

# 魚食由来有機セレンの健康機能性： 新規抗酸化成分セレノネインを高含有する食品開発

国立研究開発法人水産研究・教育機構 水産大学校

山下 倫明

国立研究開発法人水産研究・教育機構 中央水産研究所

山下由美子

## はじめに

セレノネイン (2-selenyl- $N,N,N$ -trimethyl-L-histidine) は、マグロ類、ブリ類など回遊魚の魚類組織の主要な有機セレンである (図1) [1-4]。魚類の生体抗酸化作用や低酸素適応に関与することが明らかにされ、機能性成分として人や動物サプリメントとしての活用が期待される。

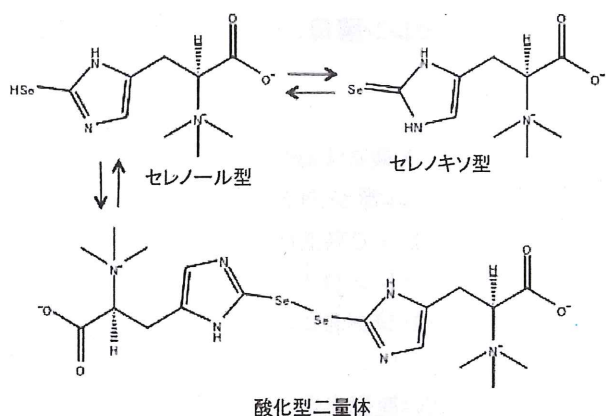


図1 セレノネインの化学構造

本稿は、魚食由来有機セレンの健康機能性に関するシステマティックレビューとして関連文献を調査した結果を解説するとともに、セレノネインを有効成分とする機能性食品の実用化技術の開発状況を報告する。

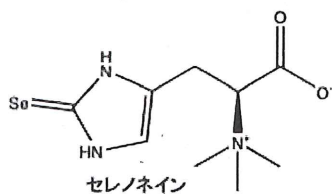
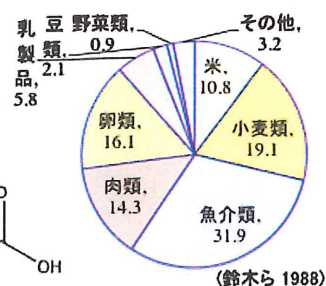
## 1. 魚食由来有機セレンの健康機能性

魚食は日本人にとって必須の微量元素セレンの主な供給源である。日本人の1日あたりのセレン平均摂取量は約100 $\mu$ g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[5,6]。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。食品の種類によってセレン化合物の種類が異なってい

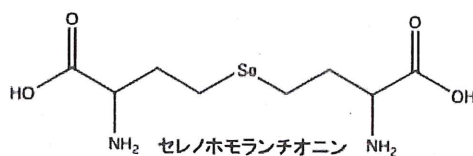
る (図2)。魚介類に含まれる主要な有機セレン化合物であるセレノネインはラジカル消去活性を有する抗酸化成分であることから、セレノネインの摂取によって生体内の抗酸化作用が向上し、生活習慣病の予防効果が生じることが考えられる。魚食由来セレンであるセレノネインの生理作用を明らかにする上で有用な文献を得るため、魚食由来セレンと心臓病・糖尿病・高血圧との関係を調査した。魚、セレンおよび心臓病・糖尿病・高血圧・メタボリックシンドロームのキーワードを用いて米国生物学情報センター (National Center for Biotechnology Information, NCBI) のPUBMEDによる文献検索を行った結果、80件の論文が該当した (“fish” OR “seafood”) AND (“selenium”) AND (“cardiovascular diseases” OR “diabetes” OR “hypertension” OR “metabolic syndrome”) が、これらの論文のうち、魚食由来のセレンが生活習慣病の予防に関与することが明らかにされた論文が4編報告されている。他は動物や細胞の実験、総説などであり、魚食由来セレンの生活習慣病予防効果を調べたものではなかった。

カナダイヌイットの住民調査では、18歳以上の2169人を対象として、平均年齢42.4歳、男性の割合が38.7%の集団で健康調査が行われた[7]。血液セレン濃度および水銀濃度は、それぞれ幾何平均319.5 $\mu$ g/Lおよび7.0 $\mu$ g/Lであった。心筋梗塞、心臓発作および高血圧の発症率は、それぞれ3.55%、2.36%および24.47%であった。参加者は、血中水銀濃度 (高:  $\geq 7.8\mu$ g/L; 低:  $< 7.8\mu$ g/L) および血中セレン濃度に従って4つのグループに分類された (高:  $\geq 280\mu$ g/L; 低:  $< 280\mu$ g/L)。心臓病発症のリスクを示すオッズ比は、低Se/高Hgグループで高く、高血圧症1.76、心臓発作に対して1.57であり、心筋梗塞1.26であった。しかし、高Se/低Hgグルー

