参考資料１－１

府食第９４６号
平成２４年１０月２９日

厚生労働大臣
三井　辨雄　殿

食品安全委員会
委員長　　熊谷　進

食品健康影響評価の結果の通知について

平成１５年７月１日付け厚生労働省発食安第０７０１０１５号をもって貴省から当委員会に意見を求められた清涼飲料水中のセレンの規格基準改正に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成１５年法律第４８号）第２３条第２項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

セレンの耐容一日摂取量を 4.0μg/kg体重/日とする。

清涼飲料水評価書

セレン

２０１２年１０月

食品安全委員会

目　次

＜審議の経緯＞

2003年　7月　1日	厚生労働大臣より清涼飲料水中のセレンの規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
2003年　7月18日	第3回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年　1月31日	第10回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
2011年　2月21日	第11回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
2012年　3月22日	第9回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2012年　6月21日	第436回食品安全委員会報告
2012年　6月21日	より2012年7月20日　国民からの御意見・情報の募集
2012年10月24日	化学物質・汚染物質専門調査会座長代理より食品安全員会委員長へ報告
2012年10月29日	第451回食品安全委員会（報告）（同日付けで厚生労働大臣に報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上　彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上　彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾　拓
坂本元子	長尾　拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上　彪	本間清一	本間清一

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
見上　彪（委員長代理***）	熊谷　進（委員長代理****）
長尾　拓	長尾　拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
村田容常	村田容常

(2012年7月1日から)

熊谷　進（委員長*****）
佐藤　洋（委員長代理*****）
山添　康（委員長代理*****）
三森国敏（委員長代理*****）
石井克枝
上安平洌子
村田容常

*：2007年2月1日から
**：2007年4月1日から
***：2009年7月9日から
****：2011年1月13日から
*****：2012年7月2日から

＜食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿＞

（2009年10月1日から）

佐藤　洋（座長）

立松正衛（座長代理）

青木康展*	白井智之	村田勝敬
安藤正典*	津金昌一郎	安井明美
圓藤吟史※	寺本敬子	山内　博
圓藤陽子*	遠山千春	山中健三
太田敏博※*	中室克彦*	吉永　淳
川村　孝	長谷川隆一※*	鰐渕英機
熊谷嘉人*	花岡研一	
渋谷　淳※*	広瀬明彦*	

（2011年10月1日から）

佐藤　洋[1]　（座長[1]）

長谷川隆一*（座長代理）

青木康展※*	白井智之	広瀬明彦*
圓藤吟史※	祖父江友孝	増村健一*
圓藤陽子*	田中亮太*	村田勝敬
香山不二雄	寺本敬子	安井明美
熊谷嘉人*	遠山千春	吉永　淳
渋谷　淳※*	中室克彦*	鰐渕英機※

※：幹事会

*：清涼飲料水部会

1：2012年6月30日まで

要　約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、セレンの食品健康影響評価を行った。

評価に用いた試験成績は、急性毒性試験（マウス及びラット）、亜急性毒性試験（マウス及びラット）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス及びラット）、生殖・発生毒性試験（マウス、ラット及びアカゲザル）、遺伝毒性試験及び疫学調査等の成績である。

セレンはヒトの必須元素である。ヒトは食物から主に有機体のセレノメチオニン、セレノシステインの形で摂取しているが、セレンの形態別摂取量は不明である。経口摂取では、セレン化合物は一般的にヒトの消化管から迅速に吸収される。また、セレンのバイオアベイラビリティは化合物の物理的性状や化学形態によって異なる。体内に吸収されたセレンは、セレノプロテインの形態で、ほ乳類の抗酸化作用等の重要な生理学的役割を果たす。摂取量が不足しても過剰でもヒトの健康に影響が生じる。

ヒトの疫学研究では、セレンの摂取不足ではミトコンドリア心筋症との関連、セレンの摂取過剰ではセレン中毒（呼気や尿のガーリック臭、爪の異常、脱毛、低ヘモグロビン値、中枢神経系の異常等）との関連が報告されている。動物試験でも、セレンの過剰経口投与による神経系への影響、腎臓、肝臓の組織変化等が報告されている。

発がん性については有意な影響は報告されていない。また、遺伝毒性については、亜セレン酸ナトリウムが種々の *in vitro* 試験において陽性を示し、*in vivo* 染色体異常試験においても単回の腹腔内投与では陰性であったが2回投与で陽性の報告もあり、現時点において明確な判断はできない。

以上のことから、現時点では、発がん性を有すると判断することはできないと考えられ、非発がん毒性に関する耐容一日摂取量（TDI）を算出することが適切であると判断した。

米国のセレン濃度が高い農場地域に居住し、平均 240 μg/日のセレンを摂取した住民には爪の疾患を含め、臨床症状及び生化学指標に有意な影響は認められなかった。この値を基に、体重を 60 kg と仮定して体重当たりの値に換算すると、セレンの無毒性量（NOAEL）は 4.0 μg/kg 体重/日となる。この値は、北米成人男女の推奨一日摂取量 0.87 μg/kg 体重/日と近い値であり、また、この米国の調査では、平均摂取量の約 3 倍である最大摂取量（724 μg/日）でも影響がみられなかったことから、不確実係数は適用せず、4.0 μg/kg 体重/日をセレンの TDI と設定した。

Ⅰ. 評価対象物質の概要

1. 起源・用途

セレンは、自然水中に含まれていることがあるが、その多くは鉱山排水、工場排水などに混入している。

セレン及びその化合物は、乾式複写機感光体、熱線吸収板ガラスの着色剤、鉛ガラスの消色剤、赤色顔料の原料、電子製品、テレビ用カメラ・光電セル、計算機の磁器コア、太陽電池（整流器、リレー）、触媒等に利用されている（厚生労働省 2003）。

2. 化学名、元素記号、原子量

IUPAC

和名：セレン

英名：Selenium

CAS No.：7782-49-2

原子量：79.0

3. 物理化学的性状

セレンには様々な化学形態があるが、本評価書に引用したもののうち、主なものの物理化学的性状を以下に示す。

名称：	セレン	セレン酸	セレン酸ナトリウム	亜セレン酸
CAS No.	7782-49-2	7783-08-6	13410-01-0	7783-00-8
分子式	Se	H_2SeO_4	Na_2SeO_4	H_2SeO_3
分子量	79.0（原子量）	144.97	188.94	128.97
物理的性状：	無臭の様々な形状の固体。濃赤茶～帯青黒色の非晶形固体、赤色透明の結晶又は金属質の灰～黒色の結晶	白色固体	白色結晶	無色の吸湿性結晶
沸点（℃）：	685	260	－	－
融点（℃）：	170～217	58	320	70
密度（g/cm³）（20℃）	4.8	2.951（15℃）	3.098	3.0 g/cm³
水溶解度（g/L）	溶けない	1300g/100mL（30℃）	水に非常に溶ける	167g/100mL（20℃）

名称：	亜セレン酸ナトリウム	二酸化セレン	L－セレノメチオニン	セレノシステイン
CAS No.	10102-18-8	7446-08-4	3211-76-5	10236-58-5
分子式	Na_2SeO_3	SeO_2	$C_5H_{11}NO_2Se$	$C_3H_7NO_2Se$
分子量	172.94	110.96	196.11	168.05
物理的性状：	吸湿性の様々な形状の固体	光沢のある白色、吸湿性の結晶又は粉末	－	－
沸点（℃）：	－	317	－	－
融点（℃）：	320（分解する）	340	265	－
密度（g/cm³）（20℃）	－	3.95 g/cm³（15℃）	－	－
水溶解度（g/L）	85 g/100mL（20℃）	40 g/100mL（20℃）	－	－

４．現行規制等

（１）法令の規制値等

水質基準値（mg/L）；0.01（セレンの量に関して）
環境基準値（mg/L）；0.01
その他の基準：給水装置の構造及び材質の基準（mg/L）；0.001（セレンの量に関して）
食品衛生法；(mg/L)
清涼飲料水の製造基準；ミネラルウォーター類； 0.01

（２）諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO（mg/L）；0.04（暫定値）（第 4 版 2011）
EU（mg/L）；0.01
米国環境保護庁（EPA）(mg/L)；0.05（Maximum Contaminant Level)
欧州大気質ガイドライン（WHO 2000）；なし
その他基準：Codex Standard for Natural Mineral Waters（mg/L）；0.01

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン（WHO 2003、2011a、2011b)、EPA／統合リスク情報システム（IRIS）のリスト（EPA 1991)、米国有害物質・疾病登録局（ATSDR）の毒性学的プロファイル（ATSDR 2003)、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）の化学物質の初期リスク評価書（NEDO 2008）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

なお、本評価書Ⅱ.１.及び２.においては、セレン化合物の重量から換算し

たセレン元素としての重量を mg Se、μg Se と表記した。

1．毒性に関する科学的知見

（1）体内動態

① 吸収

セレンはヒトの必須元素である。経口摂取では、セレン化合物は一般的にヒトの消化管から迅速に吸収され、セレンのバイオアベイラビリティ（生物学的利用能）は化合物の物理的性状（固体又は液体）、化学形態（有機化合物又は無機化合物）によって異なる（ATSDR 2003）。

ヒトの経口摂取では、亜セレン酸ナトリウム及びセレノメチオニンはよく吸収され、投与量にかかわらず80％を超える吸収率を示す（Griffiths et al. 1976 、Thomson and Stewart 1974、Thomson et al. 1977）。しかし、亜セレン酸ナトリウムの吸収率は、セレノメチオニンよりも低く、30～46％であるという報告もある（ATSDR 2003）。

実験動物の経口摂取でも、セレン化合物は投与量にかかわらず消化管から効率的に吸収される。ラットにおける亜セレン酸ナトリウム、セレン酸ナトリウム、セレノメチオニン又はセレノシステインの混餌投与試験で、これらの化合物の吸収率は、80～100％と報告されている（ATSDR 2003、Thomson and Stewart 1973）。動物では、消化管からのセレンの吸収はpHに依存し、また、スルフヒドリル基（SH基）が存在すると、これと複合体を形成するために吸収されやすくなる（ATSDR 2003）。

② 分布

有機セレン化合物、無機セレン化合物の分布パターンは同じであると報告されている。血漿中では、セレンは主に3種類の血漿タンパク質（セレノプロテインP、グルタチオンペルオキシダーゼ及びアルブミン）に分布している（Ducros at al. 2000 ）。セレノプロテインPは、血漿中の細胞外タンパク質であり、セレンの運搬に関与し、抗酸化剤として作用することが示唆されている（ATSDR 2003、Yang et al. 1989b）。セレンは甲状腺ホルモンの代謝に必須で、甲状腺にはセレノプロテインとしてセレンが豊富に存在する（Dickson and Tomlinson 1967、Murillo et al. 2005）。

経口摂取されたセレン酸ナトリウム及び亜セレン酸ナトリウムに由来するセレンは、全ての組織に分布するが、ヒトと動物ともに高濃度で検出されるのは肝臓及び腎臓である（ATSDR 2003、Thomson and Stewart 1973）。セレノメチオニンは、メチオニンの代わりにタンパク質に取り込まれるため、セレノメチオニン由来のセレンは、無機セレン化合物由来のセレンに比較して3～10倍の高濃度でかつ長期間、組織中に留まる（ATSDR 2003）。

セレンを経口投与されたヒトの母乳中にセレンが検出されており（ATSDR 2003、Yang et al. 1989b）、マウス、ラット、イヌ、ブタ、ウ

シ及びサルの乳汁においてもセレンが見いだされている。また、ヒト、ラット、ハムスター、イヌ、ブタ及びサルで、セレンの胎盤通過性が示されている（ATSDR 2003、Mahan and Kim 1996）。

③　代謝
体内に吸収された無機セレンは、セレン化水素へと段階的に還元された後、セレノシステインの形でセレノプロテインに取り込まれるか、メチル化代謝産物として尿中に排泄される（Lobinski et al. 2000)。セレノシステイニル残基はUGAコドンによりコードされており、これに従ってセレノシステイニル転移RNAへと変換されてセレノプロテインに取り込まれる。このように、セレンは、ほ乳類の体内で主にセレノプロテインP、グルタチオンペルオキシダーゼ、I 型-ヨードチロニン脱ヨウ素酵素、チオレドキシン還元酵素の中にC - Se共有結合の形で存在する（ATSDR 2003、Lobinski et al. 2000)。セレン化合物の代謝経路を下図に示す。

