

Review Article

水産物由来のセレン：セレノネインの栄養生理機能

山下倫明¹⁾・今村伸太郎¹⁾・藪 健史²⁾・石原賢司¹⁾・山下由美子¹⁾¹⁾ 水産総合研究センター中央水産研究所²⁾ 日本大学生物資源科学部

Selenium in Seafood: Potential Nutritional and Physiological Functions of Selenoneine

Michiaki Yamashita¹⁾, Shintaro Imamura¹⁾, Takeshi Yabu²⁾,
Kenji Ishihara¹⁾, Yumiko Yamashita¹⁾¹⁾National Research Institute of Fisheries Science²⁾Nihon University College of Bioresource Sciences

Abstract

Selenium is an essential micronutrient for humans, and seafood is one of the major selenium source in Japan. Recent studies show that the tissues of tuna and other predatory fish contain high levels of the selenium-containing imidazole compound, 2-selenyl- N_{α} , N_{α} , N_{α} -trimethyl-L-histidine (selenoneine). A substantial proportion of the total amount of selenium is present as selenoneine in the muscles of ocean fish. Selenoneine contains an imidazole ring with a unique selenoketone group and has an antioxidant activity in vitro and in vivo. The dietary intake of selenoneine through fish consumption is thought to be important for enhancing selenium redox functions in tissues and cells. In addition, selenoneine accelerated the excretion and demethylation of methylmercury through the formation of secretory extracellular lysosomal vesicles via the specific organic cation/carnitine transporter-1 (OCTN1). Dietary intake of selenoneine might decrease the formation of hydroxyl and other radicals and accelerate the excretion of heavy metals, and thereby inhibit carcinogenesis, lifestyle chronic diseases, and aging.

Keywords: selenium, antioxidant, redox biology, hem autoxidation, functional food, OCTN1

連絡先：山下倫明
水産総合研究センター中央水産研究所
〒236-8648
住所：横浜市金沢区福浦 2-12-4
Tel : 045-788-7665
Fax : 045-788-5001
E-mail : mic@affrc.go.jp

1. はじめに：

日本人の1日あたりのセレン平均摂取量は約100 μg であり、魚類からのセレンの摂取は、もっとも多く、重要な供給源となっている[1-3]。肉類、乳類、卵類などもセレン含量が比較的高く、野菜類や果実は一般に少ない[1-4]。

魚類の中でも、マグロ類の組織はセレンを最も高濃度を含むことが知られている[5-8]。他の魚介類にも可食部には0.12～1.27 ppm程度のセレンが含まれている[9]。同様に、鯨肉にも高濃度のセレンが分布している。とくに、肉食性のハクジラ類の筋肉や臓器にセレンが含まれている[10]。このように、魚介類は重要なセレン源であることから、水産物のセレン化合物の生理活性や魚食由来セレンの栄養学的な有効性を明らかにする必要がある。

受付日：平成25年10月22日

受理日：平成25年10月29日

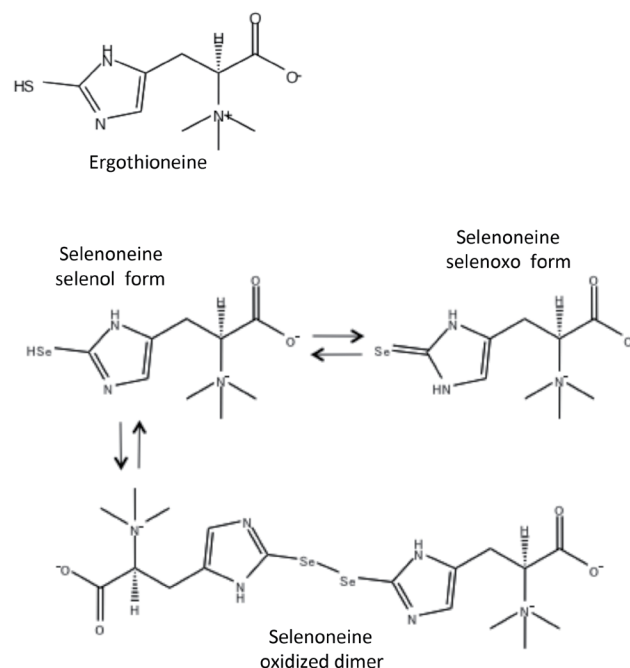


Fig. 1. Chemical structures of ergothioneine and selenoneine.

