

平成20年度調査事業 「食品中に含まれる ヒ素の食品影響評価に関する調査」 調査報告

財団法人国際医学情報センター



目次

1. 調查目的
2. 調查方法
3. 調查結果
4. 質疑応答

調査目的

ヒ素の食品健康影響評価(以下「リスク評価」とする)に必要な情報の収集と整理、そして内容の分析を行うことを目的とする。

調査方法

1. 検討会の設置と方針の決定
2. 文献収集
 - ・平成16年度と18年度の調査で収集された文献
 - ・国際評価機関等の評価書中に引用されている文献
 - ・商用データベースからの文献収集
3. 検討会での検討
4. 情報の整理、報告書作成

調査結果

1. 調査結果概要

報告書 調査の概要 p.1-5

2. 調査報告概要

報告書 調査報告 7.まとめ p.103-107

3. まとめ



調査結果

1. 調査結果概要

報告書 調査の概要 p.1-5

調査結果

1. 検討会の設置と方針の決定

検討会の設置

圓藤 吟史 (座長)	大阪市立大学大学院医学研究科教授
花岡 研一	水産大学校水産学研究科教授
安井 明美	独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所食品分析研究領域長
山内 博	北里大学大学院医療系研究科教授
山中 健三	日本大学薬学部環境衛生学教授
鰐渕 英機	大阪市立大学大学院医学研究科教授

(五十音順 敬称略)

調査結果

1. 検討会の設置と方針の決定

調査項目

1. 一般情報 存在する化学形態、環境中の挙動
2. 国内の曝露状況 飲料水、海産物、農畜産物からのヒ素の検出状況、日本人の摂取量
3. 代謝(生体内運命) 無機ヒ素化合物および海産物由来のヒ素化合物の生体内運命
4. 疫学調査及び中毒事例
5. 毒性試験
6. 国際機関等の評価とその根拠
7. まとめ

調査結果

2. 文献収集と情報の整理

- ・平成16年度と18年度の調査で収集された文献

平成16年度「食品に含まれる汚染物質等の健康影響評価に関する情報収集調査」

平成18年度「ひじきに含まれるヒ素の評価基礎資料調査」

- ・国際評価機関等の評価書中に引用されている文献

国際機関 世界保健機構(WHO)

国際連合食糧農業機関(FAO)

コーデックス委員会(CAC)

FAO/WHO合同食品添加物専門委員会(JECFA)

国際がん研究期間(IARC)

欧州 欧州委員会(EC)、欧州食品安全機関(EFSA)

米国 米国食品医薬品庁(FDA)、米国環境保護庁(EPA)、
米国毒性物質疾病登録機関(ATSDR) 他

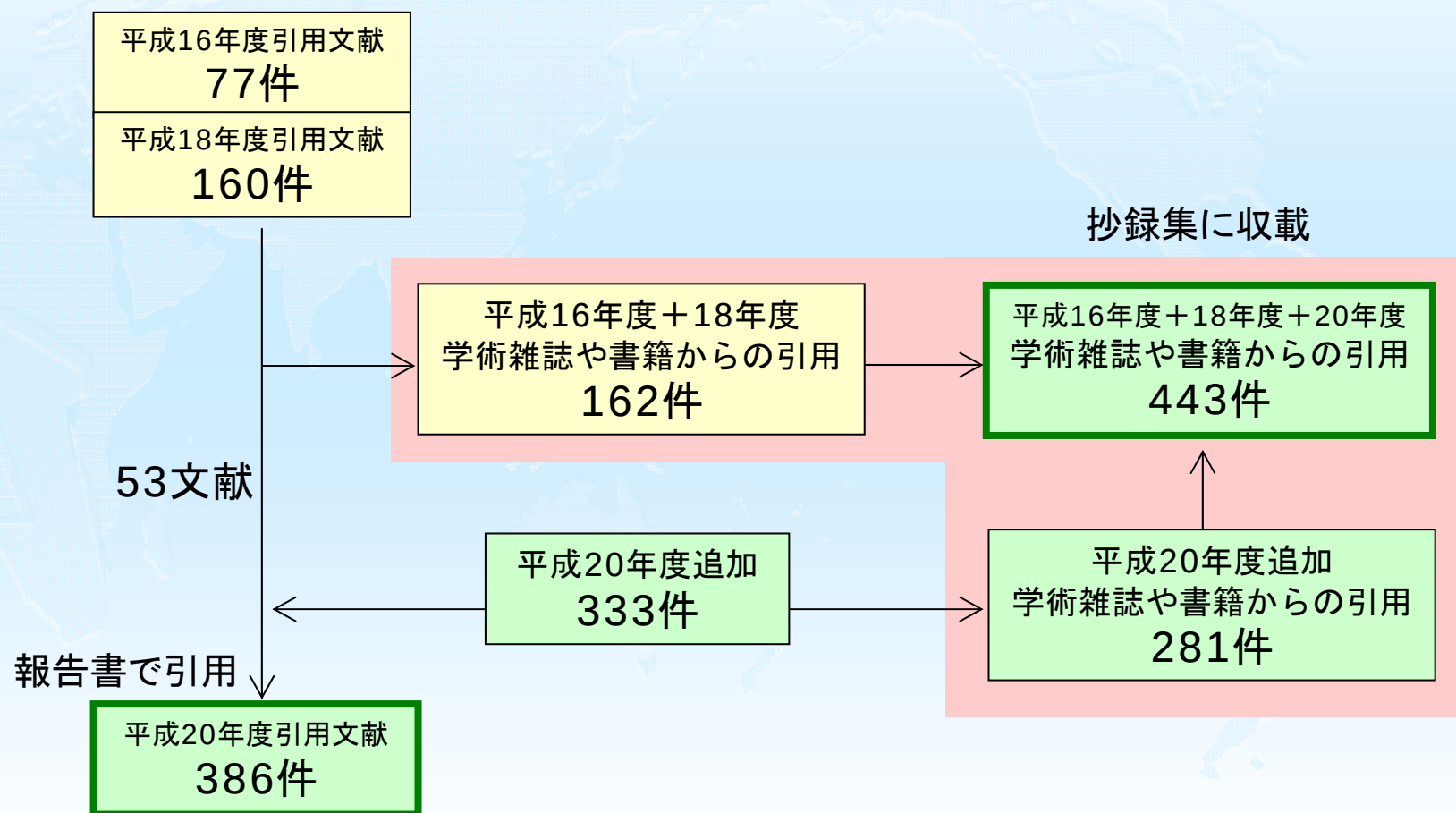
- ・商用データベースからの文献収集

海外 MEDLINE、ToxFile、CA SEARCH

国内 医学中央雑誌、JST(科学技術振興機構)

調査結果

2. 文献収集と情報の整理





調査結果

2. 調査報告概要

報告書 7.まとめ p.103-107

調査報告の概略

以下の項目に沿って報告する。

- 1.生物及び食品中のヒ素の化学形態と含有量
- 2.ヒ素の化学形態別分析における留意点
- 3.日本人におけるヒ素の推定摂取量と食品群からの摂取割合
- 4.ヒ素の生体内運命
- 5.ヒトや動物におけるヒ素の毒性