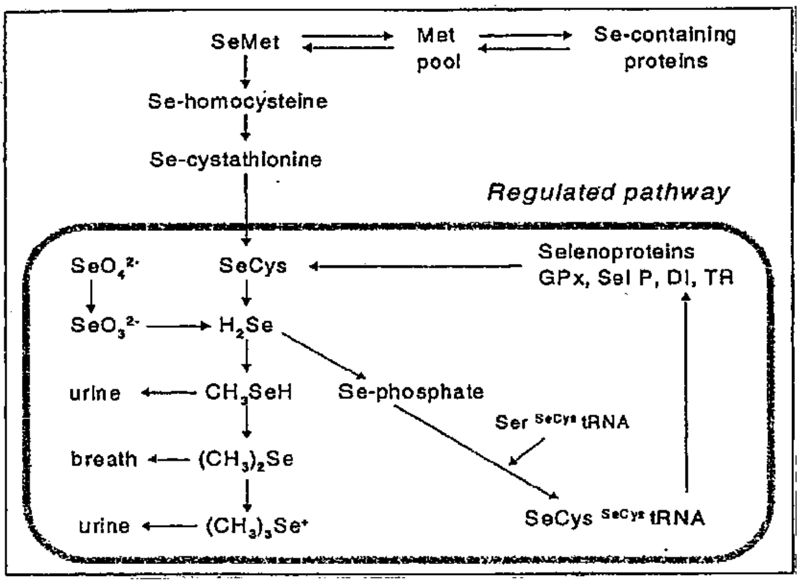

図　セレンのヒトにおける代謝経路（Lobinski et al. 2000 より引用）

なお、セレノメチオニンは、メチオニンの代わりに不特定のタンパク質に取り込まれるが、セレノシステインはシステインの代わりに不特定のタンパク質に取り込まれることはなく、UGAコドンに従いセレノプロテインにのみ特異的に取り込まれる。セレノメチオニンがすぐに代謝されない場合、筋肉、肝臓、膵臓、胃、胃腸の粘膜、赤血球などに取り込まれる。セレノメチオニンからセレン化合物への代謝とセレノプロテインへの取込みには、セレン化水素からメタンセレノール経由のトリメチルセレノニウムイオンへの代謝とセレノシステインの形でセレノプロテインへの取込

みに向かう代謝の二つの経路が考えられている（ATSDR 2003）。

④ 排泄

摂取されたセレンは、メチル化代謝産物としてその多くが尿中に排泄され、一部は糞便中や呼気中にも排泄される（ATSDR 2003）。

ヒトでは、経口投与又は静脈内投与された亜セレン酸ナトリウムは、最初の 24 時間以内に最も迅速に尿中に排泄される（ATSDR 2003、Thomson and Stewart 1974）。投与後 24 時間以内に尿中に排泄されるセレンの割合は、投与量が多いほど多くなる（Thomson et al. 1977）。また、ヒトで亜セレン酸が経口経由で摂取されてから排泄されるまでには 3 相あり、第 1 相（急速排泄相）の半減期は約 1 日、第 2 相、第 3 相の半減期はそれぞれ 8～9 日、115～116 日である（Thomson and Stewart 1974）。セレノメチオニンの排泄にも 3 相あり、半減期はそれぞれ 0.4～2、5～19、207～209 日で、亜セレン酸よりも長いと報告されている（Griffiths et al. 1976 ）。

（２）実験動物等への影響

① 急性毒性試験

動物では、経口摂取による急性毒性が最も強いセレン化合物は亜セレン酸ナトリウムとセレン酸ナトリウムであるとされている（ATSDR 2003）。亜セレン酸ナトリウムの経口半数致死量（LD_{50}）はラットで4.8～7.0 mg/kg体重である（ATSDR 2003、Cummins and Kimura 1971）。L-セレノシステインの経口LD_{50}はマウスで76.0 mg/kg 体重である（Sayato et al. 1993）。

金属セレンは、溶解度が極めて低いため、ほとんどのセレン化合物より毒性が弱く、ラットの経口 LD_{50} は 6,700 mg/kg 体重である（ATSDR 2003、Cummins and Kimura 1971）。

② 亜急性毒性試験

a. 14 日間亜急性毒性試験（マウス）

BALB/c マウス（雄、各投与群 5 匹）における亜セレン酸ナトリウム（Se 濃度が 0、1、3、9 ppm：飼料及び飲水からの摂取量 0.03、0.24、0.58、1.34 mg Se/kg 体重/日）又は L-セレノメチオニン（Se 濃度が 0、1、3、9 ppm：0.03、0.26、0.63、1.96 mg Se/kg 体重/日）の 14 日間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

Se 濃度 3 ppm 以上の亜セレン酸ナトリウム投与群で、用量依存的に体重増加抑制がみられた。

L-セレノメチオニンでは投与による影響はみられなかった。L-セレノメチオニンを投与した場合の脳組織中のノルエピネフリン（NE）、ドーパミン（DA）、ジヒドロキシフェニル酢酸（DOPAC）、ホモバニリン酸

(HVA)、セロトニン（5-HT)、5-ヒドロキシインドール酢酸（5-HIAA）の濃度変化を調べたが、いずれも有意な濃度変化は認められなかった。

Se 濃度 3 ppm 以上の亜セレン酸ナトリウム投与群のマウスで、線条体の DOPAC、DA 及び HVA レベルが上昇した。この濃度上昇は、DOPAC については 3 ppm 以上投与群で、また、HVA については 3 ppm 投与群で有意であったが、DA については両濃度とも有意性はみられなかった。NE、5-HT 及び 5-HIAA レベルの変化は観察されなかった（Tsunoda et al. 2000)。

ATSDR は、DOPAC レベルと HVA レベルの上昇より、本試験の最小毒性量（LOAEL）を 0.58 mg Se/kg 体重/日、NOAEL を 0.24 mg Se/kg 体重/日としている（ATSDR 2003)。

表 1　マウス 14 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
亜セレン酸ナトリウム	Se 濃度 3 ppm (0.58 mg Se/kg 体重/日）以上	用量依存的な体重増加抑制、線条体の DOPAC レベルの上昇、3 ppm のみ HVA レベルの上昇
L-セレノメチオニン	Se 濃度 9 ppm (1.96 mg Se/kg 体重/日）以下	毒性所見なし

b.　30 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（雄、各投与群 15 匹）におけるセレノシスティン（0、10、20、30、40 mg/kg 体重/日（0、4.7、9.4、14.1、18.8 mg Se/kg 体重/日）; 溶媒 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC-Na)）の 30 日間（週 6 日投与）強制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 2 に示す。

用量依存的な体重増加抑制が認められ、30 mg/kg 体重/日以上の投与群は 30 日目までに全例が死亡し、病理学的検査で肝細胞の空胞変性が認められた。10 及び 20 mg/kg 体重/日投与群の肝及び腎組織には投与に関係した変化は認められなかったが、20 mg/kg 体重/日投与群で血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の活性が上昇した（Sayato et al. 1993)。

ATSDR は、AST 及び ALT 活性の有意な上昇より、本試験の LOAEL を 9.4 mg Se/kg 体重/日、NOAEL を 4.7 mg Se/kg 体重/日としている（ATSDR 2003)。

表 2　マウス 30 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
セレノシステイン	30 mg/kg 体重/日 (14.1 mg Se/kg 体重/日) 以上	30 日目までに全例死亡、肝細胞の空胞変性
	20 mg/kg 体重/日 (9.4 mg Se/kg 体重/日)	ALT 及び AST 活性の上昇
	10 mg/kg 体重/日 (4.7 mg Se/kg 体重/日) 以上	用量依存的な体重増加抑制

c.　13 週間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F$_1$ マウス（雌雄、各投与群 10 匹）におけるセレン酸ナトリウム（0、3.75、7.5、15、30、60 ppm：0、0.3、0.5、0.8、1.5、2.6 mg Se/kg 体重/日）又は亜セレン酸ナトリウム（0、2、4、8、16、32 ppm：0、0.14、0.3、0.5、0.9、1.6 mg Se/kg 体重/日）の 13 週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 3-1 及び表 3-2 に示す。

セレン酸ナトリウムの試験では、15 ppm 以上の投与群で、対照群に比べ雌雄ともに最終平均体重が減少し、雄の体重増加が抑制され、雌雄ともに飲水量が減少した。30 及び 60 ppm 投与群で、対照群に比べ雌の体重増加がかなり抑制された。右腎相対重量は、7.5 ppm 投与群の雌を除いて雌雄ともに用量依存的に増加した。15 ppm 以上投与群の雄で、右精巣相対重量も増加した。

亜セレン酸ナトリウムの試験では、16 及び 32 ppm 投与群で、対照群に比べ雌雄ともに最終平均体重が減少し、雌の体重増加が抑制された。32 ppm 投与群で、対照群に比べ雄の体重増加が抑制された。8 ppm 以上の投与群では、雌雄ともに飲水量は減少した。32 ppm 投与群では雌雄とも、16 ppm 投与群では雄で、右腎相対重量が有意に増加した。他に統計的に有意な重量変化がみられた臓器があるが、体重増加抑制の二次的な影響によると考えられた。32 ppm 投与群の雌では発情周期が有意に延長した。セレン酸ナトリウム、亜セレン酸ナトリウム共に、投与に関連した臨床症状、血液検査における異常及び病理組織学的な変化は認められなかった（NTP 1994)。

米国国家毒性プログラム（NTP）は、体重抑制及び飲水量減少から、マウスに対する NOAEL をセレン酸ナトリウムについては 0.8 mgSe/kg 体重/日と、及び亜セレン酸ナトリウムについては 0.9 mgSe/kg 体重/日としている（NTP 1994)。

また、ATSDR（2003）は、セレン酸ナトリウムについては、雄の 13% 体重減少から、LOAEL を 1.5 mg Se/kg 体重/日と、及び NOAEL を 0.8 mg Se/kg 体重/日と、並びに亜セレン酸ナトリウムについては、雌の 20% 体重減少から、LOAEL を 1.6 mg Se/kg 体重/日及び NOAEL を 0.9 mg Se/kg 体重/日としている。

表 3-1　マウス 13 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
セレン酸ナトリウム	30 ppm (1.5 mg Se/kg 体重/日) 以上	―	体重増加抑制
	15 ppm (0.8 mg Se/kg 体重/日) 以上	最終体重減少、体重増加抑制、飲水量減少、右精巣相対重量増加	最終体重減少、飲水量減少
	3.75 ppm (0.3 mg Se/kg 体重/日) 以上	右腎相対重量用量依存的な増加	右腎相対重量用量依存的な増加 （7.5 ppm を除く）

表 3-2　マウス 13 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
亜セレン酸ナトリウム	32 ppm (1.6 mg Se/kg 体重/日)	体重増加抑制	右腎相対重量増加、発情周期の延長
	16 ppm (0.9 mg Se/kg 体重/日) 以上	最終体重減少、右腎相対重量増加	最終体重減少、体重増加抑制
	8 ppm (0.5 mg Se/kg 体重/日) 以上	飲水量減少	飲水量減少
	4 ppm (0.3 mg Se/kg 体重/日) 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

d.　3～6 週間亜急性毒性試験（ラット）

Wistarラット（雌、各投与群6匹）における亜セレン酸ナトリウム（0、10、15 mg/L：0、0.64、0.96 mg Se/kg体重/日；ATSDR換算）の3～6週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表4に示す。

10 mg/L以上投与群で脳下垂体前葉からの成長ホルモン分泌抑制による成長阻害がみられた（Thorlacius-Ussing 1990）。

ATSDR（2003）は、成長阻害からLOAELを0.64 mg Se/kg体重/日としている。

表 4　ラット 3～6 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雌
亜セレン酸ナトリウム	10 mg/L (0.64 mg Se/kg 体重/日) 以上	脳下垂体前葉からの成長ホルモン分泌抑制による成長阻害

e.　6 週間亜急性毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley（SD）ラット（雄、動物数不明）における亜セレン酸ナトリウム（0、1.6、3.2、4.8、6.4、8.0、9.6 ppm ：0、0.16、0.32、0.48、0.64、0.8、0.96 mg Se/kg体重/日；NEDO換算）の6週間混餌投

与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表5に示す。

6.4 ppm以上投与群で有意な成長抑制、脾臓相対重量の増加がみられた。さらに、8.0 ppm以上投与群でヘモグロビンの減少及び膵臓の腫大がみられた（Halverson et al. 1966）。

表 5　ラット 6 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
亜セレン酸ナトリウム	8.0 ppm (0.8 mg Se/kg 体重/日) 以上	ヘモグロビンの減少、膵臓の腫大
	6.4 ppm (0.64 mg Se/kg 体重/日) 以上	成長抑制、脾臓相対重量の増加
	4.8 ppm (0.48 mg Se/kg 体重/日) 以下	毒性所見なし

f. 8 週間亜急性毒性試験（ラット）

SDラット（雄、全40匹）における亜セレン酸ナトリウム（飼料中濃度0.2、5.2、7.2、9.2[1] mg Se/kg餌）の8週間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表6に示す。

