

(案)

清涼飲料水評価書

セレン

2011年1月

食品安全委員会

化学物質・汚染物質専門調査会

目 次

<審議の経緯>	2
<食品安全委員会委員名簿>	2
<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>	3
要 約	4
I. 評価対象物質の概要	5
1. 起源・用途	5
2. 一般名	5
3. 化学名	5
4. 元素名	5
5. 原子量	5
6. 物理化学的性状	5
7. 現行規制等	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 毒性に関する科学的知見	7
(1) 体内動態	7
(2) 実験動物等への影響	9
(3) ヒトへの影響	26
2. 国際機関等の評価	29
3. 曝露状況	31
III. 食品健康影響評価	32
略号	38
<参照>	39

<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

<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

(2009年7月1日から)	(2011年1月7日から)
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

- * : 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

<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*

安藤正典*

圓藤吟史※

圓藤陽子*

太田敏博※*

川村 孝

熊谷嘉人*

渋谷 淳※*

白井智之

津金昌一郎

寺本敬子

遠山千春

中室克彦*

長谷川隆一※*

花岡研一

広瀬明彦*

村田勝敬

安井明美

山内 博

山中健三

吉永 淳

鰐淵英機

※：幹事会

*：清涼飲料水部会

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、ラット）、亜急性毒性試験（マウス、ラット）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット）、生殖・発生毒性試験（マウス、ラット、アカゲザル）、遺伝毒性試験等の成績である。

無機セレンはセレン化水素へと段階的に還元された後、セレノシステインを経てセレノプロテインに取り込まれ、ほ乳類の体内で抗酸化作用等の重要な役割を果たす必須元素である。摂取量が不足しても過剰でもヒト健康に傷害が生じる。ヒトの疫学的研究により、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、斑状歯、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出来ない。

以上のことから、セレンは、発がん性はないと考えられ、非発がん毒性に関する耐容一日摂取量（TDI）を試算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大農場地域に居住し、平均 0.24 mg/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。この値を無毒性量（NOAEL）とし、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として 4.0 µg/kg 体重/日となる。この値は、推奨一日摂取量 1 µg/kg 体重/日と近い値であり、最大摂取量（0.724 mg/日）でも影響が見られず平均摂取量の約 3 倍の値であるので、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。

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、工場排水などの混入による。

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（参照1）。

2. 一般名

セレン

3. 化学名

IUPAC

和名：セレン

英名：selenium

CAS No. : 7782-49-2

4. 元素名

Se

5. 原子量

79.0

6. 物理化学的性状

セレン化合物には様々な化学形態があるが、本評価書に引用したものを中心に主なものの物理化学的性状を以下に示す。

名称：	セレン (Se)	セレン酸 (H ₂ SeO ₄)	セレン酸 ナトリウム (Na ₂ SeO ₄)	亜セレン酸 (H ₂ SeO ₃)
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、あるいは金属質の灰～黒色の結晶	白色固体	白色結晶	無色の吸湿性結晶
沸点 (°C)：	685	260		70
融点 (°C)：	170～217	58		
比重/密度：	4.8	2.951 (15°C)	3.098	3.0 g/cm ³

水への溶解性：	溶けない	1300g/100mL (30℃)	水に非常に溶ける	167g/100mL (20℃)
蒸気圧：	0.1 Pa (20℃)			266 Pa (15℃)

名称：	亜セレン酸 ナトリウム (Na ₂ SeO ₃)	三酸化セレン (SeO ₃)	二酸化セレン (SeO ₂)	六フッ化 セレン (SeF ₆)
物理的性状：	吸湿性の様々な 形状の固体	帯黄白色、吸湿性 の結晶性粉末	光沢のある白 色、吸湿性の結 晶あるいは粉 末	無色の圧縮液 化ガス
沸点 (℃)：	—	180℃以下で分解 する	—	-34.5
融点 (℃)：	320 (分解する)	118	—	-39
比重/密度：	—	3.6 g/cm ³	3.95 g/cm ³ (15℃)	—
水への溶解性：	85 g/100mL (20℃)	非常によく溶け る	40 g/100mL (20℃)	徐々に反応す る
蒸気圧 (kPa)：	—	—	1.65 (70℃)	—

7. 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)

食品衛生法清涼飲料水の製造基準；ミネラルウォーター類
(原水) (mg/L)； 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)：0.01 (第3版)

