

셀레늄의 영양생화학

- 총 설 -

최용순^{1*} · 존 에드워드 헤스케스²

¹강원대학교 생명공학부 분자·의생명공학전공

²뉴카슬대학교 세포분자생명과학연구소

Nutritional Biochemistry of Selenium

Yong-Soon Choi^{1*} and John E. Hesketh²

¹Molecular and Medical Biotechnology Program, Division of Biotechnology,
Kangwon National University, Chunchon 200-701, Korea

²Institute for Cell and Molecular Biosciences, University of Newcastle,
Newcastle upon Tyne, NE2 4HH, UK

Abstract

Selenium (Se) obtained from dietary sources including cereals, grains and vegetables is an essential micronutrient for normal function of the body. Plants convert Se into selenomethionine and incorporate it into proteins in place of methionine, while higher animals synthesize selenoproteins containing selenocysteine. Excessive Se in the body is methylated stepwise to methylated selenium metabolites from selenide. Both inorganic and organic forms of selenium can be the nutritional sources in human, and they are transformed to selenide and then the amino acid selenocysteine attached to a specific tRNA^{ser(sec)}. The selenocysteine (Sec) is incorporated into selenoprotein sequences by the UGA codon. The decoding of UGA as Sec requires specific mechanisms because UGA is normally read as a stop codon: *cis*-acting sequences in the mRNA (the selenocysteine insertion sequence, SECIS, within the 3'untranslated region) and *trans*-acting factors dedicated to Sec incorporation are required for incorporation of Sec during translation of selenoprotein mRNAs. Approximately 25 selenoproteins have been identified in mammals. Several of these, including glutathione peroxidases, thioredoxin reductases and selenoprotein P, have been purified or cloned, allowing further characterization of their biological function. The antioxidant properties of selenoproteins help prevent cellular damage from free radicals which may contribute to the development of chronic disease such as cancer and heart disease. Other selenoproteins have important roles in regulation of thyroid function and play a role in the immune system. Daily selenium intake was reported to be 42.0±16.9 µg/day in Korean adult women. This review focuses on the metabolism and biological functions of selenium, and the nutritional status of selenium in the Korean population.

Key words: selenium, selenoproteins, selenium intake, biological function

서 론

1817년 J. J. Berzelius에 의해 발견된 셀레늄(selenium, Se)은 자연계에 미량 존재하는 원소중 하나로 오랫동안 독성물질로 인식되어 왔다. 예를 들면, 1295년 마르코 폴로가 중국의 서부에서 관찰한 말굽이 빠지는 질환(necrotic hoof disease), 나아가서는 중국 후베이성의 토양 Se함량이 높은 지역의 주민에서 보이는 우울증, 피로, 탈모, 성장장애, 신경증, 손톱의 변형 등은 Se중독으로 나타나는 풍토병의 증상이다(1,2).

그러나 1957년 흰쥐에서 식이제한으로 발생하기 쉬운 간경화증상을 tocopherol, cysteine(Cys), Se의 투여로 개선함

으로서, Se의 중요성을 인식하는 계기가 되었다(3). 예컨대 중국의 케산지방에서 발생하는 Keshan병이나 Keshin-Beck병은 심장비대, 심근괴사, 세포 미토콘드리아 파괴를 특징으로 하는 심근증과 신장기능 장애를 나타내는 질환으로 토양중 Se의 함량이 낮은 지역에서 발생하는 풍토병임이 밝혀졌다. 이와 같이 Se은 매우 제한된 범위의 적정섭취량을 갖는 영양소로서 이에 관한 생화학적 기능, 영양적 특성, 나아가 영양유전학에 이르는 분야에서 많은 연구가 진행되어 왔다(2,4,5).

생체 내에 Se은 주로 유기형인 셀레노메티오닌(selenomethionine, Sem) 또는 셀레노시스테인(selenocysteine, Sec)의 아미노산형태로 존재한다(6,7). 일반적으로 셀레노단백

*Corresponding author. E-mail: yschoi@kangwon.ac.kr
Phone: 82-33-250-6482. Fax: 82-33-250-6482

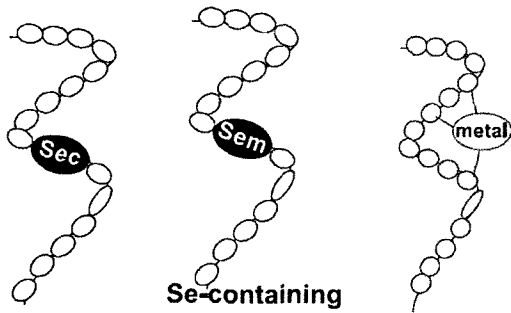


Fig. 1. Forms of proteins containing metal.
Selenium is present in proteins in either the selenocysteinyl or selenomethionyl residue form (direct gene products) while typical metals such as cadmium or zinc are coordinated to functional groups on proteins (metalloprotein) (Modified from ref. 8).

질(selenoprotein)은 Sec잔기를 갖는 단백질을 말하며, Sem을 갖는 단백질(Sem-P)이나 Se이온이 결합된 단백질(metalloprotein)은 셀레노단백질에서 제외된다(Fig. 1)(8). 본 총설에서는 포유동물 및 사람을 중심으로 Se의 영양과 대사 및 건강과 관련한 국내외의 최근의 지견을 소개하고자 한다(9-11).

셀레늄의 형태와 대사

셀레늄(Se)은 원소번호 34로, 최외각 전자는 $4s^23d^64p^4$ 로 이루어져 있으며, 산소, 황과 함께 제6족에 속한다. 성인은 약 10 mg내외의 Se을 갖고 있다. 자연상태에서 Se은 금속형(Se^0), 무기형(selenite($SeO(OH)_2$), selenate($SeO_2(OH)_2$)), 유기형(Sec(selenocysteine), Sem(selenomethionine)) 등의 형태로 존재한다. 식물은 토양으로부터 흡수한 selenate를 sulfate의 환원과정과 비슷한 경로를 통하여 Sem을 형성한다(6,7,11,12). 식물에서 단백질합성과정에서 methionine(Met)이 위치할 자리에 무작위적으로 Sem은 들어가는데, 이것은 $tRNA^{met}$ 이 methionine(Met)과 Sem을 구별하지 못하여 Met을 대신하여 Sem을 운반하기 때문이다(Sem-P 생성). 따라서 토양 Se함량이 높으면 식물체 단백질에 축적되는 Sem(Sem-P)량도 증가하게 된다(7,11-13). Se처리토양에서 재배된 마늘이나 양파에 들어 있는 Se은 Se-methyl-selenocysteine(SeMSec), γ -glutamyl SeMsec, selenocystathione 또는 methyl selenol 등의 비단백질성 형태로 식물세포막구조에 결합되어 있다. 곡물, 콩 또는 버섯류에는 Sem형태로, 마늘, 양파나 브로콜리에는 SeMSec 또는 유도체로 저장되어 있으며, selenite는 거의 검출되지 않는다. Se을 축적하는 효모는 배양조건에 따라 Sem, Sec 또는 SeMSec 등 여러 형태로 존재하며, 생선에는 selenate형태로 저장된다(11-15).

사람을 비롯한 고등동물에 무기형의 selenite를 투여하면 식물과 달리 Sem 대신에 Sec이 합성된다. 한편 섭취된 Sem-P(Sem 포함단백질)은 1) 간장, 근육, 신장, 위, 장관점

막세포 및 체장 등의 조직에 Sem-P로 저장되거나, 2) 셀레노단백질의 합성경로로 들어가거나, 또는 3) 분해되어 체외로 배설되는 이화경로를 겪게 된다. 소장에서의 유리 Sem의 흡수는 Na^+ -의존성 중성아미노산 운반계가 담당한다. 또한 체내에 저장되는 Sem-P량은 섭취한 Sem과 Met의 양의 비율에 따라 변하게 된다(non specific synthesis). 이와 달리 셀레노단백질의 생합성은 엄격한 조절을 통하여 이루어진다(specific synthesis)(6,16-20).