最高用量投与群では肝臓の脆弱性が増し、被膜表面は微小結節により粗造化を呈した。病理組織学的検索では、肝細胞の結節性再生、門脈域胆管の増生、軽度の肝硬変様変化、肝細胞の単細胞壊死などがみられ、線維芽細胞及びヘモジデリンを貪食したマクロファージが観察される門脈域もあった（Chen et al. 1993)。

NEDO（2008）は、投与量7.2 mg Se/kg餌の換算値0.7 mg Se/kg体重/日を本試験のNOAELとしている。

表 6　ラット 8 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
亜セレン酸ナトリウム	9.2 mg Se/kg 餌 以上	肝細胞の結節性再生、門脈域胆管の増生、軽度の肝硬変様変化、肝細胞の単細胞壊死
	7.2 mg Se/kg 餌 (0.7 mg Se/kg 体重/日)以下	毒性所見なし

g. 3 か月間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（雄、各投与群 11 匹）における亜セレン酸ナトリウム（5、10 μg/kg 体重/日 : 2、4 μg Se/kg 体重/日）の 3 か月間混餌投与試

[1] Chen et al. 1993には「セレン濃度 0.2 mg Se/kg 餌の餌と、その餌にそれぞれ 5 mg Se/kg 餌、7 mg Se/kg 餌、9 mg Se/kg 餌相当の亜セレン酸ナトリウムを添加したものを投与した」と記載されている。

験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 7 に示す。

2 μg Se/kg 体重/日投与群のラットでは、肝小葉辺縁の肝門脈域への単核細胞の散在性浸潤及びクッパー細胞の弱い活性化以外に顕著な組織学的変化は認められなかった。これに対し、4 μg Se/kg 体重/日投与群のラット肝臓では、肝小葉辺縁での拡張した類洞内におけるクッパー細胞の腫大と小葉内での散在性の肝細胞壊死が認められた（Kolodzijeczyk et al. 2000）。

NEDO（2008）では、2 μg Se/kg 体重/日投与群でみられた肝臓の変化は、発現頻度が記載されておらず微少な変化だったため明確な毒性影響とはいえないとし、本試験の NOAEL を 2 μg Se/kg 体重/日としている。

表 7　ラット 3 か月間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
亜セレン酸ナトリウム	10 μg/kg 体重/日 (4 μg Se/kg 体重/日)	肝小葉辺縁での拡張した類洞内におけるクッパー細胞の腫大と小葉内での散在性の肝細胞壊死
	5 μg/kg 体重/日 (2 μg Se/kg 体重/日)	肝門部への単核細胞の散在性浸潤及びクッパー細胞の弱い活性化

h.　13 週間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer344（F344）ラット（雌雄、各投与群 10 匹）におけるセレン酸ナトリウム（0、3.75、7.5、15、30、60 ppm：雌雄 0、0.1、0.2、0.4、0.6、雄 1.1 又は雌 0.8 mg Se/kg 体重/日）又は亜セレン酸ナトリウム（0、2、4、8、16、32 ppm：雌雄 0、0.08、0.13、0.2、0.4、雄 0.8 又は雌 0.9 mg Se/kg 体重/日）の 13 週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 8-1 及び表 8-2 に示す。

セレン酸ナトリウムの試験では、60 ppm 投与群で、雌雄ともに異常な姿勢を示し、全て死亡又は瀕死となり途中屠殺した。30 ppm 投与群で、雄が 2 匹、雌は 1 匹衰弱し、雄に腎乳頭の顕著な変性がみられた。15 ppm 以上の投与群で、対照群に比べ雌雄ともに最終平均体重の減少及び体重増加抑制、雄で用量依存的な飲水量の著しい減少、並びに雌に腎乳頭の顕著な変性がみられた。NTP は、15 ppm 以上の投与群で雌雄にみられた腎相対重量の増加は、飲水量減少に伴う脱水症状による生理現象とみられ、また、他臓器の絶対重量の減少又は相対重量の増加は体重増加抑制の二次的影響と考えられるとしている。7.5 ppm 以上の投与群で、雌の飲水量が用量依存的に著しく減少し、雄に高尿素窒素血症が発症した。30 ppm 投与群の雄で胆汁酸濃度が増加した。

亜セレン酸ナトリウムの試験では、32 ppm投与群で、雌が異常な姿勢を示し、2匹が死亡又は瀕死状態で、雄は飲水量が著しく減少し、雌雄の胸腺絶対及び相対重量は有意に減少し、右腎相対重量は増加した。NTPは、他の臓器でみられた絶対重量の減少又は相対重量の増加は、体

重増加抑制の二次的影響と考えられるとしている。16 ppm以上の投与群で、雌雄ともに最終平均体重の減少及び体重増加抑制がみられ、雌の飲水量が用量依存的に著しく減少した。腎乳頭の変性は32 ppm投与群の雄では軽度から中程度だったが、8 ppm以上の投与群の雌で中程度だった。32 ppm投与群の雄で胆汁酸濃度が増加し、雌雄で胸腺、雄で精巣、雌で子宮の萎縮がみられた。2 ppm以上の投与群の雄で精巣上体の精子数の減少が、16 ppm以上の投与群の雌で発情間期の延長、発情前期及び発情期の短縮がみられた（NTP 1994)。

NTP は、致死作用、体重抑制、飲水量減少及び腎乳頭変性から、ラットに対する NOAEL をセレン酸ナトリウム及び亜セレン酸ナトリウムともに 0.4 mg Se/kg 体重/日としている（NTP 1994)。

また、ATSDR (2003) は、セレン酸ナトリウムについては、雌の 10% 体重減少から、LOAEL を 0.4 mg Se/kg 体重/日と、及び NOAEL を 0.2 mg Se/kg 体重/日と、並びに亜セレン酸ナトリウムについては、雌の軽度な腎乳頭変性から、LOAEL を 0.2 mg Se/kg 体重/日と、及び NOAEL を 0.13 mg Se/kg 体重/日としている。

表 8-1　ラット 13 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
セレン酸ナトリウム	60 ppm (雄；1.1 mg Se/kg 体重/日、雌；0.8 mg Se/kg 体重/日)	死亡又は瀕死(10/10) 姿勢の異常 腎乳頭の顕著な変性	死亡又は瀕死（10/10) 姿勢の異常
	30 ppm (0.6 mg Se/kg 体重/日)	衰弱 (2/10) 高尿素窒素血症 胆汁酸濃度増加 腎乳頭の顕著な変性	衰弱 (1/10)
	15 ppm (0.4 mg Se/kg 体重/日) 以上	用量依存的な飲水量の著しい減少 最終平均体重の減少 体重増加抑制	腎乳頭の顕著な変性 最終平均体重の減少 体重増加抑制
	7.5 ppm (0.2 mg Se/kg 体重/日) 以上	回復性の高尿素窒素血症	用量依存的な飲水量の著しい減少
	3.75 ppm (0.1 mg Se/kg 体重/日)	毒性所見なし	毒性所見なし

表 8-2　ラット 13 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
亜セレン酸ナトリウム	32 ppm (雄；0.8 mg Se/kg 体重/日、雌；0.9 mg Se/kg 体重/日)	胸腺及び精巣の萎縮、飲水量の著しい減少、胸腺絶対及び相対重量の減少、右腎相対重量の増加、胆汁酸濃度増加、腎乳頭の変性	胸腺及び子宮の萎縮、死亡又は瀕死（10/2）、姿勢の異常、胸腺絶対及び相対重量の減少、右腎相対重量の増加
	16 ppm (0.4 mg Se/kg 体重/日) 以上	最終平均体重の減少、体重増加抑制	最終平均体重の減少、体重増加抑制、用量依存的な飲水量の著しい減少、発情間期の延長、発情前期及び発情期の短縮
	8 ppm (0.2 mg Se/kg 体重/日) 以上	－	腎乳頭の変性
	2 ppm (0.08 mg Se/kg 体重/日) 以上	精巣上体精子数の減少	

③　慢性毒性試験及び発がん性試験

a.　生涯発がん性試験（マウス）

Swiss マウス（雌雄、各投与群 50 匹）におけるセレン酸ナトリウム又は亜セレン酸ナトリウム（Se 濃度 3 ppm：雄 0.31～0.34 mg Se/kg 体重/日、雌 0.42 mg Se/kg 体重/日）の生涯飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 9 に示す。

セレン投与群の悪性腫瘍（主にリンパ腫と白血病）発生は 88 匹中 13 匹（15%）で、対照群は 119 匹中 10 匹（8%）だったが、その差に統計学的な有意差は認められなかった。Schroeder らは、投与したセレン化合物の形態は腫瘍発生に関係ないとしている。また、肝臓、肺、腎臓等の主要臓器でアミロイドーシスの発生の増加が認められた（Schroeder and Mitchener 1972)。

表 9　マウス生涯発がん性試験

試験物質	投与群	雌雄
セレン酸ナトリウム/ 亜セレン酸ナトリウム	Se 濃度 3 ppm (雄；0.31～0.34 mg Se/kg 体重/日、雌；0.42 mg Se/kg 体重/日)	肝臓、肺、腎臓等の主要臓器でアミロイドーシスの発生の増加

b.　2 年間慢性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（性別不詳、全 1,437 匹）におけるセレン酸ナトリウム又は亜セレン酸ナトリウム（Se 濃度 0、0.5、2.0、8.0、16.0 ppm：0、 0.025、0.1、0.4、0.8 mg Se/kg 体重/日；ATSDR 換算）の 2 年間混餌投与試験が行われた。陽性対照群には 2-アセチルアミノフルオレン（FAA）が 2 年間混餌投与された。各投与群で認められた毒性所見を表 10 に示す。

FAA 投与群では 88 匹中 43 匹（48.9%）に腫瘍が発生し、そのうち 26 匹が肝臓腫瘍だった。セレン投与群では 553 匹中 9 匹（1.6%）で腫瘍が発生したが、対照群の 482 匹中 11 匹（2.3%）より発生率は低かった。しかし、統計解析はなされていない。

非腫瘍性の肝臓影響としては、充血、肝細胞変性及び肝細胞の二核化が 2.0 ppm 以上の投与群でみられた。肝細胞増殖は、0.5 ppm 及び 2.0 ppm 投与群での頻度が高かったが、非用量依存的と報告されている（Tinsley et al. 1967 、Harr et al. 1967）。

ATSDR（2003）は、非腫瘍性の肝臓影響より、本試験の LOAEL を 0.1 mg Se/kg 体重/日と、及び NOAEL を 0.025 mg Se/kg 体重/日としている。

表 10　ラット 2 年間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雌雄
セレン酸ナトリウム/亜セレン酸ナトリウム	Se 濃度 2 ppm（0.1 mg Se/kg 体重/日）以上	肝臓の充血、肝細胞変性、肝細胞の二核化
セレン酸ナトリウム/亜セレン酸ナトリウム	Se 濃度 0.5 ppm（0.025 mg Se/kg 体重/日）以上	非用量依存的な肝細胞増殖

c.　36 か月間発がん性試験（ラット）

Long-Evans（LE）ラット（雌雄、各投与群 50 匹前後）にセレン酸ナトリウム又は亜セレン酸ナトリウム（2 ppm：0.2 mg Se/kg 体重/日；NEDO による換算）を 1 年間飲水投与し、その後、各物質（3 ppm）を 2 年間（計 3 年間）飲水投与する試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 11 に示す。

対照群、セレン酸ナトリウム投与群、亜セレン酸ナトリウム投与群の悪性腫瘍発生はそれぞれ 65 匹中 11 匹（16.9%）、48 匹中 20 匹（41.7%）、32 匹中 4 匹（12.5%）であり、セレン酸ナトリウム投与群の悪性腫瘍発生率は対照群と比較して有意に増加した。ただし、この試験では、投与期間中に伝染性肺炎が発生した上に、病理組織学的検索方法の記載がなく、発生した腫瘍の発生頻度等の詳細が不明である（Schroeder and Mitchener 1971a）。

表 11　ラット 36 か月間発がん性試験

試験物質	投与群	雌雄
セレン酸ナトリウム	2 ppm (0.2 mg Se/kg 体重/日) (1 年間) 3 ppm (0.3 mg Se/kg 体重/日) (2 年間)	悪性腫瘍発生 (20/48 (41.7%)) で統計学的に有意な増加
亜セレン酸ナトリウム	2 ppm (0.2 mg Se/kg 体重/日) (1 年間) 3 ppm (0.3 mg Se/kg 体重/日) (2 年間)	悪性腫瘍発生 (4/32 (12.5%))

〔参考〕抗発がん作用（ラット、マウス、ハムスター）

ラット、マウス及びハムスターにそれぞれ Se 濃度 0.1～6 ppm 相当を経口投与した試験では、種々の発がん物質をイニシエーターとして誘起される皮膚、肝臓、気管、消化管及び肺の腫瘍発生が抑制された。Shamberger らは、セレンは脂肪の過酸化が原因の細胞損傷を抑える働きをもつと推測している（Shamberger 1985）。