2. セレノネインの性質

魚類組織に含まれる低分子量のセレン化合物は、これまで十分に利用されてこなかったが、セレン (10 ~ 40 ppm) を最も多く含むクロマグロ血液を材料として単離され、化学構造が決定された。このセレン化合物は、麦角由来のチオール化合物エルゴチオネインのセレンアナログであることから、セレノネイン (2-selenyl- $N_{\alpha},N_{\alpha},N_{\alpha}$ -trimethyl-L-histidine) と命名された (Fig. 1)[11]。

魚介類の筋肉や臓器の水抽出物を GPC カラムで分離し、溶離したセレン化合物を誘導結合プラズマ質量分析計 (ICP-MS) によって化学形態別に分析する方法が利用され、セレノネインは、マグロ類以外にもサバ類、ブリ類等の回遊性魚に広く分布することが見出された [8]。マグロ類、カジキ類、サバ類等の血合筋や血液にはとくに、高レベル (5 mg Se/kg 以上) のセレノネインが分布していた [8,11]。もっともセレノネインを高濃度を含むのは、クロマグロ赤血球であり、その含有量は、51.6 mg Se/kg であった。また、哺乳類でも、ヒトや鯨類の赤血球にもこの化合物が含まれていた [12]。ウミガメの報告例もある [13]。セレノネインはヘムと結合する性質があるため、セレノネイン含有量の低い組織だと、水溶性画分には抽出されてこなかった。ヘムに結合したセレノネインをメタノールで抽出し、濃縮すると、牛肝臓、ブ

タ心臓、ニワトリ肝臓など陸上動物に含まれる微量のセレノネインを検出することができた [11]。

セレノネインは、セレノケトン構造を有するイミダゾール化合物である。抗酸化物質としてすでに実用化されているエルゴチオネインと比べて、さらに強いラジカル消去活性を有していた。ラジカル試薬 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) に対するラジカル消去活性 (RS_{50} 値) は 1.9 μ M と、水溶性ビタミン E 誘導体 Trolox[®] (RS_{50} =880) およびエルゴチオネイン (RS_{50} =1700) と比べて著しく高かった [11]。このことから、セレノネインは食品由来の強力な抗酸化物質であると考えられる。

3. セレノネインの生理活性

セレノネインは、生体内でも抗酸化能を示した。セレノネインを培養細胞、赤血球およびブリ活魚に投与すると、速やかに細胞内に取り込まれ、活性酸素種 (ROS) の生成を抑制し、ヘムのメト化を抑制した [14]。セレノネインは赤血球、脾臓、血合筋、心筋などでは、ヘムタンパク質に結合しており、ヘモグロビンおよびミオグロビンに対するメト化を抑制したことから、ヘム鉄の自動酸化抑制に関与することが推定された (Fig. 2)。セレノネインを臍帯血管内皮由来細胞 (HUVEC) の培地に添加すると細胞内に取り込まれ、細胞増殖を促進した [15]。

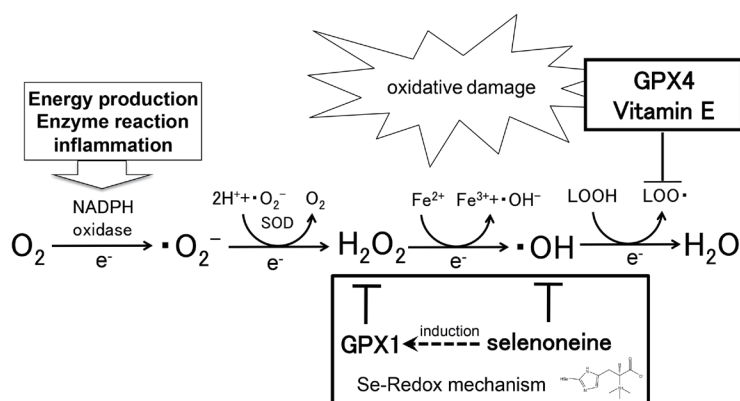


Fig. 2. Possible function of selenoneine in redox pathways.

セレンネインの生理作用として、①ラジカル生成の防止、②捕捉したラジカル・メチル水銀のエクソソームを介する分泌、③ヘム鉄の自動酸化防止、④チオール基の化学修飾、⑤セレンタンパク質遺伝子の転写・翻訳調節、⑥レドックス状態のシグナル、⑦DNA損傷修復、などが推定され、生体抗酸化と解毒を担うと考えられる (Fig. 2) [16]. このことから、海洋生物では低酸素や深海環境、飢餓、高水温への適応、陸上動物では低酸素や高地への適応、過酸化物の解毒などへの関与が考えられる。

4. セレンによるDNA損傷修復作用

動物培養細胞へのセレンネインの投与によって、グルタチオンペルオキシダーゼ GPx1 および GPx4 の遺伝子発現が誘導された。ヒト細胞での GPx1 遺伝子の転写は、DNA損傷におけるガン抑制遺伝子 p53 の活性化によって誘導される [17]。セレンネインは p53 を介する GPx1 遺伝子の発現を調節する可能性が考えられる。早老症の一種アタキシア・テランジェクタシア (AT) 症のヒト由来細胞では、DNA損傷修復機構の最上流シグナルを担う ATM キナーゼを遺伝的に欠失しているが、セレンネイン投与によって細胞増殖が促進されたことから、セレンネインは ATM キナーゼのリン酸化シグナルを介さない別の経路から細胞周期やアポトーシスを調節し、DNA損傷修復作用を促進する機序が考えられた [15]。DNA損傷によってリン酸化され活性化した p53 は、核内に移行して p21 など細胞周期やアポトーシスに関する遺伝子発現を伴うことが知られている。セレン摂取や魚食には発がんの予防効果が報告されている [18-20]。このような生理活性は、セレンネインによって調節される可能性が考えられる。