간단히 설명하면 Sem-P기원의 Sem은 Se-homocysteine \rightarrow Se-cystathionine \rightarrow selenocysteine(Sec)의 일련의 과정을 거친 후, 체내 selenoprotein의 분해로 유리되는 또 다른 Sec와 같은 Se의 pool을 이루게 된다. 이어서 간장 β -lyase의 작용으로 Sec로부터 selenide(SeH_2)를 생성한다. 그러나 체내에 Se이 풍부하면 selenide는 SAM-dependent methyl transferase의 작용으로 methylselenol \rightarrow dimethylselenide \rightarrow trimethylselenonium(소변) 형태로 전환된다. Dimethylselenide는 주로 호흡으로, trimethylselenonium은 소변으로 배출된다. 동물에서 일어나는 Se의 대사과정을 Fig. 2에 나타내었다(11,21,22).

셀레노시스테인과 셀레노단백질의 합성

사람이나 포유동물에서 Sec는 21번째 아미노산으로 인식되고 있다. 셀레노단백질의 합성에는 Sec를 지정하는 특정

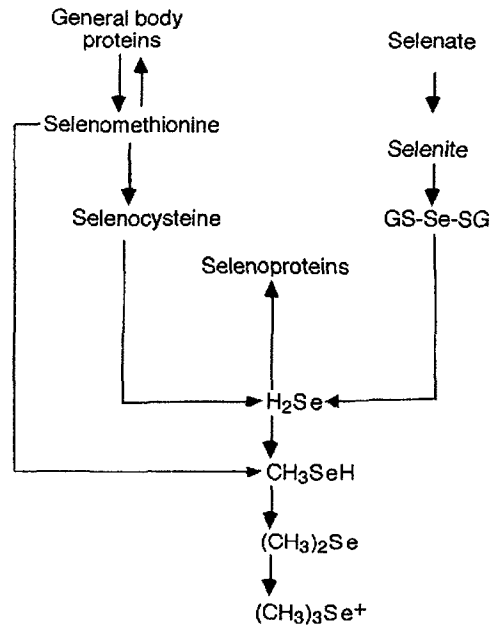


Fig. 2. Selenium metabolic pathway.
Selenomethionine (Sem) can be incorporated into proteins in place of methionine. Semet can be converted to selenocysteine, which in turn is degraded to hydrogen selenide (H_2Se). The further metabolism of H_2Se involves sequential methylation to methylselenol (CH_3SeH), dimethylselenide ($(CH_3)_2Se$) and trimethylselenonium ion ($(CH_3)_3Se^+$) (12).

유전암호와 이에 대응하는 tRNA 및 합성을 조절하는 특별한 장치의 개입을 요구한다. 흥미롭게도 번역과정에서 성장 펩티드로 들어갈 Sec전달 tRNA는 seryl-tRNA를 전구체로 한다. Sec전달 tRNA 다시 말해서 selenocysteinyl-tRNA^{(ser)sec} (Sec-tRNA^{(ser)sec})는 seryl-tRNA^{(ser)sec}의 serine에 Se의 공여체인 selenophosphate로부터 Se를 전달받아 합성된다(8-10,22). Selenophosphate는 selenophosphate synthetase에 의해 selenide로부터 만들어진다(Fig. 3).

진핵생물이나 원핵생물에서 Sec의 지정은 단백질번역의 종결신호의 하나인 UGA 코돈에 의해 일어난다. 따라서 종결신호인 UGA 코돈이 독특한 Sec의 위치지정을 위한 신호로 인식되기 위해서는 부가적인 조절인자 및 조절체계를 요구한다(8,10,23,24). 진핵생물에서는 셀레노단백질 mRNA의 3'-비번역영역(3'-untranslated regions, UTR)에 SECIS (selenocysteine inserting sequence) 배열을 갖는 stem-loop구조가 종결신호인 UGA 코돈을 Sec-tRNA^{(ser)sec}의 신호로 해석할 수 있도록 한다. 만일 3'-UTR의 SECIS구조를 제거하면 Sec로 인식되어야 할 UGA 코돈은 종결신호로 인식되어 단백질합성은 종결되어 버린다. mRNA의 SECIS배열을 포함하는 3'-UTR의 이차구조는 단백질의 합성효율을 결정한다(9,10,23,24).

진핵생물에서 셀레노단백질의 번역과정에 부가적인 조절인자로 SBP2(SECIS binding protein), Sec-specific translation elongation factor(EFSec) 등이 있다. SBP2는 mRNA의 SECIS구조와 친화력이 있으며, EFSec는 Sec-tRNA^{(ser)sec}에 결합한다. SECIS배열에 결합한 SBP2는 EFSec/Sec-tRNA^{(ser)sec} 복합체와 결합하고 이어서 단백질합성 중인 리보

솜에 결합하여 복합체의 상호작용으로 mRNA상의 UGA 코돈을 인식하여 성장하는 펩티드에 Sec을 연장되게 한다. 진핵생물에서 단백질합성의 종결은 UGA 코돈이 종결신호로 인식될 때 일어난다. 포유동물에서 UGA 코돈 바로 아래(+1) 푸린염기는 종결신호로 피리미딘염기는 연장신호로 인식된다는 보고가 있으며, 적어도 eRF(eukaryotic release factor)1과 eRF3 등의 또 다른 조절인자가 요구된다. eRF1은 tRNA가 결합하는 ribosome에 결합하여 펩티드의 사슬연장을 종결한다(9,10,23,25,26).

셀레노단백질(Selenoproteins)

포유동물에 ⁷⁵Se를 투여하여 약 100여 종류 이상 셀레노단백질의 존재가 확인되었으나, 현재까지 특성이 밝혀진 단백질은 glutathione peroxidase를 포함한 25종정도이다(27,28). 포유동물에서 셀레노단백질은 대부분 산화환원상태나 항산화기능에 관여하나, 미생물이나 식물에서 셀레늄이 반드시 요구되는지는 알려져 있지 않다. 구조적으로 Sec은 Cys과 유사하나, 분자내의 Se은 S보다 친핵성이 크며, 생리적 조건에서 Sec(pK 5.2)의 Se은 selenolate형(-Se⁻)으로 있어 양성화된 형(-SH)의 Cys(pK, 8.3)의 S보다 반응성이 높다(29).

Glutathione peroxidases(GPxS)

Glutathione peroxidases(GPxS)은 거의 모든 생물에서 발견되나 Sec를 갖는 효소는 주로 포유동물에 분포한다. Sec는 selenoperoxidase의 활성위치에 분포하여 촉매작용에 관여한다. 생리적 조건에서 단백질의 Sec잔기에 결합되어 있는 selenol그룹(-SeH)은 인접한 glutamine의 amido그룹과 tryptophan의 imino그룹에 수소를 공여하고, Sec잔기는 -Se⁻으로 이온화된다(28,30-32). Selenolate는 세포내에 있는 과산화물질(ROOH)에 의해 selenenic acid(-SeOH)로 산화되는 반면, ROOH는 ROH로 환원된다. Peroxidase의 -SeOH는 대부분 glutathione 등의 환원물질에 의해 재차 환원된다(Fig. 4)(31).