本報告以外にも、抗発がん作用に関する多くの報告がある。

なお、硫化セレンは動物実験で発がん性を示すことが報告されているが、硫化セレンは環境中に存在する無機セレンや有機セレンとは全く異なる化合物であり食品中には存在しない（ATSDR 2003）とされていることから、本評価書にはそれらの報告を記載しなかった。

④　神経毒性試験

a.　30 日間亜急性毒性試験（カニクイザル）

カニクイザル（雌、全 20 匹）における L-セレノメチオニン（0.01、0.08 及び 0.12 mg Se/kg 体重/日（食物からの摂取量を含む））の 30 日間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 12 に示す。

0.12 mg Se/kg 体重/日を投与された 5 匹中 2 匹に重度の低体温症がみられたが、低体温症の発症頻度の増加は統計的に有意ではなかった。0.08 mg Se/kg 体重/日を投与された 8 匹には低体温症はみられなかった。投与 1 週間後には、0.01 mg Se/kg 体重/日を投与された 2 匹も含めた全ての動物で、眠気と嗜眠が強くなった（Cukierski et al. 1989）。

表 12.　カニクイザル 30 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雌
L-セレノメチオニン	0.12 mg Se/kg 体重/日	重度の低体温症（2/5 匹）
	0.01 mg Se/kg 体重/日以上	全ての動物で眠気と嗜眠の亢進

また、2,340 頭のブタを飼育していたスペインのブタ肥育農場で、70～80%の動物に初期症状として下痢がみられ、その後、皮膚症状や後肢麻痺等の神経症状がみられた。餌の Se 濃度を分析した結果、0.3 mg Se/kg 餌と高濃度であった。臨床症状のみられた動物のうち、解剖した3頭のブタの血清 Se 濃度はそれぞれ 1.13 mg Se/L、1.80 mg Se/L 及び 1.79 mg Se/L であり、セレン中毒症状のみられない他の農場のブタの血清 Se 濃度の 6～9 倍の高濃度であった（Casteignau et al. 2006)。

⑤ 免疫毒性試験

a. 14 日間亜急性毒性試験（マウス）

BALB/c マウス（雄、各投与群 5 匹）における亜セレン酸ナトリウム（Se 濃度 0、1、3、9 ppm : 0.024、0.17、0.38、0.82 mg Se/kg 体重/日 ; ATSDR 換算）又は L-セレノメチオニン（Se 濃度 0、1、3、9 ppm : 0.024、0.17、0.47、1.36 mg Se/kg 体重/日 ; ATSDR 換算）の 14 日間飲水投与試験が行われ、免疫系への影響が調べられた。各投与群で認められた毒性所見を表 13 に示す。

L-セレノメチオニン投与群のマウスには、投与に関係した影響は認められなかった。

亜セレン酸ナトリウムについては、Se 濃度 1 ppm を投与されたマウスには投与に関係した影響は認められなかったが、3 ppm 以上投与群では胸腺の相対重量が有意に低下した。9 ppm 投与群では、対照群に比べ、摂餌量及び飲水量がそれぞれ 21%及び 43%と有意に低下し、脾臓の相対重量も有意に低下した。脾細胞数は 62%減少したが、培養脾臓リンパ球の細胞増殖率は上昇した（260%)。また、マイトジェン誘発性増殖に変化はみられなかった。リポ多糖（LPS）誘起性脾臓マクロファージが産生する腫瘍壊死因子（TNF-α）及びインターロイキン 1β（IL-1β）の量も増加した（Johnson et al. 2000)。

ATSDR（2003）は、脾臓リンパ球の増殖率上昇並びに LPS 誘起の TNF-α 及び IL-1β の産生増加より、亜セレン酸ナトリウムに対する LOAEL を 0.82 mg Se/kg 体重/日と、及び NOAEL を 0.38 mg Se/kg 体重/日とし、並びに L-セレノメチオニンに対しては最高投与量で影響が認められなかったことから、NOAEL を 1.36 mg Se/kg 体重/日としている。

表 13　マウス 14 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
亜セレン酸ナトリウム	Se 濃度 9 ppm (0.82 mg Se/kg 体重/日)	摂餌量及び飲水量の低下、脾臓相対重量の低下と脾細胞数の減少、培養脾臓リンパ球の細胞増殖率の上昇、脾臓マクロファージの LPS 誘発による TNF-α、IL-1β 産生量の増加
	Se 濃度 3 ppm (0.38 mg Se/kg 体重/日) 以上	胸腺の相対重量の低下
	Se 濃度 1 ppm (0.17 mg Se/kg 体重/日) 以下	毒性所見なし

b.　10 週間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（雌、各投与群 12 匹）におけるセレン酸ナトリウム（Se 濃度 0.5、2.0、5.0 ppm : 0.07、0.28、0.7 mg Se/kg 体重/日 ; ATSDR 換算）の 10 週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 14 に示す。

5.0 ppm 投与群では免疫グロブリン G（IgG）産生とプロスタグランジン合成が抑制されたが、ナチュラルキラー（NK）細胞活性には影響がなかった。0.5 及び 2.0 ppm 投与群では、NK 細胞の YAC-1 腫瘍細胞に対する細胞毒性は増加したが、遅延型過敏症（DTH）とプロスタグランジン E_2 合成は抑制された。常在腹膜細胞による IL-1 の合成能は、セレン投与により影響を受けなかった（Koller et al. 1986）。

ATSDR（2003）は、0.07 及び 0.28 mg Se/kg 体重/日投与群で NK 細胞活性は増加したが、0.7 mg Se/kg 体重/日投与群では増加しなかったこと、及び 0.7 mg Se/kg 体重/日投与群で抗体とプロスタグランジンの合成が抑制されたことを考慮して、本試験については LOAEL のみ評価し、LOAEL を 0.7 mg Se/kg 体重/日としている。

表 14　ラット 10 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
セレン酸ナトリウム	Se 濃度 5.0 ppm (0.7 mg Se/kg 体重/日)	IgG 産生とプロスタグランジン合成の抑制
	Se 濃度 2.0 ppm (0.28 mg Se/kg 体重/日)	NK 細胞の YAC-1 腫瘍細胞に対する細胞毒性の増加、DTH とプロスタグランジン E_2 合成の抑制
	Se 濃度 0.5 ppm (0.07 mg Se/kg 体重/日)	NK 細胞の YAC-1 腫瘍細胞に対する細胞毒性の増加、DTH とプロスタグランジン E_2 合成の抑制

⑥ 生殖・発生毒性試験

a. 8週間生殖毒性試験（マウス）

Balb/c マウス（雄、各投与群 6 匹）における亜セレン酸ナトリウム（Se 濃度 0.02、0.2、1 ppm （0.2 ppm 投与群は対照群（必要十分な Se 摂取量））：0.003、0.03、0.15 mg Se/kg 体重/日）の 8 週間混餌投与試験が行われた。投与後に各群の雄を非投与の雌と交配させ、雌は 21 週間観察した。各投与群で認められた毒性所見を表 15 に示す。

肝臓と精巣の Se 濃度及びグルタチオンペルオキシダーゼ（GPx）活性は、0.02 ppm 投与群で有意に低下し、1 ppm 投与群では上昇した。しかし、グルタチオンの還元型（GSH）と酸化型（GSSG）の比率は、0.02 ppm 投与群、1 ppm 投与群ともに低下した。精巣中の活性酸素種の量は 0.02 ppm 投与群、1 ppm 投与群ともに増加していたが、いずれも 0.02 ppm 投与群の方の程度が大きかった。0.02 ppm 投与群と 1 ppm 投与群の精巣上体の精子濃度と精子の運動性はともに低下し、一腹当たりの児動物数もともに減少した（Kaushal and Bansal 2009）。

表 15　マウス 8 週間生殖毒性試験

試験物質	投与群	雄
亜セレン酸ナトリウム	Se 濃度 1 ppm (0.15 mg Se/kg 体重/日)	GPx 活性の上昇、GSH/GSSG の低下、精巣中活性酸素種量の増加、精巣上体の精子濃度と精子の運動性の低下、一腹当たりの児動物数の減少
	Se 濃度 0.02 ppm (0.003 mg Se/kg 体重/日)	GPx 活性と GSH/GSSG の低下、精巣中活性酸素種量の増加、精巣上体の精子濃度と精子の運動性の低下、一腹当たりの児動物数の減少

b. 三世代生殖発生毒性試験（マウス）

CD マウス（雌雄、F_0 各投与群 5 匹）におけるセレン酸ナトリウム(3 ppm：390 μg Se/kg 体重/日；EPA 換算)の四世代にわたる混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 16 に示す。

母動物への影響は認められなかった。F_1 世代（総数 16 匹）では出生児の死亡数が増加し、F_1、F_2（総数 17 匹）及び F_3 世代（総数 3 匹）で小さい児動物の数が増加した。F_3 世代における交尾数は減少した（Schroeder and Michener 1971b）。

表 16　マウス三世代生殖発生毒性試験

試験物質	投与群	親動物	児動物
セレン酸ナトリウム	3 ppm (390 µg Se/kg 体重/日)	影響なし	F_1 世代の出生児死亡数増加、F_1～F_3 世代で小さい児動物数の増加、F_3 世代の交尾数減少

c.　30 日間生殖毒性試験（ラット）

SDラットの雄（各投与群10匹）にセレン酸ナトリウム（0、7.5、15.0、30.0 ppm：0、0.75、1.5、3.0 mg Se/kg体重/日；NEDO換算）を試験開始6日（SD6）からSD29又はSD30まで（24～25日間）飲水投与した。雌は全期間投与群（各投与群10匹）、妊娠期投与群（各投与群13匹）、性周期観察群（各投与群10匹）の3群に分け、全期間投与群と性周期観察群には全試験期間の30日間、妊娠期投与群には妊娠6日目から出産まで、セレン酸ナトリウム（0、7.5、15.0、30.0 ppm）を飲水投与した。SD1に非投与群の雄と妊娠期投与群の雌を交配し、SD13～18に投与群の雄と全期間投与群の雌を交配した。各投与群で認められた毒性所見を表17に示す。

15 ppm以上の投与群では、雄で最終体重の減少及び生殖機能へのごく軽度の影響がみられ、雌で投与量に依存した体重及び飲水量の減少がみられ、特に30 ppm投与群では有意な減少がみられた。全期間30 ppm投与群では、着床数及び黄体数並びに生存胎児数が減少した。妊娠期投与群では、15 ppm以上の投与群で児動物の生存率及び体重が減少し、30 ppm投与群の母動物では妊娠期間の延長及び分娩前又は分娩中の死亡がみられた。性周期観察群では30 ppm投与群に発情周期の延長が認められた。

15 ppm以上の投与で生殖への影響が認められているが、この試験ではいずれの投与群でも飲水量の低下及び体重減少が認められているので、脱水症状に伴う二次的な影響で生殖への影響はないと見なされるとNTPは結論している（NTP 1996）。

表 17　ラット 30 日間生殖毒性試験

試験物質	投与群	親動物	児動物
セレン酸ナトリウム	30 ppm (3.0 mg Se/kg 体重/日)	妊娠期投与群：妊娠期間の延長、分娩前又は分娩中の死亡、 性周期観察群：発情周期の延長	全期間投与群：生存胎児数の減少
	15 ppm (1.5 mg Se/kg 体重/日) 以上	雄：最終体重減少、生殖機能にごく軽度の影響、 雌：投与量依存的な体重、飲水量の減少	妊娠期投与群：生存率、体重が減少
	7.5 ppm (0.75 mg Se/kg 体重/日)	毒性所見なし	毒性所見なし

d. 13 週間亜急性毒性試験（マウス/ラット）[2]

ラット及びマウスにおけるセレン酸ナトリウム又は亜セレン酸ナトリウムの 13 週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を、マウスについては表 18-1 に、ラットについては表 18-2 及び表 18-3 に示す。

マウスでは、亜セレン酸ナトリウム投与群の雌で発情周期延長が認められたが、精子への影響は認められなかった。セレン酸ナトリウム投与群では精子及び発情周期への影響は観察されなかった。

雄ラットでは、3.75 ppm のセレン酸ナトリウム投与群及び 2 ppm の亜セレン酸ナトリウム投与群で、精子数の減少が観察された。また、雌ラットでは、3.75 ppm のセレン酸ナトリウム投与群で、16 ppm の亜セレン酸ナトリウム投与群で発情周期への影響が認められた（NTP 1994）。

表 18-1　マウス 13 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
亜セレン酸ナトリウム	32ppm (1.6mg Se/kg 体重/日)	—	発情周期延長

表 18-2　ラット 13 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
セレン酸ナトリウム	3.75 ppm (0.1 mg Se/kg 体重/日)	精子数の減少	発情周期への影響