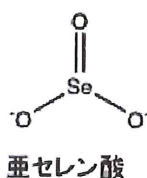
## 日本人のセレン摂取量 (μg/日)



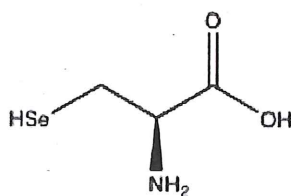
まぐろなど魚介類



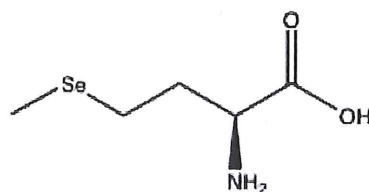
とうがらし



医薬品



セレンタンパク質



穀類、セレン酵母、サプリメント剤

図2 主なセレン化合物

プでは、高血圧症0.57、心臓発作0.44、および心筋梗塞0.27)であり、高Se/高Hgグループでは、高血圧症1.14、心臓発作0.31、心筋梗塞0.80)であった。高Se/低Hgグループは、心臓病リスクは低かった。これらの結果は、セレンは、心臓病に対する水銀のリスクに対して、防御効果を示すことがわかった。

食事と血中セレンがカナダのイヌイットの集団2077人に対して心筋梗塞の予防に関係していた[8]。血中および食事のセレンは、L字形の関係を示した。血中セレンおよび食事セレンによる心筋梗塞の予防効果に関する分岐点は、それぞれ450μg/Lおよび350μg/日であった。分岐点以下の血中セレン濃度では50μg/Lの増加が心筋梗塞の38%を低下させることが推定された。食事のセレンとしては50μg/日の増加が、心筋梗塞を30%低下させることが推定された。

英国では妊娠高血圧症候群および妊娠高血圧腎症に関するセレン摂取の介入試験が行われた[9]。妊婦230名にセレンを1日当たり60μgを12週間摂取する試験が行われた。プラセボ群に対してブラジルナッツ摂取群および魚摂取群で血液および足爪のセレン濃度が上昇し、妊娠高血圧症候群および妊娠高血圧腎症のリスクが低下した。

米国では18~30歳の4508人を対象にして高血圧に対する食事の影響が調査された[10]。長鎖ω3 PUFAの摂取によって高血圧が低下することが見出された。足爪のセレンおよび水銀濃度が調べられたが、高血圧とのセレンおよび水銀の蓄積の関係は認められなかった。

魚食頻度の高い鹿児島県の離島住民の疫学調査の結果、魚食頻度の増加によって赤血球中のセレン濃度が高まることが報告された[11]。このような赤血球におけるセレン化合物はほとんどがセレノネインであり、総セレン含量は0.51mg/kg、セレノネイン含量は0.21mg Se/kgであり、セレンの摂取量はかなり高かった。このような結果から、日本人集団においても魚食由来のセレンはセレノネインとして赤血球に蓄積し、心筋梗塞や高血圧予防に関与することが考えられた。従来の疫学研究からセレンの摂取には、がんや心臓病の予防効果が知られていることから、魚食によるセレノネインの摂取は、生活習慣病や老化の予防効果が期待される。魚食由来のセレンによる健康機能性を調査するためには、全血または赤血球画分を用いてセレノネイン含量を測定する必要がある。従来の研究では、血清画分がセレンの測定に用いられるが、血清にはセレンタンパク質が

含まれ、セレノネインは赤血球に局在するので、魚食由来セレンの蓄積を測定するためには赤血球を用いる必要がある。

マグロ類の筋肉にはセレンが高濃度に含まれている[1-4]。他の魚介類にも可食部には0.12~1.27ppm程度のセレンが含まれている[3,4]。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[3]。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を1日当たり100~200 $\mu$ g程度多く摂取することによって、心筋梗塞や高血圧に対する予防効果が生ずることが考えられる。

## 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としてセレノネインが見出され、ラジカル消去活性を有する抗酸化物質である[1-4]。魚介類の筋肉や臓器の水抽出物をGPCカラムで分離するHPLC-ICP質量分析計によってセレン化合物を化学形態別に分析することが可能である[1-4]。マグロ類、カジキ類、サバ類等の回遊魚の血合筋や血液にはとくに、高レベル(5 mg Se/kg以上)のセレノネインが存在する[4]。クロマグロ赤血球がもっとも多く、セレノネインを含有しており、セレノネインの含有量は、51.6mg Se/kgであった。哺乳類でも、ヒトや鯨類の赤血球にも含まれていた[3-4,11]。セレノネインは、セレノール・セレノケトンの互変異性構造を有するイミダゾール化合物である[1-3]。抗酸化物質としてすでに利用されているエルゴチオネインよりも抗酸化能は強かった。抗酸化能の測定用のラジカル試薬1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) に対するラジカル消去活性( $RS_{50}$ 値)は1.9 $\mu$ Mであり、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[2]。