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 (参照2)：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（参照 3、4）、EPA/統合リスク情報システム（IRIS）のリスト（参照 5）、米国有害物質・疾病登録局（ATSDR）の毒性学的プロファイル（参照 6）、独立行政法人製品評価技術基盤機構及び財団法人化学物質評価研究機構の初期リスク評価書（参照 7）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、 $\mu\text{g Se}$ 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（固体または液体）、化学形態（有機化合物または無機化合物）によって異なる（参照 6）。

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（参照8、9、10）。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（参照6）。

実験動物の経口摂取でも、セレン化合物は投与量に関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、セレノメチオニンまた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（参照6、11）。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（参照6）。

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（参照12）。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（参照6、13）。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（参照14、15）。

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（参照6、11）。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（参照6）。

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（参照6、13）、マウス、ラット、イヌ、ブタ、ウシ、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（参照6、16）。

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、セレノシステインを経て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（参照17）。セレノシステニル残基は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ニルtRNA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（参照6、17）。セレン化合物の代謝経路を図1に示す。

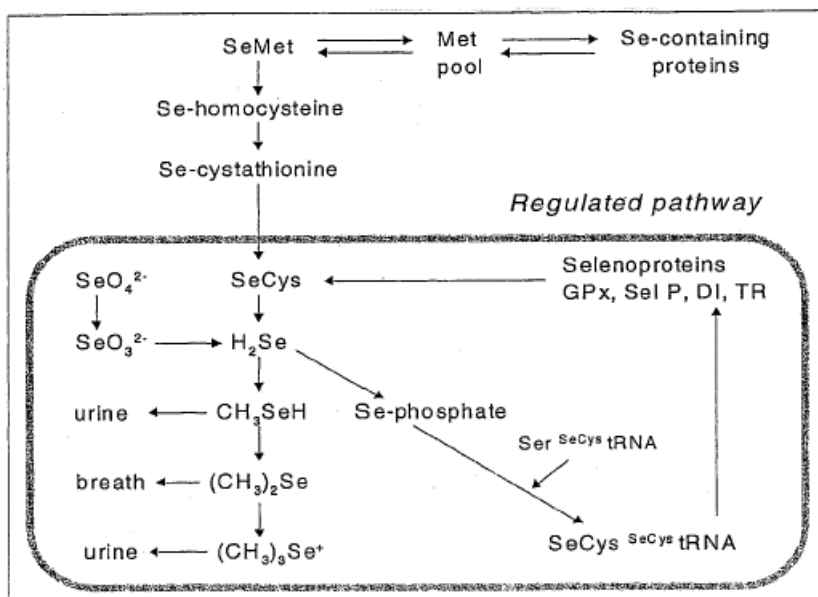


図1 セレンのヒトにおける代謝経路（参照17）

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物への代謝とセレノプロテインへの取り込みには、メタンセレンールとセレン化物への代謝、またはセレノシステイン経

由の2つの経路が考えられている（参照6）。

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（参照6）。

ヒトでは、経口投与または静脈注射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（参照6、18）。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（参照10）。また、ヒトで亜セレン酸が経口経路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（参照18）。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、亜セレン酸ナトリウムよりも長いと報告されている（参照8）。

（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見られる（参照6）。亜セレン酸ナトリウムの経口半数致死量（LD₅₀）はラットで4.8～7.0 mg/kg体重である（参照6、19）。L-セレノシステインの経口投与LD₅₀はマウスで35.9 mg/kg体重である（参照20）。

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、ラットの経口投与LD₅₀は6,700 mg/kg体重である（参照6、19）。

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：0.03、0.24、0.58、1.34 mg Se/kg体重/日）または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見られた。

L-セレノメチオニンは投与による影響は見られなかった。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見られなかった。NE、5-HT 及び 5-HIAA レベルの変化は観察されなかった（参照 21）。

ATSDR は、DOPAC レベルと HVA レベルの上昇より、最少毒性量（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（参照 6）。

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イン（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/日以上投与群は 30 日目に全例が死亡し、病理学的検査で肝細胞の空胞変性が認められた。10、20 mg/kg 体重/日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（参照 20）。

ATSDR は、AST と ALT 活性の有意な上昇より、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（参照 6）。

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) 以上	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	体重増加抑制

c. 13 週間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F₁ 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）また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、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た。30、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。15 ppm 以上の投与群では、雌雄ともに飲水量は減少した。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 ppm、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見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、血液検査及び病理組織学的な変化は認められなかった（参照 22）。