GPx1(classical 또는 cytosolic glutathione peroxidase): 비교적 잘 알려진 효소로 여러 조직에 분포하며 세포에는 주로 세포질에 존재한다(28,32). 사량체의 단백질로 분자량은 ~22 kda이며, 단량체당 하나의 Sec잔기가 있다. Glutathione 의존성으로 H₂O₂, fatty acid hydroperoxide 등 수용성 hydroperoxide를 기질로 이용한다. 동물에서 Se을 제한하면 GPx1활성은 크게 감소하나 병리적 손상은 분명하지 않다(23,33). 그러나 Se을 결핍한 GPx1유전자 결손 마우스는 Coxsackie바이러스에 의해 심근증이 발생하였으며, 이때 감염된 쥐에서 분리한 바이러스의 유전자에 변이가 확인되었다. 또한 변이된 바이러스를 정상적인 마우스에 감염시키면 심근증이 발생하였다. 이로부터 GPx1은 세포내의 산화상태의 환경을 개선하여 감염된 바이러스 유전자의 변이를 억제하여 개체의 건강유지에 관여하는 듯하다(34). 그럼

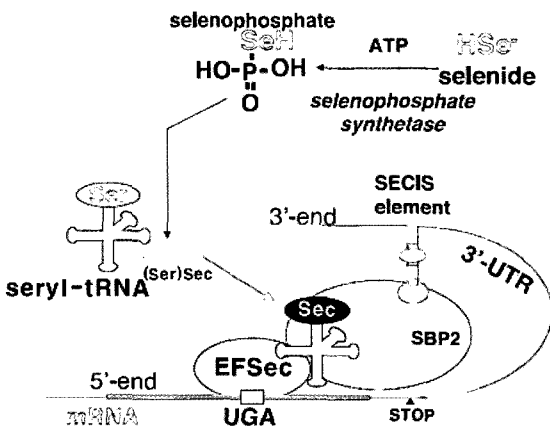


Fig. 3. A model for selenocysteine (Sec) incorporation in eukaryotes. Sec is incorporated into proteins during translation of the mRNA. Sec is coded for the UGA codon. A special mechanism is in place to allow the UGA codon to be read as Sec and not STOP. A specific cis-acting structure, the SECIS element, in the 3'-untranslated region of the mRNA, together with trans-acting factors such as a Sec-specific translation elongation factor (EFSec), the Sec^{sec}tRNA and SECIS-binding protein (SBP2) allow the UGA codon to be read to insert Sec during translation (8).

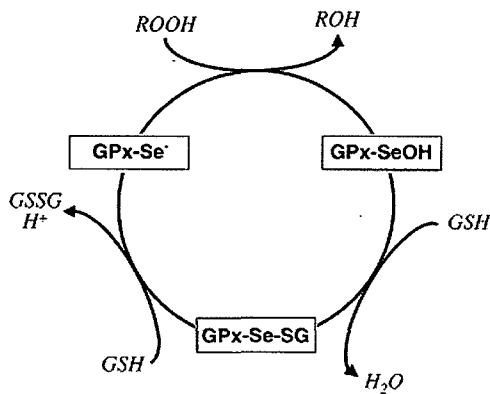


Fig. 4. General reaction cycle of glutathione peroxidases. The selenolate form of the enzyme (GPx-Se^-) is oxidized by H_2O_2 or alkyl hydroperoxides (ROOH) to a selenenic acid derivative (GPx-SeOH) that is stepwise reduced by glutathione (GSH).

에도 바이러스에 감염시키지 않거나 Se이 정상적으로 공급될 때, GPx1유전자 결손 마우스는 건강하고 정상적인 형질을 보여, 정상적인 환경에서 결손된 GPx1의 기능은 다른 항산화시스템에 의해 보상받는 것으로 추측된다. 이 모델은 중국에서 발생하는 케산병의 발병원인을 연구하는데 이용된다(35).

GPx2(GPx-GI): 사랑체로 구성된 22 kda의 단백질로 조직특이성이 있다(36). 특히 포유동물의 소장이나 소화관 조직의 상피세포의 세포막에 주로 분포하여 상피세포의 증식, 세포예정사(apoptosis)의 조절 또는 음식유래의 과산화물질 제거에 관여하는 듯하다. 사람의 간장이나 대장조직에서도 발견된다(10,37). 다른 GPx와는 달리 Se이 결핍된 세포에서도 활성이 유지되며 장암발생의 억제에 관련되는 것으로 보인다(32,38).

GPx3(plasma GPx, pGPx): 혈장에 존재하는 글리코단백질로 신장조직에서 합성이 우세하다(39). 기능적으로는 GPx1과 비슷하나 혈장에 glutathione의 농도가 낮아 전자공여체로 thioredoxin 또는 glutaredoxin과 같은 물질이 전자공여체로 요구될 것이다(10,40). 또한 혈액 리포단백질의 지질의 산화억제 뿐 아니라, 산화적인 손상으로부터 신장의 근위세뇨관을 보호한다(41).

GPx4(phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase, PHGPx): 19.7 kda의 단백질로 세포질이나 막에 결합된 형태로 여러 조직에 분포(특히 고환조직)하나, 세포소기관내의 분포는 단백질의 전사와 번역단계의 조절을 통해 이루어진다. GPx4는 세포막의 구성물질인 인지지방질이나 콜레스테롤의 산화물을 직접 환원할 수 있는 생체막의 산화적인 손상에 대한 방어시스템으로, 또한 염증이나 세포사와 같은 다양한 과정에서 요구되는 산화환원의 조절에 관여한다(10,31,32). 특히 Se이 제한된 세포에서 GPx4합성은 비교적 안정된 반면, GPx1합성은 현저하게 감소하는 현상으로부터 세포내에서의 GPx4의 중요성을 예상할 수 있다. 사춘기 이후 정소에서 GPx4량이 급격히 증가하는 것으로 보아

남성 생식시스템에 어떤 역할을 할 것으로 보인다(23,33,42,43). 실제로 GPx4는 정자의 구조적인 단백질로, Se결핍 동물에서 보이는 정자 손상은 GPx4의 결함에 기인할 가능성이 있다. 미토콘드리아외막에서 발견되는 GPx4는 세포막의 산화를 억제하여 궁극적으로 cytochrome C를 안정화시키고 세포예정사를 지연한다(44).

Thioredoxin reductase(TR)

포유동물의 thioredoxin reductase(TR)는 동형이량체이며 단량체의 분자량은 56 kda이다. TR은 세포질에서 NADPH를 전자공여체로 하여 thioredoxin을 환원하며 환원형 thioredoxin은 산화환원반응 즉, ribonucleotide reductase조절을 통한 DNA의 합성, 세포내의 환원상태의 균형을 유지하고, 전사인자의 활성을 조절하며, 항산화시스템의 재생(dehydroascorbate나 ascorbyl radical의 환원)에 관여한다(10,45). 배양된 세포에서 TR 단백질의 합성은 Se의 이용도에 의존하며, thioredoxin은 세포분화의 초기에 중요한 기능을 한다(32). 포유동물에는 TR의 여러 동위효소가 있으며 조직간 분포를 달리한다. 예를 들면 TR1은 세포질에 TR2는 미토콘드리아에 분포한다(32,43).

Thioredoxin은 때로 악성조직에서 과잉 발현되어 종양단백질과 같은 성질을 보인다. 또한 증가된 thioredoxin은 종양의 성장을 가져오는데 이는 자발적인 세포사나 약물에 의한 세포사의 감수성을 약화시키는 결과로 보인다(32,46).

Iodothyroxine deiodinase(5-DI)

활성부위에 하나의 Sec을 갖는 동형이량체로 thyroxine(T_4)의 5'- 혹은 5-iodine을 제거하여 tri-iodo-L-thyronine(T_3)을 형성함으로써 호르몬활성을 조절한다(10,32). 갑상선에 주로 분포하며 동위효소(Type 1 Deiodinase(DI1), Type 2(DI2), Type 3(DI3)이 알려졌다. DI1은 활성형 T_3 를 생성하기도 하나 T_3 , T_4 를 불활성화하기도 한다. DI2는 T_3 를 만들어 활성화시키나, DI4는 T_3 , T_4 를 불활성화한다(47). 척추동물에서 약간의 Se제한에 의해 티록신호르몬농도에 영향은 없으나 동시에 Se과 요오드의 결핍이 생기면 점액수종(myxedematous cretinism)의 원인이 된다(10).