ルシフェラーゼアッセイによって、微量なセレンネイン濃度 (10 pM ~ 10 nM) でゼブラフィッシュ GPx1a 遺伝子の発現が誘導されることから、超微量のセレンネインをバイオアッセイによって検出することが可能になった。今後は、ICP-MSによる機器分析と遺伝子発現系を組み合わせた分析が可能である。

魚肉由来のセレンを動物に投与する試験では、魚肉のセレンは肝臓に十分蓄積するが、GPx活性の誘導レベルは低かったとの報告がある [2]。マウスへのセレンネインの投与試験では、亜セレン酸に比べてセレンネインによる GPx活性の誘導能は 1/10 程度と低く、また、セレンプロテイン P やチオレドキシ還元酵素の遺伝子誘導は見られなかった (未発表)。これらの結果は、亜セレン酸とセレンネインとは、トランスポーターや代謝経路、細胞内の局在性などの生理作用やその機序が大きく異なることを示している。亜セレン酸やセレンメチオニンなどのセレン化合物は、生体内でセレンネインやセレンタンパク質の生合成に利用される可能性が考えられる。

5. 魚類におけるセレンネインの役割

クロマグロやマサバ、ブリで見られる異常軟化肉「ヤケ肉」は、漁獲時の酸欠によるストレス条件で、ストレス応答およびオートファジーが誘導され、アポトーシスが生じて、肉色が白色化し、肉質が劣化する現象である [21]。セレンネインは、ヘムの自動酸化を抑制し、低酸素環境への耐性を担うと考えられる。クロマグロのヤケ肉が生じた変質した筋肉の部位では、正常な部位と比べて、セレン含量が低かった。血中のセレン含量が低いマサバではヤケ肉が生じた [21]。養殖ブリの血合筋のセレン含量は天然魚のそれと比べて低いことから、配合飼料を給餌

された養殖魚はセレン欠乏になりやすいと推定された[22]。これらのことから、産卵期の飢餓条件や飼料の種類、飼育環境、漁獲時のハンドリングによって、セレン欠乏と酸欠ストレスの生理条件が重なると、低酸素条件に対する適応能が低下し、ヤケ肉が生じやすくなると考えられた[21,22]。

養殖魚の肉質は、飼料の質によって大きく変化することが知られている。配合飼料と生餌との肉質への影響を比較した研究から、飼料が異なるヒラメの体成分組成に差異があり、配合飼料の飼育条件では、血中や肝臓の過酸化物質含量が増大した[23]。また、養殖ブリの血合筋の褐変の抑制には、抗酸化物質の Trolox[®] の灌流投与の効果が見られた[24]。飼料中の抗酸化物質が養殖魚の高品質化に寄与すると考えられたことから、血合筋の褐変を抑制する作用があるセレノネインを投与すれば、魚体の抗酸化能を高め、過酸化物質を低減することが可能であると考えられる[14]。魚類におけるセレン欠乏症として、タイセイヨウサケやニジマス筋肉の障害が報告されている[1]。また、家畜の白筋症やヒトの心臓疾患など筋細胞死を伴うセレン欠乏症が多数報告されている[1-3]。上述のようにわが国の天然魚や養殖魚で報告されたヤケ肉の大部分は、白筋症と同様のセレン欠乏症の一種であると考えられ、筋肉におけるセレン欠乏症の発症機序を理解する上で、魚類は重要なモデル動物として利用できる[22]。セレノネインが低下した魚類モデルやセレンタンパク質遺伝子を欠失したミュータントを作出して、セレン欠乏症と関連する生物応答を解析する研究手法が可能である。亜セレン酸やセレノメチオニン、セレンタンパク質（セレノシステイン）などセレン源の違いによって、セレン欠乏症の予防と生体抗酸化作用の増進効果が異なることを明らかにすることができると考えられる。

6. トランスポーター

セレノネインの細胞内膜通過に対する特異的なトランスポーターとして、エルゴチオネートランスポーターの organic cation/carnitine transporter 1 (OCTN1) が同定された[12]。OCTN1 はエルゴチオネインやカルニチン、テトラエチルアンモニウムなどベタイン化合物やアミンに対して、幅広い特異性を有することが知られている。セレノネインは、エルゴチオネインのセレンアナログであり、同一のヒスチジンベタインの骨格を有している。細胞内取り込みの Km 値は、10 μM であり、文献値と比較するとセレノネインに対する OCTN1 の Km 値が最も低いことから、セレノネインが最適な基質であることが明らかになった。このことから、OCTN1 はセレノネインの生体内の代謝動態に関与することが推定された。