NTP は、体重抑制、飲水量減少に基づき、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 mg/kg 体重/日、亜セレン酸ナトリウムについては 0.9 mg/kg 体重/日としている（参照 22）。

また、ATSDR は、セレン酸ナトリウムについては、雄の 13% 体重減少に基づき、LOAEL を 30 ppm、NOAEL を 15 ppm、亜セレン酸ナトリウムについては、雄の 20% 体重減少に基づき、LOAEL を 32 ppm、NOAEL を 16 ppm としている（参照 20）。

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。

0.64 mg Se/kg体重/日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見られた（参照23）。

ATSDRは、成長阻害に基づきLOAELを0.64 mg Se/kg体重/日としている（参照6）。

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 初期リスク評価書換算）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見られた。さらに、8.0 ppm以上投与群でヘモグロビンの減少、脾臓の腫大が見られた（参照24）。

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、脾臓の腫大
	6.4 ppm (0.64 mg Se/kg 体重/日) 以上	有意な成長抑制、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、9.2¹ 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がもろくなり、被膜表面は微小結節によりでこぼこし、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、単細胞壊死などが見られ、線維芽細胞及びヘモジデリン貪食したマクロファージが観察される門脈域もあった（参照25）。

初期リスク評価書は、投与量7.2 mg Se/kg餌の換算値0.7 mg Se/kg体重/日をNOAELとしている（参照7）。

¹ 参照 25 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。

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 (>0.7 mg Se/kg 体重/日)	肝細胞再生巣の形成、門脈域胆管の増生、軽度の肝硬変様変化、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ヶ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ヶ月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 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脹と小葉内での散在性の肝細胞壊死が認められた（参照 26）。

初期リスク評価書では、2 µg Se/kg 体重/日投与群で見られた肝臓の変化は、発現頻度が記載されておらず微細な変化だったため明確な毒性影響とはいえないとし、この試験の NOAEL を 2 µg Se/kg 体重/日としている（参照 7）。

表 7 ラット 3ヶ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脹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びまん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）

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 または雌 0.8 mg Se/kg 体重/日）また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 または雌 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、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、全て死亡また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見られた。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、

体重増加抑制、雄で用量依存的な飲水量の著しい減少、雌に腎乳頭の顕著な変性が見られた。NTP は、15 ppm 以上の投与群で雌雄に見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見られ、また他臓器の絶対重量の減少ないし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、雄に高窒素血症が発症した。高窒素血症は 30 ppm 以上の投与群では回復しなかった。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、他臓器で見られた絶対重量の減少ないし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、雌雄ともに対照群に比べ最終平均体重の減少、体重増加抑制が見られ、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、雌で子宮の大きさが縮小した。2 ppm 以上の投与群の雄で精巣上体の精子数の減少、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見られた（参照22）。

NTP は、致死作用、体重抑制、飲水量減少、腎乳頭変性に基づいて、ラットに対する NOAEL をセレン酸ナトリウム、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（参照 22）。

また、ATSDR は、セレン酸ナトリウムについては、雌の 10% 体重減少に基づき、LOAEL を 15 ppm、NOAEL を 7.5 ppm、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に基づき、LOAEL を 8 ppm、NOAEL を 4 ppm としている（参照 20）。

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) 腎乳頭の顕著な変性	死亡又は瀕死 (10/10)
	30 ppm (0.6 mg Se/kg 体重/日)	衰弱(2/10) 高窒素血症 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	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	回復性の高窒素血症	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)	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	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、 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また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、その差は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

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（参照 27）。

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／発がん性併合試験（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また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、細胞変性、二核化が 2.0 ppm 以上の投与群で見られた。肝細胞増殖は 0.5 ppm と 2.0 ppm 投与群の頻度が高かったが、非用量依存的と報告されている（参照 28、29）。

ATSDR は、非腫瘍性の肝臓影響より、LOAEL を 0.1 mg Se/kg 体重/日、NOAEL を 0.025 mg Se/kg 体重/日としている（参照 6）。

表 10 ラット 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験

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、細胞変性、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ヶ月間発がん性試験（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または亜セレン酸ナトリウム（2 ppm：0.2 mg Se/kg 体重/日 初期リスク評価書換算）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動物の生存性に影響を与えた上に、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 (参照 30)。

