原著

塩化メチル水銀および亜セレン酸ナトリウム投与

マウスにおける水銀とセレンの生体内分布

遠山 千春*

DISTRIBUTION OF MERCURY AND SELENIUM IN MICE AFTER
INJECTION OF METHYLMERCURIC CHLORIDE
AND SODIUM SELENITE

Chiharu TOHYAMA†

It is widely known that the causative substance of "Minamata disease" was methylmercurials concentrated in the fishes and shellfishes. It has been also reported that the organs of the patients as well as those of cats, fishes and shellfishes which suffered from the same disease contained high concentrations of selenium in addition to methylmercurials.

But the investigation of the modifying effect of selenium compounds on the toxicity of methylmercurials is not necessarily ample and the study on the distribution of methylmercurials and selenium compounds in the body exposed to them simultaneously is almost scanty. The present paper describes the distribution of radioactive mercury (^{203}Hg) and selenium (^{75}Se) in mice after the simultaneous exposure to methylmercuric chloride and sodium selenite.

In order to determine radioactive mercury and selenium, the simultaneous-discriminative determination method using a Ge(Li) solid state detector with a multi-channel pulse height analyzer was established and used.

Since the acute lethal dose of sodium selenite in mice have not yet been known, the lethal toxicity test was carried out in advance to fix the standard for the dose used in the present study.

I. Lethal effective dose 50% (LD 50) of sodium selenite in mice.

Thirty five mice (ICR-JCL strain, male, 12 w., mean $\pm$ SE of body weight=37.0 $\pm$ 2.3 g) were equally divided into five groups. To each group of mice a single respective dose of 0, 3.0, 4.8, 7.7 and 12.3 mg Se/kg of sodium selenite was injected subcutaneously. Observation period was one week. As a result the approximate value of LD 50 was 6 mg Se/kg and the dose-response curve seemed to rise sharply around LD 50.

II. Simultaneous-discriminative determination method of radioactive mercury (^{203}Hg) and selenium (^{75}Se).

The Ge (Li) solid state detector and the pulse height analyzer with 1024 channels were used for determining the radioactivity of ^{203}Hg (γ : 0.279 MeV) and ^{75}Se (γ : 0.280 and 0.265 MeV). The calibration curve of energy vs. channels, the relationship between the sample size and the cpm, the limits of determination and the percentage of the cpm of the γ -ray (0.280 MeV) to that of the γ -ray (0.265 MeV) of ^{75}Se were examined. The method of calculation of the radioactivity from the record was also described.

Consequently the samples of which both the radioactivity itself and the percentage of the cpm of the γ -ray (0.280 MeV) to that of the γ -ray (0.265 MeV) of ^{75}Se showed the constant values with some variance and of which the sample size (cross section) was almost the same as that of the tissue used for the present experiment could be measured and gave us reasonable data.

III. Distribution of ^{203}Hg and ^{75}Se in the body.

* 東京大学医学部人類生態学教室 (現在: 公衆衛生学教室)
昭和50年10月1日

† Department of Human Ecology, Faculty of Medicine, the University of Tokyo (Present Address: Department of Public Health)

Received for publication, October 1, 1975

Forty five mice (ICR-JCL strain, male, 11 w., mean $\pm$ SE of body weight=32.1 $\pm$ 1.9 g) were equally divided into three groups which were treated with methylmercuric chloride alone, both methylmercuric chloride and sodium selenite, and sodium selenite alone, respectively. To each group of mice labeled compounds of methylmercuric chloride ($\text{CH}_3^{203}\text{HgCl}$, 125 μCi /1 mg Hg/1 kg of body weight) and/or sodium selenite ($\text{Na}_2^{75}\text{SeO}_3$, 132 μCi /0.5 mg Se/1 kg of body weight) were injected subcutaneously. At the specified time mice were killed after collecting blood by heart puncture followed by removing the small intestines including their contents, brain, liver and kidneys. Radioactivity of mercury and selenium was measured according to the method described above.

The results and discussion are as follows:

1. In regard to the concentration and the elimination rate of mercurials in the liver, kidneys, small intestines and blood, no obvious difference was detected between the group treated with the two compounds and the one treated with methylmercuric chloride alone.

2. In regard to the concentration and the elimination rate of selenium compounds in the liver, kidneys, small intestines and blood, no marked difference was observed between the group treated with the two compounds and the one treated with sodium selenite alone.

