾, 同時にヒツジ, ウマ, ウシの白筋病の治療に **Se** 化合物が有効であることが認められた⁸⁾。

また, 中国ではヒトに対する **Se** の栄養学的研究が広くおこなわれ, 東北部から南西部に至る帯状地域に多発する風土病 (克山病) が **Se** 欠乏に由来することを明らかにしている⁹⁾。

一方, 植物に対する **Se** の生理作用はまだ解明されていない問題が多々あるが, 土壌中の **Se** 濃度と植物体との関係は, **Se** 高濃度の土壌にのみ生育する **Se** 蓄積植物に対して **Se** は必須元素として作用する可能性も考えられている⁴⁾。しかし全く影響をおよぼさない植物 (ムラサキウマゴヤシなど) もあるので¹⁰⁾, 植物の種類によって **Se** の必須性は異なることが考えられる。

カビ類や藻類に対する **Se** の生育促進効果についても研究されているが, その機構はまだ解明されていない⁹⁾。

ある種の細菌 (*Clostridium* 属など) では, **Se** の生育促進効果が酵素レベルである程度解明されている。

以上のような各種生物における **Se** の生理作用の多くは **Se** を必須成分とする酵素の作用と **Se** 化合物それ自体の反応性によって理解される。

生体中の **Se** は, かなりの部分が含セレンアミノ酸の形態で酵素タンパク質に組みこまれ, 独特の生理作用を

示している。

植物では、ムラサキゲンゲ属 (*Astragalus*) の一群は **Se** 高濃度の土壤に生育し、**Se** を高能率で吸収し、種々な含セレンアミノ酸を合成するが⁴⁾、詳細は II で述べる。

これら **Se** 蓄積性植物と総称されている植物から単離、同定した含セレンアミノ酸のほとんどが、生物界に普遍的に存在する含硫アミノ酸の **S** 原子が **Se** 原子と置きかわったアミノ酸と類似した化合物である。

菌類については、大腸菌の **Se** 耐性変異株をセレン酸塩存在下で培養すると、 β -ガラクトシダーゼのメチオニン 150 残基のうち 80 残基がセレノメチオニン残基に置きかわるが、システイン残基はセレノシステイン残基により置きかわらないことが認められている¹¹⁾。

大腸菌のギ酸デヒドロゲナーゼの生成に **Mo** と **Se** が必要であることを見出されて以来¹²⁾、**Se** を必須元素として含有する酵素 6 種と、作用不明の数種のタンパク質が明らかにされた。

6 種の含セレン酵素は

1. ギ酸デヒドロゲナーゼ

大腸菌のギ酸デヒドロゲナーゼが **Se** を含有していることが認められ、タンパク質に共有結合している **Se** のほかに、**Mo**、**Fe**、酸不安定性 **S**、さらにチトクローム b サブユニットを含有している¹³⁾。

Clostridium thermoaceticum は糖を発酵させて酢酸のみを生成する好熱性偏性嫌気性菌であるが¹⁴⁾、本菌の本酵素は大腸菌や *M. Vannielii* の酵素とは異なり、NADP⁺ を電子受容体として利用する。本酵素も *M. Vannielii* の酵素と同様に **Se** のほか、**W**、**Mo**、**Fe**、**S** を含有し、**Se** 化合物の化学形態はセレノシステインとしている¹⁵⁾。

2. グリシンレダクターゼ

アミノ酸を分解して Stickland 反応をおこなう嫌気性細菌中に存在している^{16), 17)}。

Clotsridium sticklandii の本酵素はタンパク質 A、B およびフラクシオン C の成分から構成され、これら 3 種の成分のいずれかが欠如しても失活する^{17), 18)}。

タンパク質 A 1 分子当りに 1 グラム原子の **Se** がセレノシステイン残基の形態で結合している¹⁹⁾。

タンパク質 B とフラクシオン C は膜結合性であり、タンパク質 B は活性に必要なカルボニル基を、フラクシオン C は **Fe** を含有している。

3. ニコチン酸デヒドロゲナーゼ

Clostridium barkeri 中に発見された含セレンタンパク質で、ニコチン酸を酸化し、6-オキソ誘導体生成の反応を触媒する²⁰⁾。

ニコチン酸のピルビン酸、酢酸、アンモニア、二酸化炭素への分解の初発段階に関与し、**Se** のほか、非ヘム **Fe**、**S**、フラビン化合物を含有している¹¹⁾。

4. チオラーゼ

アセトアセチル-CoA と CoA から 2 分子のアセチル-CoA を生成する反応を触媒し、脂肪酸の β -酸化に関与している。

Slivkowski らは、**Se** 含有型酵素のセレノメチオニン残基の位置は一定しておらず、すべてのメチオニン残基が不規則にセレノメチオニン残基によって置きかわることを認めたことに基づいて、本酵素のセレノメチオニン残基には特異的な触媒作用はないと推論している²¹⁾。

現在まで明らかにされている含セレン酵素の中で、本酵素のみがセレノメチオニンを含有し、また、酸化還元反応に関与していない。

5. ヒドロゲナーゼ

Methanococcus Vannielii 中に **Se** 依存性のヒドロゲナーゼが発見された。

本酵素は水素ガスを用いてメチルビオロゲンなど種々の人工基質を水素化するが、生理的な基質は、8-ヒドロキシ-5 デアザフラビンで、セレノシステインを含有している²²⁾。

6. グルタチオンパーオキシダーゼ

赤血球や各種臓器中に分布し、グルタチオン存在下で過酸化水素や有機過酸化物を還元的に分解し、有機過酸化物による赤血球膜や組織の損傷を防御する。

本酵素の分子は、同一サブユニット 4 個から構成されていて、サブユニット当り 1 グラム原子の **Se** がセレノシステイン残基の形態で含有している^{23), 24)}。

基質グルタチオンあるいは水素化ホウ素ナトリウム (NaBH_4) で還元した本酵素のセレノシステイン残基はセレノールの形態になっている^{23), 24)}。

II 食品中の **Se** と栄養

一般的な傾向として、無機質の栄養有効性は植物性食品より動物性食品の方が高いとしているが^{25), 26)}、**Se** については植物性食品の方が有効性が高い傾向が示され、ニワトリヒナの **Se** 欠乏症の予防効果は植物性飼料の方が高い効果を示す²⁷⁾。

特に魚類中に含まれる **Se** の栄養有効性は著しく低く、魚類を常食としている日本人の **Se** 栄養を考える上で問題が提起されている。

安本らは、日本人の食品群別の **Se** 含量を分析し、算出した 1 人、1 日当りの **Se** 摂取量は約 200 μg であり、そのうち、30% 以上を魚類から摂取しているとしてい