기타 단백질

Selenoprotein P는 57 kda의 당단백질로 혈장에서 Se의 저장단백질로 또는 운반체로서 기능을 갖는다. 그러나 세포막에서도 발견되는 것으로 보아 항산화에 관여할 가능성도 있다(32,48,49). Selenoprotein W(SelW)은 특히 근육에서 높은 농도로 발견되며, 산화환원반응에 관여하는 것으로 보인다. 양이나 소에서 백색 근육종으로 알려진 골격근육에 칼슘 침착은 Se투여로 예방할 수 있는데, 사람에서는 잘 알려져 있지 않다. SelW는 뇌에서도 발견되며 Se결핍과 공급에 따라 단백질량이 응답하는 것으로 알려졌다(43,50). 15 kda selenoprotein은 최근에 발견된 단백질로 사람이나 쥐, 마우스에서 발견된다. 전립선이나 갑상선에서 높게 발현되며, 전

립선암의 진전과 관련된 듯하다(51,52).

셀레늄과 건강

심혈관계 질환

초기 역학연구는 Se결핍 지역에서 심장질환발생이 높다는 연관성을 밝혔으나, 메커니즘은 정확하게 알려지지 않았다(10). 그러나 자유라디칼에 의한 산화적인 스트레스가 심장질환발병 원인의 하나임을 생각할 때, Se의 지질과산화물 생성 억제효과와 이를 통한 세포막의 보호, 나아가 혈소판응집 억제 유도효과는 Se이 심혈관계질환발생에 예방적 효과를 갖고 있음을 추론케 한다(31,53). 특히 GPx4는 지방단백질의 인지방질과 지방단백질에 들어있는 콜레스테롤에스테르의 과산화지질을 감소시켜, 궁극적으로는 동맥내벽에 산화된 LDL축적을 억제할 것이다(42,54). 더불어 lipoxygenase나 cyclooxygenase에 의해 생성되는 과산화물 역시 GPx의 활성으로 제거된다. Se이 결핍된 내피세포에서 과산화지질은 혈관확장을 유도하는 prostacyclin의 생성을 저해하는 한편, thromboxane의 생성을 자극하여 결과적으로 혈소판응집과 혈관수축을 가져온다(53,55).

Salonen 등(56)은 역학연구를 통하여 혈청 Se농도가 45 µg/L이하인 사람이 그 이상의 사람에 비하여 2~3배 높은 심혈관질환 이환율과 사망률을 관찰하였다. 그러나 Virtamo 등(57)은 뇌졸중을 제외하고는 심혈관계 발병율과 Se과의 유의한 관계를 확인하지 못하였다. 한편 중년 이상의 덴마크인 남성을 대상으로 허혈성심장질환의 발생율은 79 µg/L이하의 혈청 Se농도를 보인 그룹에서 높은 결과를 보였다(58). 양적으로 Se에 의한 심혈관계 질환의 예방효과는 항산화능력을 발휘할 수 있는 다른 요소 예를 들면 비타민 E 또는 flavonoid 등의 존재로 강화될 수 있다. 또한 동맥경화가 염증상태임을 고려할 때, Se농도와 염증반응의 정도가 비례하였다는 점에 대해서도 주목하여야 할 것이다(31,53,59,60).

암질환

Se과 암 발생과의 상관성은 정상인이 암환자보다 적혈구, 혈장 또는 소변에서의 Se농도가 높다는 연구결과에서 볼 수 있다. 또한 사람을 대상으로 Se의 투여는 전립선암, 폐암, 장암, 위암의 발생을 의미 있는 수준으로 방지하였다(10, 52,61). Clark 등(62)은 토양 Se함량이 낮은 미국 남부지역에서 1,312명의 피부흑색종이 없는 주민에게 4년간 하루 200 µg의 Se을(Se강화 효모로서) 투여하여 폐암 48%, 전립선암 63%, 장암 58%정도 발생감소(전체적으로 약 50% 감소)를 확인하였다(Table 1). 혈중 Se농도와 암 발병과의 정의 상관성은 일본과 대만에서 암환자를 대상으로 한 연구에서도 밝혀졌다(63,64). 그러나 알려진 여러 식이성분의 항암효과를 고려할 때, Se 단독으로 발휘하는 것인지, 다른 항암성분과의 상호작용에 의한 것인지는 불분명하다(65,66).

Table 1. Selenium intake and cancer: Human trials

Events	Selenium	Placebo	Relative risk
Total cancer incidence	77	119	0.64
Total cancer mortality	29	57	0.50
Prostate cancer	13	35	0.37
Colorectal cancer	8	19	0.42
Lung cancer	17	31	0.54

1,312 subjects with a history of basal cell carcinomas of the skin had received 200 µg of selenium supplied in a 0.5 g high selenium baker's yeast tablet or placebo daily for four or more years (selenium group n=653; placebo group, n=659). The number of cases of cancer is indicated. Relative risk of cancer in the selenium supplemented group compared to placebo is shown. Data are taken from ref. 62.

Se의 항암효과는 그 분자형태와 복용량에 따라 변화할 가능성이 있다(Table 2). 예를 들면 발암물질로 유선종양을 일으킨 동물에서 SeMSe는 다른 Se성분(식물에 존재하는 형태인 Sem이나 무기질인 selenite)보다 높은 항종양효과를 보였다. 마늘이나 브로콜리에 존재하는 SeMSe는 흡수되어 methylselenol로 전환되고, 산화물로 작용하여 생성된 활성 산소종이 세포의 세포예정사를 유도한다(6,10-12,15,59,61).

SeMSe에 의한 세포사는 암세포에서 선택적으로 일어났다는 보고가 있으며, 조직에서 수복이 불가능한 정도의 DNA 손상을 입은 세포의 제거에 효과적일 수 있다. 또한 methylselenol은 초기 암화과정에서 발현되는 특정 유전자의 demethylation을 억제되는데, 이와 같은 특정 유전자의 발현은 조직에서 다른 유전자의 정상적인 발현을 방해하여 암을 진전시킨다(67-71).

한편 일부 암의 발생에는 Se섭취량, 셀레노단백질 유전자 변이 또는 관련된 유전자의 손실이 관련되는 것으로 보고되었다(23,52,72). Se의 항암효과에 대한 메커니즘으로 1) 셀레노단백질(GPx1, 15 kda 단백질)의 항산화, 2) 발암물질의 무독화를 통한 초기발암화의 저해, 3) 면역계의 활성화, 4) Se대사물에 의한 항종양효과, 암세포의 세포사의 유도과 신혈관형성의 저해, 5) DNA수복의 활성화와 DNA손상의 보호 등이 보고되고 있다(10,11,67-72).

출산능력

포유동물에서 관찰되는 조기유산과 Se결핍 또는 관련 유

Table 2. Anticarcinogenic effects of different selenium compounds for reduction of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA)-induced mammary tumors in rats

Compounds	Dose of selenium for 50% inhibition (ppm)
Se-methylselenocysteine	2
Selenobetaine	2
Selenobetaine methyl ester	2~3
Selenite	3
Selenomethionine	4~5
Selenocysteine	4~5

Data was modified from ref. 6. Selenobetaine and selenobetaine methyl ester are not present in plants.

전자의 결손과의 관련성으로부터, Se은 특히 가축에서 중요한 영양소의 하나가 되었다(43,65,73). Barrington 등(74)은 임신초기(임신 후 3개월 이내)에 또는 유산재발의 횟수가 높은 여성이 대조군에 비하여 낮은 혈중 Se농도를 보인다는 것을 밝혀내었다. 임신초기의 유산은 낮은 GPx활성으로 인하여 감소된 세포막 또는 DNA를 보호하는 항산화능력과 관련된 것으로 보인다. 그러나 또 다른 연구에서 유산이 재발된 여성군이 대조군보다 낮은 혈액 셀레늄농도를 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(75).

