

## 셀레늄(Selenium)의 항산화와 항암작용

한국과학기술원 생명과학과

정 안 식 · 박 종 민 · 김 애 영

### Antioxidant and Chemopreventive Effects of Selenium

An-Sik Chung, Jong-Min Park and Aeyung Kim

*Department of Biological Sciences, Korea Advanced Institute of Science and  
Technology, Daejeon 305-701, Korea*

Selenium (Se), an essential trace element for animals, has been proven to maintain good health and shown to prevent several diseases. White muscle disease and muscular dystrophy have been identified by Se deficient syndrome since 1950. These phenomena can be explained by antioxidant characters of Se as glutathione peroxidase, thioredoxin reductase, phospholipid hydroperoxidase and other selenoproteins such as selenoprotein W and P. As a constituent of selenoproteins, Se has structural and enzymic roles, in the latter context being best-known as an antioxidant and catalyst for the production of active thyroid hormone. Selenium is needed for the proper functioning of the immune system, and appears to be a key nutrient in counteracting the development of virulence and inhibiting Human Immunodeficiency Virus (HIV) progression to Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). It is also required for sperm motility and may reduce the risk of miscarriage. Deficiency has been linked to adverse mood states. Findings have been equivocal in linking Se to cardiovascular disease risk although other conditions involving oxidative stress and inflammation have shown benefits of a higher Se status. An elevated Se intake may be associated with reduced cancer incidence, such as prostate, colon, lung and pancreatic cancers in human. It has been known that the inhibition of cancer cell proliferation induce cell cycle arrest and apoptosis. We demonstrated that treatment with selenomethylselenocysteine induced apoptosis in HL-60 cells via increased reactive oxygen species. Treatment with lower selenite in HT1080 cells suppressed tumor invasion by abolishing the activation of matrix metalloproteinase-2 and -9 and urokinase type plasminogen activation, and reduced expression their mRNA, which were related to reduce activation of transcriptional factor such as activator protein-1 (AP-1) and nuclear factor kB (NF-kB). Large clinical trials have been performed to confirm or refute

Se on chemoprevention in USA and Europe. In the context of these health effects, low or diminishing Se status in some parts of the world, notably in some European countries, is seriously considered to supplement it in diet or in soil.

**Key Words:** Selenium (Se), Antioxidant, Chemoprevention

## 서 론

셀레늄은 원자번호 34인 산소 및 유황 족에 속하며 사람에게나 동물에게 없어서는 안 될 필수 미량원소이다. 2차 대전 이전까지는 셀레늄은 탁월한 효능을 가졌지만 독성도 강해 단지 독성물질로만 인식되다 1957년 슈바르쯔 박사가 ‘쥐를 대상으로 한 간경화방지를 위한 실험’에서 셀레늄이 사람과 동물의 성장과 번식에 필수 영양소란 사실을 밝혀내면서 셀레늄의 인식에 획기적인 전환점을 가져왔다.<sup>1)</sup> 그 다음, 1973년 미국 위스컨신대학 홉스트라(Hoekstra) 교수 실험실과 독일 플로헤(Flohé) 박사팀의 연구에서 셀레늄이 항산화 작용을 한다는 사실을 밝혀냄으로써 셀레늄은 두 번째의 전기를 맞게 된다.<sup>2,3)</sup> 근래엔 셀레늄을 사람에게 투여함으로 암 사망률이 50% 정도 감소하고 모든 암 질병을 막론하고 37%의 예방효과가 있다는 것, 특히 전립선암, 대장암, 폐암 등의 예방효과가 크다는 사실을 미국 아리조나 대학의 클라크 팀이 밝혀낸 것이 또 하나의 큰 계기가 되어 최근 들어 셀레늄은 학계나 일반인을 막론하고 범세계적인 관심의 대상이 되고 있다.<sup>4)</sup>

셀레늄은 사람과 동물에 있어 필수적인 미량원소이다. 우리 몸 안에 섭취된 적정량의 셀레늄은 우리의 건강을 지켜줄 뿐만 아니라 여러 질병들을 예방하는 작용을 한다. 반대로 우리 몸 안의 셀레늄이 부족하면 여러 질병들이 생기는 원인이 되기도 한다.

## 본 론

먼저, 셀레늄의 질병에 대한 예방역할로 셀레늄

의 항산화 작용을 들 수 있다. 셀레늄은 다른 비타민 종류처럼 그 자체만으로는 항산화 작용을 할 수 없고 selenoprotein을 통해서 항산화 작용을 하거나 비타민 E와 함께 투여하였을 때 상호 보완, 상승작용을 하는 것으로 알려져 있다.

셀레늄은 셀레노시스테인(selenocysteine)의 형태로 항산화 작용을 하는데, 예로서 thioredoxin은 세포의 산화와 환원 작용에 중요할 뿐 아니라 thioredoxin reductase는 DNA 합성과정에서 nucleotides를 환원시켜 DNA를 합성하고 조절하는 또 다른 중요한 작용을 한다는 사실이다. 특히 selenoprotein 중의 P와 W의 경우를 예로보면, P는 혈장과 endothelial cell (혈관 내피세포) 내의 동맥경화 예방 및 항산화 작용을 나타내며, W는 glutathione peroxidase (GPX)를 도와 근육에 대한 항산화 작용을 하는 것으로 알려지고 있다. 우리 몸 안에서 발생하는 활성산소 중(과산화 수소, superoxide anion, hydroxy radicals)은 대사과정, 특히 미토콘드리아 전자전달, 항균작용, 항 바이러스, 염증 등에 의해 생성되는 것으로 노화, 암, 관절염, 당뇨, 치매, 세포 사멸 등의 원인을 제공하므로, 이러한 활성산소의 방어기전인 다양한 항산화 효소중의 하나인 GPX의 역할은 매우 중요하다고 할 수 있다. 1973년 미국 위스컨신 대학 홉스트라 교수팀과 독일 플로헤 박사팀은 GPX란 효소가 셀레늄을 함유하고 있고, 셀레늄이 부족한 상태에서는 GPX의 생산과 활성도가 떨어지므로 셀레늄의 섭취정도가 이 효소의 활성과 비례한다는 사실을 밝혀냈다. GPX는 과산화수소, 인지질 과산화수소 등을 무해한 물과 알코올로 환원시켜 활성산소로 인한 세포공격을 막아줄 뿐만 아니라 세포막 보존, 프로스타사이클린(Prostacyclin)의 생산을 유지시키고, 암, 동맥경화의 원인이 되는 지

질, 또는 지질 단백질, DNA와 같은 생체 고분자 물질의 산화, 손상을 막는 역할을 한다. 셀레늄은 이밖에도 비타민 E와의 상호보완, 상승작용을 통해 항산화 작용을 하며 활성산소로 인한 질병을 방지하는 역할도 하고 있다. 예를 들어 불임과 세포성장과 관련해, 비타민 E는 세포막에서, GPX는 세포질 등 수용액에서 항산화 작용을 하며 상호보완 작용을 한다는 사실은 이미 잘 알려진 사실이다.<sup>5)</sup>

다음으로 셀레늄의 암예방 작용과 면역기능 증강작용을 들 수 있다. 셀레늄의 암예방 작용과 면역기능 증강작용은 앞서 말한 항산화 작용의 경우와는 사뭇 다르다. 즉 지금까지의 여러 연구결과를 살펴보면 암예방 작용을 할 경우, 셀레늄은 암 세포에 직접 침투하여 암세포를 죽이는 작용을 하며, 면역기능 증강에도 직접적인 작용을 하는 것으로 알려져 있다.