表-1 ラット肝におけるカゼイン、ダイズ、カツオブシに含有している Se の栄養有効性

飼料群タンパク質源	出納試験での有効率 (%)	Se 含有量 ($\mu\text{g/g}$ 組織重)	グルタチオンパーオキシダーゼ活性 (unit/mg タンパク質)
(A) 牛乳カゼイン	88.2 \pm 2.8	0.16 \pm 0.01	0.17 \pm 0.03
(B) 脱脂ダイズ粕	80.0 \pm 3.9	0.23 \pm 0.04	0.40 \pm 0.10
(C) ダイズ濃縮タンパク質	75.0 \pm 2.7	0.23 \pm 0.03	0.47 \pm 0.06
(D) ダイズ分離タンパク質	76.0 \pm 2.0	0.16 \pm 0.01	0.22 \pm 0.03
(E) カツオブシ	52.8 \pm 2.2	0.57 \pm 0.05	0.98 \pm 0.10
(F) (A)+亜セレン酸	86.1 \pm 2.9	0.35 \pm 0.04	0.96 \pm 0.16

る²⁸⁾。

また、吉田らは、ダイズ、牛乳カゼインおよびカツオブシ中の Se の栄養有効性をラットで実験し、表-1 の結果をえている²⁹⁾。

表-1 によると、牛乳カゼイン飼料(A)および牛乳カゼインに亜セレン酸を補足した飼料(F)からの Se 有効率は高値を示しているのに対し、カツオブシ飼料(E)からは低値を示している。

(E)のラットでは、(F)のラットよりも肝臓中の Se 含量が多かったにもかかわらず、グルタチオンパーオキシダーゼ活性はほとんど差を示していない。

このことは、カツオブシ中に含まれる Se 化合物の相当な部分が低分子形態であるにもかかわらず、腸管からの吸収率が低く、生理活性も低いことが原因であることが考えられる。

食品における Se を、土壌、植物、家畜と食物連鎖的に考えると、通常、土壌中の Se 存在量は同族の S に比べて微量であり、植物体中にも微量の存在である。

しかし、カナダ、米国西部、ニュージーランド、ヨーロッパの一部には Se 濃度が非常に高い土壌（通常の土壌の十〜数十倍の可溶性 Se 塩を含む）の地域があり、この地域には高 Se 含有の特殊な植物が生育している³⁰⁾。

この高 Se 含有植物を家畜が摂取すると、摂取量に応じて Se 中毒性（慢性アルカリ病、急性暈倒病）が発現する。

これら富 Se 土壌に生育している植物体中の Se 濃度は数十ppm をこえることは少ないが、I で述べたマメ科のゲンゲ属 (*Astragalus*) の何種かでは数千 Ppm といういちじるしく高い Se 濃度を示すものが見出されている³⁰⁾。

ゲンゲ属の大部分は Se 集積性を示さないが、ごく一部は集積性を示す種がある。

富 Se 土壌に生育する Se 集積性種と非集積性種のゲンゲ属の Se 濃度比較を表-2 に示す。

表-2 によると、非集積性種は集積性種と隣接して生

表-2 富 Se 土壌に隣接して生育する Se 集積性種および非集積性種のゲンゲ属 (*Astragalus*) 中の Se 濃度比較

<i>Astragalus</i>	Se 濃度 (ppm)		
	植物	土壌	生育地
<i>A. racemosus</i> *	5560	5.0	ネブラスカ州
<i>A. missouriensis</i>	25		
<i>A. bisulcatus</i> *	2620	1.6	ノースダコタ州
<i>A. caryocarpus</i>	30		
<i>A. pectinatus</i> *	1980	2.0	ワイオミング州
<i>A. crassicaupus</i>	6		

* Se 集積性種

表-3 Se 集積性種 (*A. racemosus*) および非集積性種 (*A. crassicaupus*) ゲンゲ属の生育におよぼす Na_2SeO_3 の影響

水耕液中 Se 濃度 (ppm)	5 植物体当りの乾物重量 (g)		生育量 の比 (A)/(B)
	<i>A. racemosus</i> (A)	<i>A. crassicaupus</i> (B)	
0	2.33	1.06	2.2
1/3	3.14	0.68	4.6
1	3.85	0.37	10.4
3	3.78	0.25	15.1
9	3.81	0.20	19.1

育していても通常の非集積性の植物と差がない Se 濃度である。

また、水耕液中の Se 濃度が生育におよぼす結果を表-3 に示す。

表-3 によると、水耕液中に Se を添加すると、非集積性種は生育が阻害されているのに対して、集積性種は促進される³⁰⁾。

この現象については、植物が、Se の代謝と S の代謝が類似していることから、含硫アミノ酸に相当した含セ

レンアミノ酸を生合成することに関して、**Se** 集積性種のゲンゲ属が生成する含セレンアミノ酸はタンパク質形成のアミノ酸にならないが、非集積性種のゲンゲ属が生成した含セレンアミノ酸は含硫アミノ酸の類似体としてタンパク質形成のアミノ酸となり、その結果、タンパク質の性質を変え中毒症を発現する。これに対して、**Se** 集積性種における非タンパク質の含セレンアミノ酸の生成は、**Se** の解毒機構として作用するのみならず、**Se** を集積する作用をすると考えられている^{80),81)}。

以上のように富 **Se** 土壌に関連して **Se** 高濃度の牧草や穀物を飼料とする家畜については世界の特定地域で発現する中毒症状が **Se** と関係のあることが判明した。

土壌によっては **Se** 濃度が 40ppm にも達する地域があるが、0.5ppm 以上であると危険な濃度であり、このような土壌から得られる茎葉や穀物中には有毒水準に達する **Se** を含有している。

一般に、**Se** 濃度は土壌中よりも、その土壌に生育している植物体中の方が高くなっている。

たとえば、**Se** 濃度が 9ppm の土壌で生育した作物は 1200ppm になっている。

家畜は飼料中の **Se** 濃度が 5.8ppm であると慢性中毒症を、500~1000ppm では強い症状を発現し、特に若幼動物では、**Se** が少量でも中毒症を発現しやすく、それによって成長は停止することを明らかにしている³²⁾。

また、乳牛やニワトリに **Se** 高濃度飼料を与えると、生産される牛乳や鶏卵中の **Se** 含量が増加し有毒であるとしている³³⁾。

Se の毒性を防除する方法に関する研究によると、ある種のタンパク質飼料、特にアマニ粕は **Se** の毒性に対して保護作用があり、また、有機ヒ素剤もブタに対しては有効であるとしているが、現状では実用上からは特定地域に発現する家畜の **Se** 中毒症の防除法は確立していない³³⁾。

以上は家畜に対する **Se** 過剰のための毒性について述べたが、一方、むしろ **Se** の有効性も認められるようになった。

すなわち、1950年頃からおこなわれている研究により、ビール酵母に存在する未知因子がニワトリヒナの浸出性素因症や出血性疾患を防止することが明らかになり、この因子は Schwarz により factor 3 と名づけられ、一種の **Se** 化合物であることが判明した³⁴⁾。

このことにより、**Se** は有毒であるとともに、使用法によっては有効な元素であることが理解できる。

さらにその後の研究により、ビタミンEの欠乏による家畜の障害の防止に **Se** が有効であることが判明した³⁵⁾、ビタミンE欠乏によるラットの不孕症やニワトリ

ヒナの脳軟化症を防止する効果は認められていない³⁶⁾。

Se の生理作用とビタミン類との関連について研究が進められているなかで、ラットのビタミン **B₆** 栄養状態がセレノメチオニンおよび亜セレン酸の栄養効果におよぼす影響について実験がなされ、その結果を表-4 に示す³⁶⁾。