ヒト OCTN1 は、腎臓近位尿細管の刷子縁膜側に高い発現が認められ、薬剤の腎臓からの排泄に重要な因子として知られている[25-31]。ヒト OCTN1 は、テトラエチルアンモニウムなどの有機カチオン性化合物の輸送だけでなく、カルニチン、エルゴチオネインなどの栄養成分を輸送することも報告された。ヒト OCTN1 の遺伝子多型とリウマチ、慢性大腸炎、クローン病の発症との間に、重要な関連が見いだされた[25-31]。また、クローン病や慢性大腸炎の原因の一つとしてセレン欠乏との関連性が指摘されている[32-34]。これらのことから、OCTN1 がセレノネイン特異的なトランスポーターであり、セレン代謝に重要な役割を果たすことを考慮すると、OCTN1 の変異や欠失とともに、魚食によるセレノネインの供給量の低下は、生体抗酸化作用の低下をもたらす可能性が考えられる。OCTN1 変異のあるモデル動物や魚食に関する疫学調査によって、セレン代謝における OCTN1 の必須性を明らかにする必要がある。

7. セレノネインによるメチル水銀の解毒作用

マグロ類やカジキ類、キンメダイなどの肉食性の魚類やハクジラ類の筋肉には 1 ppm 程度のメチル水銀が含まれる。海洋生態系の中での食物連鎖の過程でメチル水銀が、筋肉や肝臓に蓄積される[35]。

ハクジラ類の肝臓には、数百 ppm もの高濃度の無機水銀が検出されるが、このような水銀は、水銀とセレンのモル比が 1 の無毒で安定なセレン化水銀の金属粒子である[36,37]。一般に、魚肉に含まれる水銀のほとんどがメチル水銀であるが、クロカジキ肉の場合は例外的にセレン化水銀を含み、メチル水銀よりも無機水銀の比率が高い。このことから、哺乳類から魚類までメチル水銀にセレンが結合して、無毒な無機態に変換する反応経路を有している。

セレンのメチル水銀毒性軽減効果は、1972 年に Ganther らによって報告された[38]。缶詰のビンナガ肉に 20 ppm のメチル水銀を添加してウズラに投与したところ、ほとんどの個体が生残した。また、Ralston らは、ラットに対してメチル水銀とともに亜セレン酸を投与し、セレン対水銀のモル比が 0.2 以上の飼料において、メチル水銀による神経への毒性が消失することを明らかにした[39]。

メチル水銀投与 (50 ~ 500 ppb) によって、魚類胚や培養細胞は容易に死滅するが、セレノネインの存在下ではメチル水銀の毒性は著しく低下し、メチル水銀の細胞内の蓄積は抑制された。メチル水銀の排出と無機化には OCTN1 が関与している。セレノネインに代えて亜セレン酸でも 0.1 μM の濃度域までは、メチル水銀の蓄積が抑制され、メチル水銀の無機化が生じた。このとき、魚類胚ではセレノネイン

が生合成されていた。OCTN1 の翻訳阻害によって、亜セレン酸によるメチル水銀の解毒は抑制された。ところが、亜セレン酸を $1 \mu\text{M}$ の濃度域で投与すると毒性が強くなって、著しいアポトーシスが生じた。このことから、亜セレン酸の投与によって、セレノネインが生成され、メチル水銀の解毒が促進されるが、 $1 \mu\text{M}$ 程度の亜セレン酸は ROS を発生し、メチル水銀の毒性を高める作用があると考えられた。

メチル水銀が胚体外へと排出される分子機序を明らかにするため、培地中の微小顆粒エキソソームを超遠心分離によって回収し、エキソソーム画分のタンパク質・酵素類を分析した。その結果、エキソソーム画分には、リソソーム酵素のカテプシン L や膜結合型セリンプロテアーゼがメチル水銀とともに検出された。このエキソソームはリソゾームを介して生じる分泌作用によるものであった。エキソソームはエンドサイトーシスに起源を持つ小胞であり、多胞エンドソームが細胞膜と融合した後、細胞外環境に放出される。メチル水銀曝露による酸化ストレス刺激によってスフィンゴミエリナーゼが活性化し、セラミドが生成されて、ESCRT (endosomal sorting complex required for transport) 経路を介して、エキソソームが形成されると推定された。また、海産哺乳類の肝臓に見られるセレン化水銀やクロカジキ筋肉に検出された無機水銀は、このようなセレノネインと OCTN1 を介するメチル水銀の解毒機構が作用した結果であると考えられる。スジイルカ肝臓やクロマグロ肝臓には ICP-MS で水銀とセレンが同時検出されるセレノネイン-メチル水銀付加体が存在した。これらのことから、セレノネインによるメチル水銀の解毒作用を生体内で検証するためには、メチル水銀の解毒産物を含むエキソソーム顆粒を血清中から分離し、同定する必要がある。