암의 발생과 성장을 억제하는 역학적 연구와 전임상(preclinical) 연구 등에서는 영양학적 기준보

다 높은 양의 셀레늄이 효과가 있다는 것이 증명되고 있다. 근래에 미국에서 Clark 등의 연구결과는 획기적인 가능성을 보여준다, 이 실험은 셀레늄의 섭취가 암발생을 줄일 수 있다는 가설을 테스트하기 위해 계획된 최초의 double-blind, placebo-controlled 된 실험으로 매일 200µg의 셀레늄을 먹은 사람들은 암 사망률이 50% 이상 더 낮아지고, 암 발생률은 37% 더 낮아졌으며, 전립선암의 발생률은 63%, 대장암의 발생률은 58%, 폐암의 발생률은 46% 더 낮아졌다. 즉, 200µg의 셀레늄을 4년 반 동안 섭취한 결과, 암과 관련된 사망률 및 발생률이 40%가 감소하였다.<sup>4)</sup> 또한 전립선암의 발생과 셀레늄의 섭취에 대한 관계를 밝히는 실험이 Harvard-Based Health Professionals' Cohort Study로부터 34,000명의 남성을 대상으로 행해졌는데, 셀레늄의 섭취가 더 낮은 사람은 전립선암의 발생률이 3배 이상 높은 것으로 나타났다.<sup>6)</sup> 간세포암(HCC, hepatocellular carcinoma)를 대상으로 행해진 또 다른 일련의 실험에 의하면, 중국의 한

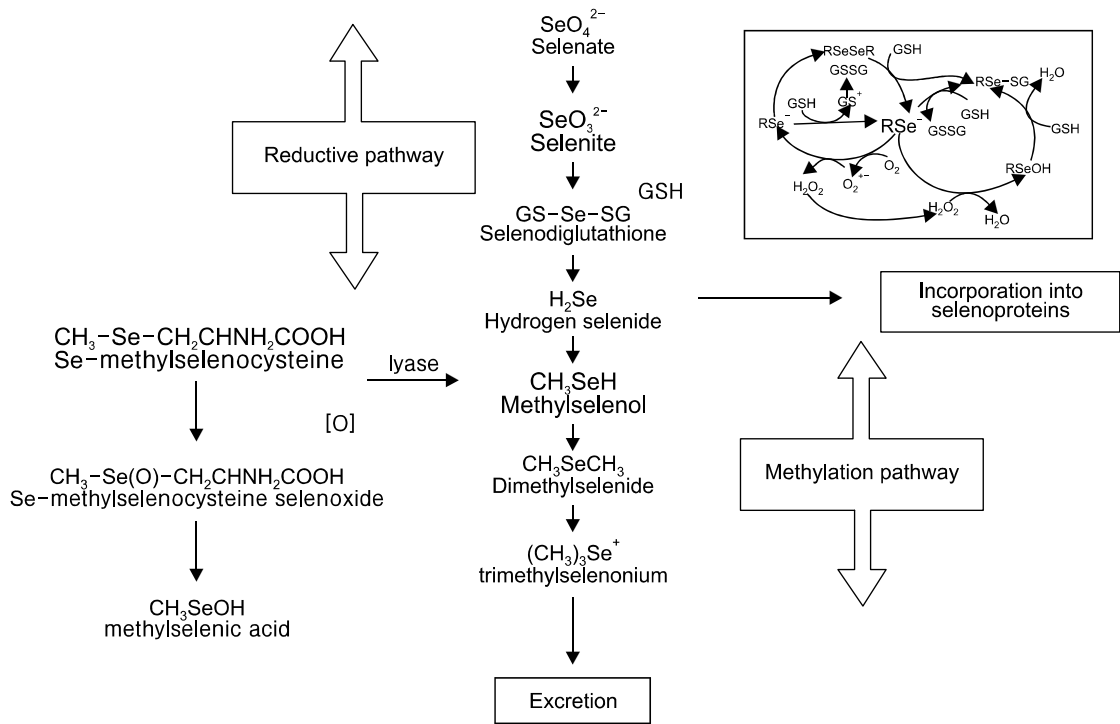
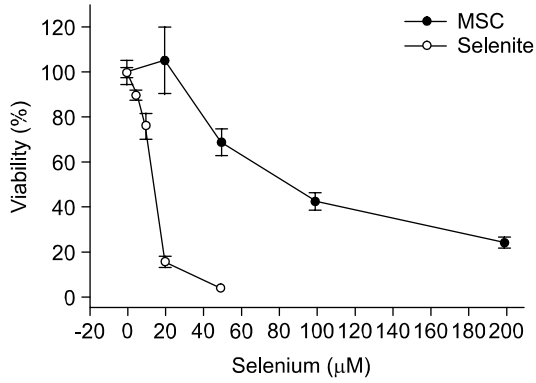


