

食品安全委員会セミナー
「ヒ素に関する最新知見について」

平成25年11月22日（金） 13:00～16:30

食品安全委員会会議室

主催：食品安全委員会

午後1時 開会

(1) 開会

○司会（野口） それでは、お待たせいたしました。ただ今から食品安全委員会セミナー「ヒ素に関する最新知見について」を開催いたしたいと思っております。

私、本日司会を務めさせていただきます事務局の野口と申します。よろしくお願いいたします。

(2) 開会挨拶

○司会（野口） まず、主催者を代表いたしまして、食品安全委員会委員長代理、三森国敏から御挨拶申し上げます。よろしくお願いいたします。

○三森委員長代理 皆様、こんにちは。食品安全委員会の三森でございます。セミナーの開催に当たりまして一言御挨拶申し上げます。

本日は、「ヒ素に関する最新知見について」をテーマにして食品安全委員会セミナーの開催を御案内いたしましたところでございますが、お忙しい中、大変多くの皆様に御出席をいただき、まことにありがとうございます。また、日ごろより食品安全委員会の活動等につきまして御理解、御協力等を賜り感謝申し上げる次第でございます。

さて、ヒ素は、火山国でありまして海産物を多く摂取する我が国におきましては、十分に配慮しなければならない物質であります。ヒ素には、御存じのように有機ヒ素と無機ヒ素がございます。有機ヒ素は私たちが食している海産物や農産物にも微量でございますけれども含まれていることから、食品安全委員会としましては、ヒ素に関する情報を収集し、皆様に提供していくことが大切であると考えておる次第でございます。

本日は、海外からお招きいたしました、オーストリア、グラーツ大学のケビン・フランチェスコニ教授から食品中の有機ヒ素に関する最新の知見を、また、水産大学校の花岡研一教授からは海産物におけるヒ素に関する知見ということについて御講演をいただく予定しております。両氏ともにヒ素の研究における第一線で御活躍されている方々でございます。非常に豊富な知見をお持ちでございますので、大変貴重なお話を聞かせていただけるのではないかと期待しておるところでございます。

また、食品安全委員会におきましては、自ら評価ということで、これまで食品中のヒ素の主に無機ヒ素に関する審議を重ねてまいりまして、このたび食品健康影響評価書案を取りまとめたところでございます。本日は、その概要についても、食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会、圓藤吟史専門委員によりまして皆様に御説明をさせていただきたいと思っております。

それぞれの御講演の後におきまして、会場の皆様との意見交換を予定しております。ぜひとも忌憚のない御意見等をいただけたらと思っております。

最後に、今回のセミナーが皆様にとって有意義なものとなることを祈念いたしまして開

会の挨拶とさせていただきます。どうもありがとうございました。

(3) セミナー

○司会 それでは、講演に入ります前に、まず資料の確認をさせていただきたいと思えます。

本日の資料は椅子の上に配付しておりますが、その中の講演次第の裏に「配布資料一覧」と書かれております。もし不足しているものとかがございましたら、事務局スタッフまでお申し出ください。

それと、本日は3名の先生方より御講演いただきます。質疑応答はその講演の都度行うことといたしております。そして、全体の時間といたしましては16時30分を終了予定としております。円滑な進行に御協力をよろしくお願いいたします。

それでは、いよいよ講演に入らせていただきます。

これから先は、本日のコーディネーターを務めます食品安全委員会委員、佐藤委員にお願いいたします。

○佐藤委員 皆さん、こんにちは。食品安全委員会の佐藤でございます。

きょうは、先ほど来お話ししているように3つ講演がありますので、早速講演に移りたいというふうに考えてございます。

最初の講演は、「有機ヒ素に関する最新知見について」ということで、オーストリアのグラーツ大学、ケビン・フランチェスコニ教授より御講演をいただきたいと思えます。

それではフランチェスコニ教授、よろしくお願いいたします。

講演 1 食品中の有機ヒ素に関する最新の知見

オーストリア グラーツ大学 : Dr. Kevin Francesconi
(ケビン・フランチェスコニ教授)

皆さん、こんにちは。皆様、きょうは来日の機会、そして皆様と同席をさせていただく機会、ありがとうございました。ヨーロッパにおけます食品中の有機ヒ素に関する最新の知見、それからグラーツ大学での進展についてお話をしたいと思います。私に与えられた時間を頂戴しまして、このようなテーマでお話ししたいと思います。

(スライド 2)

まず主たる質問、食品中のヒ素をなぜ調査したいのかということでもあります。手短かにではありますが、私たちが活用している分析手法について語りしたいと思います。また、これも簡潔になんですが、ヒ素の無機態と、そして有機態についてお話ししたいと思います。そして、後続する先生方が恐らくこれについてもっと詳しく話してくれるだろうと思っております。そして出てくる質問というのは、なぜそれまでのヒ素が海産食品に多いのかということでもあります。これについて私からの考えをお話ししたいと思います。そしてまた重要なのは、私たちはヒトの人体におきまして、この有機ヒ素化合物をどのように代謝するのか、そして食するときにはこれを変化させるのかどうかということでもあります。そして最後に、暫定的な *in vitro* の試験の結果について共有したいと思います。細胞毒性について検討したものであります。これはヒ素糖 (アセノシュガー) と、ヒ素脂質 (アセノリピッド) についてのものでございます。2つの有機ヒ素化合物の一種でございます。

(スライド 3)

まず、私たちはこれをなぜ調査したいのか、どのようなアプローチをとるべきなのかという話について、まず、自然の状況がどうなっているかを理解しなければなりません。というのは、ヒ素というのは元素であります。そして私たちの環境の自然の一部であります。水中、土壌中にも存在し、普遍的に存在しています。また、有機態もこのような環境中に存在しますが、ヒトはこれまで健康を保ちながらヒ素と共存してきたわけであります。しばしば、ヒトは追加的なヒ素をもたらし、これが自然の状況へ影響します。ですので、ヒトへの影響を理解するためには、まず自然の状況についての理解を蓄積していかなければなりません。

また、次のポイントは、さらに毒性の課題について理解しなければなりません。このヒ素というのはさまざまな化学種、あるいは分子形態で存在し得るわけであります。これをヒ素の化学形態と呼んでいます。それを理解しなければなりません。そしてまた、環境がこれらの化学形態をさまざまな形で取り扱っております。そして、ヒトに関してもそれぞれの化学形態によって代謝の仕方が違います。

そして最後に、本日の会議の目的でもある、私たちの取り組み、仕事は、信頼性に富む

分析データを提供するということでもあります。ヒ素に関して、環境について、そして食品中のヒ素についてデータを提供したいと思います。それにより、国々の食品安全機関等が、この食品中のヒ素についてしかるべく規制を確立し、ひいてはヒトの健康を守ることができるようにしたいと考えております。そしてまた、食品業界も守らなければなりません。「規制を導入することによって」というのはいいのですが、堅牢な科学に基づかない規制というものを持ち込むことによって、ヒ素に伴う既に複雑な問題がさらに複雑化してしまうということは望まないからです。

(スライド4)

では、ごく簡単ではございますが、私どもで使用しております技術について説明をいたします。主にmass spectrometry (質量分析法) に根差す技術となっており、その一例がこちらに示されております。この機器はHPLC、高速液体クロマトグラフィーの機械となっており、これを用いて様々なヒ素の化学形態別にそれぞれ同定することを行っております。この様々なヒ素が単離された後、それを2つの異なるタイプのマススペクトロメーター(質量分析計)にかけます。