8. 魚食によるセレノネインの摂取

魚類および哺乳類でのセレノネインの蓄積と分布を調べた結果、セレノネインは赤血球に多く含まれ、血漿にはほとんど含まれなかった [41]。ヒトの血液でも、赤血球画分の主要なセレン化合物として、存在していた [12]。鹿児島県離島での住民検診では赤血球の総セレン含量平均値 $0.51 \mu\text{g Se/g}$ 、セレノネイン含量平均値 $0.21 \mu\text{g Se/g}$ であった [12]。また、未同定のセレントンパク質も赤血球に検出された。以前の日本人の報告例 [2,42,43] と比べ赤血球セレン含量は 2 倍以上高いレベルにあった。魚食の頻度の高い場合に、赤血球セレノネイン含量が高いことから、セレノネインは魚介類中心の食事によって、生体内に取り込まれ、とくに赤血球に濃縮して蓄積すると考えられた。赤血球セレノネイン含量と水銀含量と

の間に正の相関関係が見られた。セレノネインは赤血球におけるメチル水銀の代謝・蓄積と関係することから、メチル水銀はセレノネインを介して赤血球や他の臓器に輸送される可能性が考えられる。このとき、赤血球のセレン/メチル水銀モル比は、3.5 倍から 81 倍 (平均約 42 倍) であった。セレノネイン過剰な生理状態であると考えられ、メチル水銀の解毒効果だけでなく、ガンや糖尿病など生活習慣病の予防効果が期待できる。このような魚肉の摂食条件を動物実験で再現し、赤血球中のセレンおよびメチル水銀含量をモニタリングすることによって、メチル水銀蓄積の標的となる脳神経系や肝臓、心臓、骨格筋におけるメチル水銀の蓄積と毒性、無機化を推定し、魚食由来メチル水銀のリスクを把握することができる。セレノネインの蓄積と生体抗酸化作用の増強効果との関連性を解析することによって、魚食由来のセレノネインが日本人の健康に深く関わっていることを明らかにすることができる。

9. 魚食由来セレンと生活習慣病予防効果との関係

糖尿病の関連から、過剰なセレンはセレノプロテイン P の産生を促進し、インスリン抵抗性を高めることが報告された [44-49]。米国の SELECT 研究では、前立腺ガンの発症に対するセレンとビタミン E の効果が調査されたが、セレンサプリメントの摂取によるガンの予防効果は見られず、糖尿病リスクが増大することが示された [44]。セレンの摂取による GPx の活性化は、インスリンレセプターの下流のシグナル伝達で必要となる過酸化水素を分解するため、インスリンシグナルを低下させ、インスリン抵抗性を増大させると推定される [44-48]。また、インスリンシグナルを低下させるヘパトカインとしてセレノプロテイン P が産生される [49]。

一方、わが国での糖尿病に関する大規模調査では、小型の魚の摂取は、とくに男性に対して、糖尿病リスクを低下させることが報告された [50]。魚食は、セレノネインの過剰な摂取をもたらして酸化ストレスを軽減し、糖尿病リスクを低下させるのか、また、糖尿病リスクに関わる GPx 活性や血中セレノプロテイン P を誘導するのかどうかを今後検証する必要がある。

セレンはガンに対する予防効果あることが疫学調査で明らかにされている [18-20]。また、動物実験では、スーパーサプリメントーションと呼ばれ、欠乏症が生じず、セレンを必要量以上摂取し GPx などセレントンパク質の発現が十分満たされたセレン過剰な条件で、ガン予防効果が生じることが知られている [1,3]。これまで、セレン代謝物の中に、発ガン抑制作用がある抗酸化能の強い低分子セレン化合物の

存在が示唆されている [20]。セレノネインは、その重要な候補分子であり、単なるセレンの二次代謝物ではなく、抗酸化能をもち、DNA 損傷修復作用を活性化させる可能性が考えられる。

10. 水産加工残滓からのセレノネインの抽出利用
 サバ類やブリ類、マグロ類では、生鮮魚だけでな

く、高度に加熱した缶詰やレトルト、しめさばなどの加工品にもセレノセインは検出されたが、サケやサンマではセレノネインはほとんど検出されなかった (Fig. 3)。このことから、セレノネイン含量の高い水産物は、重要なセレノネインの供給源であり、水産物に含まれる有機セレンを素材として抗酸化能を高めた食品の品質設計や開発が可能になると考え

		Mackerel (n=6)	Salmon (n=3)	Saury (n=1)
total Se (mg/kg)	Solid materials	0.44	0.15	0.27
	Soluble fr.	0.40	0.04	0.05
Selenoneine (mg/kg)	Soluble fr.	0.268	0.007	0.004

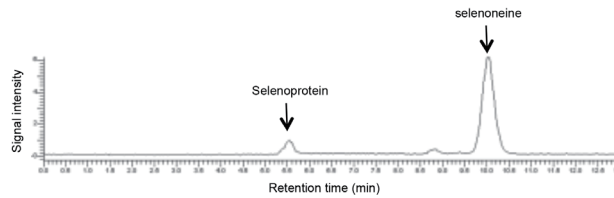


Fig. 3. Detection of selenoneine in the canned mackerel product by ICP-MS. Extracts were subjected to LC-ICP-MS by monitoring ⁸²Se. The arrow shows a peak of selenoneine detected in the extract of a canned mackerel product at a retention time of 10.5 min. Thus, selenoneine was stably contained in the processed marine product.