3. Concerning the elimination rate of the mercurials in the brain, no marked difference between the group treated with the two compounds and the one treated with methylmercuric chloride alone was also observed. However, the concentration of the mercurials in the brain on the 1st and 2nd day after injection in the group which was treated with the two compounds showed significantly higher value than that of the group treated with methylmercuric chloride alone.

These results suggest the possibility that the concentration of mercury in the brain of mice exposed to the two compounds for a longer duration becomes much higher than that of the case exposed to methylmercurials alone.

I. 序 言

1953年以降、熊本県水俣地域に頻発した水俣病は、ヒトおよび動物に発生した有機水銀中毒症であると報告されている¹⁾。その原因究明の過程で探究された諸元素の中で、とくにセレンについては、魚介類、自然に発症したといわれる猫および患者の臓器中に高濃度に含有されていたと報告されている²⁾。

Ganther ら³⁾は、マグロに含有されているセレン化合物がラットに対するメチル水銀の毒性をおさえることを報告し、Stoewsand ら⁴⁾も、セレン化合物が、ウズラの体重減少、致死に及ぼすメチル水銀の毒性をおさえることを報告している。しかし、今日まで水俣病における有機水銀の毒性に対するセレンの修飾の影響についての研究は必ずしも十分ではなく、また、メチル水銀およびセレン化合物に同時に暴露した場合の生体内での両化合物の挙動については、ほとんど知られていない。

本研究は、塩化メチル水銀と亜セレン酸ナトリウムに暴露させたマウスにおける、放射性水銀 (^{203}Hg) と放射性セレン (^{75}Se) の生体内分布を経時的に調べたものである。両核種の測定にあたっては、最近広く使用されている Ge(Li) 半導体検出器ならびにマルチチャンネル波高分析器による同時弁別測定法をあらかじめ確立したうえで用いた。なお、亜セレン酸ナトリウムの致死量につ

いてはほとんど報告されていないので、予備実験によってそれを求め、生体内分布の実験に用いる投与量の目安とした。

II. 水銀およびセレンの測定法に関する検討

1. 測定法の概要

生体内における非放射性水銀化合物またはセレン化合物の測定法については、数多くの報告がある。これらの測定法は、生体試料に化学的処理を加えて水銀またはセレンのうちの一方を測定するためのものであり、同一試料から水銀とセレンを定量することを目的としたものではない。数多くの試料を迅速に測定するためには、放射性同位元素を用いて、同一試料中の水銀とセレンを同時に測定する方法の確立が望まれた。そこで、Ge(Li) 半導体検出器を用い、 ^{203}Hg と ^{75}Se の同時弁別測定法の検討を試みた。この方法については、現在までのところデータ処理およびその吟味に関する十分な報告に乏しい。そこで、とくにこれらの点に関して以下に詳述したい。

2. 方法および結果

1) 水銀およびセレンの同時弁別測定法の原理

本研究には Ge(Li) 半導体検出器 (Ortec 社, NS-700) と 1024 チャンネル波高分析器 (Northern 社, 有効体積 35 cc) を用いた。 ^{203}Hg (γ : 0.279 MeV) と ^{75}Se

(γ : 0.280 MeV) の光電ピークは、波高分析器において完全に一致した。 ^{75}Se ははかに 0.265 MeV の γ 線を放出するが、これと 0.280 MeV の γ 線計数率の比率は一定のはずである。したがって、あらかじめ ^{75}Se のみを含む生体試料を用いて上述の比率を求めておくことによって、 ^{203}Hg と ^{75}Se を同時に測定した場合に、 ^{203}Hg (0.279 MeV) の光電ピークと重なり合う ^{75}Se の 0.280 MeV の γ 線の光電ピークの計数値を、 ^{75}Se の 0.265 MeV の光電ピークの計数値から算出できる。そして、 ^{203}Hg と ^{75}Se 両者を含む試料を測定する場合、 ^{203}Hg と ^{75}Se の重なりあった光電ピークの計数値から、さきに算出によって求めた ^{75}Se の 0.280 MeV の計数値を差し引くことによって、 ^{203}Hg の放射能を測定できる。

2) エネルギー較正直線について

γ 線エネルギーと波高分析器のチャンネルとの間の関係を、標準線源 (^{57}Co , ^{75}Se , ^{133}Ba , ^{144}Ce) を用いて検討した。その結果、 γ 線エネルギーとチャンネルとの間には、つねに同一の直線的関係が得られた。