## 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[3]。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[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[2]。ヒトメラノーマ(皮膚がん細胞)へのセレノネイン投与では、セレノネインは金属酵素のチロシナーゼ活性を阻害して、メラニン生成を抑制した[12]。このことから、セレノネインは皮膚などのメラニン生成を阻害することが推定された[12]。また、セレノネインは、血圧調節に関わるアンジオテンシン変換酵素ACEの阻害作用も示した[13]。酵素の活性中心にある亜鉛イオンをキレートして阻害するメカニズムが推定された。このようにセレノネインは金属イオンに結合し、金属酵素の活性を阻害することによって生体調節を行う可能性が考えられた[12,13]。このような金属酵素阻害は、セレンによる新しい生体抗酸化作用であると考えられる。大腸がんモデルマウスでは、血合肉抽出物を与えた場合、大腸がんの発生が減少し、免疫能が向上し、大腸がんの予防効果が見出された[14]。また、Fxrノックアウトマウスは肝障害を自然発症するが、セレノネインを投与すると肝肥大や肝障害が抑制された[15]。

これらの研究成果からセレノ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金属酵素の阻害、⑤チオール基の化学修飾、⑥セレンタンパク質遺伝子の転写・翻訳調節、⑦レドックス状態のシグナル、⑧DNA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[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. セレノネインを高含有する食品開発

セレノネインは、魚介類の中でもキハダ血合肉に豊富に含まれていることから、血合肉由来のすり身を用いてセレノネインを強化した食品を開発した[17,18]。キハダの血合肉の総セレン含量は平均値1.50mg/kg、最大21.1mg/kgであった。新洋水産有限会社はキハダ血合肉から冷凍すり身を製造している。キハダ血合肉冷凍すり身にはセレノネインが含まれており、濃度は0.208mg Se/kgであった。マグロ類の筋肉には微量のメチル水銀が含まれているが、