調査結果

2. 調査報告概要

1. 生物及び食品中のヒ素の化学形態と含有量

報告書 1.一般情報 p.9-34
2.国内の曝露状況 p.35-39

生物及び食品中のヒ素の化学形態と含有量

- 飲料水（水道水は0.01ppm以下、ヒ素汚染地域の井戸水や温泉水は高濃度）
 - ・ 主に無機ヒ素化合物
- 海産物（数ppmから百数十ppm）
 - － 海産植物（海藻など）
 - ・ 主に有機ヒ素化合物（アルセノシュガー）
 - ・ ヒジキなどの一部の褐藻類は例外的に無機ヒ素化合物
 - － 海産動物（魚、貝など）
 - ・ 主に有機ヒ素化合物（アルセノベタイン：AsBe）
- 農畜産物（1ppm以下だが植物は土壌中のヒ素濃度に影響を受ける）
 - ・ 無機ヒ素および有機ヒ素化合物

生物及び食品中のヒ素の含有量

Uneyamaらは、1977年から2006年8月までに報告された種々の動植物のヒ素濃度データを収集し、集計してパーセンタイルで示した。

注意

報告書p36図2.2-1 は、Uneyama et al. 2007より翻訳転載(国内外全データによる分析)。

報告書p40-51表2.4-1は、Uneyama et al. 2007から国内データかつ1次データのみを抜粋し、加工品も含めて食品ごとにまとめた一覧であり、グループ分けはオリジナル論文と異なる。

著作権処理の都合により、
この場所に挿入されていた
“食品のヒ素含有量(パーセンタイル)
(報告書p.36 図2.2-1)”
を省略させていただきます。

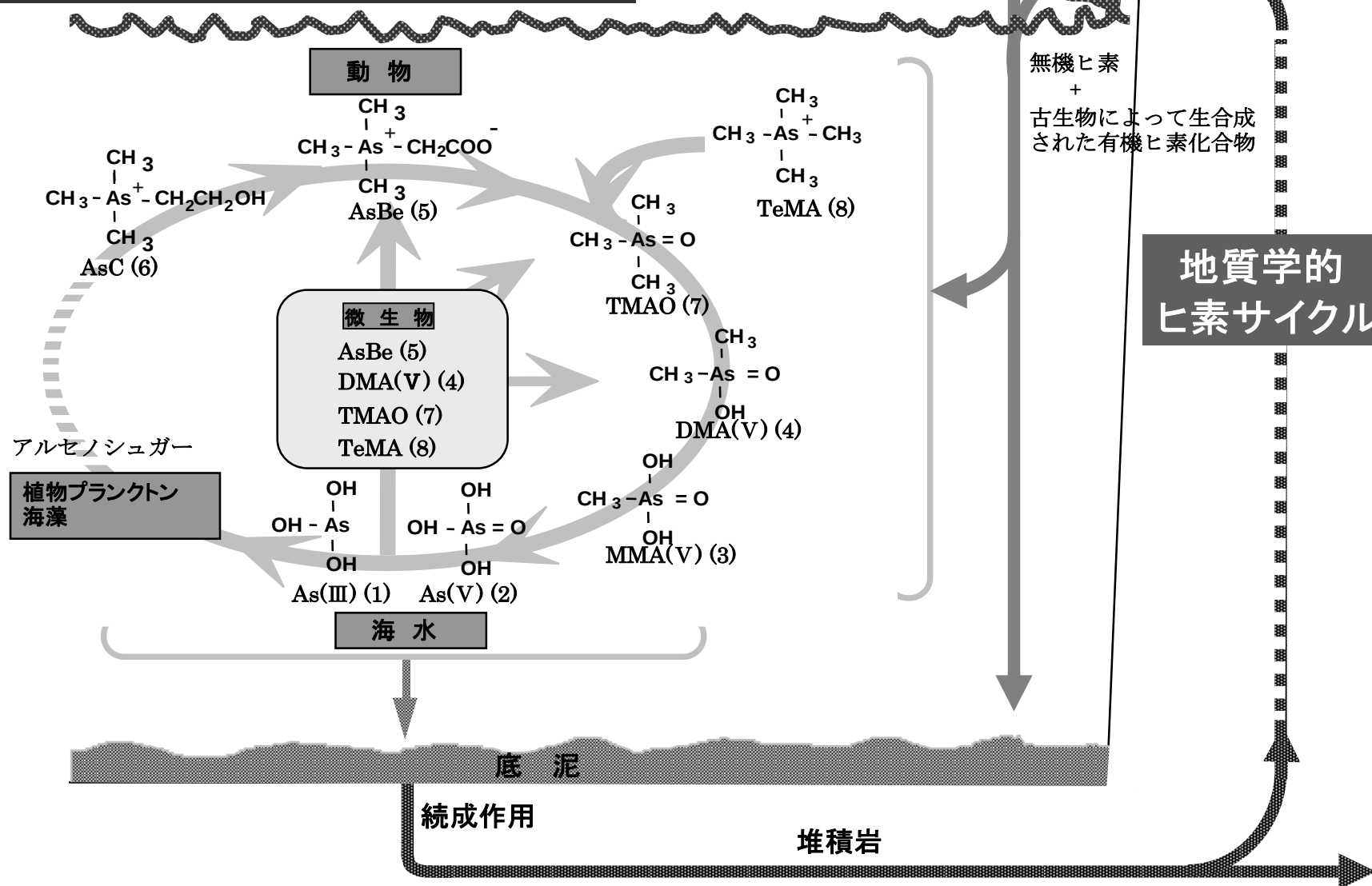
生物及び食品中のヒ素の含有量

著作権処理の都合により、
この場所に挿入されていた
“食品のヒ素含有量(パーセントイル) (報告書p.36 図2.2-1)”
を省略させていただきます。

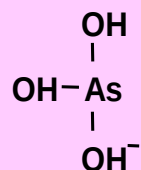
生物及び食品中のヒ素の含有量

著作権処理の都合により、
この場所に挿入されていた
“食品のヒ素含有量(パーセントイル) (報告書p.36 図2.2-1)”
を省略させていただきます。

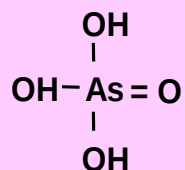
海洋生態系におけるヒ素サイクル



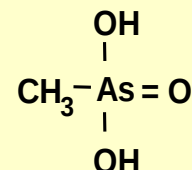
主として、海産動物中或いは海水中に存在する 水溶性ヒ素化合物



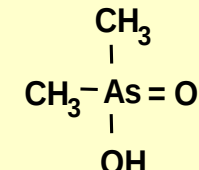
(1) As(III)



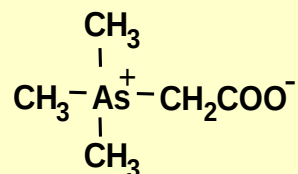
(2) As(V)