表 18-3　ラット 13 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
亜セレン酸ナトリウム	16 ppm (0.4 mg Se/kg 体重/日)	—	発情周期への影響
	2 ppm (0.08 mg Se/kg 体重/日)	精子数の減少	—

e. 発生毒性試験（アカゲザル）

アカゲザル（雌、各投与群 10 匹）における L-セレノメチオニン（0、0.025、0.150、0.3 mg Se/kg 体重/日）の妊娠 20～50 日（毎日）の強制経口投与試験が行われ、出生した新生児の発生毒性が調べられた。

死産については、本対照群及び背景データに比しても有意差はなく、妊娠 100 日目の解剖で投与に関係する有意な影響は認められなかった。最高用量まで、母動物への影響、胎児への発生影響又は催奇形性には有意差はみられなかった（Tarantal et al.　1991）。

[2] マウスは②c、ラットは②h と同一試験

⑦ 遺伝毒性試験

a. *in vitro*試験

セレンとその化合物の *in vitro* 遺伝毒性試験の結果を表 19 に示す。セレン酸ナトリウムに関しては、細菌を用いた DNA 修復試験では陰性であり、復帰突然変異試験では弱陽性である。また、ほ乳類培養細胞を用いた不定期 DNA 合成(UDS)試験では弱陽性、姉妹染色分体交換(SCE)試験では陰性、染色体異常試験では陰性の報告がある。一方、亜セレン酸ナトリウムに関しては、細菌を用いた DNA 修復試験では陰性であり、復帰突然変異試験では陽性である。酵母を用いた遺伝子突然変異試験も陽性である。ほ乳類培養細胞を用いた UDS 試験、SCE 試験及び染色体異常試験はいずれも陽性である。UDS はグルタチオン添加により増強されることが報告されている。

表 19　セレンの *in vitro* 遺伝毒性試験結果

試験物質	試験の種類(名称)	対象	試験結果 代謝活性有	試験結果 代謝活性無	著者名、発行年
原核生物:					
Na_2SeO_3	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1537	No data	+	Noda et al. 1979
Na_2SeO_4		*S. typhimurium* TA98. TA100, TA1537	No data	±	Noda et al. 1979
Na_2SeO_3	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* 17A 、45T	No data	−	Nakamuro et al. 1976
H_2SeO_3		*B. subtilis* 17A 、45T	No data	−	
Na_2SeO_4		*B. subtilis* 17A 、45T	No data	−	
H_2SeO_4		*B. subtilis* 17A 、45T	No data	−	
真核生物:					
Na_2SeO_3	遺伝子突然変異	*Saccharomyces cerevisiae* SJR751	No data	+	Letavayová et al. 2008
哺乳類細胞:					
Na_2Se	UDS 試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO 細胞)	No data	±*	Whiting et al. 1980
Na_2SeO_3		CHO 細胞	No data	±*	
Na_2SeO_4		CHO 細胞	No data	±*	
Na_2SeO_3	染色体異常試験	ラットリンパ球	No data	+	Newton and Lilly 1986
		ヒトリンパ球	No data	+	Khalil 1989
Na_2SeO_3		ヒトリンパ球	No data	+	Nakamuro et al. 1976

H_2SeO_3		ヒトリンパ球	No data	+	
Na_2SeO_4		ヒトリンパ球	No data	−	
H_2SeO_4		ヒトリンパ球	No data	±	
SeO_2		ヒトリンパ球	No data	+	
Se	SCE 試験	ヒト線維芽細胞	No data	+	Ray and Altenburg, 1980
SeO_2		ヒト線維芽細胞	No data	+	
Na_2Se		ヒト線維芽細胞	No data	+	
Na_2SeO_3		ヒト線維芽細胞	No data	+	
Na_2SeO_4		ヒト線維芽細胞	No data	−	

+：陽性　－：陰性　±：弱陽性　＊：グルタチオン添加で増強

b.　*in vivo* 試験

in vivo 遺伝毒性試験の結果を表 20 に示す。セレン酸ナトリウムに関しては、マウス骨髄細胞を用いた小核試験で陰性であった。一方、亜セレン酸ナトリウムに関しては、チャイニーズハムスター骨髄細胞を用いた染色体異常試験（単回投与）及びラットリンパ球を用いた染色体異常試験（2 回投与）では陰性であったが、ラット骨髄細胞を用いた染色体異常試験では単回投与で陰性であり、2 回投与で陽性の報告がある。また、亜セレン酸についてもマウス骨髄細胞を用いた小核試験（2 回投与）で陽性の結果が得られている。したがって、亜セレン酸ナトリウムを高用量で腹腔内投与した場合の染色体異常誘発性に関しては否定できない。遺伝子突然変異を指標にした *in vivo* 試験は報告されていないため、現時点では亜セレン酸ナトリウムの遺伝毒性については明確な判断はできない。

表 20　セレンの *in vivo* 遺伝毒性試験結果

試験物質	試験の種類（名称）	対象	試験結果	著者名、発行年
Na_2SeO_3	染色体異常試験	ラットリンパ球	−　2 回腹腔内投与	Newton and Lilly1986
		ラット骨髄細胞	−　単回腹腔内投与 +　2 回腹腔内投与	
		チャイニーズハムスター骨髄細胞	−　単回腹腔内投与	Norppa et al. 1980a
SeS		ラット骨髄細胞	−　単回腹腔内投与	Moore et al. 1996b
		ラット脾臓細胞	−　単回腹腔内投与	
Na_2SeO_3	SCE 試験	チャイニーズハムスター骨髄細胞	−　単回腹腔内投与	Norppa et al. 1980a

H_2SeO_3	小核試験	マウス骨髄細胞	＋　2回腹腔内投与	Itoh and Shimada 1996
Na_2SeO_4		マウス骨髄細胞	－　2回腹腔内投与	
SeS		ラット骨髄細胞	－　単回腹腔内投与	Moore et al. 1996b
		ラット脾臓細胞	－　単回腹腔内投与	

＋：陽性　－：陰性

（3）ヒトへの影響

セレンは必須元素である。セレンは環境中に様々な形態で存在するが、ヒトへの曝露経路は食品からがほとんどであり、水や空気からはわずかである。ヒトは主に、食物を通じて有機体のセレノメチオニン及びセレノシステインの形でセレンを摂取している（ATSDR 2003）。

中国の若年層及び出産適齢期の女性におけるセレン不足とKeshan病（ミトコンドリア心筋症）との関連（KDRG 1979a、1979b）が示されて以来、北米成人男女のセレン推奨量（RDA）として0.87 μg Se/kg体重/日（男性は約70 μg Se/日、女性は約55 μg Se/日として換算）が、幼児については1.67 μg Se/kg体重/日が、及び乳児については1.07～1.53 μg Se/kg体重/日が提示されている（ATSDR 2003）。

また、FAO/WHOはセレンの耐容上限量を400 μg Se/日と設定している（FAO/WHO 2004）。

「日本人の食事摂取基準（2010年版）」においては、日本人におけるセレンの推奨量について、成人男性で30 μg/日、成人女性で25 μg /日と設定しているが、日本人は、セレン摂取量が平均で約100 μg /日といわれており、食事からセレンを十分に摂取している。また、性及び年齢階級別体重が最大である30～49歳男性の耐容上限量を300 μg /日としている（厚生労働省 2010）。

一方、最近、臨床検査の観点からセレン中毒のヒト事例について血清中セレン濃度との関係がまとめられている（Nuttall 2006）。急性毒性の症例では血清中セレン濃度は400～30,000 μg Se/Lで、慢性毒性の症例では血清中セレン濃度は500～1,400 μg Se/L、中毒症状のない症例では1,400 μg/L未満だった。

ヒトの急性毒性に関する報告例は少ない。亜セレン酸液100 mLを摂取した23歳のオマーンの女性が腐食性の胃炎と急性腎不全を起こし、36～48時間経過しても状態が回復せず、腹痛と嘔吐が持続したとの急性症状に関する症例報告がある。患者の血中セレン濃度は134 μg Se/Lであり、正常値59 μg Se/L～119 μg Se/Lに比べて高い値を示した（Kamble et al. 2009）。

2008 年 3 月に米国食品医薬品庁（FDA）より、店頭売りの液体栄養サプリメントの中に高濃度のセレンと中濃度のクロムが検出されたので、自

主回収されたとの報告があった。そのサプリメントを服用した 55 歳の女性は、6 週間下痢が続き、2 週間後には脱毛がみられた。過剰クロムによる症状は観察されなかった。サプリメントのセレン濃度は 800.50 μg Se/mL、内容量 30 mL から、女性の摂取量は 24.015 mg Se/日と算出された（Sutter et al. 2008）。

米国のサウスダコタ州西部及びワイオミング州東部のセレン濃度が高い農場地域の住民から無作為抽出したボランティア142名について、質問、身体検査、血液、尿及び爪の検査並びに食事の分析を1年間行い、米国国立がん研究所（NCI）被験者委員会のプロトコールに従い合計2年間調査した。約半数の住民は一日当たり0.2 mg以上のセレン（平均摂取量0.24 mg Se/日）を摂取し、最大摂取量は0.724 mg Se/日、最低摂取量は0.068 mg Se/日で、これは0.001～0.01 mg Se/kg体重/日に相当した。爪の疾患を含め、臨床症状及び生化学検査項目に有意な影響は認められなかった（Longnecker et al. 1991）。
WHO（2003）は平均摂取量0.24 mg Se/日から、約4 μg Se/kg体重/日をNOAELとしている。

ベネズエラの高セレン濃度地域に居住する111名の子どもに対し、通常のセレン濃度地域であるカラカスに居住する50名の子どもを対照群とする横断研究が行われた。111名の平均血中セレン濃度は、813 μg Se/Lで、1,000 μg Se/L超の血中セレン濃度を示した28名の平均血中セレン濃度は1,321 μg Se/L、平均尿中セレン濃度は657 μg Se/Lであった。400 μg Se/L未満の血中セレン濃度を示した11名の平均濃度は330 μg Se/Lで、平均尿中セレン濃度は266 μg Se/Lであった。尿中セレン濃度は血中セレン濃度を反映する傾向がみられた。ベネズエラの高濃度地域の子どもはカラカスの子どもに比べ、爪の病理学的な変化や脱毛、皮膚炎を発症する割合が多かった（Jaffe et al. 1972 ; NEDO 2008より引用）。

Yang らは 1986 年に中国の環境中セレン濃度が非常に高い地域に居住する 400 名に関し臨床症状調査と生化学的検査を行った。母集団が大きく、組織中のセレン量も分析したので、セレン毒性の用量依存性についてより正確な解析が可能となった。平均セレン摂取量は、低セレン地域、中セレン地域、高セレン地域の成人男子でそれぞれ 70、195、1,438 μg Se/日、成人女子ではそれぞれ 62、198、1,238 μg Se/日だった。
セレン中毒症状（呼気や尿のガーリック臭、爪の異常、脱毛、低ヘモグロビン値、中枢神経系の異常等）が持続した成人 5 名（349 名中）の全血セレン濃度は 1054～1854 μg Se/L（平均 1346 μg Se/L ）であった。全血セレン濃度はセレン中毒の臨床症状を反映するので、全血セレン濃度 1.35 mg Se/L（セレン摂取量 1.261 mg Se/日に相当）はセレン中毒発症と相関

性のある最低セレン摂取量とみなされる。全血セレン濃度 1.0 mg Se/L(セレン摂取量 0.853 mg Se/日に相当）ではセレン中毒の臨床症状はみられなかった（Yang et al. 1989a、1989b）。

EPA (1991) はこの調査のセレンの中毒症状がみられた成人のセレン摂取量 1.261 mg Se/日、セレンの中毒症状がみられなかったセレン摂取量 0.853 mg Se/日を基に、成人体重 55 kg として、それぞれ LOAEL を 0.023 mg Se/kg 体重/日、NOAEL を 0.015 mg Se/kg 体重/日と算出している。

1986 年の調査時点で明白なセレン中毒の症状が診断された 5 名について、1992 年に再調査が行われた結果、これら住民はセレン中毒から回復しており、血中の平均セレン濃度が 1,346 μg Se/L から 968μg Se/L に下がっていた。対応する食事中セレン摂取量は約 800μg Se/日と推定された。Yang らは 0.015 mg Se/kg/日又は 800μg Se/日を NOAEL とし、低い方の 95%信頼区間 600μg Se/日から更に安全をみて、400μg Se/日を最大一日摂取量とすることを提案している。

また、Yang らは、1986 年の調査でセレン中毒症状がみられた 5 名の血中セレン濃度の最小値 1,054 μg Se/L から推定したセレン摂取量 913 μg Se/日を LOAEL としている（Yang and Zhou 1994）。