表 11 ラット 36 ヶ月間発がん性試験

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、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、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持つと推測している (参照 31))。

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。

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、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見られたが、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 匹には低体温症は見られなかった。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 (参照 32)。

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 (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豚肥育農場で、70～80%の動物に初期症状として下痢が見られ、その後さらに皮膚症状や後肢麻痺等の神経症状が見られた。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。臨床症状の見られた動物のうち、解剖した 3 頭の血清 Se 濃度はそれぞれ 1.13 mg Se/L、1.80 mg Se/L、1.79 mg Se/L であり、セレン中毒症状の見られない他の農場の豚血清 Se 濃度の 6～9 倍の高濃度であった (参照 33)。

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) または、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見られなかった。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 1 β (IL-1 β) の量も増加した (参照 34)。

ATSDR は、脾臓リンパ球の増殖率上昇及び LPS 誘起の TNF- α と IL-1 β 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、NOAEL を 0.38 mg Se/kg 体重/日、また 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 (参照 6)。

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-1 β 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。

0.7 mg Se/kg 体重/日投与群では 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。0.07、0.28 mg Se/kg 体重/日投与群では、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 E₂ 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（参照 35）。

ATSDR は、0.07、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、また 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、LOAEL のみ評価し 0.7 mg Se/kg 体重/日としている（参照 6）。

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 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、NK 細胞の YAC-1 腫瘍細胞に対する細胞毒性の増加、DTH の抑制
	Se 濃度 2 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、0.03 mg Se/kg 体重/日投与群に比べ 0.003mg Se/kg 体重/日投与群で有意に低下し、0.15 mg Se/kg 体重/日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、0.03 mg Se/kg 体重/日投与群に比べ 0.003 mg Se/kg 体重/日投与群、0.15 mg Se/kg 体重/日投与群ともに低下した。精巣中の活性酸素種の量は 0.03 mg Se/kg 体重/日投与群に比べ 0.003 mg Se/kg 体重/日投与群、0.15 mg Se/kg 体重/日投与群ともに増加していたが、いずれも 0.003 mg Se/kg 体重/日投与群の方が程度が大きかった。0.03 mg Se/kg 体重/日投与群に比べ、0.003 mg Se/kg 体重/日投与群と 0.15 mg Se/kg 体重/日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、一腹あたりの児動物数もともに減少した (参照 36)。

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、一腹あ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、一腹あ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、F₀ 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。F₁ 世代 (総数 16 匹) では出生児の死亡数が増加し、F₁、F₂ (総数 17 匹)、F₃ 世代 (総数 3 匹) で小さい児動物の数が増加した。F₃ 世代における交尾数は減少した (参照 37)。

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の数増加、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 初期リスク評価書換算）を試験開始6日（SD6）からSD29または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、生殖機能へのごく軽度の影響が見られ、雌で投与量に依存した体重、飲水量の減少、特に30 ppm投与群では有意な減少が見られた。全期間30 ppm投与群では、着床数、黄体数ともに対照群より減少し、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、体重が減少し、30 ppm投与群の母動物では妊娠期間の延長、分娩前または分娩中の死亡が見られた。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（参照38）。

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なしと見なされるとNTPは結論している（参照38）。

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、分娩前または分娩中の死亡、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、マウスにおけるセレン酸ナトリウムまた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、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。

ラットについては、雄では、3.75 ppm のセレン酸ナトリウム投与群、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 のセレン酸塩投与群、16 ppm の亜セレン酸塩投与群で発情周期への影響が認められた（参照 22）。

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、母動物への影響及び胎児の発生影響または催奇形性には有意差は見られなかったと、Tarantal らは記載している（参照 39）。