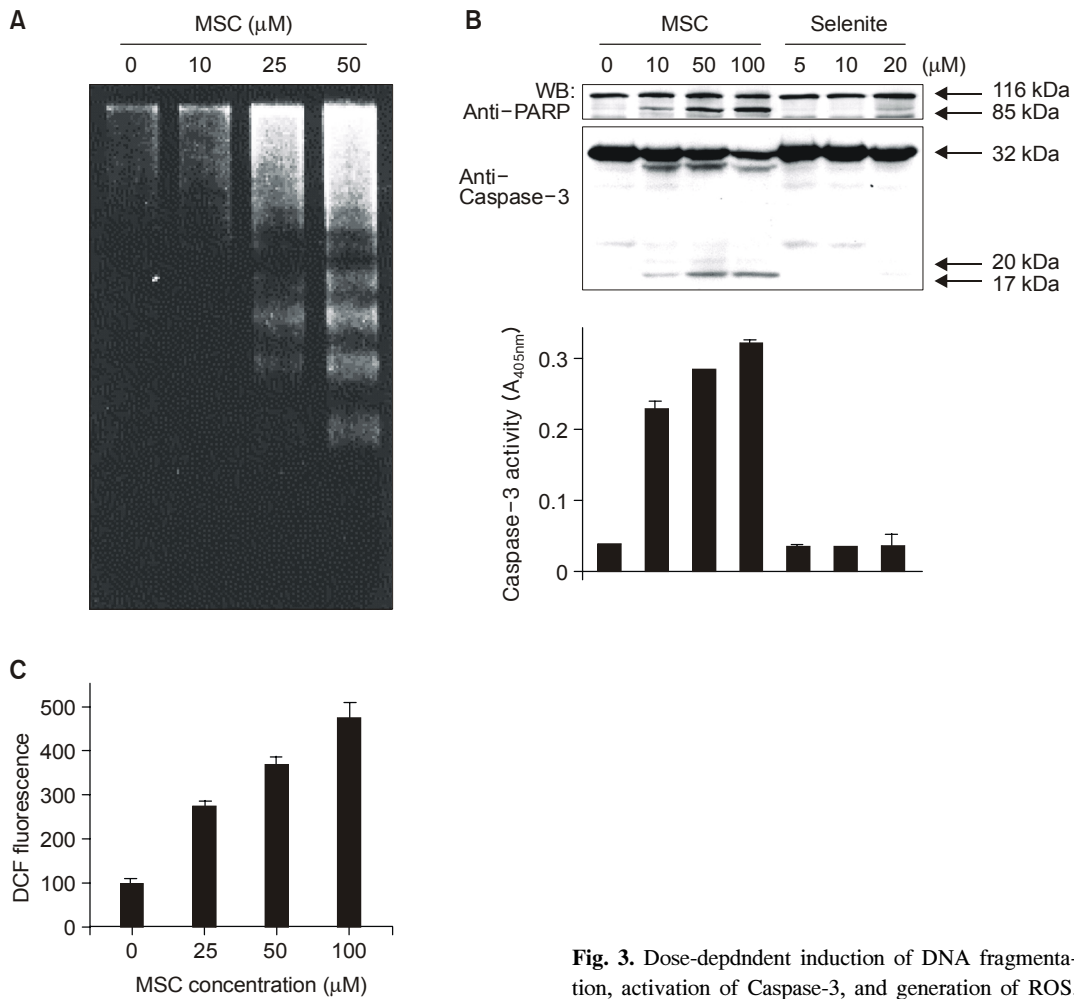
Fig. 1. Schematic diagram of metabolic pathways of selenium compounds.



**Fig. 2.** Dose-dependent induction of cell death by selenite and Se-methylselenocysteine (MSC).

지역에 약 15% 이상의 성인이 hepatitis B surface antigen을 가지고 있어 HCC의 발생률이 다른 지역보다 200배 더 높다고 한다. 이 연구에서 hepatitis B surface antigen을 가진 약 200명의 사람들에게 매일 200μg의 셀레늄을 4년간 섭취시켰더니 HCC의 발생은 발견되지 않았고, 대조군에서는 7명의 HCC환자가 발생하였다고 한다.<sup>7)</sup>

셀레늄이 전립선암, 대장암, 폐암, 간암, 유방암, 췌장암 등에 효과가 있는 것은 어떤 특정조직이 아니라 생리적인 역할을 통하여 암을 예방하는 것으로 본다. 발암 물질의 대사뿐 아니라 암세포의 증식을 억제하는 것이 암예방을 하는 중요한 요소이다. 여러 형태의 셀레늄이 암세포 성장을



**Fig. 3.** Dose-dependent induction of DNA fragmentation, activation of Caspase-3, and generation of ROS.

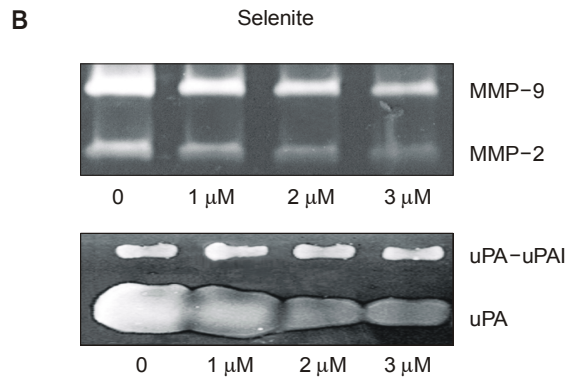
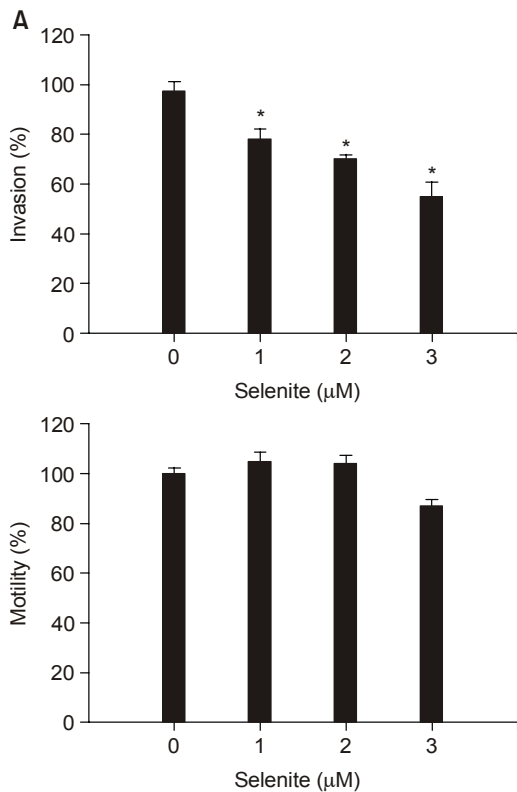
억제하는데, 이는 셀레늄 물질이 대사되어 DNA 가닥을 끊고, 세포사멸을 유도하는 것과 관련이 있다. 유도된 세포사멸(apoptosis)은 세포주기 조절 인자와 DNA 손상 유전자의 변화로서 세포주기를 억제하여 세포증식을 막는다. 세포사멸은 caspase 효소들의 활성화에 의해 일어나며, 활성산소가 매개체가 되어 이런 작용을 유도한다고 본다.<sup>8,9)</sup>

여기서 셀레늄의 대사과정을 살펴보고 어떤 대사 물질이 암세포를 죽이고 활성작용을 하는지 알아보려고 한다(Fig. 1). Selenite는 세포에 있는 glutathione과 반응하여 selenodiglutathione이 되고 다시 hydrogen selenide가 되어 selenoprotein과 결합하거나 활성산소를 내어 암 세포를 죽이는 작용을 한다. 본연구실에서도 selenodiglutathione이 selenite 보다 독성이 높고 세포사멸정도도 독성에 비례한다는 것을 밝혔다.<sup>10)</sup> 유기셀레늄인 MSC는 selenite 보다 독성이 적고(Fig. 2), 세포사멸을 유도하는 것을 밝혔으며 세포사멸 유도는 활성산소에 의하