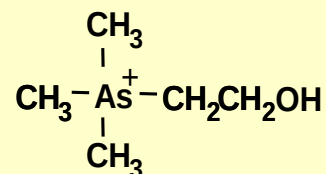
(3) MMA(V)



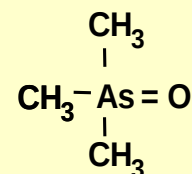
(4) DMA(V)



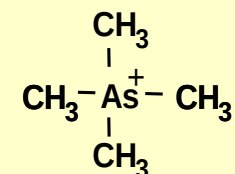
(5) AsBe



(6) AsC

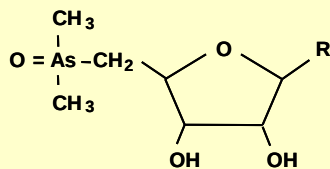


(7) TMAO

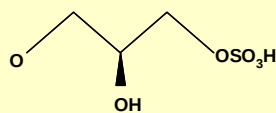


(8) TeMA

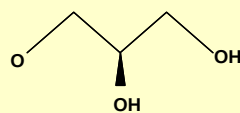
主として、海藻中に存在する 水溶性ヒ素化合物



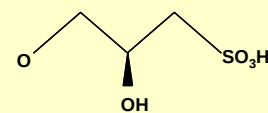
アルセノシュガー



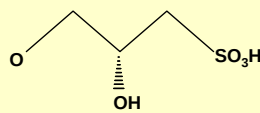
(9)



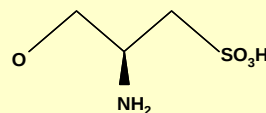
(10)



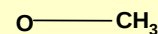
(11)



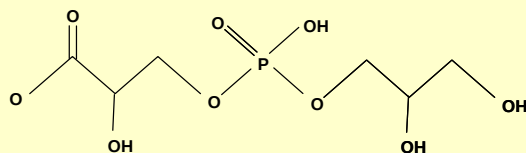
(12)



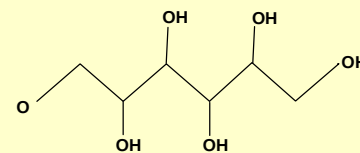
(13)



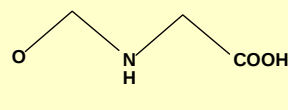
(14)



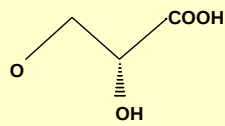
(15)



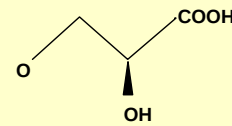
(16)



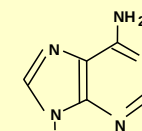
(17)



(18)

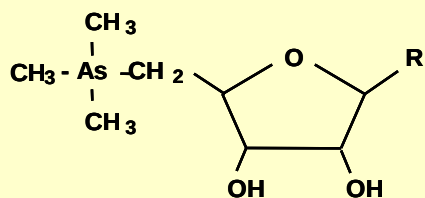


(19)

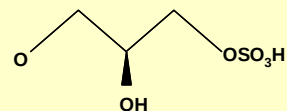


(20)

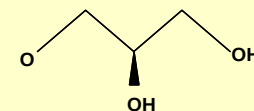
主として、海藻中に存在する 水溶性ヒ素化合物



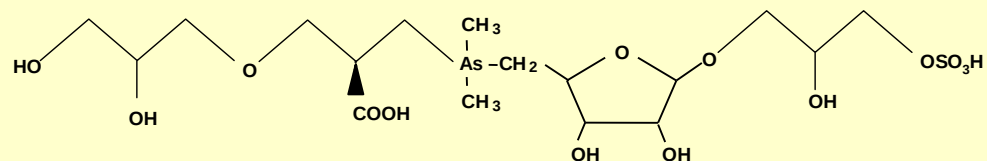
アルセノシュガー



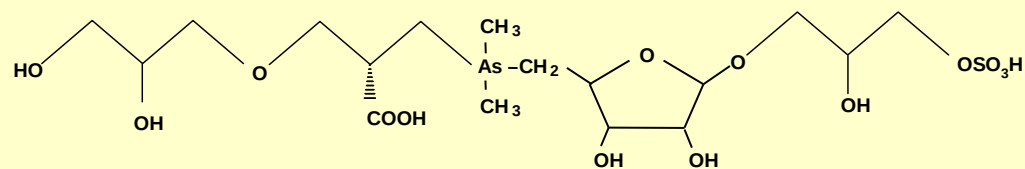
(21)



(22)

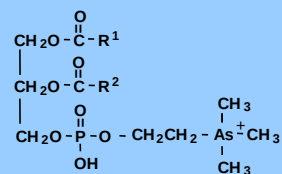


(23)

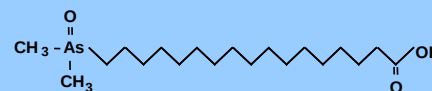


(24)

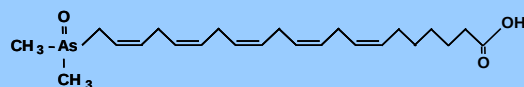
海産動物中に存在する脂溶性ヒ素化合物



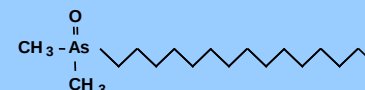
(25)



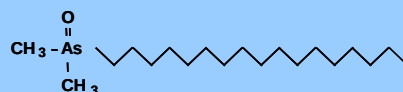
(26)



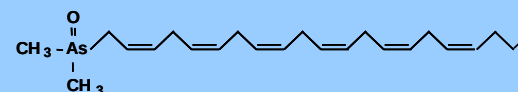
(27)



(28)

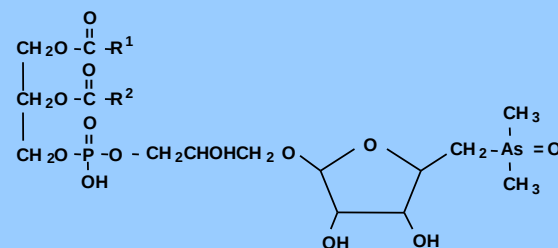


(29)



(30)

海藻中に存在する脂溶性ヒ素化合物



(31)

海藻からは主にアルセノシュガーが検出される

著作権処理の都合により、
この場所に挿入されていた
“海藻に含まれるヒ素化合物 (報告書p.37 表2.2-1)”
を省略させていただきます。

海産動物からは主にAsBeが検出される

著作権処理の都合により、
この場所に挿入されていた
“Francesconi and Edmonds. Adv Inorg Chem.
1997;44:147-189. Table VI ”
を省略させていただきます。

海産動植物を食する場合、 部位や調理方法により摂取量は異なる

- 魚の目周辺や体表面部に無機ヒ素由来のヒ素が多く集まる(Lunde 1977)。
- カツオの目の視神経、網膜に高濃度のヒ素が蓄積する(黒岩ら 1999)。
- 鮮度の高い魚ほどAsBeの割合が高く、冷凍食品、保存食品の順に割合が低下する(Velez et al. 1995; 1996)。
- ヒジキは、十分な水戻しによりヒ素の摂取量は少なくなる(柴田と森田 2000; Hanaoka et al. 2001; 片山 2007)。