まず一番上に出ておりますもの、この一番上のグラフとともに見ていただければと思いますが、このグラフというのは、私どもがヒ素だけを測定したときに出てくるグラフとなっております。この上の質量分析計というのはヒ素だけを検出するというもので、このような形で出ておりますが、それぞれのピークが異なる化学的な形態を示しております。ヒ素であっても、元々のサンプルの中に含まれる異なる形態毎にピークが出ております。

次に下の方ですけれども、このデバイスを使って計測するものですが、これは先ほどのものと同時に測定をしていきますが、入っている全ての成分が、このカラムに入り、全て測定できるようになっております。かつ、こちらのピークと重ねます。ヒ素含有化合物のピークがあり、この機械を使うことによって、この化合物の分子量を特定することができるのです。したがって、このICPMS及びESMS、様々な化合物の量と、何で組成されているのかという非常に詳細なレベルの情報までとることが可能です。

(スライド5)

しかしながら、大きな問題がまだ残っています。現在のヒ素の状況を考えますと、まず特に無機ヒ素ですけれども、これが飲料水の中に含まれているということです。この飲料水に含まれた無機ヒ素というのが、世界規模で見ても今まで30年間大きな環境上の問題となっておりまして。そして、この無機ヒ素というのはがんを引き起こすと考えられてきました。そして、ごく最近になって出てきたデータから、発がん性だけではなく、心血管性疾患、糖尿病ももたらすということがわかってきました。こういった影響はかなり低いレベルの無機ヒ素であっても出てくるということが確認されております。低濃度でも出るということですから、今考えなくてはならないのは、食品によりどのような影響が出るかということです。特に無機ヒ素の総ばく露のレベルで考えなければならないということです。ごく最近になるまで水だけを心配してきたのですが、今は飲料水だけではなく、食品

についても総ばく露を考えなければならないということです。食品といいますと有機ヒ素も考えなければならないということになります。ヒ素は有機の形では水には存在しないものです。水の中に存在しているのは無機の形のみですが、食品となりますと無機、有機、両方の形態のヒ素が含まれていて、有機も考えなければなりません。また、作用機序も考えなければなりません。ヒ素がどのような形で毒性をもたらすのか、その機序を解明しなければなりませんということ、こちらについてはメチル化されたヒ素が中間体として、一番最後のヒ素に関する毒性の源の主要物質ではないかと考えております。

(スライド6)

このスライドですけれども、メチル化プロセスを示しております。無機ヒ素を摂取いたしますと、還元、メチル化というプロセスを経て、最終的にはこのメチル化産物が出てきます。この青い文字で示されたもの(DMA)、これが非常に重要な、主なヒトの代謝産物となっております。様々なヒ素化合物があるわけですが、これについては後で更に説明をしていきます。このDMA(ジメチルアルシン酸)というものは是非覚えておいてください。

(スライド7)

では、ここで典型的なヒ素がどれぐらい食品中に含まれているのか数字をお見せしたいと思っております。ほとんどの食品において、このヒ素の濃度というのは極めて低いということがわかっております。ところが、残念なことに米にかなり高いレベルのヒ素が含まれております。特に更に高いのは海産物となっております。ここで何が起きているのか。この海産物中のヒ素というのはどうなっているのかというのが特に顕著になってくるわけです。

(スライド8)

さらに、分析的プロセスで先ほどお見せしたものに係るものを出しております。スライド4でお話しした分析から得られたものです。こちらに出しましたのは米、麦、そして典型的な魚としてマグロをそれぞれ出しております。

まず米の分析を行ったところ、ほとんどのヒ素というのは実際には無機の形で存在することが確認されました。この無機ヒ素というのは最もヒトにとって毒性の高い形態ということになります。したがって、この無機ヒ素は摂取の課題であり、特にヨーロッパでは問題視されております。

次に中央の麦、僅かに米よりは低くなっておりますが、DMAというジメチルアルシン酸の形で存在しております。しかし、ここで特に注目いただきたいのは、全体的なヒ素のレベルは、このグラフで見ると限りはずっと低いということです。米よりも低いということです。したがって、麦に含まれる総ヒ素量というのはかなり米よりも少ないということになります。こちらは典型的な米及び麦という例になります。

一番下の、今度はマグロをごらんください。非常に大きな濃度が見られます。ヒ素のレベルが非常に高いということです。特にここを御覧ください。ごく微量の無機ヒ素も存在するということが確認できます。したがって、マグロにおいてはヒ素の形態で主要なものは、ヒ素がこちらの大きなピークに示されており、そして若干ですが、無機ヒ素のこちら

の化合物も存在するということがわかります。マグロについては、このサンプルに関しては95%以上のヒ素が有機の形で存在するということが確認されました。では、この有機ヒ素とは何か、を見ていきたいと思えます

(スライド9)。

こちらは今の状況をまとめたものとなっております、2013年時点のデータです。様々な異なるタイプのヒ素化合物が存在しているということがわかっております。通常は無機ヒ素は極々僅かな量しか存在していないことが既にわかっております。そして例外もあります。例えば、よくあるヒジキといった、これは例外の食品の一つになりますが、そういった例外を除き通常は微量だということで、ほとんどのヒ素、それほど無機ヒ素はないということです。

こちらの化合物、これはアルセノベタインと呼ばれるものですが、これが群を抜いてヒ素化合物の中でも魚に多く含まれている形態となっております。群を抜いてと強調したいと思えます。そして、完全に毒性はないものです。この点については後にさらに付言してまいります。

また、別のタイプのヒ素化合物が魚介類の中にありますが、特に藻類の中に含まれているもの、例えばコンブ、ワカメ、ヒジキといったものに典型的に含まれるものになります。そして二枚貝、例えばムール貝等になりますけれども、こういったものにも含まれているヒ素化合物はヒ素糖という形になっております。こちら、糖の分子の末端のところにヒ素がくっついているという、そのような化学構造をとっております。最後に示してあるのが脂溶性のヒ素化合物で、これもやはり海産物中に含まれています。これらにはかなりの幅があります。様々なタイプのヒ素糖があり、かつまたさまざまなタイプのヒ素脂質もあるということですが、全て基本的には似たような構造をとっています。

(スライド10)

では、少しこのヒ素脂質についてお話をしておきたいと思えます。これらについて時間をもっと費やしたいと思えます。というのは、最新の知見だからであります。

これは2008年に最初の報告がありました。これはほんの一例で、多くのものが同定されております。ここに2つのものが書かれております。これらは炭化水素であります。非常に単純なアルカン（飽和炭化水素）です。これは天然由来の化合物でありまして、食品に豊富に含まれております。しかしながら、いずれも、ジメチル化されたヒ素が末端についております。下の2つの例ではここが炭化水素になっております。そして、このところ（カルボン酸基）を見ていただきますと、これは脂肪酸です。この脂肪酸というのは豊富に魚介類に含まれております。だからこそ私たちは魚を好んで食しているわけです。健康だというふうに思うのは、この脂肪酸が存在するからです。しかしながら、通常の脂肪酸ではなく末端にヒ素がついてしまっています。いろいろとこのようなヒ素含有化合物が同定されてきているわけであります。

(スライド11)