**Table 1.** Effects of MSC and NAC on the apoptosis of HL-60 cells

Treatment	% apoptotic cells
None	1.3±0.3
N-acetylcysteine 5 mM	4.2±1.5
Se-methylselenocysteine	
10µM	3.2±1.8
25µM	16.7±2.6**
50µM	47.8±1.0**
Se-methylselenocysteine 50µM	
+ NAC 2 mM	42.2±1.7**
+ NAC 5 mM	15.5±0.7**

\*Results are expressed as a percentage of the subG1 population obtained from the histogram statistics of flow cytometry data of propidium iodide fluorescence, as described in Materials and Methods, mean±SE (n=3).  
\*\*These values were significantly different from that of the group treated with only 50 uM of MSC (Oneway ANOVA, p<0.01)



**Fig. 4.** Effects of selenite on in vitro invasion of HT1080 cells and on the activities of MMP-2, MMP-9, and uPA. Data represent the mean±S.E. of at least three independent experiments. Results were statistically significant (\*p < 0.05) using Student's *t* test.

여 이루어진다는 것을 밝혔다.<sup>8,9)</sup> MSC는 lyase 효소에 의하여 CH<sub>3</sub>SeH (methyl selenol)이 되어 활성화되고 또한 활성산소를 발생하여 세포 사멸을 유도한다. MSC는 셀레늄을 시비한 마늘과 브로커리 등에 많이 함유되어 있어 근래에 많이 연구하고 있다. MSC에 의하여 농도 의존적으로 DNA가 조각나고 caspase-3가 활성화되는 이런 결과는 활성산소의 발생으로 일어나는 것을 밝혔으며(Fig. 3) 항산화제인 N-acetylcysteine이 활성산소를 억제하고 또한 세포사멸유도를 막아주는 작용을 한다(Table 1). 그리고 더 나아가선 암세포 침윤을 억제하는데 이는 주로 MMPs의 발현과 활성을 억제하고 TIMPs(MMP의 inhibitor)의 량을 증가하여 일어나는 것으로 관찰하였다.<sup>11)</sup> Selenite의 함량은 독성이 없는 상태에서 아주 낮은 농도로 농도 의존적으로 암세포의 침윤을 억제하였으나 운동성에는 영향이 없었다(Fig. 4A). 여기서 암세포 침윤에 핵심인 MMP-2, MMP-9과 plasminogen activator의 효소들의 활성을 억제하였다(Fig. 4B). 이러한 활성의 억제는 MMP-9량이 줄고 그 inhibitor인 TIMP-1의 량이 증가하고 uPA의 량이 줄고 uPAI-1의 량도 변하지 않은 것으로 나타났다(Fig. 5). 이러한 유전자들의 발현을 알아본 결과 MMP-2와 MMP-9의 mRNA level이 반 정도나 그 이상으로 감소하고 TIMP-1의 량이 2배 정도 증가하고 uPA 량도 많이 감소하였고 uPAI-1량은 거의 변화가 없는 결과를 얻었다(Fig. 6). 이러한 결과는 NF-kB와

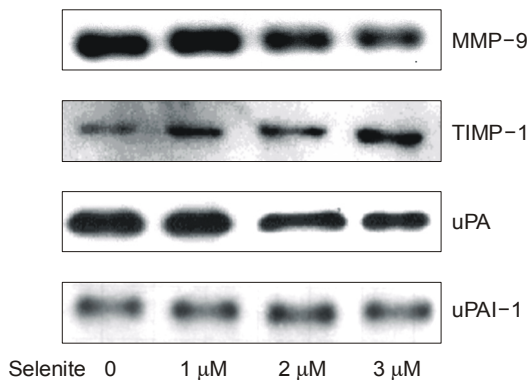


Fig. 5. Effects of selenite on the protein levels of MMP-9, TIMP-1, uPA, and uPAI-1.

AP-1 등의 전사인자의 활성을 감소시켜 MMPs와 uPA의 발현을 억제하는 것으로 밝혀졌다(Fig. 7). 이상의 결과를 요약하여보면 MSC는 독성이 적고 암세포를 사멸로 유도하는데 여기서 활성산소가 중요한 작용을 하며 항산화물질인 N-acetylcysteine이 이를 막아주고 있다. 세포사멸은 미토콘드리아막의 기능저하, cytochrome c 분리로 caspase-9을 활성화하고 이어 중심적인 역할을 하는 caspase-3의 활성화가 DNA의 절단을 가져오는 일련의 과정에서 일어난다. 암세포 침윤억제는 주로 MMPs와 uPA의 활성을 저해하여 일어난다. 이런 저해를 MMPs의 단백질량과 mRNA양을 줄이고 또한 inhibitor TIMP의 량을 증가시켜서 이런 protease 효소들의 활성을 더 크게 억제하였고 전사인자의 활성을 낮추는 것에서 일어나는 일련의

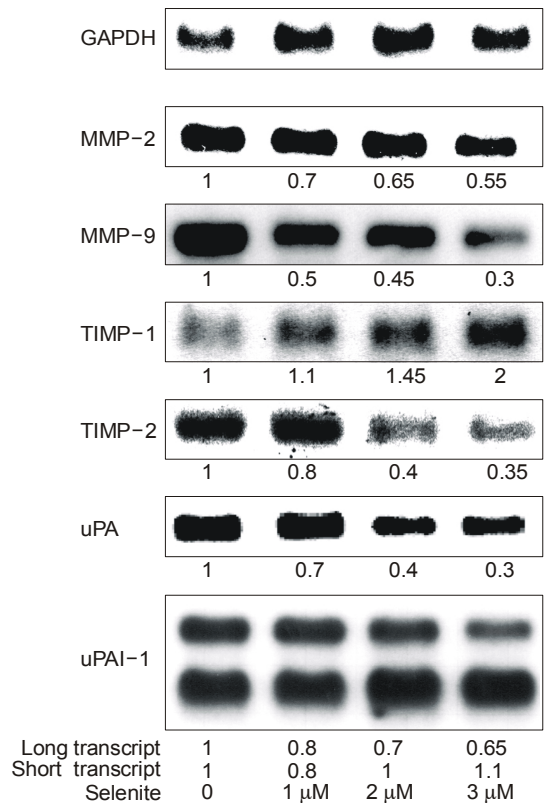


Fig. 6. Effects of selenite on the transcriptional levels of proteases and their inhibitors.