表-4 ラットにおけるビタミン **B₆** 栄養状態の **Se** 化合物栄養有効性におよぼす影響

ビタミン B₆ 栄養状態	添加 Se の 化学形態	グルタチオンパー オキシダーゼ活性 (unit/mg タンパク質)	
		肝 臓	赤血球
欠 乏	な し	0.09±0.01	0.33±0.03
欠 乏	セレノメチ オニン	0.61±0.06	0.50±0.05
欠 乏	亜セレン酸	0.98±0.12	0.76±0.09
充 足	な し	0.25±0.05	0.51±0.04
充 足	セレノメチ オニン	1.04±0.14	0.91±0.07
充 足	亜セレン酸	1.02±0.19	0.92±0.12

表-4 によると、セレノメチオニンの有効性はビタミン **B₆** 欠乏では損なわれるが、亜セレン酸の有効性は影響されない。

この現象の説明として、グルタチオンパーオキシダーゼ中のセレノシステイン残基がアポ酵素の翻訳後修飾によって導入される説と DNA 中にセレノシステインがコードされてタンパク質合成時に翻訳される説とがあるが、安本らは、ビタミン **B₆** を補酵素とする酵素の関与する翻訳後修飾が起る機構を考えている³⁶⁾。しかし、この機構で修飾されるべきアポ酵素はまだ確認されていない³⁷⁾。

また、ニュージーランドにおける家畜に対する **Se** の有効性に関する研究では、富 **Se** 地域で生産した仔牛、仔羊に一定期間、微量の **Se** を与えると、富 **Se** 地域に放牧しても **Se** による中毒症を防除する効果があり、死亡率が低下し、成長の改善などの成果を得ている^{38),39)}。

つぎに、**Se** 摂取量と血中 **Se** 濃度との関係について、フィンランド、ニュージーランド、米国、ベネゼエラ、中国の住民の1日当り **Se** 摂取量、食餌中、血中の **Se** 濃度の調査による比較を表-5 に示す⁴⁰⁾。

表-5 によると、食餌中 **Se** 濃度ないし、1日 **Se** 摂取量が1桁ずつ異なると、欠乏、正常、過剰のレベルになるし、食餌中の **Se** 原子数からみると、 10^{15} ~ 10^{16} オーダーであることも注目される。これらのことは他の元素ではみられない **Se** 元素の特徴であろう。

表-5 Se の欠乏、過剰と Se 含有状態

レベル	1 日 Se 摂取量 (mg)	食餌中 Se (ppm)	食餌 100g 中 Se 原子数	血液中 Se (ng/mL)	ヒト報告例
欠 乏	0.01 (0.003~0.022)	0.005~0.01	3.8×10^{15}	8~22	克山病 (中国)
準 欠 乏	0.03	0.01~0.02		30~80	虚血性心疾患, 癌 (フィンランド, ニュージーランド)
正 常	0.1 (0.04~0.23)	0.05~0.2	38×10^{15}	100~200	
過 剰	0.2			355	ベネズエラ, 米国
中毒危険	1.0 (0.24~1.5)	0.5~1.0	380×10^{15}	440	中 国
中 毒	5.0 (3.2~6.7)	5~10	3800×10^{15}	3200	セレノース (中国)

また、血液レベルでは1日当りの摂取量に関連して高低を示し、「必須性が高い元素ほど体内恒常性維持機構が発達している」ということからみて、生物が Se に対して必須性を獲得した時期は、生物発生学的にみて比較的新しいのではないかと推察する。

Ⅲ Se 化合物の化学形態と代謝

まず、Se 化合物の化学形態について述べる。

Se は動的体内の過酸化代謝に関与するグルタチオンパーオキシダーゼの反応中心を構成する必須元素である⁴¹⁾。

食品や飼料中の Se は有機形態としてセレノメチオニン、セレノシステイン、無機形態としてセレン酸、亜セレン酸、セレニドで存在している。

これら各形態の Se 化合物について Cantor らは、ニワトリヒナの Se 欠乏が起因する浸出性因症の発症予防有効性に関する実験をおこなった。その結果を表-6 に示す⁴²⁾。

表-6 によると、元素状 Se はほとんど有効性が認め

表-6 ニワトリヒナの浸出性素因症発症に対する各種 Se 化合物の予防有効性比較

Se 化合物	生理有効性(%)
亜セレン酸ナトリウム	100
セレン酸ナトリウム	74
DL-セレノシスチン	73
DL-セレノエチオニン	44
セレン化ナトリウム	42
DL-セレノメチオニン	37
6-セレノプリン	20
元素状セレン	7.4

られないが、他の無機形態の Se 化合物は有機形態より高い有効性を示している。

一方、ニワトリヒナの Se 欠乏が起因する脾臓線維症の予防には有機形態の Se 化合物 (セレノメチオニン) が有効性を示すとしているので²⁷⁾、S は化学形態によって生理的有効性を異にすることが考えられる。

つぎに、Se 化合物の代謝について述べる。

1. 無機 Se 化合物の代謝

Se の化学的性質は前述したように、S と似ているが、Se はグルタチオンレダクターゼに必須成分として存在している点は S と異なる。

2つの主な酸化状態である0と+4をもつ Se (S は-2と+6) は酸化状態0で生体分子に結合すると考えられている⁴³⁾。

Se 化合物は、対応する S 化合物より高い酸化還元電位をもつので、動物体内での Se 代謝は還元方向に進む傾向があるのに対して、S は酸化方向に進む傾向がある。そのため、セレン酸は亜セレン酸をつくり、亜セレン酸はさらにセレニドに到るまで還元される。

セレン酸が硫酸アデニルトランスフェラーゼの基質になり、アデノシン-5'-ホスホセレン酸になることは実験 (*in vitro*) により確認している⁴⁾。

セレン酸の還元により生成した亜セレン酸はグルタチオン-グルタチオンレダクターゼ系によりセレニドになり、メチル化して排泄される。

適量の Se を投与した場合、トリメチルセレノニウムイオンになり、尿中に排泄されるが、亜急性 Se 中毒症の場合はジメチルセレニドになり、呼気中に排出される⁴⁴⁾。

亜セレン酸より生成したセレニドはタンパク質のシステイン残基と結合するので肝臓抽出液中のグルタチオンパーオキシダーゼ以外の含セレンタンパク質中にはこのような非特異的セレン修飾タンパク質も存在することが

また、セレニドがマイクロゾームとも結合することが報告されている⁴⁵⁾。

2. 有機 Se 化合物 (含セレンアミノ酸) の代謝

たとえば、セレノシステインのセレノールの pKa は 5.2 であるため、生理的な pH ではセレノシステインのセレノールは大部分が解離しているのに対し、システインのチオールはほとんど解離していない⁴⁶⁾。

この酵素反応については、細菌中のメチオニン γ -リアーゼが図-1に示す①～④の反応のほかに多種の反応を触媒するいわゆる多機能触媒性酵素であり、ピリドキサル5'リン酸を補酵素としている。