ATSDR（2003）は、この研究における NOAEL 0.015 mg Se/kg/日に不確実係数 3 を適用し、0.005 mg Se/kg/日という長期経口曝露による Minimal Risk Levels（MRL）を導いている。

全米健康影響調査 (NHNES) に参加した 20 歳以上の 8,876 名に対し、血清中セレン濃度と糖尿病罹患率の関係を調べる横断的な解析を実施した。糖尿病患者と非患者の年齢、性、人種、BMI（Body Mass Index）調整後の平均血清中セレン濃度は、それぞれ 126.8 ng Se/mL と 124.7 ng Se/mL だった。米国母集団の確率標本では、血清中セレン濃度と糖尿病羅患率の間に正の相関がみられたが、線形性はなかった。血清中セレン濃度が最高階級（全五分位）の群は最低階級の群に比べて糖尿病羅患率が有意に高かったが、第 2～第 4 階級では用量依存的な傾向はみられなかった（Bleys et al. 2007）。

セレン酸ナトリウムについては、抗糖尿病効果を有するとの報告があるが、血清中セレン濃度の上昇が必ずしも抗酸化作用を有するセレノプロテインの量や活性増加に繋がっているとはいえないことが分かった。そのため、米国のようにセレンが十分摂取できている状況では、今後の前向き研究や無作為比較試験の結果が得られるまで、糖尿病の一次及び二次予防にセレンサプリメントの使用を勧めるべきではないと、Bleys らは警告している。

EPA（1991）は、血清中セレン濃度と発がんリスクとの関連を調べたいくつかの症例対照研究及びコホート内症例対照研究から、がん患者、特に、

消化器系がん、前立腺癌及びホジキンリンパ腫患者の血清中セレン濃度は非がん患者に比べ有意に低かったとまとめている。

米国カリフォルニア州の生態学的研究において、ヒトのがん死亡率の減少と飼料作物中セレン量の増加に相関関係がみられ、高セレン地域（飼料作物中セレン量が 0.11 ppm）では死亡率が 141.2/100,000、中セレン地域（飼料作物中セレン量が 0.05～0.10 ppm）では死亡率が 190.1/100,000、低セレン地域（飼料作物中セレン量が 0.02～0.05 ppm）では死亡率が 233.0/100,000 だった（Shamberger et al. 1971；EPA 1991 より引用）。

健常な成人男女各 13 名と 15 名に、セレノメチオニン 200 μg/日を 28 か月間経口投与し、血漿中の甲状腺ホルモン（トリヨードチロニン（T3）とチロキシン（T4））と、甲状腺刺激ホルモン（TSH）濃度への影響を調査した。9 か月後に血漿中平均セレン濃度は、男性が 1.78 μM Se/L から 2.85 μM Se/L へ上昇し、女性が 1.64 μM Se/L から 3.32 μM Se/L へ上昇した。男性の T3 濃度はわずかながら有意な上昇を示したが、T4 と TSH 濃度の変化はみられなかった（Combs et al. 2009）。

甲状腺疾患は脂質代謝に影響を及ぼすといわれ、脂質異常症患者の多くに共通してみられる。循環器疾患（CVD）の明白な臨床症状がみられていないサウジアラビアの男性 140 名（平均年齢 23.4 歳が 46 名、平均年齢 38.3 歳が 47 名、平均年齢 61.5 歳が 47 名）を母集団として、セレン濃度と甲状腺機能の関係を調査した。血清中平均セレン濃度は、若年齢群、中年齢群、高年齢群で、それぞれ 31.6 μg Se/L、37.9 μg Se/L、40.3 μg Se/L だった。甲状腺ホルモン量は年齢による差はみられなかった。赤血球 GPx 量は高年齢群より若年齢群の方が有意に高かったが、年齢によるセレンとヨウ素取り込みへの有意差はなかった。冠動脈のリスク要素といえる血漿脂質タンパク質（Lp）(a) と血清中セレン濃度には正の強い相関があり、Lp (a) と GPx には負の相関がみられた。セレン欠乏と甲状腺機能低下との間で有意な関係が確認された（Alissa et al. 2008）。

2．国際機関等の評価（表 21）

（1）国際がん研究機関（IARC 1975、1987）

グループ 3：ヒトに対する発がん性について分類できない。

セレンのヒト発がん性を示唆する証拠はなく、地域ごとのがん死亡率とセレン摂取量とに負の相関がみられたがその証拠は明白とはいえない。ラットによる経口投与試験 1 件で肝腫瘍の発生が増加していたが、セレン化合物の発がん性を示す証拠は不十分としている。

（２）FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）

評価書はない

（３）WHO 飲料水水質ガイドライン及び根拠文書（WHO 2003、2011a、2011b）

WHO 飲料水水質ガイドライン第 3 版（WHO 2003）では、セレンについて次のように記載している。

セレンはヒトの必須元素で、大人の推奨一日摂取量は約 1 μg Se/kg 体重である。セレンの長期曝露によるヒトへの有害影響は爪、毛髪及び肝臓に現れる。中国のデータから、一日摂取量が 0.8 mg を超えると臨床症状や肝臓でのプロトロンビン合成量減少のような生化学指標の変化が生じることが示唆されている。臨床症状がみられたベネズエラの小児の一日摂取量は、中国の血中濃度と摂取量の相関関係にこれら小児の血中濃度を当てはめて約 0.66 mg と算出された。1 日当たり 0.25 mg のセレンを投与され食物由来のセレンとの合計摂取量が 0.35 mg Se/日となる関節リウマチ患者の中には、肝タンパク合成に影響が認められたものもいた。また、一日平均 0.24 mg（最高 0.72 mg）を食品から摂取した 142 名のグループについては、セレンの毒性による臨床又は生化学的な徴候は報告されていない。

これらデータに基づき、飲料水中の可溶性セレン酸塩は食物中の有機セレンより毒性が強いという仮定のもと、ヒトでの NOAEL を約 4 μg Se/kg 体重/日と推定した。

なお、第 4 版根拠文書では、FAO/WHO（1998）の耐容上限量 400 μg Se/日に基づき、飲料水への寄与率を 20%として、暫定ガイドライン値を 40 μg/L としている。

（４）米国環境保護庁（US EPA）

Integrated Risk Information System （IRIS 1991）

EPA/IRISでは、化学物質の評価に当たり、TDIに相当する経口参照用量（経口RfD）として慢性非発がん性の情報を提供している。また、発がん影響については、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口曝露によるリスクについての情報を提供している。

① 経口 RfD

臨界影響	用量*	不確実係数（UF）	修正係数（MF）	参照用量（RfD）
セレン中毒： ヒト疫学研究 （Yang et al. 1989a）	NOAEL: 0.015 mg Se/kg 体重/日 LOAEL: 0.023 mg Se/kg 体重/日	3**	1	5×10^{-3} mg Se/kg 体重/日

* 下記の回帰式より NOAEL 0.853 mg Se/日、LOAEL 1.261 mg Se/日を算出 （Yang et al.1989b）

$\log Y = 0.767 \log X - 2.248$

Y=血中セレン濃度、X=セレン摂取量、 r = 0.962

成人の平均体重 55 kg として、表中の NOAEL と LOAEL を導出（Yang et al. 1989a、1989b）

** UF 値 3 は高感受性の個体群を考慮し適用された。推奨量（RDA）を超えたセレンに生涯曝露されたにも関わらず、セレン中毒症状を示していない適度なサイズの二つのヒト母集団でも同程度の NOAEL が得られているので、10 は必要ないと考えられた。

② 発がん性

セレン及びその化合物については、ヒトのデータが不十分であり、また、動物試験データと変異原性試験データに矛盾があり解釈が困難なことから、動物による発がん性の証拠はが不十分であるとして、D（分類できない）に分類している。

（5）厚生労働省

我が国における水質基準の見直しの際の評価（厚生労働省 2003）の概要は以下のとおりである。

飲用水中には存在しないセレン硫化物を除き、セレンには発がん性はみられない。IARCはセレンとセレン化合物をGroup 3とした（IARC 1975、1987）。セレン化合物は代謝活性化の*in vitro*試験で遺伝毒性を示した。サルへの催奇形性影響はみられなかった。セレン化合物のラットへの長期間曝露では、成長遅延と肝臓傷害が引き起こされるかもしれない。

ヒトの長期間セレン曝露による毒性影響は、爪、頭髪、肝臓でみられる。中国のデータによると、臨床生化学的（肝臓プロトロビン合成の減少）徴候が0.8 mg/日の摂取でみられる。臨床徴候の認められるベネズエラの子どもの一日摂取量は、その子どもの血液レベルと、血液レベルと摂取量に関する中国のデータに基づき、約0.66 mg/日と推定された。肝臓タンパク質合成への影響も、セレンを0.25 mg/日（全曝露経路からの１日当たりの総摂取量は約0.35 mg）投与された慢性関節リウマチ患者の小グループでみられた。セレンの毒性の臨床生化学的徴候は、食物からの平均一日摂取量が0.24 mg（4 μg/kg/日に相当）（最大値：0.72 mg/日）の142名の米国のグループでは報告されなかった。しかしながら、肝臓酵素ALT活性は基準値以下でセレン摂取量と正の相関があった。セレンの推奨一日摂取量は成人で0.9 μg/kg体重である（WHO 1996）。

評価値に関し、前回以降あらたに追加すべき知見はないことから平成４年の生活環境審議会水道部会水質管理専門委員会の評価に従い、ヒトのNOAELは、飲用水中の可溶セレンが食物中の有機化合物セレンより有毒であると仮定し、約4 μg/kg体重/日と推定される。したがって、NOAELの飲料水への寄与率を10%とし、体重50 kgの人が１日２L飲むと仮定して得られた評価値：0.01 mg/Lを維持することが適当である。

表 21　WHO 等によるセレンの TDI 法によるリスク評価

	根拠	NOAEL	LOAEL	不確実係数	TDI
		(mg/kg 体重/日)		(UF)	(μg/kg 体重/日)
WHO/DWGL 第 3 版 (2003)	ヒト疫学研究 (Longnecker et al. 1991)	0.004	−	−	−
EPA/IRIS (1991)	ヒト疫学研究 (Yang et al. 1989a)	0.015	0.023	3	5
厚生労働省 水道水 (2003)	ヒト疫学研究 (Longnecker et al. 1991)	0.004	−	−	−

3．曝露状況

平成21年度水道統計における水道水の検出状況（表22）から、各観測地点における最高値別にみると、原水においては、水道法水質基準値（0.01 mg/L）の100%超過箇所が1か所あったが、ほとんどが10%以下（5,192/5,210地点）であった。また、浄水において、同様に20%超過30%以下の箇所が1か所あったが、ほとんどが10%以下（5,355/5,368地点）であった。

表 22　水道水での検出状況（水道統計　平成 21 年度）

浄水／原水の別	水源種別	測定地点数	基準値に対する度数分布表										
			10%以下	10%超過20%以下	20%超過30%以下	30%超過40%以下	40%超過50%以下	50%超過60%以下	60%超過70%以下	70%超過80%以下	80%超過90%以下	90%超過100%以下	100%超過
			～0.001 mg/L	～0.002 mg/L	～0.003 mg/L	～0.004 mg/L	～0.005 mg/L	～0.006 mg/L	～0.007 mg/L	～0.008 mg/L	～0.009 mg/L	～0.010 mg/L	0.011～ mg/L
原水	全体	5,210	5,192	14	3	0	0	0	0	0	0	0	1
	表流水	1,041	1,035	4	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	ダム湖沼	276	273	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,072	3,065	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	816	814	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浄水	全体	5,368	5,355	12	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	1,007	1,005	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	267	267	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	2,817	2,809	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	1,267	1,264	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0

（平成 21 年度調査結果）

Ⅲ. 食品健康影響評価

セレンはヒトの必須元素である。セレンは環境中に様々な形態で存在するが、ヒトへの曝露経路は食品からがほとんどであり、水や空気からはわずかである。

ヒトは主に、食物を通じて有機体のセレノメチオニン及びセレノシステインの形で摂取しているが、セレンの形態別摂取量は不明である。経口摂取では、セレン化合物は一般的にヒトの消化管から迅速に吸収され、セレンのバイオアベイラビリティは化合物の物理的性状や化学形態によって異なる。体内に吸収されたセレンは、セレノプロテインの形態で、ほ乳類の体内で抗酸化作用等の重要な生理学的役割を果たす。ヒトの経口摂取では、亜セレン酸ナトリウム及びセレノメチオニンはよく吸収され、投与量にかかわらず80%を超える吸収率を示すことが報告されているが、亜セレン酸ナトリウムの吸収率はセレノメチオニンよりも低く 30～46%という報告もある。摂取量が不足しても過剰でもヒトの健康に影響が生じる。