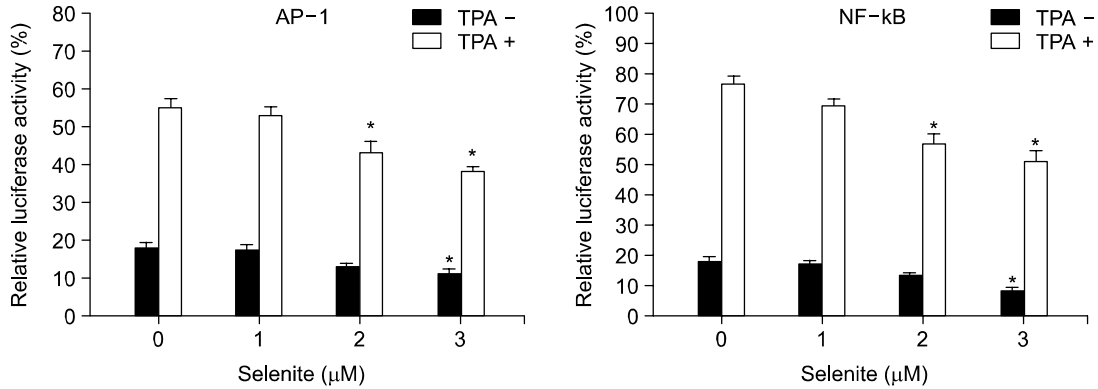


Fig. 7. Effects of selenite on the activities of AP-1 and NF-kB. Data represent the mean±S.E. of at least three independent experiments. Results were statistically significant (\*p<0.05) using Student's *t* test.

결과라고 볼 수 있다. 암으로 인한 사망과 관련이 깊은 암세포 전이는 본 연구진이 연구중에 있으며 예비실험 결과는 셀레늄이 암의 전이를 억제하는 결과가 있었다. 셀레늄에 의한 암의 침윤과 전이는 거의 연구가 되어 있지 않아 앞으로 많이 연구하여야 할 분야가 될 것으로 본다.

셀레늄은 면역기능을 유지시키는데 중요한 역할을 한다. 셀레늄이 충분히 공급된 사람에게서도 추가 셀레늄의 섭취는 활성화된 T cells의 증가를 포함하여 면역강화 효과를 준다. 매일 200μg의 셀레늄을 섭취한 실험자의 lymphocytes는 antigen stimulation에 대한 반응이 증가하였고 암세포를 파괴하거나 cytotoxic한 lymphocytes로 발전하는데 더 뛰어났으며, natural-killer-cell의 활성 역시 증가했다.<sup>12)</sup> 이 결과는 셀레늄이 활성화된 lymphocytes와 natural-killer cells의 세포 표면에 있는 growth-regulatory cytokine interleukin-2에 대한 수용체의 발현을 증가시키고, 따라서 interleukin-2의 결합을 용이하게 하여, cytotoxic한 T cell의 분화가 더 활성화되는 것으로 생각되고 있다. 셀레늄을 충분히 섭취하는 사람들(120~134μg/L) 역시 매일 200μg의 셀레늄을 더 많이 섭취함에 따라 현저한 면역강화효과가 나타났고, 이러한 효과는 암 환자를 대상으로 진행된 암 치료 연구에서도 그 효과를 나타내었다.<sup>12)</sup> 면역계에 관계된 세포들은 중요한 기능에 셀레늄을 필요로 한다. 활성화된 T cell은 selenophosphate synthetase 활성을 증가시켜서, 직

접적으로 selenocysteine의 합성을 촉진한다. 즉 활성화된 T cell의 기능에 selenoprotein의 중요성을 보여주고 면역 반응의 제어에도 영향을 미친다. 이론적으로 여러 T-cell-associated genes들은 selenoprotein을 만들 수 있는데, 이는 면역계에서 셀레늄의 역할이 이전에 기대된 것 보다 더 다양함을 암시한다.<sup>13)</sup>

다음으로 셀레늄의 항 바이러스 작용을 살펴보자. 셀레늄은 HIV의 복제를 억제, 면역세포인 CD4라는 수용체를 증가시켜 바이러스의 감염을 막는데, 혈액 내에 셀레늄이 감소하면 CD4도 따라서 감소한다.<sup>14,15)</sup> 바이러스는 체내의 셀레늄을 바이러스 selenoprotein에 사용하여 체내의 면역작용을 낮게 한다. 실험적으로 보면 바이러스는 GPX와 같은 selenoprotein을 합성할 수 있는 능력이 있다. 셀레늄이 부족하면 산화적 스트레스가 증가하여 바이러스에 감염된 세포가 죽게 되고, 따라서 많은 양의 바이러스가 세포를 탈출하여 새 세포를 감염시키게 되므로 그 감염정도가 훨씬 배가된다고 할 수 있다. 예를 들면, 셀레늄을 투여한 AIDS환자군과 셀레늄을 투여하지 않은 AIDS환자군의 경우, 셀레늄 투여 환자군의 사망률이 눈에 띄게 감소(1/20 정도) 했다는 사실이다. 또한, 특기할 일은 간염 바이러스에 감염된 환자의 경우, 셀레늄이 간암으로의 진행을 막아주고 사망률까지도 저하시킨다는 사실이 연구결과 밝혀졌다.<sup>16)</sup> 몸에 셀레늄이 충분하면 면역작용을 유

지, 증강시켜주고, 환원-산화작용을 적절히 조절하여 HIV 바이러스에 대한 저항력을 길러주고, 바이러스에 의한 감염과 진행을 동시에 막을 수가 있다.

다음, 셀레늄 부족현상으로 생길 수 있는 질병들과 장애요소들을 보자. 중국 케산(keshan)지방에서 토양내의 셀레늄 함량 부족현상으로 생긴 케산병은 풍토성 심근증의 일종으로 심장박동이 약해지는 증상으로 그 지방 주민들에게 심각한 건강문제를 야기 시켰으나 셀레늄을 섭취하면서 곧바로 회복된 것으로 나타났다. 오래 전 영국, 호주, 뉴질랜드 축산업자들에게 잘 알려진 동물병, 즉 소와 양의 근육무력증(muscular dystrophy)과 흰근육병(white muscle disease) 등도 셀레늄의 부족으로 오는 병의 일종이었다. 항산화 작용, 암 예방작용, 면역증강 작용을 하는 셀레늄이 부족할 경우, GPX의 활성력이 떨어지고, 항산화 기능의 저하, 림프세포와 대식세포 등의 기능저하에 따른 면역력 저하, 갑상선 호르몬의 생산 저하, 세포 또는 독성물질 제거작용의 기능저하 등으로 인해 암이 생길 수도 있다. 특기할 사실은 바로 얼마 전까지도 전세계를 공포의 도가니 속에 몰아넣었던 SARS를 비롯하여 독감, RNA 바이러스 증식과 더불어 바이러스의 돌연변이로 인한 악성 바이러스, AIDS로 인한 사망, 당뇨병성 망막염, 심장질환 증가, 관절염 악화, 기타 많은 질병과도 무관하지 않다는 것이다.