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* 遺伝毒性試験についてまとめた結果を表 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 修復試験は陰性、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 修復試験は陰性、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、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		著者名、発行年
			代謝 活性 有	代謝 活性 無	
原核生物：					
Na ₂ SeO ₃	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1537	No data	+	Noda et al., 1979 (参照 58)
Na ₂ SeO ₄	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1537	No data	±	Noda et al., 1979 (参照 58)
Na ₂ SeO ₃	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> 17A、45T	No data	—	Nakamuro et al., 1976 (参照 59)
H ₂ SeO ₃	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> 17A、45T	No data	—	
Na ₂ SeO ₄	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> 17A、45T	No data	—	
H ₂ SeO ₄	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> 17A、45T	No data	—	
真核生物：					
Na ₂ SeO ₃	遺伝子突然変異	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> SJR751	No data	+	Letavayová et al., 2008 (参照 40)
哺乳類細胞：					
Na ₂ Se	UDS 試験	チャイニーズハムスター 一卵巣由来細胞 (CHO 細胞)	No data	±*	Whiting et al., 1980 (参照 60)
Na ₂ SeO ₃	UDS 試験	CHO 細胞	No data	±*	
Na ₂ SeO ₄	UDS 試験	CHO 細胞	No data	±*	
Na ₂ SeO ₃	染色体異常試験	ラットリンパ球	No data	+	Newton and Lilly, 1986 (参照 61)
Na ₂ SeO ₃	染色体異常試験	ヒトリンパ球	No data	+	Nakamuro et al., 1976 (参照 59)

H ₂ SeO ₃	染色体異常試験	ヒトリンパ球	No data	+	
Na ₂ SeO ₄	染色体異常試験	ヒトリンパ球	No data	-	
H ₂ SeO ₄	染色体異常試験	ヒトリンパ球	No data	±	
SeO ₂	染色体異常試験	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 (参照 62)
SeO ₂	SCE 試験	ヒト線維芽細胞	No data	+	
Na ₂ Se	SCE 試験	ヒト線維芽細胞	No data	+	
Na ₂ SeO ₃	SCE 試験	ヒト線維芽細胞	No data	+	
Na ₂ SeO ₄	SCE 試験	ヒト線維芽細胞	No data	-	
Na ₂ SeO ₃	染色体異常試験	ヒトリンパ球	No data	+	Khalil 1989 (参照 63)

+ : 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 遺伝毒性試験についてまとめた結果を表 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）、およ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は陰性、2回投与では陽性の報告がある。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 ₂ SeO ₃	染色体異常試験	ラットリンパ球	- 2回腹腔内投与	Newton and Lilly, 1986 (参照 61)
		ラット骨髄細胞	- 単回腹腔内投与 + 2回腹腔内投与	
Na ₂ SeO ₃	染色体異常試験	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 (参照 64)
	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	

H ₂ SeO ₃	小核試験	マウス骨髄細胞	+ 2回腹腔内投与	Itoh and Shimada, 1996 (参照65)
Na ₂ SeO ₄	小核試験	マウス骨髄細胞	- 2回腹腔内投与	
SeS	染色体異常試験	ラット骨髄細胞	- 単回腹腔内投与	Moore et al. 1996b (参照66)
		ラット脾臓細胞	- 単回腹腔内投与	
	小核試験	ラット骨髄細胞	- 単回腹腔内投与	
		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。ATSDRによると、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）の関連（参照41、42）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、子供については1.07~1.53 µg Se/kg体重/日が提示されている（参照6）。

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（参照43）。急性毒性の症例では血清中セレン濃度は400~30,000 µg/Lで、慢性毒性の症例では血清中セレン濃度は500~1,400 µg/L、中毒症状のない症例では<1,400 µg/Lだった。

ヒトの急性毒性の報告例は少ない。亜セレン酸液100 mLを摂取した23歳のオマーン的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快復せず、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Se濃度は134 µg Se/Lで、正常値59 µg Se/L~119 µg Se/Lに比べて高い値を示した（参照44）。

2008年3月に米国食品医薬品局（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程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週間後には脱毛が見られた。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、内容量は30 mLより、女性の摂取量は24.015 mg Se/日と算出された（参照45）。

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大農場地域の住民から無作為抽出したボランティア142人について、質問票、身体検査、血液、尿、爪の検査、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あたり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(参照46)。

WHO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(参照4)。

ベネズエラの高セレン濃度地域に居住する111人の子供に対し、通常のセレン濃度地域であるカラカスに居住する50人の子供を対照群とする横断研究が行われた。111人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人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人の平均濃度は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見られた。ベネズエラの高濃度地域の子供はカラカスの子供に比べ、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(参照47; 参照7より引用)。

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人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、斑状歯、中枢神経系の異常等)が持続した5人(349人中)の成人の平均血中セレン濃度は1.35 mg Se/Lだった。セレン摂取量750～850 µg Se/日のヒトでは、生化学検査でプロトロンビン時間の延長等の変化が生じた。血中セレン量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全く見られなかった(参照13、49)。