調査結果

2. 調査報告概要

2. ヒ素の化学形態別分析における留意点

報告書 2.国内の曝露状況 p.31-34

測定方法(総ヒ素、化学形態別分析)

- 化学的呈色法
 - － グートツァイト法
 - － ジエチルジチオカルバミン酸銀法(DDTC法)
- 機器分析
 - － 原子吸光法(AAS)
 - ・ フレーム原子吸光法
 - ・ フレームレス原子吸光法
 - － 原子蛍光法(AFS)
 - － 誘導結合プラズマ発光分光分析法(ICP-AES又はICP-OES)
 - － 誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)
 - － 中性子放射化分析(INAA)

水素化物発生-液体窒素捕集-原子吸光度法

各種ヒ素化合物を還元して揮発性のアルシン、モノメチルアルシン、ジメチルアルシン、トリメチルアルシンに変換し、それらを低温で捕集したあと、メチル基の数に応じて沸点が異なることを利用して、ゆっくり昇温しながら化学形態別に原子吸光法で測定する。

利点

無機ヒ素、モノメチルヒ素、ジメチルヒ素、トリメチルヒ素の分析に便利な方法。

欠点

As(Ⅲ)やAs(V)など3価と5価の分別や、TMAO、AsBe、AsCの分別はできない。

液体クロマトグラフィー-誘導結合プラズマ質量分析法 (LC-ICP-MS)

液体クロマトグラフィー(LC)にて多様な形態を持つヒ素化合物を分離し、得られた分離液を直接ICP-MSに導入。誘導結合プラズマ(ICP)に導入された溶液中の分子は6,000度前後の高温プラズマの中で瞬間的に構成元素に分解され、各元素はさらにイオン化された後、真空中に引き込まれて質量分析計(MS)により特定の元素、同位体として計測される。

利点

元素選択性が高く、高感度な検出が可能であり、夾雑物の影響を受けにくく、生体試料中の微量な代謝物を高精度に測定可能。

欠点

- ・生体中ヒ素を測定するにあたり、前処理法や分離条件を確立することは容易ではない。
- ・ヒ素の化学形態別の定量は、対象とするヒ素化合物の標準物質が入手不可能な場合には定量分析できない(特に、アルセノシュガーの大部分、脂溶性ヒ素化合物は市販の標準がない。実際の環境試料から抽出、精製、同定作業を行って標準物質を持たないと確実な分析ができない)。

留意点

日本人の食品由来のヒ素摂取量で上位を占める海産動植物中のヒ素については長年の研究によってある程度の化学形態情報が蓄積されているものの、その監視体制はまだ不十分な状況。



調査結果

2. 調査報告概要

3. 日本人におけるヒ素の推定摂取量と食品群からの摂取割合

報告書 2.国内の曝露状況 p.52-58

ヒ素の摂取量の推定

トータルダイエツト調査

食品に含まれる食品添加物や残留農薬などの危害要因の摂取量を推定する方法のひとつ。トータルダイエツト調査の方法にはマーケットバスケット方式と陰膳方式がある(農林水産省のガイドラインではこの両方を調査方法として採用している)。

マーケットバスケット方式

飲料水を含めた全食品を14群に分け、国民栄養調査による食品摂取量に基づき、小売店等から食品を購入し、必要に応じて調理した後、食品群ごとに化学物質等の分析を行い国民1人当たりの平均的な1日摂取量を推定。

陰膳方式

調査対象者が実際に食べた食事と全く同じものを科学的に分析し、摂取栄養素量を推定。

日本人1人当たりのヒ素の推定1日摂取量

日本における総ヒ素の1人当たりの推定1日摂取量は、トータルダイエツト調査(厚生労働省)によれば、平成14～18年度平均で178 μg 。

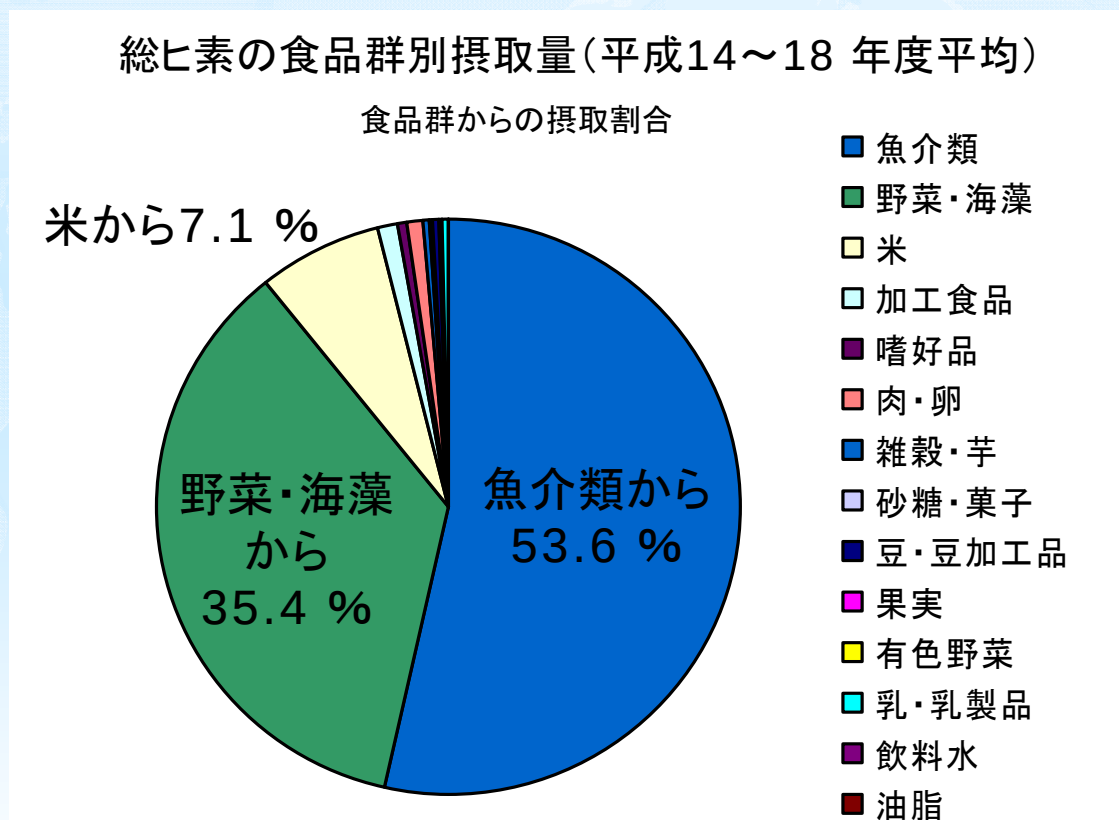
総ヒ素の年度別摂取量

年度	1人当たり1日摂取量 (μg /人/日)	体重当たり1週間摂取量* (μg /kg 体重/週)
S55～59 平均	153	21
S60～H1 平均	209	29
H2～6 平均	179	25
H7～11 平均	217	30
H12	167	24
H13	157	22
H14	181	25
H15	186	26
H16	159	21
H17	178	25
H18	183	26
H19	145	20