일반적으로 우리 몸 안의 면역기능은 나이, 스트레스, 영양결핍, 각종 바이러스에 의한 감염, 질환, 그리고 방사선 등의 영향으로 차츰 감소되어 간다. 특히 나이가 들어감에 따라 항산화 기능이 점차 결핍되어 활성산소가 백혈구와 임파구 등에 손상을 주게 되고 면역작용도 서서히 저하된다. 여기서 우리는 면역기능을 증강시킬 수 있는 방법, 또는 면역기능 증강요법을 실제생활에 적용해야 할 필요성을 절감하게 되는데, 셀레늄을 섭취함으로써 면역력을 크게 증가시킬 수 있다. 가장 손쉽고 효과적인 셀레늄 섭취방법은 음식물에 셀레늄을 첨가하는 것인데, 셀레늄을 첨가한 음식을 섭취하면 박테리아 감염에 대한 저항성을 크게 키울 수 있다.

그 이유로는 첫째, 셀레늄이 대식세포의 활동을

증가시켜 세균을 죽이는 작용을 하기 때문이다. 둘째, 셀레늄은 암세포를 죽이는 작용을 한다는 것이다. B-임파구를 통해 항체를 많이 생산하여 세균의 활동을 억제하는 역할을 하는데, 중요한 사실은 셀레늄이 임파구의 일종인 cytotoxic T cell과 백혈구의 일종인 natural Killer 세포 등을 증가시켜 암세포를 죽이는 작용을 한다는 것이다. 또 다른 연구에서는 65세 이상의 노인들에게 매일 100 $\mu$ g의 셀레늄을 6개월간 섭취하게 했다. 이 노인들에게서 보통의 젊은이들 보다 면역반응이 더 높게 나타났으나 셀레늄을 투여하지 않았을 때는 면역반응이 젊은이들 보다 훨씬 더 낮게 나타났다고 한다. 셀레늄이 면역기능 증강에 많은 작용을 하고 있으며, 노화방지에 일정 부분 기여하고 있다는 사실이 연구결과 증명된 것이다. 따라서 음식물에 첨가하는 방식으로든 아니면 다른 어느 방법으로도든 셀레늄을 적절히 섭취하면 건강한 생활을 할 수가 있고, 특히 나이가 들에 따라 셀레늄을 많이 섭취함으로써 노화방지, 더 나아가 활기찬 노년생활을 유지해 나갈 수 있을 것이다.

또한 셀레늄의 결핍은 바이러스에 의한 감염 발생, 진행 등과 밀접한 관련이 있으며, 악성 바이러스에도 영향을 미치게 된다. 생쥐를 대상으로 한 실험의 경우를 보자. 셀레늄이 결핍된 생쥐에게 몸에 해롭지 않은 바이러스를 주입하면 주입된 바이러스가 체내에서 악성 바이러스로 변환되는 현상이 일어난다. 셀레늄이 부족하면 해롭지 않은 바이러스가 갑자기 악성 바이러스로 돌연변이를 일으켜 감염성을 띤 바이러스로 전이된다는 것이다. 앞서 언급한 중국 Keshan 지방에서 생긴 Keshan 병도 일종의 풍토성 심근증으로서 셀레늄 부족으로 인한 GPX의 결핍과 바이러스 감염성으로 인한 질병으로 보고 있다. 이 바이러스는 셀레늄이 결핍되면 생기는 여러 종류의 RNA 바이러스, 즉 HIV, 독감 바이러스, 소아마비 바이러스와 간염 바이러스의 일종이라고 볼 수 있겠다. 올해 전세계를 공포에 떨게 한 SARS (사스) 바이러스도 이러한 RNA 바이러스의 일종으로 보고 있다. 명확히 밝혀진 사실은 아니지만 SARS가 처음 발생한 중국 광둥성 지방도 셀레늄이 부족한 지역이라고 알려져 있다.

오래 전부터 축산업 종사자들은 동물의 생식에



반드시 필요한 요소로서 셀레늄이 요구된다는 사실을 잘 알고 있었다. 의사들은 셀레늄이 부족할 경우, 임신한 암컷들이 유산을 하게 되는 경향이 있다는 사실을 인정하고, 셀레늄을 사료에 첨가해서 가축들의 유산을 방지해 왔다. 최근에는 사람에게도 임신 초기의 유산은 체내에 셀레늄이 부족하여 오는 현상으로 셀레늄이 부족하면 GPX가 따라서 감소하게 되면서 세포막과 DNA에 손상을 주어 생기는 현상으로 보고 있다. 또한 셀레늄은 수컷의 생식에 중요한 역할을 한다. 남성 호르몬 생성, 정자의 형성 및 정자의 정상적 발달에 필수적인 요소이다. 동물에게 셀레늄이 부족한 사료를 줄 경우, 수컷정자의 중간부분이 비정상적인 모양이 되고, 정자의 꼬리가 잘려나가는 현상을 보이며, 정자의 운동성이 현저히 떨어지는 등 정자에 치명적인 손상을 가져온다. 이렇듯 기이한 현상은 역설적으로 셀레늄이 GPX를 통하여 정자의 생성세포를 활성산소로부터 보호하고, 성숙된 정자의 중간부분에 selenoprotein W와 구조 단백질인 mitochondrial capsule protein이 있어 정자의 안전성과 운동성을 유지시키는 작용을 한다는 사실을 입증하는 것이다.<sup>17)</sup> 실제로 스코틀랜드 남자들을 대상으로 한 실험결과를 보면 이러한 사실을 뒷받침한다. 임신에 어려움을 겪는 부부 몇 쌍을 대상으로 하루에 100 $\mu$ g의 셀레늄을 3개월간 남자들에게 투여했을 때, 정자의 운동성이 11% 증가했고, 셀레늄을 투여하지 않은 부부의 경우보다 임신확률이 훨씬 더 높아졌다고 한다.<sup>18)</sup> 하나, 또 다른 연구결과는 위에서 말한 실험결과와 반드시 같지 않은 경우도 있어 앞으로 이에 관한 연구가 더 많이 이루어져야 할 것이다. 어쨌거나, 셀레늄이 동물은 물론이고 사람들의 생식 내지 번식기능에 어느 정도의 기여를 하고 있다는 건 이미 밝혀진 사실이다. 때문에 건강한 2세의 탄생과 성장을 위해서, 노화방지를 통한 건강한 노년을 위해서 남성들은 물론이고 여성들도 적절한 셀레늄의 섭취에 유념하는 것이 바람직하다.