メチオニン γ -リアーゼは、*Pseudomonas Putida* から始めて精製結晶化され、物理学的、酵素学的諸性質が明らかにされ、セレノメチオニンにも作用し、 α - β 脱離 (図-1⑤) ならびに γ -置換反応 (図-1⑥) を触媒する。さらに、含硫アミノ酸の γ -置換反応において、各種セレノールも置換基供与体となり、**Se** 置換セレノホモシステインが生成 (図-1⑦) することも明らかである⁴⁷⁾。

図-1⑦の反応速度は同②の反応速度と比べて低いが、他の反応においては含セレンアミノ酸は含硫アミノ酸とほぼ同程度なので、**Se** と **S** を区別しない（区別できない）酵素反応は、**Se** の毒性発現に関して重要な意味をもっている。

3. セレノシステインの酵素的生合成

このことから、グルタチオンパーオキシダーゼをはじめとする含セレンタンパク質のセレノシステイン残基はセレノメチオニンや無機 **Se** 化合物から合成されると考えられている。

すでに述べたように、含硫アミノ酸代謝関連酵素は一般に含セレンアミノ酸にも作用することを前提とするならば、セレノシステインはシステイン合成系の酵素により、セレノメチオニンから合成される可能性があることに考えがおよぶ。

このことに関しては、ウサギによる実験で、セレノメチオニンは肝臓の ATP:L-メチオニン-S-アデノシルトランスフェラーゼによって、Se-アデノシルセレノメチオニンに転換される結果を得ている⁴⁹⁾。

Se-アデノシルセレノメチオニンは、ラット肝臓のミ

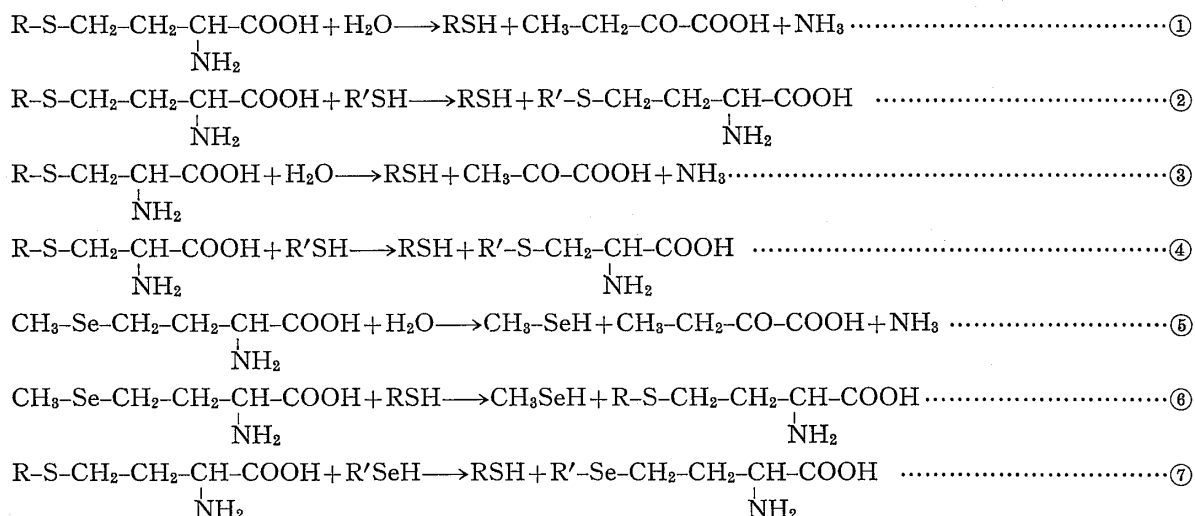


図-1 細菌中メチオニン γ -リアーゼの示す諸反応

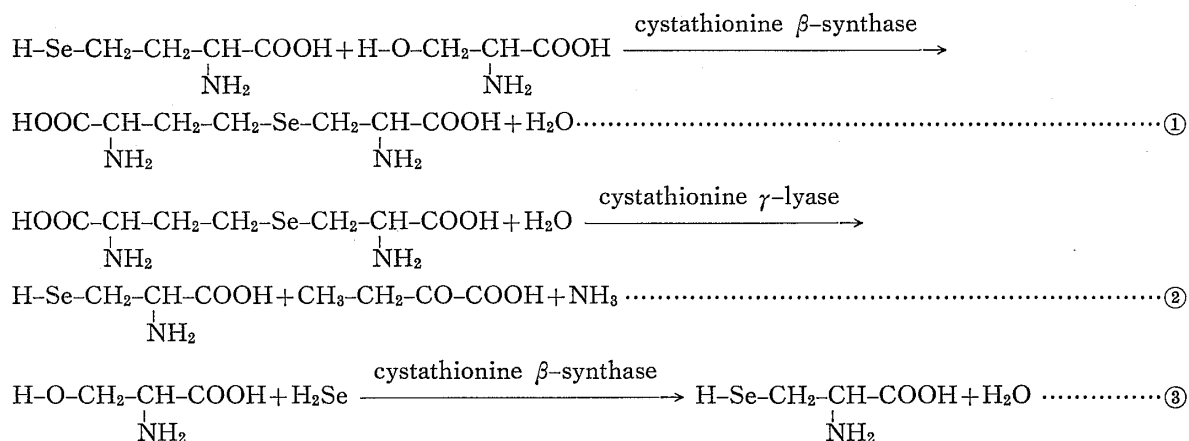


図-2 セレノホモシステインおよびセリンからセレノシステインに至る反応

クロゾーム，ブタ肝臓，ラット腹部前立腺などの各種メチル基転移系において，メチル基供与体として作用する。この化合物は **Se**-アデノシルセレノホモシステインに変化した後，**S**-アデノシルホモシステインヒドラーゼによってセレノホモシステインに分解される⁵⁰⁾。

セレノホモシステインからセレノシステインに至るには2つの反応経路が考えられている。図-2 にその経路を示す。

その1つは，いわゆる **S** 転移経路に相当する経路で，シスタチオニン β -シンターゼ (図-2①) とシスタチオニン γ -リアーゼ (図-2②) によって触媒され，**L**-セリンと **L**-セレノホモシステインから **L**-セレノシスタチオニンを通り **L**-セレノシステインに至る。

他の1つは，シスタチオニン β -シンターゼの副反応 (図-2③) であるセリンスルフヒドラーゼ反応に相当する反応で，**L**-セリンとセレン化水素から直接 **L**-セレノシステインを合成する経路である。

これらの反応に検討がなされた結果，図-2①と同②によってセレノシステインが合成されることは可能であるが，図-2③に示す **L**-セリンとセレン化水素からのセレノシステインの直接的な合成反応は不可能であるとしている⁵¹⁾。

シスタチオニン β -シンターゼによるセレノシスタチオニンの合成については，**L**-セリンと **L**-セレノホモシステインからセレノシスタチオニン (V_{\max} 0.11) がシスタチオニン (V_{\max} 0.16) 合成の約70%の反応速度で合成される。