* 体重当たりの1週間摂取量は日本人の平均体重を50 kgとして計算

食品群からの摂取割合

魚介類から53.6 %、野菜・海藻から35.4 %、米から7.1 %で、90 %近くを魚介類と海藻が占め、農産物では米からの摂取寄与が比較的大きい。



マーケットバスケット方式

無機ヒ素の暫定耐容週間摂取量

国際連合食糧農業機関/世界保健機関 合同食品添加物専門委員会

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)

1983年より、食品中のヒ素の許容摂取量を勧告すべく、暫定耐容週間摂取量Provisional tolerable weekly intake (PTWI)を設定。

Granthamら(Grantham and Jones 1977)のデータから飲料水中のヒ素濃度が0.1 mg As/L を超えると毒性の兆候が増加する可能性があるとして、飲料水摂取量を1日1.5 L、体重70 kgとして、暫定耐容週間摂取量Provisional tolerable weekly intake (PTWI) を0.015 mg As/kg 体重/週と設定。

$$\begin{aligned} &0.1 \text{ mg As/L} \times 1.5 \text{ L/日} \div 70 \text{ kg/体重} \times 7 \text{ 日/週} \\ &= 0.015 \text{ mg As/kg 体重/週} \end{aligned}$$

無機ヒ素の摂取量の推定

総ヒ素の食品群別摂取量
(平成14～18 年度平均)

食品群	1人当たり1日摂取 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)
米	12.6
雑穀・芋	0.9
砂糖・菓子	0.4
油脂	0.0
豆・豆加工品	0.4
果実	0.3
有色野菜	0.4
野菜・海藻	63.0
嗜好品	1.0
魚介類	95.3
肉・卵	1.0
乳・乳製品	0.2
加工食品	1.9
飲料水	0.1
合計	177.8

米: $12.6 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日} \times 0.86 = 10.8 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$

雑穀・芋～有色野菜: $2.4 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日} \times 1 = 2.4 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$

野菜・海藻: 63.0

野菜

$= (\text{農作物全体[中間発表]} - (\text{米} + \text{雑穀・芋} \sim \text{有色野菜})) \times 1$
 $= 33.5 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日} - (12.6 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日} + 2.4 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) \times 1$
 $= 18.5 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$

ヒジキ

$= 1\text{日摂取量[厚労省]} \times \text{水戻し後の最大無機ヒ素濃度[FSA]}$
 $= 0.9 \text{ g}/\text{人}/\text{日} \times 22.7 \text{ mg/kg}$
 $= 20.4 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$
 (総ヒ素としては $0.9 \text{ g}/\text{人}/\text{日} \times 30.9 \text{ mg/kg}$)

ヒジキ以外の海藻

$= \text{野菜・海藻} - \text{ヒジキ} - \text{野菜}$
 $= (63.0 - 0.9 \times 30.9 - 18.5) \times 0.1$
 $= 1.7 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$

魚介類: $95.3 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日} \times 0.05 = 4.8 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$

それ以外の食品: $4.2 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日} \times 1 = 4.2 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$

無機ヒ素の摂取量の推定

無機ヒ素の食品群別推定摂取量

食品群	1人当たり1日摂取 (μg /人/日)
米	10.8
雑穀・芋～有色野菜	2.4
野菜・海藻	18.5
野菜	20.4
ヒジキ	1.7
ヒジキ以外の海藻	
魚介類	4.8
それ以外の食品	4.2
合計	62.8

暫定耐容週間摂取量(PTWI)

0.015 mg As/kg体重/週

体重50 kgの人の場合

750 μg /人/週

107 μg /人/日

陰膳方式によるヒ素の摂取量の推定

東京都と川崎市に住む男性12名(45±8.3歳)と女性23名(40.3±11.1歳)に対して陰膳方式にて調査し、1日の総ヒ素摂取量は195±235(15.8~1,039)μg As/人/日であった。また、水素化物発生－液体窒素捕集－原子吸光光度法による化学形態別分析において、総ヒ素に対する割合は、無機ヒ素17.3 %、メチル化ヒ素0.8 %、ジメチル化ヒ素5.8 %、トリメチル化ヒ素76.0 %であった。