3) 計数率の算出方法

正味計数率の算出は、測定過程の中で誤差をもたらす度合いが大きい部分である。 ^{203}Hg と ^{75}Se のピーク面積の計算にあたっては、まずスペクトルを描き、各核種ごとにその光電ピークを含むようにチャンネル数を設定し、計数値を算出した。光電ピークの両側のおおの数チャンネルの計数値の 1 チャンネル当たり平均計数値を求めた。これに光電ピーク相当分のチャンネル数を乗じた値を自然計数値として算出し、光電ピークの計数値から差し引き、減衰補正を行ない、正味計数率を求めた。

4) 試料の大きさと計数率との関係

生体試料に準ずる異なった大きさの濾紙 (2×1.5 , 1.5×1.5 , 0.5×0.5 cm) を用い、これに亜セレン酸ナトリウム標識化合物を一定量浸み込ませて測定試料とした。試料の大きさによる計数率の差異は認められなかった ($F_{\text{cal}} < F_{\text{sig}}(0.05)$)。

5) 試料放射能強度と計数率との関係

試料放射能強度の測定限界を調べるため、濾紙 (1.5×1.5 cm) に $\text{Na}_2^{75}\text{SeO}_3$ 水溶液 10 μl を、4, 1, 0.1, 0.01, 0.001 μCi の割合で浸み込ませた試料を作製した。その結果、今回用いた測定条件下では Fig. 1 に示したように、約 0.01 μCi から約 1 μCi までの範囲では、試料放射能強度と実測値との間に直線性が得られた。

6) ^{75}Se の 0.280 MeV の γ 線計数率の、0.265 MeV の γ 線計数率に対する比率

上記 5) の ^{75}Se の試料を用いて、0.280 MeV の γ 線

Fig. 1. Limits of determination of the radioactivity.

計数率の、0.265 MeV の γ 線計数率に対する比率について検討を加えた。Table 1 に示したように、放射能強度の大きい A, B 系列では、上述の γ 線計数率の比率はおおの 40.7, 39.5% でバラツキも小さいが、放射能が弱い試料はバラツキが大きく、また測定限界下限以下の E 系列の試料ではその値は 50% に及んだ。

以上の結果、正味計数率の大きさ、ならびに ^{75}Se の 0.280 MeV の γ 線計数率の、0.265 MeV の γ 線計数率に対する比率が一定範囲内に収まり、かつ生体試料に準ずる大きさ (断面積) の試料については、十分妥当な測定結果が得られることが判明した。

III. 亜セレン酸ナトリウムの致死量を求める実験

1. 材料と方法

マウス (ICR-JCL 系, 雄, 12 週齢, 体重 37.0 (平均) $\pm$ 2.3 (標準誤差) g) 35 匹を 7 匹ずつ 5 群に分け、亜セレン酸ナトリウム水溶液を、0, 3.0, 4.8, 7.7 および 12.3 mg Se/kg となるように、それぞれ臀部皮下に 1 回注射した。観察期間は 1 週間とした。

2. 実験結果

実験結果を一括して Table 2 に示した。半数致死量値 (LD 50) は約 6 mg Se/kg で、かなり強い毒性を有し、半数致死量付近で用量反応曲線は急上昇を示すとい

Table 1. Percentage of the cpm of γ -ray (0.280 MeV) to that of γ -ray (0.265 MeV) of ^{75}Se .

Sample No.	Time	%	Sample No.	Time	%	Sample No.	Time	%
A-1*	30	(40.2 41.1 39.2)	B-1 B-2 B-3	300	39.6 40.3 39.5	C-1 C-2 C-3 M $\pm$ SD	300	40.8 34.9 43.0 39.6 $\pm$ 3.4
A-2*	30	(41.5 40.4 40.0)	B-1 B-2 B-3*	30	41.4 38.4 (38.3 38.8 39.3)	D-1 D-2 D-3 M $\pm$ SD	3000	41.6 35.8 34.4 37.3 $\pm$ 3.1
A-3*	30	(41.6 40.7 41.2)	B-3	3000	40.3	E-1 E-2 Mean	30000	50.3 53.0 51.7
Mean $\pm$ SD		40.7 $\pm$ 0.7	M $\pm$ SD		39.5 $\pm$ 0.9			

The radioactivity of the samples A, B, C, D and E is 4, 1, 0.1, 0.01 and 0.001 μCi , respectively.

* Three repeated determinations were performed for each sample.

Table 2. Lethal toxicity of sodium selenite in mice after a single subcutaneous injection.