EPAはこの調査のLOAELを1.261 mg Se/日、NOAELを0.853 mg Se/日とし、成人体重55 kgとして、LOAELの0.023 mg Se/kg体重/日、NOAELの0.015 mg Se/kg体重/日を算出している(参照5)。

全米健康影響調査(NHNES)に参加した20歳以上の8,876人に対し、血清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、血清セレン濃度と糖尿病罹患率の間

に正の相関が見られたが、線形性はなかった。血清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罹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見られなかった（参照50）。

セレン酸塩については、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わかった。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、糖尿病の一次予防、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は、血清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、前立腺がん、ホジキンリンパ腫患者の血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（参照5）。

米国カリフォルニア州の生態学的研究において、ヒト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見られ、高セレン地域（飼料作物中セレン量が0.11 ppm）では致死率が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）では致死率が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）では致死率が233.0/100,000だった（参照51；参照5より引用）。

健常な成人男女各13人と15人に、セレノメチオニン200 µg/日を28ヶ月間経口投与し、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ヵ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濃度の変化は見られなかった（参照52）。

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見られる。循環器疾患（CVD）の明白な臨床症状が見られていないサウジアラビアの男性140人（平均年齢23.4歳が46人、平均年齢38.3歳が47人、平均年齢61.5歳が47人）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Se濃度は、若年齢群、中年年齢群、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。甲状腺ホルモン量に年齢による差は見られなかった。赤血球グルタチオンペルオキシダーゼ（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 には負の相関が見られた。セレン欠乏と甲状腺機能低下の有意な関係が確認された (参照 53)。

2. 国際機関等の評価 (表 21)

(1) International Agency for Research on Cancer (IARC)

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見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 (参照 55)。

(2) Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA)

評価書なし。

(3) WHO 飲料水水質ガイドライン 第 3 版 一次及び二次追補包括版 (参照 3) 及び根拠文書 (参照 4)

セレンはヒトの必須元素で、大人の推奨一日摂取量は約 $1 \mu\text{g Se/kg}$ 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、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る。臨床症状が見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 日あたり 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 人のグループについては、セレンの毒性による臨床また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 $4 \mu\text{g Se/kg}$ 体重/日と推定した。成人の一日あたり推奨セレン摂取量は、 $0.9 \mu\text{g Se/kg}$ 体重である。

[参考]

NOAEL の飲料水への寄与率を 10% として、ガイドライン値はを 0.01 mg Se/L (端数処理値) となる。

(4) 米国環境保護庁 (US EPA)

Integrated Risk Information System (IRIS)

EPA/IRISでは、化学物質の評価にあたり、TDIに相当する経口リファレンスドース (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、もう一方で、発がん影響について、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 (参照 5)

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 (参照 49)	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 (参照 13)
 $\log Y = 0.767 \log X - 2.248$

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 (参照 13、49)

** 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 (参照 5)

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 (参照 1)

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見られない。IARCはセレンとセレン化合物をGroup 3とした (参照56)。セレン化合物は代謝活性化の*in vitro*系で遺伝毒性を示した。サルへの催奇形性影響は見られなかった。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、頭髮、肝臓で見られる。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 /dayの摂取で見られる。臨床徴候の認められるベネズエラの子供の一日摂取量は、その子供の血液レベルと、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 /day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 /day (全曝露経路からの1日あ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見られた。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/dayに相当) (最大値: 0.72 mg /day) の142人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ALAT (アラニンアミノトランスフェラーゼ) 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2 L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 (mg/kg 体重/日)	LOAEL	不確実係数	TDI (μg /kg 体重/日)
WHO/D WGL 第3版(一 次及び二 次追補包 括版) (2008)	ヒト疫学研究 (参照 46)	0.004	—	—	4
EPA/IRIS (2010)	ヒト疫学研究 (参照 49)	0.015	0.023	3	5
水道水 (2003)	ヒト疫学研究 (参照 46)	0.004	—		4

3. 曝露状況

平成20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箇所あったが、ほとんどが10%以下（5,145/5,155地点）であった。また、浄水において、同様に90%超過100%以下の箇所が1箇所あったが、100%超過箇所はなく、ほとんどが10%以下（5,188/5,208地点）であった。

表 22 水道水での検出状況（参照 57）

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	5,155	5,145	8	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	表流水	1,014	1,014	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	287	287	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,047	3,038	7	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	その他	807	806	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浄水	全体	5,208	5,188	18	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	表流水	954	953	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	271	271	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	2,754	2,742	10	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	その他	1,229	1,222	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(平成 20 年度調査)