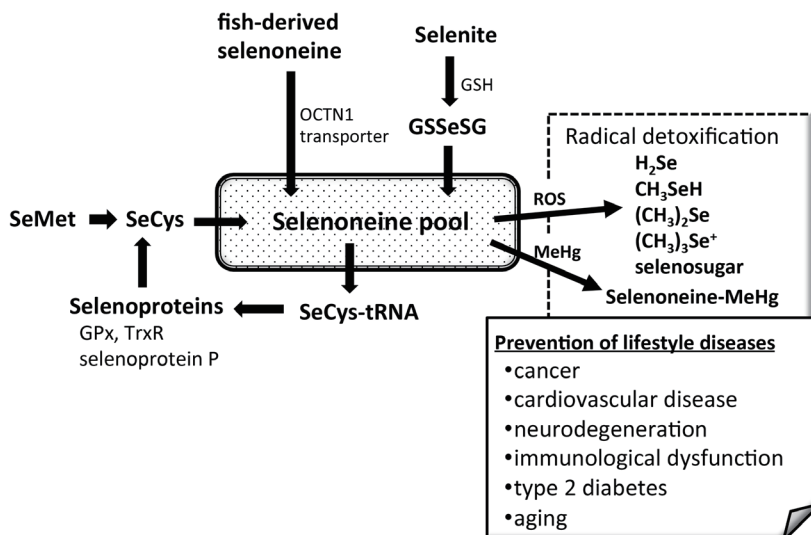


Fig. 4. Proposed model of selenium redox functions mediated by selenoneine in animal cells and tissues. Dietary intake of selenoneine might decrease the formation of hydroxyl and other radicals and accelerate the excretion of heavy metals, and thereby inhibit carcinogenesis, lifestyle chronic diseases, and aging.

られる。魚食からのセレノネインの摂取によって、OCTN1 を介して細胞・組織内にセレノネインが取り込まれるとともに、亜セレン酸や他のセレン源からもセレノネインは生合成され、細胞内プールとして、蓄積され、セレンタンパク質の生合成やセレンドックス機能の増強に作用すると考えられる (Fig. 4)。細胞内のセレノネインは過剰なラジカル類や重金属と複合体を形成して、細胞外・体外へと分泌排出され、解毒されると考えられる。ガンや心臓病、脳神経障害、免疫不全、2型糖尿病、老化などの生活習慣病の予防に寄与すると考えられる。魚食の健康機能性成分として高度不飽和脂肪酸が知られているが、生活習慣病予防効果が過大に評価されている可能性も考えられる。今後、動物試験や疫学研究によって、魚食由来のセレンや高度不飽和脂肪酸などの食品成分と生活習慣病予防効果との関連性を明らかにする必要がある。

サバ類などの魚類の内臓に高濃度にセレノネインが含まれていることから、水産物加工の工場で廃棄される加工残滓を回収して、セレノネインを抽出するための研究が東北復興のプロジェクト研究で進められている。セレノネイン濃縮物を製造し、濃縮物を生活習慣病予防効果のある食品素材として、利用する技術を開発中である。