Group	Dose (mg Se/kg)	No. of treated animals per group	No. of animals died after one day	No. of animals died after one week
1	0 mg Se/kg	7	0	0
2	3.0 mg Se/kg	7	0	0
3	4.8 mg Se/kg	7	1	1
4	7.7 mg Se/kg	7	7	7
5	12.3 mg Se/kg	7	7	7

う特徴がある。

IV. ^{203}Hg と ^{75}Se の生体内分布に関する実験

1. 材料と方法

マウス (ICR-JCL 系, 雄, 11 週齢, 体重 32.1 (平均) $\pm$ 1.9 (標準誤差) g) 45 匹を 15 匹ずつ 3 群に分けて用いた。各群のマウスは, それぞれ①塩化メチル水銀 (CH_3HgCl) 単独投与群, ②塩化メチル水銀および亜セレン酸ナトリウム (Na_2SeO_3) 両化合物投与群, ならびに③亜セレン酸ナトリウム単独投与群とした。各群のマウスに対して, 標識化合物の $\text{CH}_3^{203}\text{HgCl}$ (125 μCi /1 mg Hg/体重 1 kg) または $\text{Na}_2^{75}\text{SeO}_3$ (132 μCi /0.5 mg Se/体重 1 kg) を, 塩化メチル水銀については左右肩甲骨間部 (interscapular region) に, 亜セレン酸ナトリウムについては臀部に, それぞれ 1 回皮下注射した。両化合物投与群においては, まず塩化メチル水銀を投与し, そのあとすみやか (15 分以内) に亜セレン酸ナトリウムを 1 回皮下注射した。マウスは, 24, 48, 96 時間, 8, 12 日後に, 各群 3 匹ずつ心臓穿刺による採血後に殺し, ただちに脳, 肝, 腎および小腸 (内容物を含む) を摘出し, 生理的食塩水で洗浄し秤量した。 ^{203}Hg および ^{75}Se

の測定は, 前述 II の方法によった。組織における各元素の減少傾向については, 最小自乗法によって直線をあてはめた。各組織中の放射能測定の結果は, 測定による相対誤差約 $\pm 15\%$ 以内のものを採用した。ちなみに, 放射能測定の最大の誤差要因は, ^{75}Se の 0.265 MeV の γ 線計数率に対する 0.280 MeV の γ 線計数率の比率のバラツキである。

2. 実験結果

腎, 肝, 小腸および血液における ^{203}Hg の計数率の経時的变化を Fig. 2 a, 3 a, 4 a および 5 a に示した。これらのすべての組織において, 両化合物投与群の ^{203}Hg 計数率と塩化メチル水銀単独投与群の ^{203}Hg 計数率との間には, その大きさおよび減少速度 (生物学的半減期) ともに顕著な差異は観察されなかった。

Fig. 2 b, 3 b, 4 b および 5 b には, 腎, 肝, 小腸および血液における ^{75}Se の経時的变化を示した。これらの組織においても, ^{203}Hg の計数率の変化と同様に, 両化合物投与群と亜セレン酸ナトリウム単独投与群との間に, ^{75}Se の計数率の大きさならびにその減少速度に関して, 顕著な差異は見いだせなかった。ただし, 肝において, 亜セレン酸ナトリウム単独投与群では, セレンの蓄

Fig. 2 a. Changes of the concentration of radioactive mercury in the kidneys of mice after a subcutaneous injection of both methylmercuric chloride and sodium selenite (■—■) or methylmercuric chloride alone (□---□).

Fig. 2 b. Changes of the concentration of radioactive selenium in the kidneys of mice after a subcutaneous injection of both methylmercuric chloride and sodium selenite (■—■) or sodium selenite alone (□---□).

Fig. 3 a. Changes of the concentration of radioactive mercury in the liver of mice after a subcutaneous injection of both methylmercuric chloride and sodium selenite (●—●) or methylmercuric chloride alone (○---○).

Fig. 3 b. Changes of the concentration of radioactive selenium in the liver of mice after a subcutaneous injection of both methylmercuric chloride and sodium selenite (●—●) or sodium selenite alone (○---○).

Fig. 4 a. Changes of the concentration of radioactive mercury in the small intestine of mice after a subcutaneous injection of both methylmercuric chloride and sodium selenite (+—+) or methylmercuric chloride alone (⊙---⊙).

Fig. 4 b. Changes of the concentration of radioactive selenium in the small intestine of mice after a subcutaneous injection of both methylmercuric chloride and sodium selenite (+—+) or sodium selenite alone (⊙---⊙).