これらの化合物がどのように合成されるのか関心がある方に対しては、これはまだ未解明でございます。しかしながら、可能性としては、もしかすると、この脂肪酸の生化学の通常のプロセスに取り込まれるということではないかと思えます。御覧のとおり、これは脂肪酸の合成であります。アセチルCoA由来の炭素が2つ、順次増加されて生合成されます。教科書等を見ますと、このような経路によりまして脂肪酸がどんどん蓄積されるということでございます。ヒ素はこのように有機態が脂肪酸を構成しております。ですので、可能性としては、この有機態は誤って、いわゆる生合成の非忠実性により発生するのではないかと思えます。もしかすると通訳しにくい言葉なのかもしれないのですが、要は、生物が持っている脂肪酸の生合成の経路があります。これは生化学の経路といいます。この経路は完璧であるはずですが、もし完璧であれば、この忠実性が100%であります。それであれば純粋に脂肪酸だけを合成することができるのですが、完璧ではないような場合には、もしかするとほかの類似した化合物を構成する可能性があるわけですね。もしかするとそれが関わる可能性があります。ヒ素というのが、その経路に取り込まれて、そして様々な一連のヒ素含有化合物が合成されてしまうのではないかと思えます。ですので、私の予測ですが、海産物に存在する一つ一つの脂肪酸に対して、1つずつのヒ素脂肪酸があるのかもしれないですね。もしかすると濃度は1,000分の1かもしれないのですが、恐らくそのような経路にヒ素が関わってしまっているのではないかと予測しております。

ということで、背景を少しお話しいたしました。ヒ素をどのように分析するのか、無機、そして有機ヒ素についてということでお話をしてみました。

(スライド12)

ここからは、このアルセノ脂質について、特に日本食に含まれるヒ素脂質についてお話ししたいと思います。3つの例をお出ししたいと思います。ヒジキ、ワカメとマグロの刺身です。

こちらはマグロの刺身、御存じのとおり非常においしいです。そして、恐らく最も好まれる部位というのは腹の部分ではないかと思えます。それがトロの部分と聞いています。花岡先生が後ほど、これに関連する魚のマグロの様々な部位に存在するヒ素化合物についてお話ししていただくことになると思うのですが、私としましては、本当にこのマグロの大トロの部分に集中してお話ししたいと思います。

(スライド13)

この大トロの部分を見ていただきますと、このように異なる化合物を抽出することができます。このマグロは日本から調達いたしました。共同研究者がいまして、そこに頼りまして3年前に調達しました。

そして、このマグロの刺身から有機溶媒と水を使いましてヒ素を抽出することができました。このマグロの中に存在するヒ素は、2つの異なる画分に分かれます。1つが脂溶性の画分です。そしてもう一つが水溶性の画分です。そして、この分析法を水溶性に適用いたしましたら、このような化合物が検出されました。アルセノベタインということで、こ

これはヒ素と申しましても無毒性の形態のものであります。しかしながら、脂溶性も分析いたしますと、その存在形態はヒ素含有炭化水素であるということが確認できました。この例では、より高い率でこの脂溶性のヒ素が存在しました。通常はこれより低い水準になると考えます。ですので、この取組に基づきましてさらに調査を進めることにいたしました。これらの化合物についての特性を調べるということでもあります。細胞からの取り込み、そしてそれらが細胞にもたらず細胞毒性、そして細胞がいかにかこれらのヒ素脂質を生体内で変化させるのかということの研究しております。この取組はドイツにいらっしゃる Schwerdtle先生と共同で行っております。そして、今日の発表の最後の方で最近の結果について、この取り組みの結果について共有をさせていただきたいと考えております。

(スライド14)

最近、ヒジキと、そしてワカメの2つに注目して検討いたしました。人気のある藻類ということで、これらを検討しております。商業的にスーパーで販売されており、私たちが消費することのできる食材として利用可能なものとなっています。御覧のとおり分析結果は非常に複雑であります。これは脂溶性の画分だけをこれらの藻類について検討しているものであります。これらのヒ素というのは、大半が水溶性成分として存在しております。ということは、マグロとは全く異なります。そして、色々なピークが随所にあります。それぞれのピークはヒ素含有の脂質化合物になっています。ヒジキとワカメを比較して見えます。そうしますと類似していることがわかります。しかしながら、異なる部分も見つけることができます。しかしながら、両方の藻類はともに無機ヒ素、炭化水素を含んでおります。そして興味深いことに、これらの化合物も見つかっております。

(スライド15)

これは別のヒ素脂質であります。リン脂質でもあります。これはヒ素糖であります。その前のスライドでも御紹介した化学構造です。そのときに言及したと思いますが、このヒ素糖というのは藻類に普遍的に存在しております。水溶性でもあり、そして脂溶性の誘導体も持っておりますので、これらの化合物というのは同じような生合成の経路から構成されたことがわかります。そして、この場合には、この大きな鎖がまだつながっております。そして分子が脂溶性になるということでもあります。化学的な違いというのはそういったところにあります。mass spectrometryを使った新しい分析法を用いまして、多様な化学形態を同定することができました。過去2年間におきまして、私たちのグラーツにおける研究グループ、そしてその他のドイツの研究グループ、そしてスコットランドも、大体20ほどの新しい化合物を同定しております。その基礎となっておりますのは、この基本的な構成です。全てがヒ素糖を含んでおり、それが脂質と結合している、その基本的な構造をもとに同定されました。恐らくこういったことが起こっているのではないかと思います、このヒ素脂質はサンプルの中でヒ素糖に分解しているのではないかと考えてられます。

(スライド16)

では、ここで少し一旦置きまして、ごく簡単に、今まで何をやってきたのか私どもの研究成果をお話しすると共に、これから何をみていくのかを、これから30分ほどお時間をいただき説明したいと思います。

今まで見てきたのは、どうしてヒ素を調査するのが重要なのか、食品中の調査の重要性を確認してまいりました。もうおわかりのとおり、専門家が分析的手法を用いて調査をしております。分析手法はお話ししたとおり、また基本的に無機ヒ素と有機ヒ素がどう違うのかという説明も見てまいりました。皆さん、ここにいらっしゃる方は、今ここで頭の中に、どうしてなのかという、Whyという質問が頭の中にいっぱいあるのではないかと思います。どうして有機ヒ素濃度が海産食品の中で高いのかという、この重要な問題が頭の中にあるのではないかと思いますし、皆様、それが聞きたくてこちらにいらしているのではないかと思います。その理由を知りたいと、また、この高濃度の有機ヒ素によって問題があるのかということを見たいということだと思います。まさに、この「なぜ」にこれから答えていきたいと思います。また、その後、いかにこの有機ヒ素が代謝されるのか、これを見ていきます。最後に、暫定的ではありますが、毒性についてどのような結果が出たのか、有機ヒ素を対象にお話をしてまいります。

ではまず、なぜこれほどの高い濃度の有機ヒ素が海産食品に含まれているのか。もっと正確に言うと、どうしてこれほどのヒ素が海の生物の中に含まれているのかと言った方がいいかもしれません。陸上の生き物にはこれは当てはまりません。たくさんのヒ素を含む陸上生物というのはそれほど見つけられないはずですが。例えば淡水魚であったとしても、これはヒ素をそれほど有していないのです。どうして海産物だけがこれほど高い濃度を持っているのか。これは個人的見解になりますけれども、これは恐らく周期表に起因しているのではないかと考えます。化学者として、そしてまたグラーツ大学の化学研究所に勤めておりますので、この周期表については、1度はこのプレゼンテーションの中で触れる必要があります。

