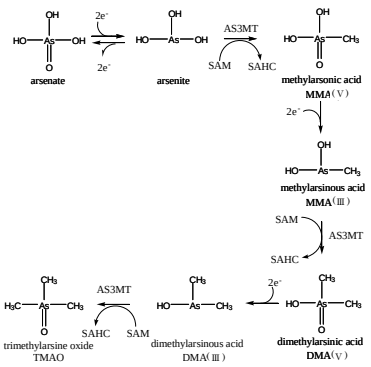
（報告書p.61-62参照）

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）。

51/61

（報告書p.86参照）

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”
を省略させて頂きます。

IARC 2004 p195にも説明あり　52/61

（報告書p.78-95参照）

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）。

53/61

（報告書p.93参照）

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

54/61

（報告書p.93参照）

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ーである胎盤型グルタチオンS-トランスフェラーゼ(GST-P)陽性細胞巣の数、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、酸化的DNA傷害の指標である8-OHdGが有意に増加した。	

55/61

（報告書p.93参照）

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

56/61

調査結果

3. まとめ

57/61

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178μg/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。

58/61

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。

59/61

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。

60/61

ご清聴ありがとうございました

61/61