積は投与後1日目よりも2日目のほうが大きく、これは両化合物投与群とは異なる点である。

Fig. 6 に示したように、脳における ^{203}Hg の減少速度については、投与後4日目以降は、両群の間に差異は認められない。また、脳内に取り込まれた水銀化合物の

Fig. 5 a. Changes of the concentration of radioactive mercury in the blood of mice after a subcutaneous injection of both methylmercuric chloride and sodium selenite (★—★) or methylmercuric chloride alone (☆---☆).

Fig. 5 b. Changes of the concentration of radioactive selenium in the blood of mice after a subcutaneous injection of both methylmercuric chloride and sodium selenite (★—★) or sodium selenite alone (☆---☆).

Fig. 6. Changes of the concentration of radioactive mercury in the brain of mice after a subcutaneous injection of both methylmercuric chloride and sodium selenite (▲—▲) or methylmercuric chloride alone (△---△).

濃度が最大に達するのは、他の臓器にくらべて2日程度遅れ、投与後1日目から4日目までの間にピークに達すると考えられた。特に注目すべきことは、投与後1、2日目共に両化合物投与群の ^{203}Hg の計数率のほうが、

Fig. 7. Concentration of radioactive mercury in the brain of mice after a subcutaneous injection of both methylmercuric chloride and sodium selenite (dotted bars) or methylmercuric chloride alone (open bars). Values are presented as mean $\pm \sqrt{v}$.

単独投与群よりも約2倍程度高いことである (Fig. 6, 7).

V. 考 察

セレンは、19世紀中頃から牧畜におけるセレン中毒症⁵⁾を契機としてその毒性が注目され、ヒトについては産業現場における中毒が知られている半金属であり、本研究でも示したようにきわめて毒性の高い物質 (Table 2) である。一方、最近では、ある酵素の活性中心に存在することが報告⁶⁾され、必須微量元素として認められている。

従来から亜セレン酸塩は、 Cd^{2+} 塩や Hg^{2+} 塩の毒作用から生体を防禦する働きがあることが報告されていた^{7,8)}。しかし、マウスにおける塩化第二水銀の致死作用に関して、亜セレン酸塩は低濃度では無機水銀の毒性をおさえるが、高濃度では無機水銀と協同的に毒作用を強める働きがあることが判明した⁹⁾。塩化メチル水銀の生体影響については、*in vivo* で亜セレン酸ナトリウムがその毒性をおさえることが報告されている^{3,4)}が、一方 *in vitro* では、ある濃度以上の亜セレン酸塩はそれ自体の毒性を発揮することも示唆されている¹⁰⁾。

本研究は、塩化メチル水銀の毒性に及ぼす亜セレン酸塩の影響を、各化合物の生体内分布の側面から検討したわけだが、今回測定した肝、腎、小腸 (内容物を含む)、血液に関する限り、 ^{203}Hg と ^{75}Se の組織内取込み、および減少速度は、塩化メチル水銀または亜セレン酸塩単独投与群と両化合物投与群との間には、 ^{203}Hg 、 ^{75}Se ともに顕著な差異は認められなかった。これは塩化第二水銀と亜セレン酸塩の両化合物を投与した場合に、肝において、 ^{203}Hg 、 ^{75}Se が減少せずに蓄積し続ける知見⁹⁾とも、大きな違いである。

今回の実験結果で興味をひいたことの一つは、脳内の ^{203}Hg の減少速度には、塩化メチル水銀単独投与群と塩化メチル水銀および亜セレン酸ナトリウム両化合物投与群との間に差異は認められないが (Fig. 6), 投与後短時間の脳内への ^{203}Hg の取込みは、両化合物投与群のほうが高いという事実 (Fig. 7) である。この機構については、セレン化合物の動向との関連で今後の検討を必要とすると思われる。また、この脳におけるメチル水銀化合物の減少速度と取込みの知見は、水銀化合物の脳における減少速度 (生物学的半減期) が両化合物投与群とメチル水銀単独投与群との間で同程度であり、しかも脳内への水銀化合物の取込みは両化合物投与群のほうがメチル水銀単独投与群よりも多いという条件下では、長期にわたって両化合物に暴露した場合のほうが、メチル水銀化合物に単独に暴露した場合よりも、脳中水銀濃度が高くなることを示唆する*。この点については、水俣病のようなメチル水銀とセレン化合物の両者に暴露した現実の中毒症の本態を解明していく視点から、より緻密な検討が必要であろう。