(スライド17)

では、思い出してください。周期表、その中に第15グループというものがあります。そして、この周期表のずっと下の方を見ていただきますと、元素の中でも、どのような化学的物性を持っているかに応じて幾つかのグループに分けられております。つまり、1つのグループに属していれば似たような化学的性質を持つものということになっておりますが、この中で第15グループに属するものを見てみると、こちらの方に窒素とリンとヒ素が入っております。そして、有機ヒ素の化学を見ますと、実は有機リンと非常に似ているということがわかります。かつ、有機ヒ素の化学的特性というのは有機窒素と極めて似ているということがわかります。それを実際の例を用いて幾つか見ていきたいと思っております。

(スライド18)

まず、こちらの方は、海洋でヒ素が何をやっているのか、その動態を示したものとなっております。まず、海水中にヒ素は常に存在しております。また、ほとんどはこの化学的

形態の形で存在しています。リン酸塩、ヒ酸塩です。無機の形で海中にほとんどの場合存在しており、ヒ酸塩の濃度は驚くほど、どの世界の海域をとっても同じとなっており、大体0.01から0.02 μM となっています。

次に、これに対する形でリン酸塩を見てみますと非常にばらつきがあります。世界のどの水域をとるかによって濃度が大きく違っておられます。どうしてかということ、実際に海の生物がリン酸塩を使うからです。一部の太平洋の濃度を見てみますと、このヒ酸塩の濃度というのはリン酸塩の濃度と非常に似通っている地域もあります。

では、この2つの酸化イオンを見ていきたいと思えます。まずヒ酸塩、そしてリン酸塩という2つのイオンです。解離度 (pK_{2a}) は大体7であります。これぐらいの酸性度ということになりますが、非常に類似しております。両方とも、この2つのプロトネートフォームで存在しております。両方とも二水素イオンの形で存在しており、非常に似たようなサイズとなっております。海水中では両方とも、このイオンが水中に溶けております。藻類は、ある特殊な選択的プロセスを構築し、そのプロセスをもって海水中に存在しているリン酸塩を体内に取り込めるようになっていきます。明らかに海藻にはリン酸塩が必要で、リン酸塩はまさにDNA（遺伝子）を構成しておりますし、細胞膜を構成する一部となっております。このようにリン脂質というのが海藻には不可欠な要素となっております。問題は、この2つがほとんど同じように見えるということです。つまり、藻類から見ると、どちらがヒ酸でどちらがリン酸なのか見分けがつかないということです。

(スライド19)

その結果何が起こるかということ、恐らく毒性を持つだろうと思われる無機ヒ酸塩が藻類によって吸収されるということになります。そうすると、藻類は毒性をずっと問題として抱えることとなります。そして、この有機リン酸によって藻類は損傷を受けることとなります。具体的に言うとメチル化が起こってしまうということです。1個、2個とメチル化が起こり、そしてこの糖類群が変わっていきます。

この証拠ですけれども、非常に堅牢なものが出ております。どうしてこの糖類群を置いたのかとお聞きになりたいかと思えますけれども、このメチル基の源というのが確かな分子となっております。Sメチルメチオニンと呼ばれておりますが、これは、化学的に非常に重要なもので、メチル基を多数の様々な異なる基質に供与していく不可欠なものとなっております。そしてリボシル基というものもあります。これも同じようにリボシル化されていきます。そして、ここに出しました糖というのは、これはリボ糖になっています。これが恐らく想定されるプロセスであろうと考えられております。したがって、褐藻類、例えばヒジキ、ワカメ、マコンブといったものになってきますけれども、この褐藻類、ここに若干の無機ヒ素を水に入れてあると、数週間経つうちに、この化合物が藻類の中に蓄積していくのが認められます。そして、藻類が恐らく自分たちにとって危険なものとなるヒ素を解毒するという事も見られます。このプロセスについて、先ほど説明したような分析手法で正確に一つ一つ詳細に追っていくことができます。このために、この化合物とい

うのは藻類の中においては非常に高い濃度になっているのではないかと考えられています。
(スライド20)

では、魚類はどうか。魚類を考える際には状況が藻類とは若干異なります。先ほど、この有機ヒ素というのは有機窒素と似ていると申し上げましたが、それを一番よくあらわしているのがこの例になります。まずこちらの分子ですけれども、これはベタイン、あるいはグリシンベタインと呼ばれるものです。非常によく見られる分子で、生物学ではよく登場する物質です。また、海でも、海洋生物に多く認められるものです。グリシンベタイン、これを使いまして、さまざまな塩分濃度の異なる水域を移動しても浸透圧のバランスを維持します。つまり細胞外、細胞内、両方において浸透圧バランスを維持します。例えば淡水中であれば、この化合物は余りありません。不要だからです。ところが海水中となりますと、この分子がたくさん存在しております。これをもって浸透圧の過剰な分を調整して維持するからです。つまり、この化合物分子について有機態が特定の輸送体を持っております。生活を営むのに、そして生産するのに不可欠であるからです。

ということで、これを理解していただきましたら、今度はこのアルセノベタイン、構造は類似していますが動態は同様なのでしょうか。回答としては、もしかするとそうかもしれないと思います。いろいろな状況的な証拠もございます。そして最近、ドイツの研究グループ、マックス・プランク研究所が実証することができました。この当該分子は、この膜のトランスポーターによって同様に輸送されるということです。これは、このグリシンベタインにそもそも特異的だと思われていたトランスポーターでした。ということは、特定のトランスポーター、あるいは輸送体、有機態に存在するものというのが、この分子を取り込む、そしてこのアルセノベタインも同様に取り込むことができるようになっているということでもあります。そして自然の環境に注目しますと、このアルセノベタインは塩分濃度によって異なることがわかっております。

(スライド21)

この4つの異なる海を見ましょう。これは一つの魚の種なんですが、この4つ、5つ、そのほかのものについてのデータもございます。これは私の故郷でありまして、デンマークであります。バルト海、そして北海、そしてこの外れのところが英国です。この領域を選んだ理由ですが、この魚の種としては同様なものが、この淡水の部分と、ここの部分で塩分濃度が8‰にしかならないところから移動しまして、もっと塩度の高いところに移動し、そして北海に移動するという回遊が見られるからです。北海では33‰の塩度です。アルセノベタインの濃度を見ますと、この塩分濃度に追従して連動しているということがわかります。これは想定どおりであります。北海由来の魚が淡水に移動するときには、小さい有機分子というものを放出して、そして浸透圧の維持を図るということでもあります。つまり、先ほど示した化学構造であります。マイナーなものは右側のアルセノベタインです。ただ動態はグリシンベタイン同じです。

これについては明確にしておきたいことがございます。私が申し上げたいのは、この分

子が魚にとって重要だと言っているのではありません。このグリシンベタインは魚にとって必須です。アルセノベタイン、この分子というのは類似構造を持っているだけであります。魚がこの2つを区別できないのです。その他、有機の化合物は海洋環境の中で存在しております。次なる研究は海水に注目し、そして多くのヒ素化合物が存在することが今のところの研究でわかっているのですが、ただ、唯一このアルセノベタインというのが魚にとって必須な化合物に似ているということでもあります。ですので、唯一この化合物だけが非常に高濃度で魚の中に蓄積し得る化合物であるということを申し上げておきたいです。ヒ素化合物としてということです。