ヒトの疫学研究により、セレン不足ではミトコンドリア心筋症との関連、セレン過剰ではセレン中毒（呼気や尿のガーリック臭、爪の異常、脱毛、低ヘモグロビン値、中枢神経系の異常等）との関連が報告されている。また、ヒトへの長期曝露による爪の異常、脱毛及び肝への影響が認められている。

実験動物では、セレンの過剰経口投与による神経系への影響、腎臓、肝臓の組織変化等が報告されている。

発がん性については、有意な影響は報告されていない。ラットにセレン酸ナトリウム又は亜セレン酸ナトリウムを飲水投与した発がん性試験において、悪性腫瘍発生率の有意な増加が認められているが、本試験は 1 用量のみの試験であり、また、検査した器官や各腫瘍の発生頻度についての詳細が不明である。また、IARC はセレンをグループ 3（ヒトに対する発がん性について分類できない）に分類しているが、セレンのヒト発がん性を示唆する知見は得られていない。したがって、発がん性についてはその可能性を否定することはできないが、現時点では発がん性を有すると判断することはできない。

遺伝毒性については、亜セレン酸ナトリウムが種々の *in vitro* 試験において陽性を示し、*in vivo* 染色体異常試験においても単回の腹腔内投与では陰性であったが 2 回投与で陽性の報告もあり、現時点において明確な判断はできない。

以上のことから、セレンについては非発がん毒性に関する TDI を算出することが適切であると判断した。また、セレンは必須元素でもあり、ヒトの疫学研究が十分なされていることから、ヒトのデータを用いて評価を行った。

米国のセレン濃度が高い農場地域に居住し、セレン摂取量が最大 724 μg/日、最低 68 μg/日、平均摂取量 240 μg/日であった住民 142 名には、爪の疾患を含めた、臨床症状及び生化学指標に有意な影響は認められなかった。そこで、このセレン平均摂取量 240 μg/日を基に、体重を 60 kg と仮定して体

重当たりの値に換算し、NOAEL をセレンとして 4.0 μg/kg 体重/日とした。
一方、中国の環境中セレン濃度が非常に高い地域に居住し、セレン中毒の臨床症状（脱毛、爪の異常等）が持続した成人 5 名のセレン一日摂取量の最小値は、913 μg/日（血中セレン濃度の最小値 1054 μg/L から換算）であった。
この 5 名について、1992 年に再調査が行われた結果、これら住民はセレン中毒から回復しており、血中の平均セレン濃度が 1,346 μg/L から 968 μg/L に下がっていた。968 μg/L を食事中セレン摂取量に換算すると約 800 μg/日となった。この調査結果より、体重を 55 kg と仮定すると、本調査における LOAEL は 16.6 μg/kg 体重/日、同 NOAEL は 14.5 μg/kg 体重/日と考えられるが、対象集団が 5 名と少ないことから TDI の設定に用いることは適当ではないと考えられる。
しかしながら、中国における調査で得た 14.5 μg/kg 体重/日は、上述の米国における調査のセレンの最大摂取量（724 μg/日）を基に算出した 12 μg/kg 体重/日に近いことから、これは米国における調査結果を支持するものと考えられる。
北米成人男女のセレンの推奨一日摂取量として 0.87 μg/kg 体重/日が設定されており、上述の米国における調査から得られた体重当たりの NOAEL 4.0 μg/kg 体重/日はこの推奨一日摂取量と近い値である。さらに米国の調査では、平均摂取量の約 3 倍である最大摂取量（724 μg/日）でも影響がみられなかったことから、NOAEL 4.0 μg/kg 体重/日に不確実係数は適用せず、セレンの TDI を 4.0 μg/kg 体重/日と設定した。

TDI　4.0 μg/kg 体重/日（セレンとして）

（TDI 設定根拠）	疫学調査
（NOAEL 設定根拠所見）	爪の異常を含む臨床症状及び生化学指標
（NOAEL）	4.0 μg/kg 体重/日
（不確実係数）	適用しない（セレンはヒトにとっての必須元素であり、NOAEL の約 3 倍の摂取量（最大摂取量）でも影響がみられないため）

＜参考＞
水道水質基準値の上限である濃度 0.01 mg/L の水を体重 50 kg の人が 1 日当たり 2L 摂水した場合に、1 日当たり体重 1kg の摂取量は、0.4 μg/kg 体重/日と考えられる。この値は、TDI 4.0 μg/kg 体重/日の 10 分の 1 である。

表 23　各試験における NOAEL 等

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg Se/kg 体重/日）	LOAEL（mg Se/kg 体重/日）	備考
亜 a.	マウス BALB/c 雄　5/群	14 日間　飲水投与	用量依存的な体重増加抑制、線条体の DOPAC レベルの上昇（0.58-）、HVA レベルの上昇（0.58）	0.24[T]	0.58[T]	亜セレン酸ナトリウム
亜 b.	マウス ICR 雄　15/群	30 日間（週 6 日）強制経投与 溶媒：0.5% CMC-Na	ALT、AST 活性上昇（9.4-）、30 日目全例死亡、肝細胞の空胞変性（14.1-）	4.7[T]	肝臓影響 9.4[T]	セレノシステイン
亜 c.	マウス B6C3F1 雌雄　10/群	13 週間　飲水投与	雌雄：右腎相対重量増加、雄：最終体重減少、体重増加抑制、飲水量減少、右精巣重量増加、雌：飲水量減少、最終体重減少（0.8-）、雌：体重増加抑制（1.5-）	体重減少 0.8[A]		セレン酸ナトリウム
			雌雄：飲水量減少（0.5-）、雄：最終体重減少、右腎相対重量増加、雌：最終体重減少、体重増加抑制（0.9-）、雄：体重増加抑制、雌：右腎相対重量増加、発情周期延長（1.6）	体重減少 0.9[A]		亜セレン酸ナトリウム
亜 d.	ラット Wistar 雌　6/群	3-6 週間　飲水投与	脳下垂体前葉からの成長ホルモン分泌抑制による成長阻害		0.64[T]	亜セレン酸ナトリウム
亜 e.	ラット SD 雄（数不明）	6 週間　混餌投与	成長抑制（0.64-）、ヘモグロビンの減少、膵臓の腫大（0.8）		0.64	亜セレン酸ナトリウム
亜 f.	ラット SD 雄 40	8 週間　混餌投与	肝細胞の結節性再生、門脈域胆管の増生、軽度の肝硬変様変化、肝細胞の単細胞壊死（0.7 以上）	肝臓影響 0.7[P]		亜セレン酸ナトリウム

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg Se/kg 体重/日）	LOAEL（mg Se/kg 体重/日）	備考
亜 g.	ラット Wistar 雄 11/群	3か月間 混餌投与	肝門部への単核細胞の散在性浸潤及びクッパー細胞の弱い活性化（0.002)、肝小葉辺縁での拡張した類洞内におけるクッパー細胞の腫大と小葉内での散在性の肝細胞壊死（0.004)	肝臓の明確な毒性影響 0.002[P]		亜セレン酸ナトリウム
亜 h.	ラット F344 雌雄 10/群	13 週間 飲水投与	雌:用量依存的な飲水量の著しい減少（0.2-)、雄：用量依存的な飲水量の著しい減少、雌：腎乳頭の顕著な変性（0.4-)、一部衰弱、雌雄：最終体重減少、雄：腎乳頭の顕著な変性（0.6)、死亡又は瀕死（0.8)	0.2[A]	0.4[A]	セレン酸ナトリウム
			雌:腎乳頭の変性（0.2-)、雌雄：最終平均体重の減少、雌：飲水量の著しい減少（0.4-)、雄：飲水量の著しい減少、雌雄：姿勢の異常（0.8-0.9)		0.2[A]	亜セレン酸ナトリウム
慢 a	マウス Swiss 雌雄 50/群	生涯 飲水投与	肝臓、肺、腎臓等の主要臓器でアミロイドーシスの発生が増加（0.31)			セレン酸ナトリウム/亜セレン酸ナトリウム
慢 b.	ラット Wistar 全 1,437 匹（性別不詳）	2 年間 混餌投与	肝臓の充血、肝細胞変性、肝細胞の二核化（0.1-)、非用量依存的な肝細胞増殖（0.025-)	0.025[T]	0.1[T]	セレン酸ナトリウム/亜セレン酸ナトリウム
慢 c.	ラット LE 雌雄 50/群	36 か月間 飲水投与	悪性腫瘍発生率は対照群と比較し有意に増加（>0.2-)		0.2 未満	セレン酸ナトリウム

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg Se/kg 体重/日）	LOAEL（mg Se/kg 体重/日）	備考
神 a.	カニクイザル 雌　全 20 匹	30 日間 飲水投与	全ての動物で眠気と嗜眠の亢進（0.01-）、重度の低体温症（0.12）		0.01	L-セレノメチオニン
免 a.	マウス BALB/c 雄　5/群	14 日間 飲水投与	胸腺相対重量低下（0.38-）、摂餌量及び飲水量の低下（21%及び43%）、脾臓相対重量の低下と脾細胞数の減少、培養脾臓リンパ球の細胞増殖率の上昇、脾臓マクロファージの LPS 誘発による TNF-α、IL-1β 産生量の増加（0.82）	0.38[T]	脾臓影響、免疫系 0.82[T]	亜セレン酸ナトリウム
			影響なし（-1.36）	1.36[T]		L-セレノメチオニン
免 b.	ラット SD 雌　12/群	10 週間 飲水投与	NK 細胞の YAC-1 腫瘍細胞に対する細胞毒性の増加、DTH とプロスタグランジン E2 合成の抑制（0.07、0.28）、IgG 産生とプロスタグランジン合成の抑制（0.7）		0.7[T]	セレン酸ナトリウム
生 a.	マウス BALB /c 雄　6/群	8 週間 混餌投与	GPX 活性と GSH/GSSG の低下、精巣中活性酸素種量の増加、精巣上体の精子濃度と精子の運動性の低下、一腹当たりの児動物数の減少（0.15）、対照群（0.03）		0.15	亜セレン酸ナトリウム
生 b.	マウス CD 雌雄　5/群	三世代 混餌投与	母動物：影響なし、児動物：F_1 の出生児死亡数の増加、F_1～F_3 世代で小さい児動物の数増加、F_3 の交尾数減少（0.39）		0.39	セレン酸ナトリウム

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg Se/kg 体重/日）	LOAEL（mg Se/kg 体重/日）	備考
生 c.	ラット SD 雄 各 10-13/群	30 日間 飲水投与	雄：生殖機能ごく軽度の影響、雌：飲水量の減少（1.5-）、雌：妊娠期間延長等（3）、児動物：生存率・体重減少（1.5-）、生存胎児数減少（3）	3.0[A]		セレン酸ナトリウム
生 d.	ラット F344 雌雄　10/群	13 週間 飲水投与	雄：精子数の減少、雌：発情周期への影響（0.1）		0.1	セレン酸ナトリウム
			雄：精子数の減少（0.08）、雌：発情周期への影響（0.4）		0.08	亜セレン酸ナトリウム
生 e.	アカゲザル 雌 10 匹/群	30 日間 強制経口	影響なし（0.3）		0.3[A]	L-セレノメチオニン
ヒ a.	ヒト 米国住民 142 名	健康影響調査	臨床症状及び生化学検査項目に有意な影響なし（0.004）	0.004[W]		セレン
ヒ b.	ヒト 中国人 400 名	健康影響調査	セレン中毒症状なし（0.015）、セレン中毒症状あり（0.023）	0.015[E]	0.023[E]	セレン

亜：亜急性毒性試験、慢：慢性毒性及び発がん性試験、神：神経毒性試験、免：免疫毒性試験、
生：生殖・発生毒性試験
[A]：著者、[E]：US EPA、[P]：NEDO、[T]：ATSDR、[W]：WHO

本評価書で使用した略号については次にならった

5-HT	セロトニン
5-HIAA	5-ヒドロキシインドール酢酸
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATSDR	米国有害物質・疾病登録局
CMC-Na	カルボキシメチルセルロースナトリウム
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
DA	ドーパミン
DTH	遅延型過敏症
DOPAC	ジヒドロキシフェニル酢酸
EPA	米国環境保護庁
FAA	2-アセチルアミノフルオレン
F344 ラット	Fischer344 ラット
GPx	グルタチオンペルオキシダーゼ
HVA	ホモバニリン酸
IARC	国際がん研究機関
IgG	免疫グロブリン G
IL	インターロイキン
IRIS	統合リスク情報システム
LD_{50}	半数致死量
LE ラット	Long-Evans ラット
LOAEL	最小毒性量
Lp	血漿脂質タンパク質
LPS	リポ多糖
NE	ノルエピネフリン
NEDO	新エネルギー・産業技術総合開発機構
NK 細胞	ナチュラルキラー細胞
NTP	米国国家毒性プログラム
NOAEL	無毒性量
RfD	参照用量
SCE	姉妹染色分体交換
SD ラット	Sprague Dawley ラット
UDS 試験	不定期 DNA 合成試験
T3	トリヨードチロニン
T4	チロキシン
TDI	耐容一日摂取量
TNF-α	腫瘍壊死因子
TSH	甲状腺刺激ホルモン

＜参照＞

Alissa EM, Ahmed WH, Al-ama N, Ferns GA. Selenium status and cardiovascular risk profile in healthy adult Saudi males. Molecules. 2008 Dec 31; 14 (1) :141-159.