著作権処理の都合により、
この場所に挿入されていた

“Yamauchi et al. Appl Organomet Chem 1992;6(4):383-8. Table 1”
を省略させていただきます。



調査結果

2. 調査報告概要

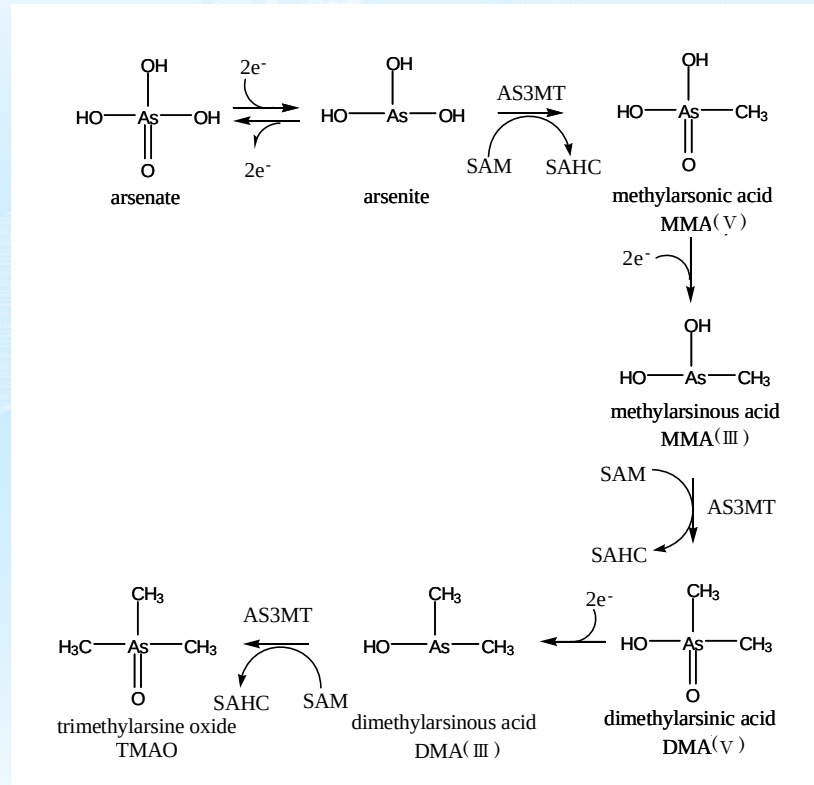
4. ヒ素の生体内運命

報告書 3.代謝(生体内運命) p.59-63

無機ヒ素化合物の代謝

無機ヒ素は、生体内に吸収された後にメチル化代謝され、主としてDMA(V)として尿中に排泄される。

酸化的なメチル化反応



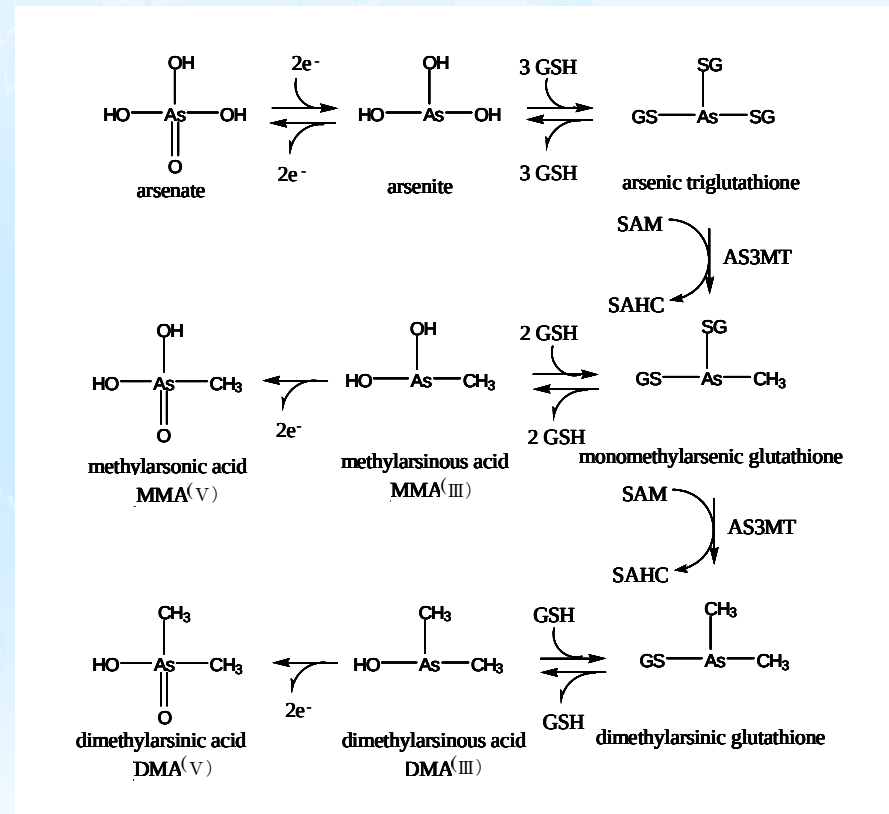
(Aposhian et al. 2000参考)

SAM: S-アデノシル-L-メチオニン

SAHC: S-アデノシルホモシステイン

AS3MT: 3価ヒ素メチル転移酵素(AS3MT)

3価ヒ素－グルタチオン複合体形成を介したメチル化反応



(Hayakawa et al. 2005; Thomas et al. 2007参考)

AS3MTにおいては、動物での種差やヒトでの遺伝子多型の相違が報告されている(Lindberg et al. 2007; Hernández et al. 2008)。

ヒジキ摂取後のヒ素の生体内運命

無機ヒ素は、生体内に吸収された後にメチル化代謝され、主としてDMA(V)として尿中に排泄される。

HPLC-ICP-MSにて、42歳男性がヒジキ加工食品8食分(無機ヒ素 825 μg : As(V) 629、As(III) 196、DMA 35、未同定 12 μg As)摂取後の尿中ヒ素の形態別分析とその経時的変化を観察。
As(V)、As(III)、MMA、DMAはヒジキ摂取後それぞれ4、6.5、13、17.5時間でピーク濃度に達し、50時間で全体の28%(それぞれ11.2、31.8、40.9、104.0 μg)が尿中排泄。

著作権処理の都合により、
この場所に挿入されていた
“Nakajima et al. Appl Organomet Chem
2006;20:557-64.Figure 4”
を省略させていただきます。

海産動植物由来のヒ素代謝

■ 海産植物

アルセノシュガー

DMA(V)、ジメチルアルセノエタノール(DMAE)などに代謝変換され、尿中排泄される(Ma and Le 1998; Francesconi et al. 2002; Heinrich-Ramm et al. 2002)。

■ 海産動物

AsBe

大部分は代謝されず摂取後速やかに排泄される。

尿中ヒ素の形態別分析

ヒ素に曝露されていない日本人男性210名の
HPLC-ICP-MSによる尿中ヒ素の形態別分析

単位: $\mu\text{g As/L}$

Study	値	As(Ⅲ)	As(V)	MMA	DMA	AsBe	others	Total As
Hata et al. 2007 210人男性	中央値	3.5	0.1	3.1	42.6	61.3	5.2	141.3
	中央値 Crで調整	3.0	0.1	2.6	35.9	52.1	3.5	114.9

平均年齢43.7歳(19-72歳)

AsBeの中央値が61.3、DMAの中央値が42.6 $\mu\text{g As/L}$ と
多く尿中に排泄される。

食べ物の趣向について質問し、65 %から回答を得た。

尿中ヒ素濃度との関係をみた結果、肉好き(n=49)よりもシーフード好き(n=81)の方が、
DMA($p<0.01$)とAsBe ($p<0.01$)が高値であった。

尿中ヒ素の形態別分析

海外の研究データと比べても、尿中のDMA、AsBeは高値

単位: $\mu\text{g As/L}$

Study	値	As(Ⅲ)	As(V)	MMA	DMA	AsBe	others	Total As
Hata et al.2007 (日本) 210人男性	中央値	3.5	0.1	3.1	42.6	61.3	5.2	141.3
	平均値	6.7	0.6	4.5	54.0	97.0	9.3	173.3
Apostoli et al.1999 (イタリア) コントロール群39人男性 (シーフードの消費は少ない)	中央値	0.3		0.9	5.2	9.5		10.6
Tsuji et al.2005 (米国) 439人(206人男性、233人女性)	平均値	0.78		0.46	2.5			15.7*

*形態別分析したAsは3.9

調査結果

2. 調査報告概要

5. ヒトや動物におけるヒ素の毒性

報告書	4.疫学調査及び中毒事例 p.63-77
	5.毒性試験 p.78-95
	6.国際機関等の評価とその根拠 p.96-102

急性中毒及び慢性中毒

■ 急性中毒

- － ヒ素の経口摂取による中毒事例に関しては、急性中毒では和歌山のカレー事件、亜急性中毒では森永ヒ素ミルク事件などの中毒事件が例として挙げられる。

■ 慢性中毒

- － 疫学調査は無機ヒ素に汚染された飲料水による報告が主であり、食品での慢性中毒の明確な事例はないと判断されるが、ケルプサプリメントに関しては問題提示されている。

[飲料水の無機ヒ素汚染が原因で起こるような慢性ヒ素中毒]

最小影響量700～1,400 $\mu\text{g}/\text{日}$ が数年間継続した場合、最初の症状が腹部・躯幹部に色素沈着と色素脱失が雨滴状に認められ、ついで、手掌や足底部に角化症(5～6年)が発症。