Se은 남성의 testosterone의 합성 또는 정상적인 정자의 형성초기에 요구된다. 수정율이 낮은 노르웨이 남성에서 정자의 수는 혈장 Se의 농도와 유의한 정의 상관관계를 보였다(76). 또한 Se결핍사료를 먹은 동물에서는 비정상적인 정자가 관찰되었다. GPx4는 성숙한 정자 중편부의 미토콘드리아 캡슐의 구조단백질을 이루고 있어, GPx4의 결함은 정자의 안정성과 운동성에 영향을 줄 것이다(77,78). Scott와 MacPherson(79)은 수정율이 낮은 남성에게 3개월간 매일 100 µg의 Se을 투여한 결과 정자운동이 향상되었음을 확인하였다.

면역기능

사람의 모발에 Se함량은 노화에 수반하여 감소한다(0.76 µg/g, 11~15세; 0.55 µg/g, 61~70세). 노화과정의 세포는 산화적 손상-산화적 스트레스에 의해 지방의 산화, 단백질의 카보닐화-이 축적되며, 자유라디칼의 생성은 증가한다. GPx와 같은 셀레노단백질은 산화적 스트레스를 낮추어 궁극적으로는 세포의 손상이나 노화과정을 늦출 것이다(28,31, 59,80). 면역계의 능력은 노화와 더불어 감소하게 되며, 결과적으로 신생물형성의 가능성을 증가시킨다. 노화와 더불어 T세포의 비(CD4/CD8), B세포의 비(CD5⁻/CD5⁺)가 감소함에 따라 항원의 응답은 감소할 것이다(81,82). 또한 노화와 더불어 관찰되는 말초 백혈구의 텔로메어 길이의 단축은 GPx활성과 역의 관계를 보인다(83).

기회감염이나 중양진전에 대한 저항능력의 감소는 영양 상태가 나쁜 사람에서 관찰되는데, 체내 Se이 충분하더라도 Se을 공급하면 활성화된 T-세포의 증식을 보인다(65,66). 사람에게 8주간 하루 200 µg의 sodium selenite를 투여하였을 때 활성화된 T-세포의 증식, 항원에 의한 림프구 응답의 활성화, 중앙세포를 표적으로 하는 림프구의 활성화 및 neutral killer(NK)세포의 항진을 관찰할 수 있었다. 이러한 면역력 향상에는 증가된 interleukin-2의 리셉터 발현이 개입하는 것으로 보인다(66,84,85). 면역능력의 강화는 HIV/AIDS와 같은 바이러스 감염이나 암과 같은 질병의 발병이나 진행에 영향을 주게 된다(34,35,86).

셀레늄과 영양

셀레늄의 섭취량

Se의 영양적 평가는 서구와 중국에서 선도적으로 이루어

져 이미 여러 나라에서 미량 영양소로 인정하고 있다. 미국인의 하루 Se섭취권장량은 남녀성인(19세 이상) 공히 55 µg으로, 영국에서는 하루권장량을 남성 75 µg, 여성 60 µg으로 정하고 있다. 미국에서는 암의 예방 목적으로 하루 90 µg이상 권장하는데, 이는 혈소판 GPx1의 활성유지를 목표로 한 것이다(혈중 농도 90 µg/L)(65,70,73). 영국인의 Se섭취는 지난 수년간 감소하였으며, 이는 Se함량이 낮은 곡물의 수입과 소비증가와도 관련된다(70).

한편 한국인의 Se섭취기준은 Table 3에서 보는 바와 같이 연령 및 성별에 따라 달라진다(87). 일본인의 Se권장량(제6차, 2000)은 연령과 성별에 따라 정하였으며, 하루 성인의 경우 남성 45~60 µg, 여성 40~45 µg으로 하고 상한섭취량은 250 µg이다(88).

한국인, 식품, 토양의 셀레늄함량

1983년 조사된 전국 45지역의 토양의 Se함량은 0.03~0.24 mg/kg 수준으로 내륙보다 해안지역이 낮았다. 지역별로는 강원영서지역과 남부, 충북, 전북 일부지역이 높았으며

Table 3. Dietary reference intake of selenium (µg/day) for Koreans (89)

	Age groups	EAR	RI	AI	UL
Infant	0~5 mon			8.5	45
	6~11 mon			11	60
Children	1~2 yr	16	20		85
	3~5 yr	18	25		100
Males	6~8	24	30		150
	9~11	32	40		200
	12~14	41	50		250
	15~19	47	60		250
	20~29	42	50		300
	30~49	42	50		400
	50~64	42	50		400
	65~74	42	50		400
Females	>75	42	50		400
	6~8	24	30		150
	9~11	32	40		200
	12~14	41	50		250
	15~19	47	60		300
	20~29	42	50		400
	30~49	42	50		400
	50~64	42	50		400
65~74	42	50		400	
Pregnancy		+3	+4		400
Lactation		+9	+11		400

EAR (estimated average requirement) represents the daily intake value to meet the requirement in half of the healthy population. RI (recommended intake) is the daily intake value to set two standard deviations above the EAR. It is sufficient to meet the nutrient requirements of nearly all (97%) healthy individuals in each age and gender group. AI (adequate intake) is set when there is insufficient scientific data available to establish a RDA. UL (upper intake level) is the maximum daily intake unlikely to result in adverse health effects.

(0.15~0.24 ppm), 경남, 전남의 평야지대와 충남 아산지역, 경북 안동지역은 낮은 함량(0.03~0.06 ppm)을 보였다. 남한에 비하여 북한지역은 Se농도가 낮은 지역으로 알려져 왔다. 곡물의 Se함량은 토양중 Se함량을 반영한다(65,89). 한국인의 혈청 Se농도는 1983년 평균 16 µg/dL로, 강원북부지역(춘천, 인제, 속초지역)은 25~31 µg/dL으로 전국 평균을 상회하였다(89). Yang(90)은 2002~2003년 한국여성 133명에 대한 분석을 통하여 Se농도는 혈장 9.05±1.69 µg/100 g, 전혈 12.4±2.52 µg/100 g으로 보고하였다. Ko 등(91)은 2000년 서울주민의 혈장 Se함량을 남성 12.9 µg/dL, 여성 10.8 µg/dL로 보고한 바 있다. Yang(90)은 한국여성의 전혈 Se농도와 적혈구의 GPx1 효소의 활성사이에 정의 상관관계가 있음을 보고하였다. 혈액중 적절한 GPx 활성유지를 위해 Se농도는 8.0 µg/dL이상 필요한 것으로 알려졌다(92). 1997년 영국인의 혈장 Se농도는 6.8 µg/dL이었으며, 1997년 일본인의 혈장 Se농도는 평균 11.7 µg/dL이었다(64,93). 이러한 결과를 종합하여 볼 때 한국여성의 평균 Se섭취량은 적절한 수준에 근접한 것으로 보인다.