## 결 론

셀레늄은 무기 셀레늄과 유기 셀레늄으로 크게 나눌 수 있다. 무기 셀레늄은 주로 sodium

selenite ( $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ )나 sodium selenate ( $\text{Na}_2\text{SeO}_4$ ) 등으로 되어있다. 대부분의 무기 셀레늄은 물에서 selenite와 selenate의 형태로 존재한다. 예를 들면, 무기 셀레늄이 화산재에 농축된 형태로 있을 때는 원소 셀레늄, 수소화 셀레늄(hydrogen selenide)과 산화 셀레늄(selenium dioxide)으로 되어 있다. 물과 접촉하면서 selenite와 selenate가 되는 것이다. 일반적으로 무기 셀레늄은 항산화 작용, 면역작용과 암예방 작용 등에 있어 유기 셀레늄보다 훨씬 효과적이라고 할 수 있으나 특유의 독성으로 인해 안전하게 섭취하기 어렵다. 유기 셀레늄으로는 selenomethionine, selenocysteine과 MSC 등을 들 수가 있다. MSC는 암예방에 탁월한 효과를 나타내는 것으로 알려져 있는데, 이는 대사과정에서 암세포 사멸작용을 하는 물질을 생산해내기 때문이다. 일반적으로 자연식품에 가장 많이 함유되어 있는 selenomethionine은 대사과정에서 암세포 퇴치물질을 생산해내지 못함으로 같은 유기 셀레늄에 속하지만 상대적으로 효과가 적다고 할 수 있다. 실제로 쥐를 통한 유방암 예방실험에서 체내에 selenomethionine이 충분히 남아있는데도 selenite보다 암세포를 죽이는 효과가 현저히 떨어졌고 비슷한 결과가 다른 실험에서도 나타났다. 특히 순수 selenomethionine을 첨가할 경우 암예방 효과가 거의 없는데, 이는 selenomethionine의 셀레늄 불활성화 작용 때문인 것으로 설명할 수 있겠다. 셀레늄은 대부분 음식에서 섭취할 수 있는데 아미노산의 형태로 유허의 자리에 내포되어 있다. 셀레늄과 유허은 같은 주기율에 속하며 비슷한 성질을 가지고 있기 때문이다.

Selenomethionine은 셀레늄을 함유한 가장 흔한 아미노산인데, 밀의 경우 50%가 함유되어 있고, 셀레늄을 첨가한 배지에서 자란 효모에서 약 85%의 셀레늄이 selenomethionine 형태로 들어있다. 셀레늄을 준 토양에서 자란 마늘의 약 73%가 MSC를 함유하고 있는 것으로 나타났다. 위의 설명으로 이미 항암제로 많이 알려진 selenite와 MSC가 가장 효과적인 셀레늄이라는 사실을 짐작할 수 있을 것이다. 음식으로 섭취하는 셀레늄은 selenoprotein을 합성하는 양 보다 더 많이 섭취해야 효과가 우수한 methylselenol을 매일 체내에서

충분히 생산해낼 수가 있고, 적정량의 selenite를 주의하여 매일 정확한 양을 섭취하는 것이 좋다. 지금, 시중에서 판매되고 있는 셀레늄 효모는 거의 85%가 selenomethionine이고, 나머지 15%가 기타 셀레늄으로 되어있는데도 암의 경우 예방효과가 현저히 높은 것으로 연구 결과 밝혀지고 있다. selenite는 효과는 탁월하나 독성이 높아 문제가 되고 있고, MSC은 합성되어 일부 시판되고 있다고는 하나 아직은 일반화되지 않아 일반인들이 쉽게 구하기가 어려운 실정이다.

미국 영양학회는 필수 selenoprotein을 합성하는데 있어 남자는 하루에 70 $\mu$ g, 여자는 55 $\mu$ g를 먹도록 권장하고 있다. 이는 셀레늄 부족으로 인한 질병을 예방하는데 필요한 최소단위의 요구량이라고 할 수 있다. 캐나다 온타리오주의 한 연구팀은 매일 먹는 음식에 들어있는 셀레늄의 양이 적어도 168 $\mu$ g는 될 것이라고 추정했으나 조사결과 실제 섭취량이 그것의 절반에도 미치지 못하는 77 $\mu$ g에 지나지 않는다는 사실을 알아냈다. 우리나라에서는 아직까지 셀레늄 섭취량에 대한 정확한 연구결과가 없어 어느 정도의 셀레늄을 섭취하고 있는지 잘 알 수는 없지만, 대략 40~50 $\mu$ g 정도가 될 것으로 추정하고 있다. 셀레늄의 대사 과정에서 생산되는 methylselenol이란 물질은 암 예방에 중요한 작용을 하는데, 영양학적으로 필요한 양보다 훨씬 많은 양을 섭취해야 충분한 양의 methylselenol이 생성된다. 따라서 암을 예방하거나 면역증강을 하려면 권장량 보다 많은 분량의 셀레늄을 섭취하는 것이 좋다(Fig. 8). 단지, 주의할 것은 독성이 없도록 유의해야 한다는 것이다.

우리 인체에 가장 안전하면서도 탁월한 효과를 가져 올 수 있는 셀레늄 섭취의 적정량은 문헌에 따라 연구자들의 견해에 따라 각기 다르나 대략 400~900 $\mu$ g 정도가 될 것으로 본다. 중국에서는 소금에다 15 ppm의 selenite를 섞어 직접 사람들에게 5년간 투여한 결과 간암 발생률이 43% 감소했다는 보고가 있었으나, selenite의 독성에 관한 보고는 없어 적정량의 selenite는 건강에 그리 나쁜 영향을 주지 않는 것으로 보인다. 독성 없이 안전하게 섭취할 수 있는 셀레늄의 적정량은 첫째, 셀레늄이 많은 지역에서 오랫동안 살아온 사람들을 대상으로 하고, 둘째는 셀레늄을 첨가한 다음 연

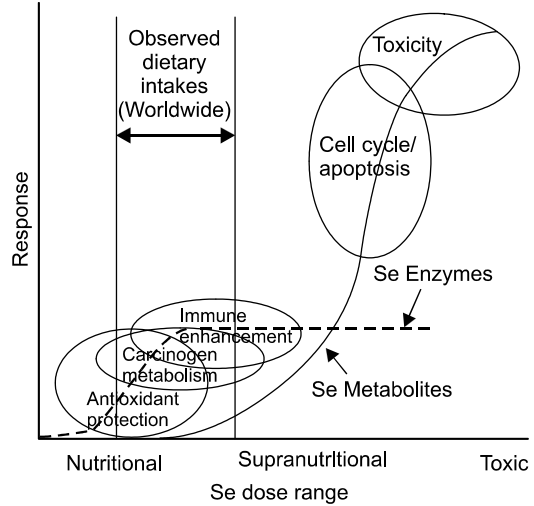


Fig. 8. Two-stage model for the roles of selenium in nutrition and cancer prevention.