L-セレノホモシステインに対する K_m (mM) 値は **L**-ホモシステインに対する K_m 値と近似している。

過剰の **L**-セリン存在下でのセレノシスタチオニン合成反応において，**L**-ホモシステインは **L**-セレノホモシステインに対し拮抗阻害物質として作用し，逆に **L**-セ

レノホモシステインはシスタチオニン合成反応において **L**-ホモシステインに対し拮抗阻害物として作用する。

さらに，**L**-セレノホモシステインと **L**-ホモシステインに対する見かけの K_i 値がそれぞれ 3.4mM と 0.85 mM のように測定されたが，上述したように両者に対する K_m (mM) 値が近似していることから，これら2つの反応はシスタチオニン β -シンターゼの同一の活性部位で触媒されることと考えられている。

シスタチオニン γ -リアーゼによるセレノシスタチオニンの脱離反応については，シスタチオニン γ -リアーゼを用いてセレノシスタチオニンの脱離反応を解析した結果，シスタチオニン γ -リアーゼはセレノシスタチオニンを α, γ -脱離反応によってセレノシステイン， α -ケト酪酸，アンモニアに分解する以外に， α, β -脱離反応によってセレノホモシステイン，ピルビン酸，アンモニアに分解することが明らかになった。

つぎに，シスタチオニン β -シンターゼとシスタチオニン γ -リアーゼの共役系によるセレノシステインの合成については，両精製酵素系とはほぼ等しい活性のラット肝臓抽出液系を用いて **L**-セレノホモシステインと **L**-セリンからのセレノシステイン合成の実験をおこなった結果，両系においてセレノシステインの生成を認めているが，その生成量は，肝臓抽出液系では両精製酵素系の1/10以下であり，肝臓抽出液中には生成したセレノシステインを分解する活性物質の存在を示唆している。

また，セリンスルフヒドラーゼ活性によるセレノシステインの合成は，**L**-セリンと硫化水素からのシステイン合成活性に対してシスタチオニン β -シンターゼを作用させた実験の結果，ニワトリ肝臓の酵素で見出されたように，本来のシスタチオニン合成反応の V_{\max} 12%の速度で反応が進行することを認めている。しかし，硫化水素のかわりにセレン化水素を作用させ，**L**-セリンを

反応させてもセレノシステインの生成は認められていない。

一方、植物体中の *O*-アセチルセリンスルフィドラーゼは硫化水素と同様にセレン化水素にも作用してセレノシステインの合成を認めている⁵²⁾。

Paracoccus denitrificans の本酵素もこの反応に作用するので、セレン化水素を基質としないシステチオン β -シントラーゼはむしろ例外的であると考えられている⁵³⁾。

4. セレノシステインの酵素的分解

江崎らの実験によれば、ラセミ体セレノシステインをラット肝臓抽出液とともに保温すると、アラニンとセレン化水素が生成し、このアラニンはアラニンデヒドロゲナーゼとは反応するが、D-アミノ酸オキシダーゼとは反応せず、L-型で、未反応のセレノシステインはD-アミノ酸オキシダーゼによって酸化されたのでD-型である結果を得ている⁵⁴⁾。したがって、ラット肝臓抽出液中にはL-セレノシステインに作用し、L-アラニンとセレン化水素に分解する酵素が見出されている。

この新酵素はセレノシステイン β -リアーゼと命名され、各動物組織内分布では、肝臓、腎臓中では一般に高い酵素活性を示すが、血液、脂肪組織中では活性は認められていない。

セレノシステイン β -リアーゼについては精製、物理的性質、微生物中の分布、作用など詳細な報告がある⁵⁵⁾。

5. 含セレンタンパク質の生合成機構

ラットによる実験では、セレノメチオニンの化学的性質がメチオニンと酷似していることからセレノメチオニンはメチオニンと同一経路で小腸から吸収され、メチオニンのかわりに肝臓タンパク質中に組み込まれる⁵⁶⁾。

セレノメチオニンはメチオニン： tRNA^{met} リガーゼの基質となり、メチオニンとほぼ等しい K_m 値を示すので、メチオニンのかわりに容易にタンパク質中に組み込まれると考えられている⁵⁷⁾。

この説は前述した Huberrand ら⁴⁶⁾の考えと一致している。

Se がセレノシステインを含有する含セレンタンパク質に組み込まれる機構については2つの説が提唱されている。

その1説は、前駆体タンパク質が合成され、そのポリペプチド鎖中のセリンまたはシステイン残基がデヒドロアラニン残基となり、これにセレン化水素が反応してセレノシステイン残基が生じる説で、他の1説は、組織中にセレノシステインに特異的なコドンならびに tRNA が存在し、タンパク質合成の過程でセレノシステインが直接タンパク質中に組み込まれる説である。

このことに関し、Sunde らは、正常ラット肝臓に ^{75}Se 標識亜セレン酸を灌流する実験をおこなった結果、全細胞質 ^{75}Se の約30% がグルタチオンパーオキシダーゼに取り込まれることを認め⁵⁸⁾、取り込み量は正常ラットならびに Se 欠乏ラット肝臓ともに灌流時間に比例して増大するが、Se 欠乏ラット肝臓における取り込み速度は正常ラット肝臓の約1/3であることを認めている⁵⁹⁾。

また、正常ラットと Se 欠乏ラットに ^{75}Se を投与したときのグルタチオンパーオキシダーゼへの ^{75}Se 取り込みは、正常ラットでは30分間以内に取り込みが開始されたのに対し、Se 欠乏ラットでは2～3時間の遅れが観察されている⁶⁰⁾。

Se 欠乏ラットでの遅れは mRNA 合成誘発に起因していると考えられている。

このことについては、グルタチオンパーオキシダーゼの前駆体タンパク質がまず合成された後、Se が導入されると仮定すると、Se 欠乏ラットではこの前駆体タンパク質の合成は何らかの理由で抑制されているのであろう。

抗グルタチオンパーオキシダーゼ抗体と反応するタンパク質が Se 欠乏ラット肝臓に存在する報告もあり⁶⁰⁾、また、ラット肝臓中全 RNA をウサギ網状赤血球の無細胞タンパク質合成系で翻訳させると、分子量28,000の抗グルタチオンパーオキシダーゼ抗体と反応するタンパク質が生成する報告もある⁶¹⁾。

このタンパク質の分子量はグルタチオンパーオキシダーゼ(分子量23,000)より大きく、前駆体タンパク質である可能性が高いと思われる。

一方、セレノシステインに特異的な tRNA を通じてグルタチオンパーオキシダーゼのセレノシステイン残基が合成されることに関してはいくつかの報告がある。

その一部は、ラット肝臓からセレノシステインに特異的な tRNA を単離したとしているが、亜セレン酸から合成されたアシル化 tRNA の15% がセレノシステインと結合している程度で、また、逆に ^{75}Se -セレノシステインによって標識されるアシル化 tRNA の61% はセレノシステイン以外の Se 化合物と結合していることである⁶²⁾。