謝辞：本研究は、農水省レギュラトリーサイエンス新技術開発事業および日本学術振興会科学研究費補助金によって行われた。

文献

- [1] Combs GF: The Role of Selenium in Nutrition, Academic Press, New York, 1986.
- [2] 吉田宗弘：日本人のセレン摂取と血中セレン濃度。日本栄養・食糧学会誌 45:485-494, 1992.
- [3] 姫野誠一郎：セレン，鈴木継美，和田攻編：ミネラル／微量元素の栄養学，第一出版，東京，1994，423-445.
- [4] 鈴木泰夫編，食品の微量元素含量表，第一出版，東京，1993，1-169.
- [5] 武田道夫，上田正：マグロ類の水銀およびセレン含有に関する研究 VII. キハダ筋肉およびマグロ・カジキ類の水銀脾臓のセレン量。水産大学校研究報告 26: 267-279, 1978.
- [6] Kai N, Ueda T, Takeda Y, Kataoka Y: The levels of mercury and selenium in blood of tunas. Nippon Suisan Gakkaishi 54: 1981-1985, 1988.
- [7] 甲斐徳久，上田正，長友洪太：魚類血液の水銀およびセレン含有に関する研究 III. メバチ血液と筋肉または諸器官における水銀あるいはセレン含量の比較。水産大学校研究報告 38: 11-16, 1989.
- [8] Yamashita Y, Amlund H, Suzuki T, Hara T, Hossain MA, Yabu T, Touhata K, Yamashita M: Selenoneine, total selenium, and total mercury content in the muscle of fishes. Fish Sci 77: 679-686, 2011.
- [9] Yamashita Y, Yamashita M, Iida H: Selenium content in seafood in Japan. Nutrients 5: 388-395, 2013.
- [10] 有馬郷司，長倉克男：歯クジラ類の水銀およびセレン含量。日水誌 45: 623-626, 1979.
- [11] Yamashita Y, Yamashita M: Identification of a novel selenium-containing compound, selenoneine, as the predominant chemical form of organic selenium in the blood of bluefin tuna. J Biol Chem 285: 18134-18138, 2010.
- [12] Yamashita M, Yamashita Y, Ando T, Wakamiya J, Akiba S. Identification and determination of selenoneine, 2-selenyl-N_αN_αN_α-trimethyl-L-histidine, as the major organic selenium in blood cells in a fish-eating population on remote Japanese islands. Biol Trace Elem Res 156:36-44, 2013.
- [13] Anan Y, Ishiwata K, Suzuki N, Tanabe S, Ogra Y. Speciation and identification of low molecular weight selenium compounds in the liver of sea turtles. J Anal At Spectrom 26: 80-85, 2011.
- [14] 山下由美子，鈴木珠水，原竜朗，今村伸太郎，モハメド A. ホセイン，藪健史，東畑顕，山下倫明。セレン含有抗酸化物質セレノネインの静脈投与によるブリ血合筋のメト化抑制。日水誌 79: 863-868, 2013.
- [15] 山下由美子，山下倫明，藪健史：新規セレン含有化合物。特開 2011-121914, 2011.
- [16] 山下倫明，今村伸太郎，山下由美子：水産物のメチル水銀とセレン。化学と生物 50: 807-817, 2012.
- [17] Tan M, Li S, Swaroop M, Guan K, Oberley LW, Sun Y. Transcriptional activation of the human glutathione peroxidase promoter by p53. J Biol Chem 274: 12061-12066, 1999.
- [18] Fernandez E, Chatenoud L, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S. Fish consumption and cancer risk. Am J Clin Nutr 70: 85-90, 1999.
- [19] Mozaffarian D. Fish, mercury, selenium and cardiovascular risk: current evidence and unanswered questions. Int J Environ Res Public Health 6: 1894-1916, 2009.
- [20] Jackson M, Combs GF: Selenium and anticarcinogenesis: underlying mechanisms. Curr Opin Clin Nutr Met Care 11:718-726 2008.
- [21] 山下倫明：6章 漁獲ストレスと生体反応。今野

- 久仁彦, 落合芳博, 福田裕編: 生鮮マグロ類の高品質管理, 恒星社厚生閣, 東京, 2010, 81-94.
- [22] 杉田毅, 山下倫明: 魚類の個体および細胞レベルのストレス反応. 福田裕, 渡部終五編: 水産学シリーズ 172 巻, 沿岸漁獲物の高品質化: 短期蓄養と流通システム, 恒星社厚生閣, 東京, 2012, 121-127.
- [23] 井岡久, 山中英明: 餌料の異なる養殖ヒラメの品質評価. 日水誌 63: 370-377, 1997.
- [24] Sohn J, Ushio H, Ishida N, Yamashita M, Terayama M, Ohshima T: Effect of bleeding treatment and perfusion of yellowtail on lipid oxidation in post-mortem muscle. *Food Chem* 104: 962-970, 2007.
- [25] Tamai I, Yabuuchi H, Nezu J, Sai Y, Oku A, Shimane M, Tsuji A. Cloning and characterization of a novel human pH-dependent organic cation transporter, OCTN1. *FEBS Lett* 419: 107-111, 1997.
- [26] Yabuuchi H, Tamai I, Nezu J, Sakamoto K, Oku A, Shimane M, Sai Y, Tsuji A: Novel membrane transporter OCTN1 mediates multispecific, bidirectional, and pH-dependent transport of organic cations. *J Pharmacol Exp Ther* 289: 768-773, 1999.
- [27] Tamai I, Nakanishi T, Kobayashi D, China K, Kosugi Y, Nezu J, Sai Y, Tsuji A: Involvement of OCTN1 (SLC22A4) in pH-dependent transport of organic cations. *Mol Pharm* 1: 57-66, 2004.
- [28] Kobayashi D, Aizawa S, Maeda T, Tsuboi I, Yabuuchi H, Nezu J, Tsuji A, Tamai I: Expression of organic cation transporter OCTN1 in hematopoietic cells during erythroid differentiation. *Exp Hematol* 32: 1156-1162, 2004.
- [29] Grundemann D, Harlfinger S, Golz S, Geerts A, Lazar A, Berkels R, Jung N, Rubbert A, Schomig E: Discovery of the ergothioneine transporter. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 5256-5261, 2005.
- [30] Urban TJ, Brown C, Castro RA, Shah N, Mercer R, Huang Y, Brett CM, Burchard EG, Giacomini KM: Effect of genetic variation in the novel organic cation transporter, OCTN1, on the renal clearance of Gabapentin. *Clin Pharmacol Ther* 83: 416-421, 2008
- [31] Kato Y, Kubo Y, Iwata D, Kato S, Sudo T, Sugiura T, Kagaya T, Wakayama T, Hirayama A, Sugimoto M, Sugihara K, Kaneko S, Soga T, Asano M, Tomita M, Matsui T, Wada M, Tsuji A: Gene knockout and metabolome analysis of carnitine/organic cation transporter OCTN1. *Pharm Res* 27:832-840, 2010.
- [32] Taubert D, Grimberg G, Jung N, Rubbert A, Schömig E: Functional role of the 503F variant of the organic cation transporter OCTN1 in Crohn's disease. *Gut* 54:1505-1506, 2005.
- [33] Rannem T, Ladefoged K, Hylander E, Hegnhj J, Jarnum S: Selenium status in patients with Crohn's disease. *Am J Clin Nutr* 56:933-937, 1992.
- [34] Xuan C, Zhang BB, Yang T, Deng KF, Li M, Tian RJ: Association between OCTN1/2 gene polymorphisms (1672C-T, 207G-C) and susceptibility of Crohn's disease: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 27:11-19, 2012.
- [35] 山下倫明, 今村伸太朗, 山下由美子: 水産物のメチル水銀とセレン. *化学と生物* 50: 807-817, 2012.
- [36] 板野一臣: 海産魚介類等に含まれる水銀とそのリスク評価. *生活衛生* 51: 57-65, 2007.
- [37] Ng P-S, Ji H, Matsumoto K, Yamazaki S, Kogure T, Tagai T, Nagasawa H: Striped dolphin detoxicates mercury as insoluble Hg(S, Se) in the liver. *Proc Japan Acad Ser. B* 77: 178-183, 2001.
- [38] Ganther HE, Goudie C, Sunde M, Kopeckey M, Wagner S, Hoekstra W: Selenium: relation to decreased toxicity of methylmercury added to diets containing tuna. *Science* 175: 1122-1124, 1972.
- [39] Ralston NVC, Ralston CR, Blackwell JL, Raymond LJ. Dietary and tissue selenium in relation to methylmercury toxicity. *Neurotoxicology* 29: 802-811, 2008.
- [40] Yamashita M, Yamashita Y, Suzuki T, Kani Y, Mizusawa N, Imamura S, Takemoto K, Hara T, Hossain MA, Yabu T, Touhata K: Selenoneine, A novel selenium-containing compound, mediates detoxification mechanisms against methylmercury accumulation and toxicity in zebrafish embryo. *Marine Biotech* 15: 559-570, 2013.
- [41] Yamashita Y, Amlund H, Suzuki T, Hara T, Hossain MA, Yabu T, Touhata K, Yamashita M: Selenoneine, total selenium, and total mercury content in the muscle of fishes. *Fish Sci* 77: 679-686, 2011.
- [42] Suzuki T, Hongo T, Ohba T, Kobayashi K, Imai H, Ishida H, Suzuki H: The relation of dietary selenium to erythrocyte and plasma selenium concentrations in Japanese college women. *Nutr Res* 9:839-848, 1989.
- [43] Imai H, Suzuki T, Kashiwazaki H, Takemoto T, Izumi T, Moji K: Dietary habit and selenium concentrations in erythrocyte and serum in a group of middle-aged and elderly Japanese. *Nutr Res* 10:1205-1214, 1990.
- [44] Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, Cappuccio FP, Ceriello A, Reid ME: Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 147:217-223. 2007.