구한 결과들로서 두 경우가 모두 독성이 없는 상태에서 측정한 것이다. 연구 결과 매일 750 $\mu$ g에서 850 $\mu$ g 정도의 셀레늄 섭취는 거의 안전하다고 볼 수 있고, 매일 400 $\mu$ g를 섭취하면 100% 안전하다고 알려져 있으며, 다른 보고서 등에도 매일 724 $\mu$ g를 섭취할 경우 독성이 전혀 나타나지 않았다고 발표하고 있다.

셀레늄 함유량이 높은 지역에서는 물에 녹아있는 무기 셀레늄의 형태인 selenite와 selenate로 매일 988 $\mu$ g까지는 안전하다고 한다. 말하자면, 사람의 체중 1 kg 당 5 $\mu$ g까지는 안전하다고 하니 예를 들어 몸무게가 70 kg인 사람이라면 매일 셀레늄을 섭취할 수 있는 적정량으로는 350 $\mu$ g가 권장된다. 사람에게 직접 실험을 한 앞서 언급한 바 있는 중국의 보고에 따르면 selenite 형태의 무기 셀레늄은 매일 450~900 $\mu$ g 섭취하고 유기 셀레늄은 750~4,990 $\mu$ g를 섭취하도록 권장하고 있다. 미국 환경보호국에서는 매일 853~1,261 $\mu$ g를 섭취할 경우 독성이 전혀 나타나지 않는다고 밝혔다.<sup>19)</sup> 이렇듯 여러 연구결과를 감안할 때 가장 안전하고 적절한 셀레늄의 섭취량은 200~500 $\mu$ g로 추정되며, 셀레늄이 부족한 지역에서는 이 보다 더 많은 양의 셀레늄 섭취가 권장된다. 우리나라는 셀레늄이 부족한 지역으로 추정되고 있어 매

일 400 $\mu$ g의 셀레늄을 섭취해도 비교적 안전하다고 할 수 있다. 적정량의 셀레늄을 매일 섭취하고 200 $\mu$ g를 추가로 섭취했을 때 암예방 효과가 37%나 된다는 놀라운 연구결과가 보고된 바 있어 400 $\mu$ g를 섭취하면 과연 어떤 결과가 나타날지 그 귀추가 주목된다. 일반적으로 암 발생의 90%가 55세 이상의 연령층에서 나타는 것으로 봐서 45세 이상의 연령층에서 셀레늄 섭취량을 높여 섭취하는 것이 바람직하다고 볼 수 있겠다. 특히, 노인들의 경우, 항산화 작용, 항노화작용, 면역증강과 암예방의 효과를 나타낼 수 있는 매일 충분한 셀레늄의 양을 섭취한다면 노년에도 활력과 건강을 유지할 수 있을 것으로 본다.

### 참 고 문 헌

- 1) K Schwarz, CM Foltz. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *J Am Chem Soc* 1957; 79: 3292-3293.
- 2) Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973; 179: 588-590.
- 3) Floh $\ddot{e}$  L, Gunzler Wa, Schock HH. Glutathione peroxidase: a selenoenzyme. *FEBS Lett* 1973; 32: 132-134.
- 4) Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, Davis LS, Glover RA, Graham GF, Gross EG, Krongrad A, Lesher JL Jr, Park HK, Sanders BB Jr, Smith CL, Taylor JR. 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* 1996; 276: 1957-1963.
- 5) Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000; 356: 233-241.
- 6) Yoshizawa K, Willet WC, Morris SJ, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm EB, Giovannucci E. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1219-1224.
- 7) Yu SY, Zhu YJ, Li WG. Protective role of selenium against hepatitis B virus and primary liver cancer in Qidong. *Biol Trace Elem Res* 1997; 56: 117-124.
- 8) Kim T, Jung U, Cho DY, Chung AS. Se-Methylselenocysteine induces apoptosis through caspase activation in HL-60 cells. *Carcinogenesis* 2001; 22: 559-565.
- 9) Jung U, Zheng X, Yoon SO, Chung AS. Se-Methylselenocysteine induces apoptosis mediated by reactive oxygen species in HL-60 cells. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 479-489.
- 10) Cho DY, Jung U, Chung AS. Induction of apoptosis by selenite and selenodiglutathione in HL-60 cells: correlation with cytotoxicity. *Biochem Mol Biol Int* 1999; 47: 781-793.
- 11) Yoon SO, Kim MM, Chung AS. Inhibitory effect of selenite on invasion of HT1080 tumor cells. *J Biol Chem* 2001; 276: 20085-20092.
- 12) Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Wishe HI, Cohen MW, Stotzky G. Supplementation with selenium and human immune cell functions. *Biol Trace Elem Res* 1994; 41: 115-127.
- 13) Guimaraes MJ, Peterson D, Vicari A, Cocks BG, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Ferrick DA, Kastelein RA, Bazan JF, Zlotnik A. Identification of a novel SelD homolog from eukaryotes, bacteria, and archaea: is there an autoregulatory mechanism in selenocysteine metabolism? *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 15068-15091.
- 14) Sappey C, Legrand-Poels S, Best-Belpomme M, Favier A, Rentier B, Piette J. Stimulation of glutathione peroxidase activity decreases HIV type 1 activation after oxidative stress. *AIDS Res Hum Retrovir* 1994; 10: 1451-1461.
- 15) Look MP, Rockstroh JK, Rao GS, Kreuzer KA, Spengler U, Sauerbruch T. Serum selenium versus lymphocyte subsets and markers of disease progression and inflammatory response in human immunodeficiency virus-infection. *Biol Trace Elem Res* 1997; 56: 31-41.
- 16) Campa A, Shor-Posner G, Indacochea F, Zhang G, Lai H, Asthana D, Scott GB, Baum MK. Mortality risk in selenium-deficient HIV-positive children. *J Acquir Immun Defic Synd* 1999; 20: 508-513.
- 17) Ursini F, Heim S, Kiess M, Maiorino M, Roveri A, Wissing J, Flohe L. Dual function of the selenoprotein PHGPx during sperm maturation. *Science* 1999; 285: 1393-1396.
- 18) Iwanier K, Zachare B. Selenium supplementation enhances the element concentration in blood and seminal fluid but does not change the spermatozoal quality characteristics in subfertile men. *J Androl* 1995; 16: 441-447.
- 19) Edgar N. Drake. 2001 Selenium Writer's Showcase, Inc Lincoln p 95.