さらに、ウサギ網状赤血球のタンパク質合成系を用いて ^{75}Se -セレノシステインのグルタチオンパーオキシダーゼへの組み込みを追跡した結果、少なくとも82%はシクロヘキシド添加によって影響されないことが判明している⁶³⁾。

以上のように含セレンタンパク質の生合成機構については諸説はあるが、いずれにしても決定的な証明の報告は見出せない。

IV 生体中における Se の水銀毒性防御作用

1953年から1973年にかけて、我が国ではコメの量産のため、イネのイモチ病防除剤としてフェニル水銀化合物（一部エチル水銀化合物）を大量に使用、水俣病の研究とともに生体と水銀（以下 Hg）との関係について研究が進むにつれて、一般人の Hg 摂取は主にコメによるか否か検討した結果、世界各国で一般人の Hg 摂取は主に食用魚類からであり、さらに化学形態はメチル水銀が主であることが判明した^{64),65),66),67)}。

Se 化合物がメチル水銀の毒性を修飾することが認められたのは1970年代の前半であり、その後、動物実験において、成獣では単に生存時間を延長させたり、体重の減少を防ぐだけでなく、神経毒性を減弱させること、また、胎仔については必ずしも保護的に作用するのみではないこと、Se の毒性をメチル水銀が増強する可能性のあることなど、複雑な交互作用像が徐々に明らかにされた。

生体内におけるメチル水銀と Se 化合物の関係の研究が進むにつれて、鹿児島県の南西諸島に属する吐噶喇列島の住民（漁労生活）の中に高濃度のメチル水銀（毛髪中の Hg 濃度が $50\mu\text{g/g}$ ）を示す者がいることを発見した⁶⁵⁾。

この調査によって、住民が常食としている魚介類中の Hg 濃度は高かったが、本列島で収獲したコメ、ラッカセイ中の Hg 濃度は低く、これら食品中の Hg と Se のモル比は回遊魚では平均 1:1 に近いが、他の食品では Se がはるかに大きくなっていることが判明した。

これら摂取食品全体を総合的にみれば、Se が Hg の数倍から十数倍になり、この Se 量が住民の Hg 中毒の発生を防御しているのではないかと考えられている⁶⁸⁾。

日本人の一般的な食餌から 1 人 1 日当りの Se 摂取量は、魚類から $80\mu\text{g}$ 、コメから $73\mu\text{g}$ 、ダイズから $14\mu\text{g}$ 、畜肉から $8\mu\text{g}$ 、その他から $33\mu\text{g}$ で、合計 $208\mu\text{g}$ となる報告がある²⁸⁾。

魚類の摂取量は赤血球中 Hg 濃度ときわめて強い関連があり⁶⁹⁾、かりに魚類が Se の主な供給源とするならば、血中 Se 濃度は赤血球中 Hg 濃度と高い相関をもたず、血中でも血漿中 Se 濃度はごく短期間の Se 摂取を反映し、赤血球中 Se 濃度は長期間の状態を反映する考えに基づいて、本郷らは関東地方住民の一般成人の赤血球中と血漿中の Hg と Se 濃度を測定した結果、赤血球中、血漿中いずれも Se の方が濃度が高かったことを認めている⁷⁰⁾。

また、Schrautzer らは 10 人（男性 7 人、女性 3 人、

体重 54~90Kg）の被検者に Se 化合物を投与した結果、摂取 Se 量と血中 Se 濃度との関係は、ほぼ直線関係〔血中 Se 濃度 ($\mu\text{g/ml}$) = $9.057 \times 10^{-4} \times$ 摂取 Se 量 ($\mu\text{g/day}$) + 0.0595〕となり、さらに各国の血液銀行の試料中の Se 濃度と推定摂取 Se 量について検討した結果、日本、ベネズエラ、台湾、米国、カナダの場合はこの直線上にあてはまるが、ヨーロッパ諸国、オーストラリア、ニュージーランドの場合はあてはまらなかったと報告している⁷¹⁾。

Ganther らは、日本産ウズラとラットを用いた実験で、メチル水銀の毒性がマグロ肉の同時投与によって軽減され、この解毒作用はマグロ肉中の Se の作用によるとしている⁷²⁾。

それ以来、有機および無機の Hg 毒性が Se の投与によって解毒されることに関して研究、証明され、その成果を収録して発表している⁷³⁾。

Hg と Se の同時投与では、Hg のみを投与した場合よりも Hg と Se の蓄積が顕著になり、Hg と Se の細胞内分布が変化して両元素ともに核および細胞残渣画分に移行し、両元素の存在量比はモル比で 1 に近くなる。このことから Hg と Se は生体内で直接結合し、両元素の毒性がともに低い存在形態をとるのではないかと考える。

生体内での Hg と Se の結合形態は“Protein-S-Se-Hg”説と“colloidal Hg-Se”説とがある。

海洋動物体における Hg と Se の関係は特に注目されている。

アザラシやイルカ（海洋における食物連鎖網の頂点に位置するとみなす）などでは、多量の Hg を含有するが、Se の含有量も多く、両元素量の間には強い相関が認められている⁷⁴⁾。

小林らのおこなったニュージーランド沖で 12 種類、パタゴニア沖で 4 種類の魚肉中の Hg と Se 濃度調査によれば、Se/Hg（モル比）は最低値が 1.4（ニュージーランド沖のキングクップ）、最高値が 26.3（パタゴニア沖のコマシズ）で、いずれも 1.0 以上であったが、両元素量の間の相関は認めていない⁷⁵⁾。

また、武田らによる数種の海洋生物、すなわち、プランクトン、マイワシ、ギガレイ、マサバ、ブリ（幼魚）、キハダおよびバイ類の筋肉中の Hg 濃度と Se/Hg（モル比）との関係調査の結果、両元素量の間には逆相関がみられた。すなわち、Hg 濃度が高くなるにしたがって Se/Hg 値は 1 に近くなるとしている⁷⁶⁾。

海洋動物の筋肉中 Hg 濃度は、肉食性が強く、食物連鎖網の高い段階に位置する動物ほど高くなる傾向が一般に知られているので、Se/Hg 値は食物連鎖網で高位にある動物ほど 1 に近づくことになる。

V 元素間相互作用を利用した Se による 癌の化学療法

この化学療法は、Se が直接癌組織に作用するのではなく、直接作用する薬品の副作用を Se によって軽減する療法である。

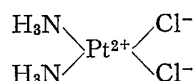
まず、Se は Hg や Cd のみならず、18種類の金属元素（金属イオン）と生体内でなんらかの相互作用をおよぼし合う可能性のあることが明らかにされている。

すなわち、 Hg^{2+} , Cd^{2+} , As^{2+} , Pb^{2+} , Ag^+ , Cu^+ , Cu^{2+} , Cr^{3+} , Cr^{6+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Pt^{2+} , Bi^{3+} , Tl^+ , Pd^{2+} , Au^{3+} , Mn^{2+} である⁷⁷⁾。