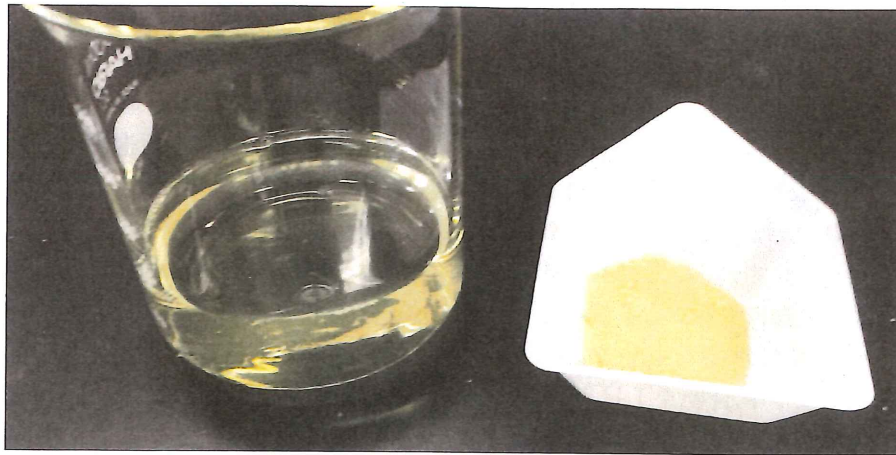


図3 キハダ血合肉由来セレノネイン含有エキス  
(左) 液体 (右) 濃縮粉末

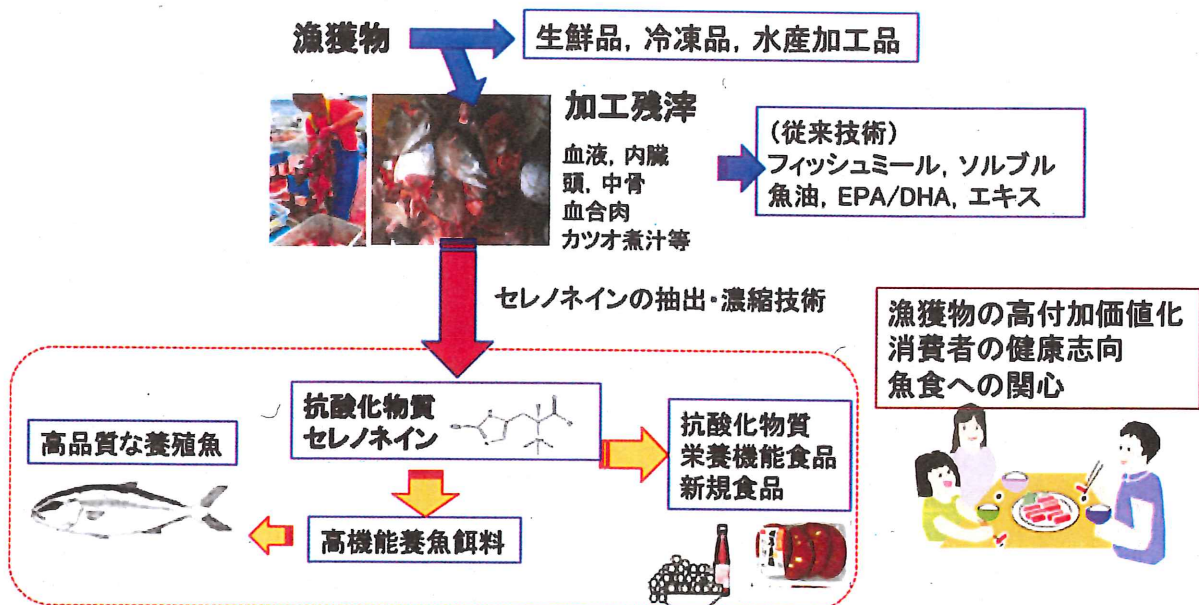


図4 水産加工残滓からのセレノネインの製造

キハダ血合肉のすり身の水銀含量は0.051mg/kgであり、微量であった。この冷凍すり身に対して、等量から2倍量の畜肉または鶏肉を混合し、鶏卵、野菜等の副素材および調味料を添加することによって、ハンバーグ、ナゲット、松風焼き、プリンなどを試作し、アグリビジネス創出フェアやシーフードショーに出展し、試食品を展示した。試作品のセレン含量は、ハンバーグが0.255mg/kg、ナゲットが0.228mg/kgであり、血合肉および畜肉由来のセレンが含まれていた。ICP-MS分析の際、夾雑する食品成分を除去する必要があるが、セレノネインは高度に加熱した食品にも含まれていた。このように、

血合肉由来すり身を素材として使用することによってセレノネインを高含有する食品を製造することが可能であった。

すり身製造時に排出される水晒し液をボイル加熱した後、固液分離して濾液を回収するとセレノネインを高濃度(1.6ppm Se)含んでいた(図3)。このような血合肉エキスからセレノネイン濃縮物サプリメント剤やセレノネインを含有する食品を現在開発している。マグロすり身およびセレノネインを高含有する食品は、鹿児島県いちき串木野市の特産品として、今後商品化される見込みである。

血合肉や血液、水産加工残滓などの低未利用水産物を素材化し、セレノネインを含有する新規食品を

提案する予定である (図4)。

#### 謝辞

本研究は、農研機構革新的技術開発・緊急展開事業「血合肉すり身化技術による海外向け和食ヘルスケア食品の開発」によって得られた成果である。

#### 文献

- 1) Yamashita and Yamashita: *J Biol Chem*, **285**, 18134-18138 (2010)
- 2) 特許5669056号「新規セレン含有化合物」
- 3) 魚食と健康 メチル水銀の生物影響, 山下・鈴木・横山編. 恒星社厚生閣 (2014)
- 4) Yamashita et al.: *Fish Sci*, **77**, 679-686 (2011)
- 5) 吉田ら: 日本栄養・食糧学会誌45, 485-494 (1992)
- 6) 鈴木ら: 日本栄養・食糧学会誌41, 91-102 (1988)
- 7) Hu et al.: *Environ Int.*, **102**, 200-206 (2017)
- 8) Hu et al.: *J Trace Elem Med Biol*, **44**, 322-330 (2017)
- 9) Rayman et al.: *Br J Nutr*, **113**, 249-258 (2015)
- 10) Xun et al.: *J Intern Med*, **270**, 175-86 (2011)
- 11) Yamashita et al.: *Biol Trace Elem Res*, **156**, 36-44 (2013)
- 12) Seko et al.: *Fish Sci*, DOI 10.1007/s12562-019-01376-2 (2019)
- 13) Seko et al.: *Fish Sci*, **85**, 731-736 (2019)
- 14) Masuda et al.: *Nutrients*, **10**, 1380; doi:10.3390/nu10101380 (2018)
- 15) 宮田ら: 令和元年度日本水産学会秋季大会 (2019)
- 16) 山下倫明ら: *Biomed Res Trace Elements*, **24**, 176-184 (2013)
- 17) 山下ら: *フードケミカル* **35**, 29-32 (2019)
- 18) 大浦ら: 平成31年度日本水産学会春季大会 (2019)