VI. 結 論

塩化メチル水銀と亜セレン酸ナトリウムをそれぞれ単独、または両化合物をほぼ同時にマウスに1回皮下注射した場合において、放射性水銀 (^{203}Hg) とセレン (^{75}Se) の生体内分布について調べ、以下の結論を得た。

1) 一定の条件下では ^{203}Hg と ^{75}Se の同時弁別測定法が可能である。

2) 亜セレン酸ナトリウムのマウス (ICR-JCL 系, 雄, 12週齢) における LD 50 は、皮下注射の場合、約 6 mg Se/kg である。

3) 肝、腎、小腸 (内容物を含む)、血液における ^{203}Hg の取込みおよび減少速度については、塩化メチル水銀および亜セレン酸ナトリウム両化合物投与群と塩化メチル水銀単独投与群との間には、顕著な差異は認められなかった。肝、腎、小腸、血液における ^{75}Se の取込みおよび減少速度についても、両化合物投与群と亜セレン酸ナトリウム単独投与群との間に顕著な差異は認められなかった。

4) 脳における ^{203}Hg についても、その減少速度は、

* この点は、本稿受付後に入手した論文, Ohi, G., Nishigaki, H., Seki, H., Tamura, Y., Maki, T., Maeda, H., Ochiai, S., Yamada, H., Shimamura, Y. and Yagyu, H.: Interaction of dietary methylmercury and selenium on accumulation and retention of these substances in rat organs, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 32: 527—533, 1975 において確かめられた。

両化合物投与群と塩化メチル水銀単独投与群との間に、差は認められなかった。しかし、投与後1, 2日目の ^{203}Hg の脳内への取込みは、両化合物投与群のほうが有意に高かった。両化合物に長期に暴露した場合に、脳中水銀濃度は、塩化メチル水銀単独投与の場合よりも上昇する可能性があり、両化合物に暴露した場合の生体影響については、より詳細な検討が必要であろう。

RIの測定にあたってお世話くださった東京大学RI総合センターの方々、とくに小泉好延氏、適切な助言をいただいた竹本泰一郎東北大学助教授にお礼申し上げます。終始励ましてくださり、校閲してくださった小泉明教授に厚く感謝いたします。

本論文の要旨は、1975年7月第48回産業衛生学会 (札幌) において発表した。

文 献

- 1) 熊本大学医学部水俣病研究班: 水俣病—有機水銀中毒に関する研究—, 2, 195, 熊本大学, 熊本, 1966.
- 2) 上田京二: セレンウム中毒に関する実験的研究, 熊本医学会雑誌, 34, 補冊1, 141—155, 1960.
- 3) Ganther, H. E., Goudie, C., Sunde, M. L., Kopecky, M. J., Wagner, P., Oh, S. H. and Hoeskstra, W. G.: Selenium relation to decreased toxicity of methylmercury added to diets containing tuna, *Science*, 175: 1122—1124, 1972.
- 4) Stoewsand, G. S., Bache, C. A. and Lisk, D. J.: Dietary selenium protection of methylmercury intoxication of Japanese quail, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 11: 152—156, 1974.
- 5) Underwood, E. J.: Trace elements in human and animal nutrition, 323—368, Acad. Press, New York, 1971.
- 6) Rotruck, J. T., Pope, A. L., Ganther, H. E., Swanson, A. B., Hafeman, D. G. and Hoeskstra, W. G.: Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase, *Science*, 179: 588—590, 1973.
- 7) Pařízek, J., Beneš, I., Ošidalová, I., Babický, A., Beneš, J. and Piňha, J.: The effect of selenium on the toxicity and metabolism of cadmium and some other metals, *Mineral metabolism in paediatrics* (ed. by Bartrop, D. and Burland, W. L.), 117—134, Blackwell Scient. Publications, Oxford, 1969.
- 8) Gunn, S. A., Gould, T. C. and Anderson, W. A. D.: Mechanism of zinc, cysteine and selenium protection against cadmium-induced vascular injury to mouse testis, *J. Reprod. Fert.*, 15: 65—70, 1968.
- 9) 遠山千春: 無機水銀塩と亜セレン酸塩の生体に対する影響ならびに ^{203}Hg と ^{75}Se の同時弁別測定法, 産業医学, 17: 43, 1975.
- 10) 加須屋実: アルキル水銀化合物の培養神経組織に対する毒性に与える亜セレン酸ナトリウムの影響, 産業医学, 16: 560—561, 1974.