癌の予防と治療については各分野の研究者が懸命に努力していることは公知のことである。

その研究の中で、癌治療と Se の関係は、皮膚泌尿科に来院する患者にみられる上皮癌に卓効を示す治療薬のシスプラチン⁷⁸⁾ ($\text{cisplatin } \text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$ 1984 年、薬価基準が定められた) が広範囲の癌に高い薬効を示すが、強い副作用（腎毒性、骨髄毒性、神経毒性、消化管毒性など）のため、臨床での利用が困難である。そこで Se が Hg 毒に対するような有効な毒性軽減法に着目したことである。

シスプラチンの化学構造式をつぎに示す。



cis-diammined dichloroplatinum

シスプラチンはシス配座であり、中性であるため生体内で膜を通過することができ、抗癌活性は癌細胞の DNA 合成を阻害する作用をする。この化合物のトランス型異性体は不活性である。

Se との相互作用の可能性をもつ上記 18 種類の金属イオンの中に Pt^{2+} を見出したことから、Pt 錯体抗癌剤であるシスプラチンの副作用軽減剤として Se を用いて実験がおこなわれた。

実験は Se 化合物として亜セレン酸ナトリウムを選び、シスプラチンとの量比、投与時期、経路などについてマウスを用いておこなった結果、シスプラチンと同時に投与の亜セレン酸ナトリウムがシスプラチンの致死毒性のみならず、副作用の腎毒性、骨髄毒性、消化管毒性を抑制することに成功し、さらに亜セレン酸ナトリウムはシスプラチンの主作用である抗腫瘍効果にはなんら影響を与えなかった^{79), 80), 81)}。

以上のように、亜セレン酸ナトリウムはシスプラチンの副作用のみを選択的に軽減する理想的な効果を示すこ

とが認められたが、しかし、この効果は動物実験上のことであり、ヒトに応用したくても Se を含有する医薬品はまだ認められていないのが現状である。

そこで、すでに医薬品として認められている物質の中で Se と同様な効果を示す物質を用い、メタロチオネイン metallothionein^{82), 83)} の性質を利用することを考えた。

すなわち、シスプラチンをマウスに投与して臓器中のメタロチオネイン量を経時的に測定すると肝臓で顕著なメタロチオネイン量の増加が認められたが、シスプラチン毒性の主標的個所と考えられる腎臓ではメタロチオネイン量に変化が認められなかった。

このことから、マウスに予め腎臓でメタロチオネインの合成誘導作用をする金属を投与すれば腎臓で増加したメタロチオネインがシスプラチンの腎毒性を抑制する可能性があると考え、メタロチオネインを誘導する金属^{84), 85), 86)}、Zn, Cu, Cd, Hg, Au, Ag, Bi, Co, Ni, Pt の中から Bi を選び、種々の条件を検討した結果、Bi 化合物として次硝酸ビスマス(消化管の収れん、止瀉の目的に使用)を 1 日 1 回経口投与し、最終投与 24 時間後にシスプラチンを皮下投与するとシスプラチン毒性が効果的に抑制されることが明らかになった^{87), 88), 89), 90), 91), 92)}。

現在、さらに研究を進め、臨床での試験がおこなわれている。

おわりに

以上、生体中における Se の存在と作用について述べたが、Se はその存在する食品の種類の違い、あるいは Se 化合物の化学形態の違い、また、環境の違いによって生物学的有効性を異にするので、たとえば、Se の摂取量と Se の血中濃度とを単純に比較することの意義、また、その影響についても単純に考えることはできないが、世界各地のヒト体中の Se 濃度が低い集団と高い集団とを比較した場合の健康像は考える必要があるのではなかろうか。

生体中の Se についてはまだ未解決な問題が多々あるが、現在、Se に関する研究としては、伊藤ら⁹³⁾が Se の利用法として、シアルに代表される隣接炭素デオキシ糖のグリコシル化における新しい方法の開発を目的として Se など 6B 族元素の特性に注目し、これらを含む基質あるいは反応剤のグリコシル化反応への有効利用について研究、江崎⁹⁴⁾が化学的性質の酷似する S と Se の生体内反応を対比しながら細菌における含硫、含セレンアミノ酸代謝関連酵素の機能、構造および反応機構を明らかにするとともに、これら諸酵素の新しい応用法を研究、ま

た、季ら⁹⁵⁾が日本人における母体の **Zn, Se** 摂取量と母乳中 **Zn, Se** 量の個人間変動の諸問題に関する母と児の諸属性をとりあげ、それらと母乳中 **Zn, Se** 濃度との関連を重回帰分析により検討している。

稿を終るにあたり、ご指導を賜った北里大学薬学部の井村伸正先生、文献を提供して下さいた東京農業大学図書館、明治薬科大学図書館および日本癌学会事務局に感謝の意を表します。