Ⅲ. 食品健康影響評価

セレンはヒトの必須元素である。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、セレノシステインを経てセレノプロテインに取り込まれ、ほ乳類の体内で抗酸化作用等の重要な役割を果たす。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。

ヒトの疫学的研究により、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（呼吸や尿のガーリック臭、爪の異常、脱毛、低ヘモグロビン値、斑状歯、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、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が、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、ヒトへの外挿性についてはそれらのデータを用いることとする。

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また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、セレンのヒト発がん性を示唆する証拠は得られておらず、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。したがって、セレンの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出来ない。

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。

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（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、斑状歯、中枢神経系の異常等）が持続した成人のセレン一日摂取量は 1.26 mg/日（平均血中セレン濃度である 1.35 mg/L から換算）であった。また、セレンの摂取量が 0.75～0.85 mg/日の人では、プロトロンビン時間の延長等の変化が生じた。

一方、米国のセレン濃度が高い大農場地域に居住し、セレン摂取量が最大 0.724 mg/日、最低 0.068 mg/日、平均摂取量 0.24 mg/日であっ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。そこで、このセレン平均摂取量 0.24 mg/日を NOAEL とし、体重を 60 kg と仮定して体重当たりの値に換算すると、セレンとして 4.0 µg/kg 体重/日となる。WHO では、セレンの成人の推奨一日摂取量として約 1 µg/kg 体重/日が設定されているが、上記の体重当たりの NOAEL はこの推奨一日摂取量と近い値であり、さらに最大摂取量（0.724 mg/日）でも影響は見られず平均摂取量 0.24 mg/日の約 3 倍の値であるため、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

(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（平均的摂取量）

(不確実係数)

適用しない（必須元素であり、NOAEL の約 3 倍（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 Se/L の水を体重 50 kg の人が 1 日あたり 2L 摂水した場合に、1 日あたり体重 1kg の摂取量は、0.4 µg Se/kg 体重/日と考えられる。この値は、TDI 4.0 µg Se/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 系 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
b	マウス ICR 系 雄 15/群	30 日間 (週 6 日) 強制経 口投与 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
c	マウス B6C3F ₁ 系 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
d	ラット Wistar 系 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
e	ラット SD 系 雄 (数不明)	6 週間 混餌 投与	有意な成長抑制 (0.64-)、ヘモ グロビンの減少、 脾臓の腫大 (0.8)		0.64	亜セレン 酸ナトリ ウム
f	ラット SD 系 雄 40	8 週間 混餌 投与	肝細胞再生巣の 形成、門脈域胆管 の増生、軽度の肝 硬変様変化、単細 胞壊死 (>0.7)	肝臓影響 0.7[P]		亜セレン 酸ナトリ ウム

セレン

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
g	ラット Wistar 系 雄 11/群	3ヶ月間 混餌投与	肝門部への単核細胞のびまん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脹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
h	ラット F344 系 雌雄 10/群	13週間 飲水投与	雌:飲水量の著しい減少(0.2-)、雄: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 系 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
b	ラット Wistar 系 1,437 (性別不詳)	2年間 混餌投与	肝臓の充血、細胞変性、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
c	ラット LE 系 雌雄 50/群	36ヶ月間 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<	セレン酸ナトリウム
神 a	カニクイザル 雌 全 20	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(0.12)		0.01	L-セレノメチオニン

セレン

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
免 a	マウス BALB/c 系 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-1 β 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
b	ラット SD 系 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 系 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、一腹あ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
b	マウス CD 系 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

セレン

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
c	ラット SD系 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
d	ラット F344系 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
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人	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人	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]: 初期リスク評価書、[T]: ATSDR、[W]: WHO、無印: 食品安全委員会

本評価書で使用した略号については次にならった

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
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
DHT	遅延型過敏症
EPA	米国環境保護庁
GPx	グルタチオンペルオキシダーゼ
GSH	グルタチオン
GSSG	酸化グルタチオン
IL-1 β	インターロイキン 1 β
IRIS	統合リスク情報システム
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
LPS	リポ多糖
NK 細胞	ナチュラルキラー細胞
NOAEL	無毒性量
RfD	リファレンスドーズ
SCE	姉妹染色分体交換
TDI	耐容一日摂取量
TNF- α	腫瘍壊死因子