先ほど言及したばかりですが、環境について申し上げました。その中で有機態についてお話いたしました。そして環境測定し、そして、どのような化合物がこの有機態に存在するのか測定することは重要です。でも私たちにとって関心事となりますのは、その実際の食品の中に取り込まれているものは何なのかということでもあります。例えばヒジキというものですけれども、沿岸、海岸から、例えば下関からとってきてまして、そして新鮮なものを分析いたしましたら、もしかするとスーパーマーケットのそれとは若干違う可能性があります。スーパーで売っているヒジキは加工されているからです。さまざまなステップをとって、ゆでられ、そして乾燥や、加工をされています。その過程で化学的なヒ素の形態が変化し得るわけです。通常はそんなに変化すると想定されていません。しかしながら、食品に注目をいたしますと、それによりまして、もちろん私たちが一体何を消費しているのかということを理解することができます。ですので、これは皆さんにお伝えする部分としては重要であります。

(スライド22)

その一環としてお伝えしたいのが、私たちがそれを摂取した後どうなるのかということでもあります。つまり、これらのヒ素化合物というのがヒトの体においてどのような変化を経るのかということでもあります。ということは、これらの化合物の胃からの、あるいは腸からの取り込みがどうなっているのか、そして体内の分布がどうなっているのかについて理解を深めなければなりませんし、また、生体内の変化が様々な化学形態に変化し得るのか、そしてどれぐらい迅速に排泄し得るのか、これらについての知見を深めなければなりません。それによりまして、それらの食品におけるヒ素が健康にもたらす影響の評価というものを決定的に行うことはできません。

ということで、一部の側面を見てみましょう。前述の例を出したいと思います。無機ヒ素、そしてアルセノベタイン、そしてヒ素糖、そしてヒ素脂質がございます。

(スライド23)

では、このスライドに戻ってみましょう。後で振り返ると申し上げたスライドです。私たちが無機ヒ素を飲料水から摂取しまして、そしてメチル化が起こります。そして代謝産物としてはこのような主要なものがあります。ですので、尿中にヒ素が排泄され、そしてそれを測定すると、このDMA（ジメチルアルシン酸）というものが見つかるわけです。

(スライド24)

では、この有機ヒ素に関して、生体はどのように処理するのでしょうか。これはアルセノベタインについてであります。魚を食べると、大量にこのアルセノベタインという化合物を摂取します。しかしながら、私たちはこれを代謝しません。変化もしませんし代謝もしません。利用可能ではあります。つまり、胃のバリアを通過いたします。そして循環に入るのですが、しかしながら、私たちはこれらを代謝しません。そして人体では迅速に尿中に排出します。完全に未変化体で排出されるということです。これは良好なニュースだと思います。というのは、私たちは摂取するのだけれども、しかしながら生体内では何もせず、そして無毒でありますし、そして未変化体で排出するということであるのですから。

(スライド25)

では、このヒ素糖に関しての状況はどうなのか。これは全然違うものになります。このヒ素糖に関しましては、これを摂取すると、胃や腸のバリアを通過し、肝臓において、これは生体内変化をいたします。そして、この代謝物を排泄します。つまりヒ素糖から分解された生成物を排泄します。ですので、ヒトの尿をこのヒ素摂取後に分析した場合には、もうアルセノ糖は見つかりません。幾つかの代謝産物が検出されるということでもあります。そして、その主たるものというのが全てにおきましてこちらになります。DMA (ジメチルアルシン酸) と呼ばれるものです。

同様に、私たちが脂肪分の多い魚、あるいはタラの肝臓という脂質に富んだものを摂取し、ヒ素脂質を摂取いたしますと、このヒ素脂質を取り込み、そして腸管のバリアを通過します。そしてヒ素脂質は尿中には排出されません。幾つかの代謝産物が認められます。ヒ素脂肪の代謝物といいますと、多くの場合、主なものはこちらになっています。したがって、非常におもしろい状況が浮かび上がってきたわけです。既知の毒性を持つ無機ヒ素、が代謝され、そして、このヒ素化合物、この化学形態になるということです。毒性学の専門家は、このプロセスの中で、そのプロセスそのものがヒ素の持つ毒性に対する鍵であると言います。つまり、この中に存在する中間体が恐らく毒性効果を持つのではないかと考えられています。2つの有機ヒ素の形態がありますが、これが2つとも同じ代謝産物を出す、DMA (ジメチルアルシン酸) を出すというのが非常に注意深く見なければならない点となります。

今私が言っているのは、だからといってこの化合物がこのように毒性を持つと言っているわけではありません。全く違います。なぜかというのは、これは経路に関係があります。この共通の代謝産物を出す経路が、実は最終点は同じながら全く違う可能性があり、実際に違っているのです。したがって、今ここで何を言わんとしているかということ、もっと研究が必要だということです。研究を重ねて正確に、それぞれの経路がどうなっているのか見極める必要があるということです。

(スライド26)

では、私の今日のプレゼンテーションの最後の部分に入りたいと思います。これからお

話しするのは暫定的な結果です。先週発表されたばかりのものとなります。したがって、それを発表するのは、ここ、日本が初めてということになります。私どもの共同研究プロジェクトの一環となっており、Schwerdtle先生と一緒にやっている研究の結果です。ドイツの食品科学専門家で、このプロジェクトは3部構成となっています。このプロジェクトというのは、EFSAが勧告を出したのを受けて立ち上がりました。食品含有ヒ素についての勧告が出されましたが、その一つが、もっと代謝について知る必要があり、恐らく可能性があると思われる生体利用能、そして毒性は有機ヒ素についてはどうなっているのか知る必要があるということが言われております。このEFSAの勧告に基づきまして、この共同プロジェクトを立ち上げることとなりました。

3つの主な部分があり、1つ目が化学的な合成、これはグラーツの方で今研究中となっております。もう一つが摂取に関するもの、また生体利用能及び毒性に関するものということになっております。こちらにおきましては肝臓と膀胱の細胞系を使っております。ドイツで行われております。そして、この細胞が私どものグラーツ大学の方に戻されてきて、私どもでは分析手法を用いまして、当該細胞のヒ素の構成がいかなる形で変化しているかというものを調査しています。

対象は、ヒ素及びその主な代謝物となっております。複数ありますが、全ての化合物について調査をしております。全て陰性と出ました。したがって、データを見る限りは、いかなる形であれ毒性、あるいはこういった化合物に関連付けられる毒性はないということが示唆されています。Schwerdtle先生が構築したテスト手法を用いる限り、結果は陰性でした。

(スライド27)

このスライドを見るとちょっとぞっとするかもしれませんが、これは情報として純粋な化合物が必要だということを申し上げるために出しました。ヒ素脂質は化学会社から買うことはできません。自分たちで純粋な化合物をつくらなければならないということです。私も2年、ラボで研究を重ね、化学的に6つの化合物を合成し、それをテストに使っています。

次に、毒物学的スクリーニング、こちらはドイツで行われました。それで用いられたのが膀胱の細胞系、こちらは代謝活性を持ちません。それとあわせて肝臓の細胞系、こちらは代謝活性を持つものということで、2つの細胞株を用いました。短期的研究をこの2つの細胞系を用いて行っております。特に見たのは、これらの細胞の健康度、そして長期的な研究も行って、その中では細胞分裂を調査しております。また、生体利用能（バイオアベイラビリティ）及び遺伝毒性の研究もしております。これらの観点について、これは中間解析ということ、もう一度申し上げておきますが、皆さんが初めてこのテスト結果、中間解析結果を御覧になる方ということになります。