文 献

- 1) 金子武夫ら：蛋白質化学，共立出版，1，589(1963)
- 2) 松島美一，高島良正：生命の無機化学，広川書店，247～248(1987)
- 3) 桜井治彦，土屋三郎：環境汚染物質の生体への影響，4，セレン，東京化学同人，48(1977)
- 4) Shrift, A. : "Their Chemistry and Biology", ed. by D. L. Klayman and W.H.H. Günther, John Wiley, New York, 763(1973)
- 5) 川島良治：化学と生物，23，475(1985)
- 6) Schwarz, E.J. and Foltz, C.M.: J. Am. Chem. Soc., 79, 3292(1957)
- 7) Thompson, J. N. and Scott, M.L. : J. Nutr., 97, 335 (1969)
- 8) Scott, M. L. : "Their Chemistry and Biology", ed. by D. L. Klayman and W. H. H. Günther, John Wiley, New York, 629(1973)
- 9) Keshan Disease Research Group of the Chinese Academy of Medical Science : Chinese Med. J., 92, 471(1979)
- 10) Broyer, T. C. et al : Plant Physiol., 41, 1425(1966)
- 11) Huber, R.E. and Criddle, R.S.: Biochim. Biophys. Acta., 141, 587(1967)
- 12) Pinsent, J. : Biochem. J., 57, 10(1954)
- 13) Enoch, H. G. and Lester, R. L. L. : J. Biol. Chem., 250, 6693(1975)
- 14) Ljungdahl, L. G. and Andresen, J. R. : Methods Enzymol., 53, 360(1978)
- 15) Saiki, T. et al : "Selenium in Biology and Medicine", ed. by J. E. Spallholz, J. L. Martin and H. E. Ganther, Avi publishing, connecticut, 220(1980)
- 16) Turner, D. C. and Stadtman, T. C. : Arch. Biochem. Biophys., 154, 366(1973)
- 17) Stadtman, T. C. : Adv. Enzymol., 48, 1(1979)
- 18) Stadtman, T. C. : Annu. Rev. Biochem., 49, 93 (1980)
- 19) Cone, J. E. et al : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 73, 2659(1976)
- 20) Dilworth, G. L. : Arch. Biochem. Biophys., 219, 30(1982)
- 21) Sliwowski, M. X. and Stadtman, T. C. : J. Biol. Chem., 260, 3140(1985)
- 22) Yamazaki, S : J. Biol. Chem., 257, 7926(1982)
- 23) Epp, O. et al : Eur. J. Biochem., 133, 51(1983)
- 24) Forstron, J. W. et al : Biochemistry, 17, 2639(1978)
- 25) Sandstrom, B. et al : Am. J. Clin. Nutr., 33, 739 (1980)
- 26) O'Dell, B. L. : Nutr. Rev., 42, 304(1984)
- 27) Cantor, A. H. et al : J. Nutr., 105～106(1975)
- 28) 安本教博ら：栄養と食糧，29，9，511～515(1976)
- 29) 吉田宗弘ら：日本農芸化学会誌，55，689(1981)
- 30) 高橋英一：比較植物栄養学，養賢堂，219(1974)
- 31) 高橋英一：植物生理学，朝倉書店，5，9～11(1981)
- 32) Maynard, L. A. and Loosli, J. K. : J. Nutrition, 62, 180(1957)
- 33) Maynard, L. A. and Loosli, J. K. : J. Animal. Sci., 18, 181(1959)
- 34) Schwarz, K. : Nutrition Revs., 18, 193(1960)
- 35) Scott, M. L. : Foedstuffs. 29, 41, 20(1957)
- 36) Yasumoto, K. et al : J. Nutr., 109, 760(1979)
- 37) Yoshida M. et al : Agric. Biol. Chem., 46, 41(1982)
- 38) Drake, C. et al : New zealand Vet. J., 8, 7(1960)
- 39) Jolly, R. D. : New Zealand Vet. J., 9, 13(1960)
- 40) 和田 攻ら：トキシコロジーフォーラム，8(5)，518 (1985)
- 41) Sunde, M. L. : Nutr. Rev., 38, 265(1980)
- 42) Cantor, A. H. et al : J. Nutr., 105, 96(1975)
- 43) 松島美一，高島良正：生命の無機化学，広川書店，128(1987)
- 44) Ganther, H. E. : Biochemistry, 5, 1089(1966)
- 45) Diplook, A. T. : "Selenium in Biology and Medicine", ed. by J. E. Spallholz, J. L. Martin and H. E. Ganther, Avi publishing, Connecticut, 303(1981)
- 46) Huberrand, R. E. and C:iddle, R. S. : Arch. Bioc-hem. Biophys., 122, 164(1967)
- 47) Esaki, N. et al : Biochemistry, 18, 407(1979)
- 48) Olson, O. E. et al : Phytochemistry, 9, 1181(1970)
- 49) Greene, R. C. : Biochemistry, 8, 2255(1969)
- 50) Mudd, S. H. and Cantoni, G. L. : Nature, 180, 1052 (1957)
- 51) Esaki, N. et el : Biochemistry, 20, 4490(1981)
- 52) Ng, B. H. and Anderson, J. W. : Phytochemistry,

- 17, 2069(1978)
- 53) Burnell, J. N. and Whatley, F. D. : Biochem. Biophys. Acta, 481, 246(1977)
- 54) Esaki, N. et al : J. Biol. Chem., 257, 4386(1982)
- 55) 木村修一ら : 微量元素と生体, 秀潤社, 125~133 (1987)
- 56) McConnell, K.P. and Hoffman, J.L. : FEBS Lett., 24, 60(1972)
- 57) Hoffman, J. L. et al : Biochim. Biophys. Acta, 199, 531(1970)
- 58) Sunde, M. L. and Hoeskstra, W. G. : Biochem. Biophys. Res. Commun., 93, 1181(1980)
- 59) Sunde, M. L. and Hoeskstra, W. G. : Soc. Exp. Biol. Med., 165, 291(1980)
- 60) Yoshimura, S. et al : Biochem. Biophys. Acta, 621, 130(1980)
- 61) Voigt, J. M. and Autor, A. P. : Fed. proc., 42, 806 (1983)
- 62) Hawkes, W. C. et al : Biochem. Biophys. Acta, 699, 183(1982)
- 63) Wilhelmsen, E. C. et al : Fed. Proc., 42, 534(1983)
- 64) Shishido, S. and Suzuki, T. : Tohoku J. Exp. Med., 144, 369(1974)
- 65) Suzuki, T. et al : Tohoku J. Exp. Med., 118, 181 (1976)
- 66) 鈴木継美 : 医学のあゆみ, 99, 93(1976)
- 67) Suzuki, T. et al : Ecol. Food Nutri., 8, 117(1979)
- 68) Suzuki, T. et al : Bull. Environm. Contam. Toxicol., 24, 805(1980)
- 69) Suzuki, T. et al : Industr. Health, 9, 1(1971)
- 70) Hongo, T. et al : Natr. Res., 5, 1285(1985)
- 71) Schrautzer, G. N. and White, D. A. : Bioinorg. Chem., 8, 303(1978)
- 72) Ganther, H.E. et al : Science, 175, 1122~1124(1972)
- 73) 鈴木継美ら : 水銀とセレン, 篠原出版(1977)
- 74) Koeman, J. H. et al : Nature, 245, 385~386(1973)
- 75) 小林隆輔ら : 日本水産学雑誌, 45, 493~497(1979)
- 76) 武田道夫, 上田 正 : 日本水産学雑誌, 45, 901~904(1979)
- 77) Naganuma, A. et al : Toxicology, 29, 77(1983)
- 78) Rosenberg, B. et al : Platinum compounds, a new class of potent antitumor agents, Nature(London) 222, 385~386(1969)
- 79) Naganuma, A. et al : Res, Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 42, 127(1983)
- 80) Naganuma, A. et al : J. Pharmacobio-Dyn., 7, 217 ~220(1984)
- 81) Satoh, M. et al : Toxicology Letters, 38, 155~160 (1987)
- 82) Margoshes, M. and Vallee, B. L. : J. Am. Chem. Soc., 79, 4813(1957)
- 83) Kägi, J. H. R. and Vallee, B. L. : J. Biol. Chem., 235, 3460(1960)
- 84) Webb, M. : "The Chemistry, Biochemistry and Biology of Cadmium" ed. by M. Webb, Elsevier/ North-Holland Biochem. Press, Amsterdam, 195 (1979)
- 85) 木村正己 : 蛋白質 核酸 酵素, 25, 738(1980)
- 86) 鈴木和夫 : 衛生化学, 26, 205(1980)
- 87) Naganuma, A. et al : Toxicology Letters, 24, 203~207(1985)
- 88) Naganuma, A. et al : Cancer Research, 47, 983~987(1987)
- 89) Imura, N. et al : Experiental Supplementum, Vol. 52, Metallothionein II, Birkhäuser Verlag Basel (1987)
- 90) Naganuma, A. et al : Jpn. J. Cancer Res. (Gann), 79, 406~411(1988)
- 91) Satoh, M. et al : Cancer Chemother pharmacol., 21, 176~178(1988)
- 92) Satoh, M. et al : Toxicology, 53, 231~237(1988)
- 93) 伊藤幸成, 小川智也 : 日本農芸化学会誌, 63, 07, 1243~1247(1989)
- 94) 江崎信芳 : 日本農芸化学会誌, 63, 10, 1591~1597 (1989)
- 95) 李家珍ら : 日本栄養・食糧学会誌, 42, 5, 365~368(1989)