1日の曝露量が3,000～5,000 $\mu\text{g}/\text{日}$ と高い場合には、段階的な症状の出現ではなく、色素沈着や色素脱失と同時期に角化症が発症。ボーエン病や皮膚がんも発症。

生殖・発生毒性、次世代影響

- ヒ素化合物は胎盤を通過し、胎児へ移行する(Lindgren et al. 1984; Concha et al. 1998)。
- 自然由来の無機ヒ素による飲料水汚染で、以下の報告がある。
 - 自然流産、死産、早産のリスク増加
(Ahmad et al. 2001; Hopenhayn-Rich et al. 2003; Milton et al. 2005; von Ehrenstein et al. 2006; Cherry et al. 2008)
 - 出生時体重の低下
(Hopenhayn-Rich et al. 2003; Yang et al. 2003; Huyck et al. 2007; Rahman et al. 2009)
 - 妊娠時から出生後の累積曝露の影響として、乳児の生存率低下や幼児及び児童の知的機能への影響
(Wasserman et al. 2004; Wasserman et al. 2007; Wang et al. 2007; von-Ehrenstein et al. 2007)

遺伝毒性

慢性ヒ素曝露地域において、遺伝毒性に関しては、DNA methylationによる遺伝子発現調節(Marsit et al. 2006; Chanda et al. 2006)、酸化ストレスの誘発による遺伝子障害(Matsui et al. 1999; An et al. 2004)などの報告がある。

発がん性

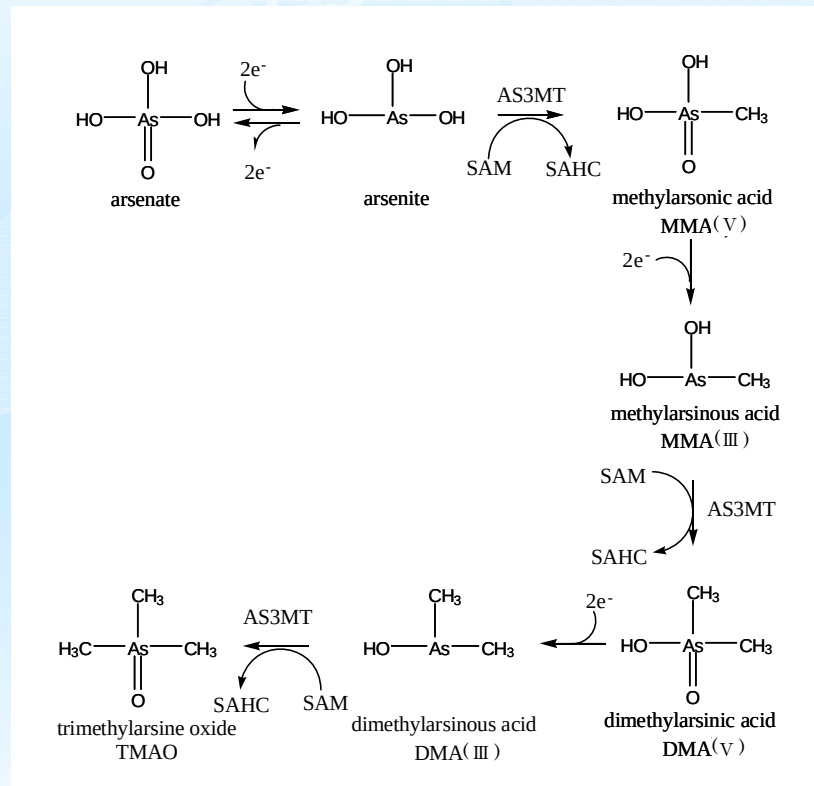
ヒ素汚染飲料水などによる高濃度曝露では、膀胱がん、肺がん、皮膚がんを引き起こすという十分なエビデンスがあり、一致した見解があるものの、用量依存性があり、低濃度曝露における発がんリスクとの相関は明らかになっていない(Baastrop et al. 2008)。

毒性試験

- 動物実験において無機ヒ素の遺伝毒性のデータは限られており、無機ヒ素に汚染された飲料水による疫学研究から無機ヒ素に発がん性があると考えられていたが、発がん性についてはいくつかの研究が報告されているのみで、IARCが「無機ヒ素の発がん性は実験動物で限られた証拠がある(IARC 1973)」と結論した時点から状況は変化してない(IARC 2004)。
- 近年、無機ヒ素よりもその代謝物であるDMA(V)に変異原性(Yamanaka et al. 1989)、DNA鎖切断(Tezuka et al. 1993)、4倍体形成(Eguchi et al. 1997)などの遺伝毒性が示された。
- 海産物由来のAsBe、AsC、アルセノシュガーについては、染色体異常誘発能が低いことが示されているが(Oya-Ohta et al. 1996)、これらの遺伝毒性については未解明の部分が多い。

無機ヒ素化合物の代謝過程における 中間代謝物の生成が及ぼす影響

酸化的なメチル化反応



(Aposhian et al. 2000参考)

SAM: S-アデノシル-L-メチオニン

SAHC: S-アデノシルホモシステイン

AS3MT: 3価ヒ素メチル転移酵素(AS3MT)

無機ヒ素化合物の代謝過程において、多様な中間代謝物の生成が指摘されており、これらによる生体影響、特に発がん性との関連が問題視されている。

- 代謝過程で活性酸素が生じ、酸化ストレスを誘発(Hu et al. 2002)。
- DMA(V)のさらなる還元代謝過程で生成するジメチルアルシンと分子状酸素との反応によるヒ素ラジカルなどのフリーラジカル生成(Yamanaka et al. 1990; Kitchin 2001)。
- ジメチルヒ素と生体内含硫化合物との反応によるジメチルチオアルシン酸生成などの可能性(Yoshida et al. 2003; Raml et al. 2007; Naranmandura et al. 2007)。

酸化ストレスの誘発による遺伝子障害

ヒト肺胞Ⅱ型上皮細胞(L-132)において、DMA(V)のさらなる還元代謝過程でジメチルアルシンと分子状酸素との反応により生成するジメチルヒ素ラジカル及びジメチルヒ素過酸化ラジカルがDNA鎖を切断することが示された(Yamanaka et al. 1990)。

DMA(V)経口投与時に酸化損傷が誘導されるかどうかを明らかにするために、8-OHdGをDNA酸化のバイオマーカーとして、マウスの各組織における8-OHdG生成を確認した。その結果、肺と肝臓で8-OHdGの有意な増加を認めた($p < 0.05$)。尿中8-OHdGも増加が認められた(Yamanaka et al. 2001)。

著作権処理の都合により、
この場所に挿入されていた
“Kitchin. Toxicol Appl Pharmacol.
2001 May 1;172(3):249-61. Figure 1”
を省略させていただきます。

発がん性試験

発がん性試験においても、イニシエーション処置による中期発がん性試験でプロモーターとして働くことが認められ(Yamanaka et al. 1996; Wanibuchi et al. 1996; Wanibuchi et al. 1997)、膀胱がんにおいては単独でも2年間の発がん性試験で発がん性を示した(Wei et al. 1999; Wei et al. 2002)。