まずこちら、*in vitro*のテストです。したがって動物実験の結果でもありません。*in vivo*ではないということです。

(スライド29)

こちら、繰り返しになりますが、3つの化合物で今から説明いたします構成となっております。3つとも、これは炭化水素類となっております。そしてこのコーディングですけれども、AsHCというのはヒ素含有炭化水素類となっております。もしかしたら日本語になりにくいかもしれませんが、その後続けて3桁の数字、332、360などなどがついておりますが、これは分子の質量を示しております。どうしてこのようなやり方をしたかといいますと、化合物をある特殊な技術、mass spectrometryを使って測定したからです。その結果出てきた質量をこのように書いております。たくさんのヒ素炭化水素類、今30ほどが同定されておりますが、全部を覚えることができない。しかしながら、特定の分子の質量がありますので、便宜的に利便性のためにそれを付して使っております。

(スライド30)

さて、こちらが最初のデータ、こちらに出しましたのはエンドポイントの一つです。この評価項目というのはコロニー形成能とされております。私は毒性学の専門家ではありませんので、もし皆さんの中に毒性学の専門家がいらっしゃったら、もしかしたらこれに関する質問には余りうまく答えられないかもしれません。シュミット先生が最適な方ということになるかと思いますが、ただ、はっきりとわかるのは、まずこの灰色のラインを見ますと、この炭化水素、これはヒ素を含んでいないものです。つまり、これはネガティブコントロールです。この化合物については何かが起こるということは一切期待しておりません。そして、確かに予想されたとおり、10 μ Mのばく露であっても何の影響もなく、細胞は100%問題なく生存しております。

しかしながら、このヒ素含有炭化水素類にばく露すると話は違ってきます。影響が出ています。コロニー形成能も影響を受けています。非常におもしろいのは、IC₅₀の値、これは50%を阻害濃度ということになりますけれども、大体同じということがわかります。有機ヒ素と同じレベルだということです。したがって、有機ヒ素というのが完全に安全だと考えており、確かにほとんどの場合はそうです。全ての化合物、私どもがテストしたものはそうでした。しかし、これらの化合物については一般的にはマイナーではありますが、軽微ではあるものの、若干の毒性が認められました。

(スライド31)

似たような結果がこちらにも言えます。劇的とまでは言いませんけれども、この肝臓の細胞系でも同様の結果が得られております。

(スライド32)

次に、この細胞内で何が起きているのか、これも検証いたしました。まずこれらの化合物に徐々に高い濃度でばく露しました。そうしますと、実際に細胞がこれらの化合物を蓄積していくということがわかりました。一番上の青い欄、こちらに示したのが培養濃度です。この中に細胞を入れております。その次に、この欄の数字は、それぞれの化合物の細胞内の濃度となっております。例えばこれ、AsHC360という化合物を10 μ Mにばく露し

た場合、蓄積が起こり、2,000 μ M程度となっております。したがって200倍の蓄積が起こっているということです。この化合物というのは細胞の生体利用能が高いということです。恐らくは非常に非極性で、細胞のリン脂質膜を貫通するのではないかと考えられます。

(スライド33)

ほぼ終わりになってきましたので、今までの結果をまとめたいと思います。もう一度申し上げますが、これは*in vitro*のみで行った暫定結果です。全てのヒ素化合物というのは有機ヒ素という形で海産物の中に存在していました。これが私どもが見出した、唯一毒性が認められたものとなっております。そして細胞毒性ですけれども、これは亜ヒ酸塩とほぼ同じであるということがわかりました。また生物学的利用能があり、そして蓄積されるということもわかりました。しかしながら、DNAの損傷は誘発いたしません。また、遺伝毒性の影響というものも、これらの化合物では特に観察されませんでした。

ということで、これを受けまして、まとめのコメントも皆さんと共有してみたいと思います。そしてその後、皆様からの御質問をお受けしたいと思います。

(スライド34)

この食品中のヒ素について、法の整備は必要でしょうか。私は必要だと思います。しかしながら、慎重に行わなければなりません。というのは、その際には主要なヒ素化合物の種類を考えなければいけませんし、ヒ素はヒ素で固有の生物学的利用能があるということ、そして固有の特性を持っているということ認識しなければなりません。この主要な有機ヒ素化合物、アルセノベタインというのは完全に無毒であります。また、適切な分析法を用いまして良好な定量ができなければなりません。また、さらなる取り組みとして、これらの化合物についてどのような毒性作用があり得るのかということを理解を深めなければなりません。最終的に整備された法が実務的であり現実的であり、そしてヒトの健康を良好に守るものでなければなりません。むやみに有用な食品製品を除去してはなりません。ヒ素が含まれているからといって排除してはならないと思うわけです。無毒な化学形態というものも存在することを認識した上でということでもあります。

ということで、オーストリアの私の同僚が、この発表のサポートをしてくれました。これを感謝申し上げたいと思います。また、花岡先生、そしてこの食品安全委員会の委員の皆様方に御招待いただいたことを感謝申し上げたいと思います。同席の機会をいま一度御礼申し上げます。御清聴どうもありがとうございました。

(拍手)

○佐藤委員 フランチェスコーニ教授、どうもありがとうございました。分析化学の立場から、さまざまなヒ素化合物、特に有機ヒ素化合物、アルセノリピッド（ヒ素脂質）などの御紹介をいただいて、さらに、*in vitro*でありますけれども毒性試験の結果など、本邦初公開という内容についても御紹介もいただきました。

せっかくの機会でございますので、フランチェスコーニ教授に質疑応答の時間をとって

いただきたいと思います。時間の制約がございますので、発言なさる方、御質問なさる方は要領よく御発言をいただければとお願いいたします。

御質問のある方は挙手をお願いいたします。係の者がマイクを持って伺いますので、御所属、お名前をおっしゃってから御質問ということをお願いしたいと思います。発言は2分以内程度でお願いします。

それでは、どうぞ。御質問のある方、挙手をお願いいたします。いかがでしょうか。いらっしゃいませんか。

○質問者A 水産庁の〇〇と申します。

先生、大変興味深い発表ありがとうございました。特に魚と藻類で代謝の影響が違うというのは大変興味深く拝聴いたしました。

質問は1つ、魚の話ですけれども、塩分濃度が高いところにいる魚ほどヒ素の濃度が高いというお話でしたが、一方で、最初の7枚目のスライドで、Freshwater fish（淡水魚）の方がSeafood（海水魚）よりもArsenic（ヒ素）の濃度が低いというふうに書いてあります。先ほどの話でいくと、塩分濃度が低いところになればいるほどArsenicの濃度が低くなるということであれば、Freshwaterの方が低くなるのではないかと思うのですが、そこはどのようなことでしょうか。お願いします。

○フランチェスコニ教授 状況といたしましては、端的になんですが、このアルセノベタインというのは海産物にある成分です。ですので、魚にあるわけですが。海水魚で時折高い濃度で見つかります。しかしながら、淡水魚におきましてはほとんどない状況であります。ですので、これは多分7枚目のスライドで言っているところがそれだと思います。淡水魚というのは0から0.1($\mu\text{g As/g}$)で最大で1($\mu\text{g As/g}$)ということになりまして、海産物が2~20($\mu\text{g As/g}$)ということでありまして。そして、それよりも高い濃度であり得るということでありまして。