Table 4는 국내에서 생산되는 일부 식량원의 Se함량을 보여주고 있다. 그러나 분석된 식품종류가 매우 제한적이고,

Table 4. Selenium contents in major Korean foods (mg/kg, wet basis)

Category	Foods	Average	References
Cereals	Rice	0.03	89
	Glutinous rice	0.6	94
	Unpolished rice	0.038	95
	Wheat flour	0.077	94
	Barley	0.03	89
	soybean	0.04	89
Vegetables	Chinese cabbage	0.03	89
	Radish	0.02	89
	Garlic	0.02	89
Fruits		<0.05	94
Meat	Beef	0.092	94
	Pork	0.113	94
	Chicken	0.269	94
	Ham	0.159	94
	Egg	0.258	94
Milk	Human milk	0.011	87
	Cow milk	0.024	94
Sea foods	Tuna	0.50	89
	Dried anchovy	0.880	94
	Yellow corvina	0.42	89
	Saury pike	0.212	94
	Mackerel	0.409	94
	Hairtail	0.195	94
	Cutlassfish	0.437	94
	Oyster	0.761	94
	Shrimp	0.312	94
	Tangle	0.047	94
Processed foods	Instant noodle	0.094	94
	Fish spam	0.19	94
	Bean curd	0.044	94

측정원리를 달리하는 분석방법 등을 고려할 때보다 체계적이고 정확성을 갖는 방법으로서의 평가가 필요하다. 동일한 식물체라도 Se함량은 지질, 토양의 Se함량, pH, 미생물의 활동 또는 수확 후 도정정도 등에 따라 또는 동물의 경우 섭취한 사료에 따라 변화한다(89,94-96).

1983년 한국인의 Se섭취량은 하루 43.3 µg으로 보고되었으며, 2003년 한국여성(성인)의 Se섭취량은 서울시 강북(45.7 µg/day) > 강원 양양(43.8 µg/day) > 인천(41.9 µg/day) > 경기 여주(36.3 µg/day) 순으로 평균 42.0±16.9 µg/day이었다(89,90). 영국인의 Se섭취량은 34~39 µg/day 수준으로 보고되어 한국여성의 섭취량과 비슷한 수준을 보였다(65). 한국인의 식생활은 지난 30년간 크게 변화하여 Se함량이 높은 동물성식품의 소비가 증가하여 왔으나, 의외로 Se섭취량은 크게 증가하지 않은 것으로 나타났다. Se의 분석방법이나 실시한 시료의 차이에 기인할 수 있을 것으로 보이며, 식사량이 많은 남성의 Se섭취량은 측정된 여성의 섭취량보다 높을 것이다(87,90).

최근 우리나라에서도 여러 형태의 Se강화식품이 개발되었으나, 함량이나 형태 등에 대한 특별한 규정은 제시되어 있지 않은 실정이다. 무분별한 Se과용에서 오는 Se의 독성효과를 고려할 때, 무분별하게 개발 판매되는 농산물, 육류 또는 Se강화식품에 대한 관리체계의 확립은 매우 시급하다(97-100). 한 역학조사에서는 하루 700~850 µg을 상한섭취량으로 제시하고 있으나, 일반적으로 상한섭취량은 하루 400 µg으로 정하고 있다(87). Se의 중독으로 소화장애, 탈모, 마늘냄새의 구취, 피로 등의 증상이 관찰된다(4,12,101).

결 론

셀레늄은 셀레노단백질을 구성하는 selenocysteine(Sec)의 구성원소이다. 셀레노단백질에 Sec은 번역시 UGA 코돈에 의해 지정되며, 이를 위하여 mRNA에 SECIS 등의 조절장치와 SBP2 등의 조절단백질이 요구된다. 식물체에 셀레늄은 주로 selenomethionine으로 단백질(Sem-P)에 존재하나, 동물에는 Sec으로 소위 셀레노단백질로 존재한다(Fig. 1). 현재까지 포유동물에서 약 25종의 셀레노단백질의 구조적, 생물학적 특성이 알려졌다. 일부 셀레노단백질의 항산화적 기능은 free radical에 의한 세포손상을 방지하여 암이나 심장질환 등의 만성질환 예방, 감상선기능이나 면역활성 기능에 관여한다. 우리나라 성인여성의 셀레늄섭취량은 하루 42.0±16.9 µg/day로 보고되었으나, 국내에서 셀레늄의 영양적 중요성과 필요성에 관한 연구는 아직 자료수집 수준에 있다. 앞으로 한국인의 셀레늄 영양상태 및 셀레늄대사와 관련한 단백질유전자의 변이, 개인에 따른 적절한 셀레늄의 섭취와 체내에서의 셀레늄의 기능을 확인할 수 있는 생물학적 지표 개발 등의 연구가 기대된다(23,102,103). 셀레늄은 또한 분자 영양적 측면에서 한국인의 유전적 특성과 특정

영양소의 기능을 연구하는 좋은 모델이 될 것이다(23).

감사의 글

2004년도 강원대학교 학술연구조성비(연구과제명: 분자 영양학의 기술)로 연구하였습니다.

문헌

1. 승정자. 1984. 극미량 원소의 영양. 민음사, 서울. p 229-247.
2. Wendel A. 1989. *Selenium in Biology and Medicine*. Springer-Verlag, Berlin. p 3-325.
3. Schwarz K, Foltz CM. 1957. Se as an integral part of factor against dietary liver degeneration. *J Amer Chem Soc* 79: 3292-3296.
4. Combs GF Jr. 2001. Selenium in global food systems. *Brit J Nutr* 85: 517-547.
5. Coppinger RJ, Diamond AM. 2001. Selenium deficiency and human disease. In *Selenium: Its Molecular Biology and Role in Human Health*. Hatfield DL, ed. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht. p 219-233.
6. Whanger PD. 2002. Selenocompounds in plants and animals and their biological significance. *J Amer Coll Nutr* 21: 223-232.
7. Finley JW. 2005. Selenium accumulation in plant foods. *Nutr Rev* 63: 196-202.
8. Suzuki K. 2005. Metabolomics of selenium: Se metabolites based on speciation studies. *J Health Sci* 51: 107-114.
9. Hatfield DL, Gladyshev VN. 2002. How selenium has altered our understanding of the genetic code. *Mol Cell Biol* 22: 3565-3576.
10. Birringer M, Pilawa S, Flohe L. 2002. Trends in selenium biochemistry. *Nat Prod Rep* 19: 693-718.
11. Patrick L. 2004. Selenium biochemistry and cancer: A review of the literature. *Altern Med Rev* 9: 239-258.
12. Schrauzer GN. 2000. Selenomethionine: A review of its nutritional significance, metabolism and toxicity. *J Nutr* 130: 1653-1656.
13. Guo X, Wu L. 1997. Distribution of free seleno-amino acids in plant tissue *Melictus indica* L. grown in selenium-laden soils. *Ecotoxicol Environ Safety* 39: 207-214.
14. Beilstein MA, Whanger PD, Yang GO. 1981. Chemical forms of selenium in corn and rice grown in a high selenium area of China. *Biomed Environ Sci* 4: 392-398.
15. El-Bayoumy K, Sinha R. 2004. Mechanisms of mammary cancer chemoprevention by organoselenium compounds. *Mutat Res* 551: 181-197.
16. Abdulah R, Miyazaki K, Nakazawa M, Koyama H. 2005. Chemical forms of selenium for cancer prevention. *J Trace Elem Med Biol* 19: 141-150.
17. Olson OE, Palmer IS. 1976. Selenoamino acids in tissues of rats administered in organic selenium. *Metabolism* 25: 299-306.
18. Vendeland SC, Deagen JT, Butler JA, Whanger PD. 1994. Uptake of selenite, selenomethionine and selenate by brush border membrane vesicles isolated from rat small intestine. *Biometals* 7: 305-312.
19. Ip C, Lisk DJ. 1994. Characterization of tissue selenium profiles and anticarcinogenic responses in rats fed natural sources of selenium-rich products. *Carcinogenesis* 15: 573-576.
20. Waschulewski IH, Sunde RA. 1988. Effect of dietary methionine on utilization of tissue selenium from dietary selenomethionine for glutathione peroxidase in the rat. *J Nutr* 118: 367-374.
21. Ip C. 1998. Lessons from basic research in selenium and cancer prevention. *J Nutr* 128: 1845-1854.
22. Burk RF, Hill KE. 1993. Regulation of selenoproteins. *Annu Rev Nutr* 13: 65-81.
23. Hesketh JE, Villette S. 2002. Intracellular trafficking of micronutrients: from gene regulation to nutrient requirements. *Proc Nutr Soc* 61: 405-414.
24. Driscoll DM, Copeland PR. 2003. Mechanism and regulation of selenoprotein synthesis. *Annu Rev Nutr* 23: 17-40.
25. Glass RS, Singh WP, Yung W, Veres Z, Scholz TD, Stadtman TC. 1993. Monoselenophosphate: synthesis, characterization, and identity with the prokaryotic biological selenium donor, compound SePX. *Biochemistry* 32: 12555-12559.
26. Nasim MT, Jaenecke S, Beldus A, Kollmus H, Flohe L, Mccarthy JEG. 2000. Eukaryotic selenocysteine incorporation follows a nonprocessive mechanism that competes with translational termination. *J Biol Chem* 275: 14846-14852.
27. Brigelius-Flohe R. 1999. Review: tissue specific functions of individual glutathione peroxidases. *Free Rad Biol Med* 27: 951-965.
28. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, Lobanov AV, Zehab O, Guigo R, Gladyshev VN. 2003. Characterization of mammalian selenoproteins. *Science* 300: 1439-1443.
29. Stadtman TC. 1996. Selenocysteine. *Ann Rev Biochem* 65: 83-100.
30. Ursini F, Maiorino M, Roveri A. 1997. Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx): more than an antioxidant enzyme? *Biomed Environ Sci* 10: 327-32.
31. Kuhn H, Borchert A. 2002. Regulation of enzymatic lipid peroxidation: the interplay of peroxidizing and peroxide reducing enzymes. *Free Radic Biol Med* 33: 154-172.
32. Behne D, Kyriakopoulos A. 2001. Mammalian selenium-containing proteins. *Annu Rev Nutr* 21: 453-473.
33. Sunde RA, Thompson RM, Palm MD, Weiss SL, Thompson KM, Evenson JK. 1997. Selenium regulation of selenium-dependent glutathione peroxidases in animals and transfected CHO cells. *Biomed Environ Sci* 10: 346-355.
34. Beck MA, Esworthy RS, Ho YS, Chu FF. 1998. Glutathione peroxidase protects mice from viral-induced myocarditis. *FASEB J* 12: 1143-1149.
35. Beck MA, Levander OA, Handy J. 2003. Selenium deficiency and viral infection. *J Nutr* 133(suppl 11): 1463S-1467S.
36. Chu FF, Doroshow JH, Esworthy RS. 1993. Expression, characterization, and tissue distribution of a new cellular selenium-dependent glutathione peroxidase, GSHPx-GI. *J Biol Chem* 268: 2571-2576.
37. Esworthy RS, Swiderek KM, Ho YS, Chu FF. 1998. Selenium-dependent glutathione peroxidase activity in the mucosal epithelium of rodent intestine. *Biochim Biophys Acta* 1381: 213-226.
38. Chu FF, Esworthy RS, Ho YS, Swiderek KM, Elliot RW. 1997. Expression and chromosomal mapping of mouse Gpx2 gene encoding the gastrointestinal form of glutathione peroxidase, GPX-GI. *Biomed Environ Sci* 10: 156-162.
39. Takahashi K, Avissar N, Whitin J, Cohen H. 1987. Purification and characterization of human plasma glutathione peroxidase: a selenoglycoprotein distinct from the known cellular enzyme. *Arch Biochem Biophys* 256: 677-686.
40. Bjornstedt M, Xue J, Huang W, Akesson B, Holmgren A.