IARCは「有機ヒ素化合物DMA(V)の発がん性は実験動物で十分な証拠がある(IARC 2004)」と結論しており、さらにMMA(V)及びTMAOについても経口投与による発がん促進作用が認められている(Nishikawa et al. 2002)。

体内に取り込まれた有機ヒ素化合物が発がん性を示すことから、無機ヒ素化合物の中間代謝物が発がんを引き起こす可能性が示唆される。また、3価メチルヒ素が遺伝子障害性を強く示すことが*in vitro*の実験で指摘されている(Walter et al. 2007)。

発がん性試験

試験系	動物種	投与期間	投与量	結果	文献
ラット 多臓器 中期 発がん性 試験	F344 ラット 雄	DMBDD処置 4週間 →休薬1週間 →DMA(V)投与 25週間	DMA(V) 0、50、100、 200、400 ppm (飲水)	DMA(V)50 ppmから膀胱発がんを促進し、また、肝臓、腎臓では200 ppmから、さらに甲状腺では400 ppmで発がん促進作用が認められた。 一方、DMBDD処置をせずにDMA(V)を25週間投与しても、がんの発生は見られなかった。	Yamamoto et al.1995

発がん性試験

試験系	動物種	投与期間	投与量	結果	文献
ラット 膀胱 二段階 発がん モデル	F344 ラット 雄	BBN処置4週間 →DMA(V)投与 32週間	DMA(V) 0、2、10、20、 50、100 ppm (飲水)	DMA(V)10 ppm群から膀胱腫瘍の 発生は有意に増加し、25 ppm群以上 でDMA(V)の膀胱発がん促進作用に 有意な差が認められた。	Wanibuchi et al.1996
		DMA(V)投与 8週間 (BBN処理なし)	DMA(V) 0、10、25、 100 ppm(飲水)	DMA(V)によって、膀胱上皮の細胞増 殖が用量依存性に増加した。	
ラット肝 中期 発がん性 試験 (伊東法)	F344 ラット 雄	DEN処置 →休薬2週間 →DMA(V)投与 6週間 (DEN処理後 3週間目に 肝臓部分切除)	DMA(V) 0、25、50、 100 ppm (飲水)	DMA(V)は、25 ppmから用量反応性 に肝前がん病変のマーカである胎盤 型グルタチオンS-トランスフェラーゼ (GST-P)陽性細胞巢の数、面積ともに 増加させ、DMA(V)の肝発がん促進作 用が認められた。	Wanibuchi et al.1997
		DEN処置 →休薬2週間 →DMA(V)投与 2週間	DMA(V) 0、10、50 ppm (飲水)	DMA(V)によって、ラット肝臓の細胞増 殖の指標であるオルニチンカルボキシ ラーゼ活性が増加した。	
		DEN処理 または生食投与 →休薬2週間 →DMA(V)投与 2週間	DMA(V) 0、100 ppm (飲水)	DMA(V)によって、酸化DNA傷害の 指標である8-OHdGが有意に増加した 。	

発がん性試験

試験系	動物種	投与期間	投与量	結果	文献
発がん性試験	F344 ラット 雄	2年間	DMA(V) 0、12.5、50、 200 ppm (飲水)	50 ppm群で膀胱がんが19 %、乳頭腫とあわせた腫瘍では26 %で、200 ppm群では膀胱がん、腫瘍がそれぞれ39 %発生し、12.5 ppm群と対照群では腫瘍の発生は見られなかった。これらの結果より、DMA(V)は雄ラット膀胱に発がん性を有することが示された。膀胱以外の臓器では発がん性は認められなかった。	Wei et al. 1999; Wei et al. 2002
	F344 ラット 雄	2年間	DMA(V) 0、2、10、40、 100 ppm (混餌)	雄ラットの膀胱において、乳頭腫は10及び40 ppm群で1例ずつ、がんは2及び100 ppm群でそれぞれ1例と2例、雌ラットの100 ppm群において乳頭腫とがんがそれぞれ4例と6例が認められた。なお、雌雄の対照群ともに腫瘍の発生は見られなかった。また、膀胱以外の臓器では発がん性は認められなかった。これらの結果より、DMA(V)はラット膀胱に発がん性を有することが示唆された。	Arnold et al. 2006



調査結果

3. まとめ

まとめ(1/3)

- 水環境では主として無機ヒ素の形態で存在する。
- 海産物中には、数ppmから百数十ppm程度の無機及び多種類の有機ヒ素化合物が含まれ、その化学形態及び含有量は生物種、部位、保存や調理法によって異なる。
 - － 海産植物はアルセノシュガーが主であるが、ヒジキなどの一部の褐藻類は例外的に無機ヒ素を多く含む。
 - － 海産動物はAsBeを主に含む。
- 農畜産物には、無機及び有機ヒ素化合物が含まれるが、一般的には1ppm以下程度と海産物に比較すると少ない。
- アルセノシュガーや脂溶性ヒ素化合物の測定は十分な状態にない。
- 海産物を好む日本人の総ヒ素摂取量は178 μ g/人/日(平成14～18年度の調査の平均)と多いが、無機ヒ素の摂取量は多くないと推定される。

まとめ(2/3)

- 摂取された無機ヒ素は生体内でメチル化され、主としてDMA(V)として尿中排泄される。この代謝過程での多様な中間代謝物の生成と発がん性との関連が問題視されている。AsBeはその大部分が代謝されずに摂取後速やかに尿中に排泄されるが、アルセノシュガーはDMA(V)などに代謝されて尿中排泄される。
- ヒ素の毒性に関しては、高濃度の無機ヒ素に汚染された飲料水摂取による慢性毒性、生殖・発生毒性及び発達障害、遺伝毒性、発がん性が疫学調査で示されているが、低濃度摂取でのリスクは明確ではなく、自然食品による影響はケルプサプリメントの事例報告などに限られている。
- 動物実験においては、無機ヒ素よりも代謝物であるDMA(V)やその関連物質で、より強い遺伝毒性が示され、発がん性が認められている。海産物由来のAsBe、AsC、アルセノシュガーについては、染色体異常誘発能が低いことが示されているが、これらの遺伝毒性については未解明の部分が多く研究課題と認識されている。

まとめ(3/3)

ヒ素摂取量の90 %近くを魚介類や海藻類が占める日本人にとって、食品中に含まれるヒ素のリスク評価を行うには海産物由来のヒ素やその代謝物の毒性に関して評価を行う必要がある。しかし、必ずしもアルセノシュガーの形態別分析が十分な状態ではなく、さらに、それらのヒ素の生体内運命や毒性評価は現在研究が行われているところである。また、脂溶性ヒ素化合物についても研究の端緒が開かれた段階で、今後の研究発展が期待される。これらの分野の更なる研究の充実と内外における科学的に信頼性が担保される情報の継続的な収集が必要とされる。

A faint, light blue world map is visible in the background of the slide, centered behind the text.

ご清聴ありがとうございました