<参照>

- 1 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
- 2 WHO. Air Quality Guidelines for Europe, Second edition. 2000
- 3 WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, Second addendum to Third Edition. 2008
- 4 WHO. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality, Selenium in Drinking-water. WHO/SDE/WSH/03.04/13. 2003
- 5 US EPA (Environmental Protection Agency) . Integrated Risk Information System (IRIS) . Selenium and Selenium compounds (CASRN 7782-49-2) Available online at <http://www.epa.gov/iris/>.2010
- 6 ATSDR. Toxicological Profile for selenium. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2003.
- 7 化学物質評価研究機構: 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
- 8 Griffiths NM, Stewart RDH, Robinson MF. The metabolism of [75Se]selenomethionine in four women. Br J Nutr 1976; 35:373-382.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 Thomson CD, Stewart RDH. Metabolic studies of [75Se]selenomethionine and [75Se]selenite in the rat. Br J Nutr 1973; 30:139-147.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 Dickson RC, Tomlinson RH. Selenium in blood and human tissues. Clinica Chimica Acta 1967; 16:311-321.

- 15 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
- 16 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.
- 17 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.
- 18 Thomson CD, Stewart RDH. The metabolism of [⁷⁵Se]selenite in young women. *Br J Nutr* 1974; 32:47-57.
- 19 Cummins LM, Kimura ET. Safety evaluation of selenium sulfide antidandruff shampoos. *Toxicol Appl Pharmacol* 1971; 20:89-96.
- 20 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.
- 21 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.
- 22 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.
- 23 Thorlacius-Ussing O. Selenium-induced growth retardation. *Danish medical bulletin*, 1990, 37:347-358.
- 24 Halverson, A.W., Palmer, I.S. and Guss, P.L. Toxicity of selenium to post-weanling rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1966; 9, 477-484.
- 25 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.
- 26 Kolodzijczyk 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.
- 27 Schroeder HA, Mitchener M. Selenium and tellurium in mice: Effects on growth, survival and tumors. *Arch Environ Health.* 1972; 24:66-71.
- 28 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.

- 29 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.
- 30 Schroeder HA, Mitchener M. Selenium and tellurium in rats: Effects on growth, survival, and tumors. J Nutr 1971a; 101:1531-1540.
- 31 Shamberger, R.J. The genotoxicity of selenium. Mutat. Res. 1985; 154: 29-48
- 32 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.
- 33 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) :323-6
- 34 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.
- 35 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.
- 36 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) :125-36.
- 37 Schroeder HA, Mitchener M. Toxic effects of trace elements on reproduction of mice and rats. Arch Environ Health 1971b; 23:102-106.
- 38 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.
- 39 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.
- 40 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.

- 41 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.
- 42 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.
- 43 Nuttall KL. Evaluating selenium poisoning. *Ann Clin Lab Sci.* 2006 Autumn; 36 (4) :409-20.
- 44 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) :106-11
- 45 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) :970-1.
- 46 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.
- 47 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. (入手不可)
- 49 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.
- 50 Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium and diabetes in U.S. adults. *Diabetes Care.* 2007 Apr; 30 (4) :829-34
- 51 Shamberger, R.J. and C.E. Willis. Selenium distribution and human cancer mortality. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 1971; 2: 211-221. (入手不可)
- 52 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) :1808-14.
- 53 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) :141-59.
- 55 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: 245-2.
- 56 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. Supplement 7:71.
- 57 日本水道協会 水道統計 平成 20 年度 2010
- 58 Noda K, Takano T, Sakurai H. Mutagenic Activity of Selenium compounds. Mutation Research 1979; 66: 175-179
- 59 Nakamuro K, Yoshikawa K, Sayato Y, Kurata H, Tonomura M, Tonomura A. Studies on Selenium-related compounds.V.Cytogenetic effect and reactivity with DNA. Mutation Research 1976; 40: 177-184.
- 60 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 Research 1980; 78: 159-169.
- 61 Newton MF, Lilly LJ. Tissue-specific clastogenic of chromium and selenium salts in vivo. Mutation Research 1986; 169:61-69.
- 62 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.
- 63 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.
- 64 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.
- 65 Itoh S, Shimada H. Micronucleus induction by chromium and selenium, and suppression by metallothionein inducer. Mutation Research 1996 Apr 6;367(4):233-236.
- 66 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 Research 1996 Jan;367(1):33-41.