ATSDR. Toxicological Profile for selenium. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2003.

Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium and diabetes in U.S. adults. Diabetes Care. 2007 Apr; 30 (4) :829-834

Casteignau A, Fontán A, Morillo A, Oliveros JA, Segalés J. Clinical, pathological and toxicological findings of a iatrogenic selenium toxicosis case in feeder pigs. J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med. 2006 Aug; 53 (6) :323-326

Chen, C., Hedstrom, O. and Whanger, P.D. Effect of vitamin B12 on performance and tissue selenium content in rats fed sub-toxic levels of selenite. Toxicology. 1993; 85, 101-115.

Combs GF Jr, Midthune DN, Patterson KY, Canfield WK, Hill AD, Levander OA, Taylor PR, Moler JE, Patterson BH. Effects of selenomethionine supplementation on selenium status and thyroid hormone concentrations in healthy adults. Am J Clin Nutr. 2009 Jun; 89 (6) :1808-1814.

Cukierski MJ, Willhite CC, Lasley BL, Hendrie TA, Book SA, Cox DN. et al. 30-Day oral toxicity study of L-selenomethionine in female long-tailed macaques (Macaca fascicularis). Fundam Appl Toxicol 1989; 13 (1) :26-39.

Cummins LM, Kimura ET. Safety evaluation of selenium sulfide antidandruff shampoos. Toxicol Appl Pharmacol 1971; 20:89-96.

Dickson RC, Tomlinson RH. Selenium in blood and human tissues. Clinica Chimica Acta 1967; 16:311-321.

Ducros V, Laporte F, Belin N, David A, Favier A. Selenium determination in human plasma lipoprotein fractions by mass spectrometry analysis. J Inorg Biochem 2000; 81:105-109.

FAO/WHO. Vitamin and mineral requirements in human nutrition, 2nd ed. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. Available online at http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546123.pdf. 2004

Griffiths NM, Stewart RDH, Robinson MF. The metabolism of [75Se]selenomethionine in four women. Br J Nutr 1976; 35:373-382.

Halverson, A.W., Palmer, I.S. and Guss, P.L. Toxicity of selenium to post-weanling rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1966; 9, 477-484.

Harr JR, Bone JF, Tinsley IJ, Weswig PH, Yamamoto RS. Selenium toxicity in rats. II. Histopathology. In: Muth OH, Oldfield JE, Weswig PH, eds. Selenium Biomed Proc 1st Int Symp, Oregon State Univ, 1966. Westport, CT: AVI Publishing Co. 1967; 153-178.

IARC (International Agency for Research on Cancer). IARC Monograph on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to humans: Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC Monographs. 1987; 1-42. Suppliment 7:71.

IARC (International Agency for Research on Cancer). IARC Monograph on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man: Some Aziridines, N, S, & O-mustards and Selenium. 1975; 9: 245-260.

Itoh S, Shimada H. Micronucleus induction by chromium and selenium, and suppression by metallothionein inducer. Mutation Reseach 1996 Apr 6;367(4):233-236.

Jaffe WG, Ruphael MD, Mondragon MC, et al. Clinical and biochemical study in children from a seleniferous zone. Arch Latinoam Nutr 1972; 22:579-611. (NEDO 2008 より引用)

Johnson VJ, Tsunoda M, Sharma RP. Increased production of proinflammatory cytokines by murine macrophages following oral exposure to sodium selenite but not to seleno-L-methionine. Arch Environ Contam Toxicol 2000; 39:243-250.

Kamble P, Mohsin N, Jha A, Date A, Upadhaya A, Mohammad E. et al. Selenium intoxication with selenite broth resulting in acute renal failure and severe gastritis. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2009 Jan; 20 (1) :106-111

Kaushal N, Bansal MP. Diminished reproductive potential of male mice in response to selenium-induced oxidative stress: involvement of HSP70, HSP70-2, and MSJ-1. J Biochem Mol Toxicol. 2009 Mar;23 (2) :125-136.

KDRG. Epidemiological studies on the etiological relationship of selenium and Keshan disease. Keshan Disease Research Group of the Chinese Academy of Medical Sciences. Chin Med J. 1979b; 92:477-482.

KDRG. Observations on the effect of sodium selenite in the prevention of Keshan disease. Keshan Disease Research Group of the Chinese Academy of Medical Sciences. Chin Med J. 1979a; 92:471-476.

Khalil AM. The induction of chromosome aberrations in human purified peripheral blood lymphocytes following in vitro exposure to selenium. Mutation Research 1989; 224:503-506.

Koller LD, Exon JH, Talcott PA, Exon JH, Talcott PA, Osborne CA, Henningsen GM. Immune responses in rats supplemented with selenium.

Clin Exp Immunol 1986; 63:570-576.

Kolodzijeczyk L, Put A, Grzela P. Liver morphology and histochemistry in rats resulting from ingestion of sodium selenite and sodium fluoride. Fluoride. 2000; 33 (1) :6-16.

Letavayová L, Vlasáková D, Spallholz JE, Brozmanová J, Chovanec M. Toxicity and mutagenicity of selenium compounds in Saccharomyces cerevisiae. Mutat Res. 2008 Feb 1;638 (1-2) :1-10.

Lobinski R, Edmonds JS, Suzuki KT, Uden PC. Species-selective determination of selenium compounds in biological materials. Pure Appl Chem 2000; 72 (3) :447-461.

Longnecker MP, Taylor PR, Levander OA, Howe SM, Veillon HC, McAdam PA. et al. Selenium in diet, blood, and toenails in relation to human health in a seleniferous area. Am J Clin Nutr 1991; 53 (5) :1288-1294.

Mahan DC, Kim YY. Effect of inorganic or organic selenium at two dietary levels on reproductive performance and tissue selenium concentrations in first-parity gilts and their progeny. J Anim Sci 1996; 74:2711-2718.

Moore FR, Urda GA, Krishna G, Theiss JC. Genotoxicity evaluation of selenium sulfide in in vivo and in vivo/in vitro micronucleus and chromosome aberration assays. Mutation Reseach 1996 Jan;367(1):33-41.

Murillo M, Carrion N, Quintana M, Sanabria G, Rios M, Rios M. et al. Determination of selenium and iodine in human thyroids. J. Trace Elem. Med. Biol. 2005; 19; 23-27

Nakamuro K, Yoshikawa K, Sayato Y, Kurata H, Tonomura M, Tonomura A. Studies on Seleniumu-related compounds.V.Cytogenetic effect and reactivity with DNA. Mutation Reseach 1976; 40: 177-184.

Newton MF, Lilly LJ. Tissue-specific clastogenic of chromium and selenium salts in vivo. Mutation Reseach 1986; 169:61-69.

Noda K, Takano T, Sakurai H. Mutagenic Activity of Selenium compounds. Mutation Reseach 1979; 66: 175-179

Norppa H, Westermarck T, Knuutila S. Chromosomal effects of sodium selenite in vivo. III. Aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster bone marrow. Hereditas 1980;93(1):101-105.

NTP. NTP technical report on toxicity studies of sodium selenate and sodium selenite administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F1 mice. Bethesda, MD: National Toxicology Program, Toxicity Report Series Number 38. NIH Publication 1994; 94-3387.

NTP. Sodium selenate: Short term reproductive and developmental toxicity study when administered to Sprague-Dawley rats in the drinking water.

Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program, Department of Health and Human Services. NTIS PB 1996; 96 190 616.

Nuttall KL. Evaluating selenium poisoning. Ann Clin Lab Sci. 2006 Autumn; 36 (4) :409-420.

Ray JH, Altenburg LC. Dependence of the sister-chromatid exchange-inducing abilities of inorganic selenium compounds on the valence state of selenium. Mutation Research 1980; 78:261-266.

Sayato Y, Hasegawa T, Taniguchi S, Maeda H. Ozaki K, Narama I. Acute and subacute oral toxicity of selenocystine in mice. Jap J Toxicol Environ Health 1993; 39 (4) :289-296.

Schroeder HA, Mitchener M. Selenium and tellurium in mice: Effects on growth, survival and tumors. Arch Environ Health. 1972; 24:66-71.

Schroeder HA, Mitchener M. Selenium and tellurium in rats: Effects on growth, survival, and tumors. J Nutr 1971a; 101:1531-1540.

Schroeder HA, Mitchener M. Toxic effects of trace elements on reproduction of mice and rats. Arch Environ Health 1971b; 23:102-106.

Shamberger, R.J. and C.E. Willis. Selenium distribution and human cancer mortality. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 1971; 2: 211-221. (EPA 1991 より引用)

Shamberger, R.J. The genotoxicity of selenium. Mutat. Res. 1985; 154: 29-48

Sutter ME, Thomas JD, Brown J, Morgan B. Selenium toxicity: a case of selenosis caused by a nutritional supplement. Ann Intern Med. 2008 Jun 17; 148 (12) :970-971.

Tarantal AF, Willhite CC, Lasley BL, Murphy CJ, Miller CJ, Cukierski MJ. et al. Developmental toxicity of L-selenomethionine in Macaca fascicularis. Fundam Appl Toxicol 1991; 16 (1) :147-160.

Thomson CD, Burton CE, Robinson MF. On supplementing the selenium intake of new Zealanders. 1. Short experiments with large doses of selenite or selenomethionine. Br J Nutr 1977; 39:579- 587.

Thomson CD, Stewart RDH. Metabolic studies of [75Se]selenomethionine and [75Se]selenite in the rat. Br J Nutr 1973; 30:139-147.

Thomson CD, Stewart RDH. The metabolism of [75Se]selenite in young women. Br J Nutr 1974; 32:47-57.

Thomson CD. Recovery of large doses of selenium given as sodium selenite with or without vitamin E. N Z Med J 1974; 80:163-168.

Thorlacius-Ussing O. Selenium-induced growth retardation. Danish medical bulletin, 1990, 37:347-358.

Tinsley IJ, Harr JR, Bone JF, Weswig PH, Yamamoto RS. Selenium toxicity in rats. I. Growth and longevity. In: Selenium in biomedicine. Proceedings of the first annual symposium, Oregon State University, Oregon. 1967; 141-152.

Tsunoda M, Johnson VJ, Sharma RP. Increase in dopamine metabolites in murine striatum after oral exposure to inorganic but not organic form of selenium. Arch Environ Contam Toxicol 2000; 39:32-37.

US EPA (Environmental Protection Agency). Integrated Risk Information System (IRIS). Selenium and Selenium compounds (CASRN 7782-49-2) .1991. Available online at http://www.epa.gov/iris/.

Whiting RF, Wei L, Stich HF. Unscheduled DNA synthesis and chromosome aberrations induced by inorganic and organic selenium compounds in the presence of glutathione. Mutation Reseach 1980; 78: 159-169.

WHO. Air Quality Guidelines for Europe, Second edition. 2000

WHO. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality, Selenium in Drinking-water. WHO/SDE/WSH/03.04/13. 2003

WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, Fourth Edition. 2011a

WHO. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality, Selenium in Drinking-water. WHO/HSE/WSH/10.01/14. 2011b

Yang G, Yin S, Zhou R, Gu L, Yan B, Liu Y. et al. Studies of safe maximal daily dietary Se-intake in a seleniferous area in China. II. Relation between Se-intake and the manifestation of clinical signs and certain biochemical alterations in blood and urine [published erratum appears in J Trace Elem Electrolytes Health Dis 1989 Dec 3 (4) :250]. J Trace Elem Electrolytes Health Dis 1989a; 3 (3) :123-130.

Yang G, Zhou R, Yin S, Gu L, Yan B, Liu Y. et al. Studies of safe maximal daily dietary selenium intake in a seleniferous area in China. I. Selenium intake and tissue selenium levels of the inhabitants. J Trace Elem Electrolytes Health Dis 1989b; 3 (2) :77-87.

Yang G, Zhou R. 1994. Further observations on the human maximum safe dietary selenium intake in a seleniferous area of China. J Trace Elem Electrolytes Health Dis 8:159-165.

新エネルギー・産業技術総合開発機構: 化学物質の初期リスク評価書 Ver.1.0 No.128 セレン及びその化合物 2008 年 11 月

厚生労働省．水質基準の見直しにおける検討概要　平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会　2003

厚生労働省　日本人の食事摂取基準（2010 年版）2010 http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/dl/s0529-4ak.pdf

日本水道協会 水道統計　平成 21 年度版 2009