ところで、米につきましては値を間違えておりました。「1-0」になってしまっていますが、「0.05-1.0」が正しい表記となります。御訂正をお願いいたします。

これでお答えになりましたでしょうか。

○佐藤委員 お米は「1-0」だったのが「1.0」ということでよろしいのですね。

○フランチェスコニ教授 そうです。「1.0」です。

○佐藤委員 ほかに何か御質問はございますか。

○質問者B まず、非常に示唆に富んだスピーチをありがとうございました。

2、3質問がありますが、最初にお伺いしたいのが、データ、あるいは情報として分解がどうなっているのか。脂肪酸体はどうなっているのか教えてください。

○フランチェスコニ教授 はい、やっておりますが、このような純粋な化合物の形ではありません。何年前に、このような化学的な構成がわかる前のことですが、実験を行って、そしてヒトでタラの肝臓、これは肝油を使いましたが、どうなるのかということを検証いたしました。肝油を摂取した後、そのヒト被験者は完全にもともとの化合物を変えて

しまい、主にはDMA（ジメチルアルシン酸）が代謝物として出ることが確認されております。しかし、純粋な化合物を用いた実験ではありません。

○質問者B わかりました。

そして、前回のセッションの際に *in vitro* 試験の結果をお見せくださいました。どのような形成かというのを見せてもらいましたが、この活性を持ったトランスポーターメカニズムが細胞の中で蓄積にかかわっているということは検証されていますか。

○フランチェスコニ教授 もしかしたら、これはアクティブトランスポーターではないかもしれません。不要かもしれないということです。非常に脂肪に富んでいるからです。まだわかりません。非常に鋭いところを突かれた質問だと思いますが、まだわからないというのが端的なお答えになります。ただ、アクティブトランスポーターでなくても膜を超えることは可能かと思えます。したがって、必ずしも不要なものであるとは思いません。

○佐藤委員 よろしいでしょうか。ほかにどなたか御質問があれば。

それでは、私から質問させていただきたいと思えます。マグロにアルセノリピッド（ヒ素脂質）がある、それも結構な量であるという発表だったと思うんですけども、この抽出の方法というのはどういう抽出をしているのかというのを簡単に教えていただければと思います

○フランチェスコニ教授 わかりました。

良好に確立された生化学の方法ということで、脂質と、それから脂肪酸についてありますが、これは大抵クロロホルムと、それからメタノールの混合物を使っております。2つの有機溶媒を使っております。そして最後に水を加えております。そして2つの層が得られます。脂質と水の層ができます。様々な抽出法を検討いたしました。最終的には古典的な生化学法で脂質を検討する。そして、これはアルセノリピッド（ヒ素脂質）についても良好に機能するという事も確認しております。

○佐藤委員 今伺ったのは、先生の結果というのは、ほかの人の結果に比べてアルセノリピッド（ヒ素脂質）の量が多いのではないかなというふうに考えて伺ったんですけども、抽出の方法でかなり変わるということはあるわけですね。

○フランチェスコニ その可能性は確実にあります。抽出法によりどれぐらいのアルセノリピッド（ヒ素脂質）が分析・同定・検出されるのか、そしてどれぐらい魚にあるのかということに影響を及ぼすと思えます。

もう一つの点ですが、これは1つの試料だけでありました。刺身の試料でありまして脂肪分が多かったようです。ですので、脂肪分が多いということが、ヒ素脂質もそれだけ多いということが想定されるわけであります。

○佐藤委員 マグロのヒ素脂質の話は多分花岡先生もされると思うので、そのときまたお話しできればというふうに思います。

それからもう一つ質問は、ヒ素脂質の細胞毒性を見た実験では、合成したものを使っているわけですが、魚からとったものとかなんとかでは実験はなさっていないのでしょうか。

○フランチェスコニ教授 化学的に合成いたしました。そして、これについては両方のプロセスに関してプラスとマイナス面があると思います。試料を直接魚からとるということになりましたら自然な試料が得られるわけです。しかしながら一方で、そのほかの魚の化合物、ヒ素の化合物というものが存在するので交絡するということがあり得ます。ですので、もう本当にある1つのヒ素化合物の影響を見たいということであれば、やはり純粋にそれだけを検討するべきだというふうに考えます。そうしますと、やはり化学合成法というところに行き着くわけであります。

あともう一つですけれども、もともとのヒ素脂質を分離する、単離する、そしてそれを使うということもできると思います。それも良好だと思えます。

○佐藤委員 マグロは高い魚ですから、十分量を得るためには大変なお金がかかることかと思えます。それは冗談ですけれども、ほかにどなたか御質問ございませんでしょうか。

じゃ、どうぞ。ほかにございませんか。

○質問者C 勘ですけれども、この古いヒ素脂質というのは、これはオッズ数もカバーされているということですのでよいですね。ということであれば、この中にはエステルフィドケーターグリセリドが入っている、あるいはフリーフォームとして入っている可能性があるのではないかと思います。どの形態のものを測定されていますか。

○フランチェスコニ教授 また非常に鋭い御質問をいただきました。私どもで検証いたしましたのは魚油で、これを見ております。まさにおっしゃったとおりのものであります。これは、まだ文献発表はしておりません。ですので、お見せませんでした。おっしゃるとおりです。これは長鎖エステル体です。

○佐藤委員 他にどなたか御質問はありますでしょうか。よろしいですか。

魚の中のヒ素と塩分に関して、ちょっと興味があるというか、お聞きしたいのは、例えばサケのように川を遡上する魚もあるわけです。そうすると、海の中にいたときはヒ素を持っていても、川を遡上して川に上ってきたときにはヒ素が断然減っているということになるのでしょうか。

○フランチェスコニ教授 おっしゃるとおりだと思います。このサケというのは、恐らく検討の余地がある良好な例になると思います。というのは、海水に生息して、そして今度は川を遡上するということをやっていますから、この理論が正しければ、恐らくこのアルセノベタインの濃度というのが淡水環境においては下がるというふうに想定し得ると思います。先生がおっしゃるとおりだと思います。

○佐藤委員 それでは、ほかに御質問がなければ、そろそろフランチェスコニ教授の講演をおしまいにしたいと思いますが、よろしゅうございますか。

それでは、フランチェスコニ教授、興味深いお話をどうもありがとうございました。皆さん、再び拍手でお送りしたいと思います。（拍手）

○司会（野口） どうもありがとうございました。

それでは、ここで休憩に入りたいと思います。35分から再開したいと思います。よ

ろしくお願いいたします。

それから、これからの講演では同時通訳のレシーバーは使いませんので、受付までお返しいただきますようよろしくお願いいたします。

午後 2 時 2 2 分 休憩

午後 2 時 3 5 分 再開

○司会（野口） それでは再開したいと思います。

では、佐藤委員、よろしくお願いいたします。

○佐藤委員 それではセッションを再開いたします。

講演の 2 は「海産物におけるヒ素に関する知見について」ということで、水産大学校水産学研究科の花岡研一先生から講演をいただくこととなります。先ほど私、ちょっとお話しするのを忘れておりましたが、もう既にお気づきかと思いますが、資料の中へ入っております、講演者のプロフィールが、フランチェスコニ先生のものも入っておりますので、後で御覧いただければというふうに思います。花岡先生のは裏にございます。それでは花岡先生、よろしくお願いいたします。