- [45]Rayman MP, Stranges S (2013) Epidemiology of selenium and type2 diabetes: Can we make sense of it? *Free Radic Biol Med* 65:1557-1564, 2013.
- [46] Ezaki O: The insulin-like effects of selenite in rat adipocytes. *J Biol Chem* 265 (2) :1124–1128,1990.
- [47]Steinbrenner H, Speckmann B, Pinto A, Sies H: High selenium intake and increased diabetes risk: experimental evidence for interplay between selenium and carbohydrate metabolism. *J Clin Biochem Nutr* 48:40–45, 2011.
- [48]Chung SS, Kim M, Youn BS, Lee NS, Park JW, Lee IK, Lee YS, Kim JB, Cho YM, Lee HK, Park KS: Glutathione peroxidase 3 mediates the antioxidant effect of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in human skeletal muscle cells. *Mol Cell Biol* 29:20–30, 2009.
- [48]Wang XD, Vatamaniuk MZ, Wang SK, Roneker CA, Simmons RA, Lei XG: Molecular mechanisms for hyperinsulinaemia induced by overproduction of selenium-dependent glutathione peroxidase-1 in mice. *Diabetologia* 51:1515–1524, 2008.
- [49] Misu H, Takamura T, Takayama H, Hayashi H, Matsuzawa-Nagata N, Kurita S, Ishikura K, Ando H, Takeshita Y, Ota T, Sakurai M, Yamashita T, Mizukoshi E, Yamashita T, Honda M, Miyamoto K, Kubota T, Kubota N, Kadowaki T, Kim HJ, Lee IK, Minokoshi Y, Saito Y, Takahashi K, Yamada Y, Takakura N, Kaneko S: A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance. *Cell Metab* 12: 483-495, 2010.
- [50]Nanri A, Mizoue T, Noda M, Takahashi Y, Matsushita Y, Poudel-Tandukar K, Kato M, Oba S, Inoue M, Tsugane S: Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Fish intake and type 2 diabetes in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Am J Clin Nutr* 94:884-891, 2011.