1994. The thioredoxin and glutaredoxin systems are efficient electron donors to human plasma glutathione peroxidase. *J Biol Chem* 269: 29382-29384.
41. Chu FF, Esworthy RS, Doroshov JH, Doan K, Liu XF. 1992. Expression of plasma glutathione peroxidase in human liver in addition to kidney, heart, lung and breast in humans and rodents. *Blood* 79: 3233-3238.
42. Roveri A, Maiorino M, Ursini F. 1994. Enzymatic and immunological measurements of soluble and membrane bound PHGPx. *Methods Enzymol* 233: 202-212.
43. Gladyshev VN, Hatfield DL. 1999. Selenocysteine-containing proteins in mammals. *J Biomed Sci* 6: 151-160.
44. Nomura K, Imai H, Koumura T, Arai M, Nakagawa Y. 1999. Mitochondrial phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase suppresses apoptosis mediated by a mitochondrial death pathway. *J Biol Chem* 274: 29294-29302.
45. Tamura T, Stadtman TC. 1996. A new selenoprotein from human lung adenocarcinoma cells: purification, properties and thioredoxin activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 1006-1011.
46. Evan G, Littlewood T. 1998. A matter of life and cell death. *Science* 281: 1317-1320.
47. Larsen PR. 1997. Update on the human iodothyronine selenodeiodinases, the enzymes regulating the activation and inactivation of thyroid hormone. *Biochem Soc Trans* 25: 588-592.
48. Burk RF, Hill KE, Awad JA, Morrow JD, Kato T, Cockell KA, Lyons PR. 1995. Pathogenesis of diquat-induced liver necrosis in selenium-deficient rats: Assessment of the roles of lipid peroxidation and selenoprotein P. *Hepatology* 21: 561-569.
49. Hill KE, Burk RF. 1997. Selenoprotein P: recent studies in rats and in humans. *Biomed Environ Sci* 10: 198-208.
50. Whanger PD. 2000. Selenoprotein W: a review. *Cell Mol Life Sci* 57: 1846-1852.
51. Korotkov KV, Kumaraswamy E, Zhou Y, Hatfield DL, Gladyshev VN. 2001. Association between the 15-kDa selenoprotein and UDP-glucose:glycoprotein glucosyltransferase in the endoplasmic reticulum of mammalian cells. *J Biol Chem* 276: 15330-15336.
52. Diwadkar-Navsariwala V, Diamond AM. 2004. The link between selenium and chemoprevention: a case for selenoproteins. *J Nutr* 134: 2899-2902.
53. Neve J. 1996. Selenium as a risk factor for cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Risk* 3: 42-47.
54. Sattler W, Maiorino M, Stocker R. 1994. Reduction of HDL- and LDL-associated cholesteryl ester and phospholipid hydroperoxides by phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase and Ebselen (PZ 51). *Arch Biochem Biophys* 309: 214-221.
55. Spallholz JE, Boylan LM, Larsen HS. 1990. Advances in understanding selenium's role in the immune system. *Ann N Y Acad Sci* 587: 123-139.
56. Salonen JT, Alfthan G, Huttunen JK, Pikkarainen J, Puska P. 1982. Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study. *Lancet* 320: 175-179.
57. Virtamo J, Valkeila E, Alfthan G, Punsar S, Huttunen JK, Karvonen MJ. 1985. Serum selenium and the risk of coronary heart disease and stroke. *Am J Epidemiol* 122: 276-282.
58. Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. 1992. Serum selenium concentration and risk of ischaemic heart disease in a prospective cohort study of 3000 males. *Atherosclerosis* 96: 33-42.
59. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. 2003. The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. *Biomed Pharmacol* 57: 134-144.
60. Kardinaal AF, Kok FJ, Kohlmeier L, Martin-Moreno JM, Ringstad J, Gomez-Aracena J, Mazaev VP, Thamm M, Martin BC, Aro A, Kark JD, Delgado-Rodriguez M, Riemersma RA, van't Veer P, Huttunen JK. 1997. Association between toenail selenium and risk of acute myocardial infarction in European men. The EURAMIC Study. European Antioxidant Myocardial Infarction and Breast Cancer. *Am J Epidemiol* 145: 373-379.
61. Combs GF Jr, Gray WP. 1998. Chemopreventive agents: selenium. *Pharmacol Ther* 79: 179-192.
62. Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, Davis LS, Glover RA, Graham GF, Gross EG, Krongrad A, Leshner JL Jr, Park HK, Sanders BB Jr, Smith CL, Taylor JR. 1996. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* 276: 1957-1963.
63. Ujiie S, Itoh Y, Kikuchi H. 1998. Serum selenium contents and the risk of cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 25: 1891-1897.
64. Yu SY, Zhu YJ, Li WG. 1997. Protective role of selenium against hepatitis B virus and primary liver cancer in Qidong. *Biol Trace Elem Res* 56: 117-124.
65. Rayman MP. 2000. The importance of selenium to human health. *Lancet* 356: 233-241.
66. Ryan-Harshman M, Aldoori W. 2005. The relevance of selenium to immunity, cancer, and infectious/inflammatory diseases. *Can J Diet Pract Res* 66: 98-102.
67. Ip C, Lisk DJ, Ganther H, Thompson HJ. 1997. Triphenylselenonium and diphenylselenide in cancer chemoprevention: comparative studies of anticarcinogenic efficacy, tissue selenium levels and excretion profile. *Anticancer Res* 17(5A): 3195-3199.
68. Jiang W, Zhu Z, Ganther HE, Ip C, Thompson HJ. 2001. Molecular mechanisms associated with Se-allylselenocysteine regulation of cell proliferation and apoptosis. *Cancer Lett* 162: 167-173.
69. Jung U, Zheng X, Yoon SO, Chung AS. 2001. Se-methylselenocysteine induces apoptosis mediated by reactive oxygen species in HL-60 cells. *Free Radic Biol Med* 31: 479-489.
70. Whanger PD. 2004. Selenium and its relationship to cancer: an update dagger. *Br J Nutr* 91: 11-28.
71. Ohshima H, Tazawa H, Sylla BS, Sawa T. 2005. Prevention of human cancer by modulation of chronic inflammatory processes. *Mutat Res* 591: 110-122.
72. Schomburg L, Schweizer U, Kohrle J. 2004. Selenium and selenoproteins in mammals: extraordinary, essential, enigmatic. *Cell Mol Life Sci* 61: 1988-1995.
73. Rayman MP. 2002. The argument for increasing selenium intake. *Proc Nutr Soc* 61: 203-215.
74. Barrington JW, Lindsay P, James D, Smith S, Roberts A. 1996. Selenium deficiency and miscarriage: a possible link? *Br J Obstet Gynaecol* 103: 130-132.
75. Nicoll AE, Norman J, Macpherson A, Acharya U. 1999. Association of reduced selenium status in the aetiology of recurrent miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 106: 1188-1191.
76. Pfeifer H, Conrad M, Roethlein D, Kyriakopoulos A, Brielmeier M, Bornkamm GW, Behne D. 2001. Identification of a specific sperm nuclei selenoenzyme necessary for protamine thiol cross-linking during sperm maturation. *FASEB J* 15: 1236-1238.
77. Oldereid NB, Thomassen Y, Purvis K. 1998. Selenium in

- human male reproductive organs. *Hum Reprod* 13: 2172-2176.
78. Ursini F, Heim S, Kiess M, Maiorino M, Roveri A, Wissing J, Flohe L. 1999. Dual function of the selenoprotein PHGPx during sperm maturation. *Science* 285: 1393-1396.
 79. Scott R, MacPherson A. 1998. Selenium supplementation in subfertile human males. *Br J Urol* 82: 76-80.
 80. Finkel T, Holbrook NJ. 2000. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 408: 239-247.
 81. Lesourd BM, Mazari L, Ferry M. 1998. The role of nutrition in immunity in the aged. *Nutr Rev* 56: S113-125.
 82. Mazari L, Lesourd BM. 1998. Nutritional influences on immune response in healthy aged persons. *Mech Ageing Dev* 104: 25-40.
 83. Serra V, Grune T, Sitte N, Saretzki G, von Zglinicki T. 2000. Telomere length as a marker of oxidative stress in primary human fibroblast cultures. *Ann N Y Acad Sci* 908: 327-330.
 84. Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Wishe HI, Cohen MW, Stotzky G. 1996. Supplementation with selenium augments the functions of natural killer and lymphokine-activated killer cells. *Biol Trace Elem Res* 52: 227-239.
 85. Roy M, Kiremidjian-Schumacher L, Wishe HI, Cohen MW, Stotzky G. 1994. Supplementation with selenium and human immune cell functions. I. Effect on lymphocyte proliferation and interleukin 2 receptor expression. *Biol Trace Elem Res* 41: 103-114.
 86. Sappey C, Legrand-Poels S, Best-Belpomme M, Favier A, Rentier B, Piette J. 1994. Stimulation of glutathione peroxidase activity decreases HIV type 1 activation after oxidative stress. *AIDS Res Hum Retroviruses* 10: 1451-1461.
 87. 한국영양학회. 2005. 한국인영양섭취기준. 한국영양학회, 서울. p 3-409.
 88. JDA. 2005. http://www.dietitian.or.jp/english/jp_health_nutrition/index.html.
 89. Oh SH, Cho MY. 1983. Distribution of selenium contents in human blood and foods produced in Korea. *Korean J Nutr* 16: 185-192.
 90. Yang HR. 2003. Study on the dietary selenium intake and selenium status of Korean women. *PhD Dissertation*. Dankook University, Seoul. p 48-74.
 91. Ko YS, Park JW, Lee SH, Lee YC, Hong YJ. 2003. Serum concentration of antioxidant minerals in cataract patients. *J Kor Ophthalmol Soc* 44: 2358-2363.
 92. Burk RF. 2002. Selenium, an antioxidant nutrient. *Nutr Clin Care* 5: 75-79.
 93. Matsuda A, Kimura M, Itokawa Y. 1997. Selenium level and glutathione peroxidase activity in plasma, erythrocytes and platelets of healthy Japanese volunteers. *J Nutr Sci Vitaminol* 43: 497-504.
 94. Cho SY, Hong WJ, Lee JY, Kang SH, Chung YS. 2002. A study on mineral distribution in Korean foodstuffs by neutron activation analysis. *Korean J Food Sci Technol* 34: 390-395.
 95. Lee HH, Rhee HI, Lee SY, Kim CH, Choi YS. 1997. Contents of phytic acid and minerals of rice cultivars from Korea. *J Food Sci Nutr* 2: 301-303.
 96. Tamari Y, Kim ES. 1999. Longitudinal study of the dietary selenium intake of exclusively breast-fed infants during early lactation in Korea and Japan. *J Trace Elem Med Biol* 13: 129-133.
 97. 노형준. 2003. 건강원소 “셀레늄” http://www.forx.org/pattrendreport/UploadFiles/RohHJ_%EC%85%80%EB%A0%88%EB%8A%84.pdf.
 98. Lee MH. 2003. Selenium in human nutrition and health. *J Korean Assoc Cancer Prevention* 8: 36-44.
 99. Schrauzer GN. 2001. Nutritional selenium supplements: product types, quality, and safety. *J Amer Coll Nutr* 20: 1-4.
 100. Kim YY. 2000. Differences in biological activity and metabolism of selenium due to its chemical form. *J Anim Sci Technol* 42: 835-848.
 101. Yang G, Yin S, Zhou R, Gu L, Yan B, Liu Y. 1989. Studies of safe maximal daily Se-intake in a seleniferous area in China. Part II: Relation between Se-intake and the manifestation of clinical signs and certain biochemical alterations in blood and urine. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 3: 123-130.
 102. Hesketh JE, Vasconcelos H, Bermanno G. 1997. Regulatory signals in messenger RNA: determinants of nutrient-gene interaction and metabolic compartmentation. *Brit J Nutr* 80: 307-321.
 103. Fischer A, Pallauf J. 2005. Dietary selenium and gene expression. In *Nutri-genomics*. Rimbach G, Fuchs J, Packer L, eds. Taylor & Francis Group. p 441-455.

(2006년 2월 16일 접수; 2006년 4월 25일 채택)