講演2 海産物におけるヒ素に関する知見について

水産大学校水産学研究所：花岡研一教授

皆さん、こんにちは。水産大学校の花岡でございます。よろしくお願いいたします。

本日は、ただいまのフランチェスコニ教授、それから、この後には圓藤教授の講演もごございますけれども、こういう高名な方たちと一緒に発表させていただくチャンスを与えてくださいました食品安全委員会に感謝申し上げます。

それでは、発表させていただきます。

(スライド1)

私が御依頼いただきました発表内容というのは、ここに書いてございますけれども、海産物におけるヒ素に関する知見ということでございました。しばらく前に、10日ほど前でしたか、フランチェスコニ教授、非常に準備がよろしいものですから、先ほどのスライドを全部私のところにメールで送ってこられまして、私が海産物に存在するヒ素化合物についてやるようだけれども、自分のスライドにも大分それが入っているので、削るべきところがあったら言ってほしいということだったのですが、後で御紹介しますけれども、フランチェスコニ教授は、それも含めたこれまでの立役者でございまして、削除していただくような、そういう立場ではございませんので、そのままやっただけでございます。

私の立場、役割といたしましては、ただ今のフランチェスコニ教授の御講演内容を補強する立場と申しますか、補足と申しますか、それとまた私たちのところでやっております研究の御紹介もさせていただきたいと思っております。それで、既にフランチェスコニ教授とはここ何日か、2つのシンポジウムを通じましてお話しするチャンスがありましたが、お互いのデータを突き合わせますと、また新たな発展と申しますか、発見のようなものもございしますので、あわせて御紹介したいと思っております。

なお、今申し上げましたいろいろな私どもの研究成果というのは、学生とか卒論生とか研究科生、院生、それからマウスを使った実験などにつきましては、私はマウスについては全く素人ですので、同じ研究室の臼井将勝博士の協力を得た共同研究の結果でございます。

それでは発表させていただきます。

(スライド2)

本日は、こういう順番でお話しさせていただきたいと思っております。最初に、そもそも海産動植物中のヒ素はどこから来たのかということです。それから、続きまして、ヒ素は代表的な毒性元素と言われるが、毒性元素とは何かということです。続きまして、海産生物に存在するヒ素化合物と他のエキス成分等との比較ということでお話しさせていただきたいと思っております。この一部は既に先ほどフランチェスコニ教授から、アルセノベタインとグリシンベタインの比較ということを出しております。それから、4番目といたしまして海産

生物に存在するヒ素化合物の運命、5番目といたしまして海産生物にはどのぐらいヒ素脂質が含まれているか。今、随分詳細な御講演がありました。これに関する内容について少し触れさせていただきたいと思えます。

(スライド3)

まず、そもそも海産動植物中のヒ素はどこから来たかということですが、

(スライド4)

これは、いろいろな計算のデータがありますけれども、ここではフランチェスコニ教授も御存じのMaherという人のデータを使わせていただきたいと思います。ここが海だと思っただけなんです。海に存在しているヒ素というのは、河川経由、あるいは大気経由で常に供給されております。この数字、わかりにくいのですが、 10^8 とあります。これが100 tぐらいに当たりますので、そのさらに数百倍という量が流入いたします。それから、大気を経由しても流入してまいります。これらが溶存態の場合にはそれが生物に取り込まれて有機物をつくったり、あるいは生物が死んだ後に溶存態に変わったりいたします。また、溶存態ではなくて、非分解性の粒状物質、例えば沈降粒子なんていうのがありますが、非常に素早く海底に向かって落ちていく、そういう粒子が海洋には存在いたします。例えば動物プランクトンのふんや、植物プランクトンそのものであるとか、そういったものでございます。これらが堆積していくということですね。それから、一旦堆積しても、また溶存態に戻ったり、また溶存態が表面に吸着したりいたします。したがって、どこから来たかということになりますと、陸や大気から来て、どこに消えていくかといえば堆積物の中に去っていくということになります。もし入りっぱなしでしたらすごい量になってしまうのですけれども、除去という言葉を使いますが、除去されますので常に一定濃度ということになります。

(スライド5)

ここで、訂正していただきたいと思います。この後に海洋におけるヒ素の滞留時間、一旦入ってきたらどのぐらいとどまるかということなんです。分母はこれでよろしいんですけども、年間供給量、分子の方に「海洋におけるヒ素の平均濃度×海水量」と書いていただけませんか。「×海水量」。

この計算をいたしますと、 $X \times 10^6$ ですから数百万年ということになりますね。数百万年にわたって、一遍入ってきたヒ素は海洋にとどまり続けるということになります。ヒ素の平均濃度、先ほどフランチェスコニ教授は μM であらわしておられましたが、ここではppbで記載しております。2.3ppb、2から3ppbぐらいですから10億分の2から3ぐらいというふうにとっていただくとよろしいかと思えます。

もう一つここでミスがございまして、この2つだけなんです。ここに「mg」と書いてありますが、これは「 μ 」の間違いでして、「 μg 」に直していただいただけませんか。この2.3ppbという、このヒ素を原料として海産動植物のヒ素化合物は形づくられております。

(スライド6)

続きまして、ヒ素は代表的な毒性元素と言われるが、毒性元素というのは何かということについて触れさせていただきたいと思います。

(スライド7)

これは、周期表でございます。先ほど教授のお話にもございましたが、この15族のところにはヒ素とか、それから、お話にありましたリンとか窒素とかがございます。これはメンデレーエフ、この周期表の考案に非常に功績のあった人ですが、有名ですよ。

この人と同世代にボロディンという人がおりました。私の世代で現在六十数歳からもうちょっと若い世代の場合には、中学校ぐらいで文部省の共通鑑賞曲としてボロディンの「中央アジアの高原にて」を、いわば無理やり聞かされておまして、非常に有名な音楽家でございます。ところが、この人は、その時代の化学の大変有名な教授でございました。この人の博士論文のタイトルは「人体に対するヒ素とリン酸の類似作用について」ということで、周期表が考案される前から、これは非常に注目を浴びていたということで、そういう意味ではヒ素の研究も非常に長いということでございます。フランチェスコーニ教授とか私とか学生たちのヒ素研究の大先輩ということでございます。

リンとヒ素とが同じ第15族に存在しているということです。当初、ヒ素研究者は、海産動植物に多いというからには、やはりリンの替わり、先ほど取り込みのときにリンと区別がつかなくてという話でございましたが、取り込まれたところにもリンとヒ素とが置きかわるというふうに考えていたようではありますけれども、先ほどのお話にもありましたけれども、こちらの窒素とヒ素とが置きかわっておりました。

(スライド9)

続きまして、これはいわゆる毒性元素ですけれども、中程度以上の毒性を持つ元素を、これは赤であらわしてみました。例えばヒ素やカドミウムなどといったものがあります。

(スライド10)

続きまして、いわゆる必須微量元素がでございます。これがないと正常な営みができないということですが、ここにも書いてありますけれども、人体あるいは実験動物でということですが、残念ながらヒ素につきましては、まだ必須性がヒトでは証明されておられません。今回、教授とも一緒に東京で国際微量栄養素学会というのに出席いたしまして、教授はそこでも講演されましたが、そこにいろいろなシンポジウムがありまして、こういう必須微量元素についての発表がございました。私も頭に名前が残っている人で、ユサスという人が、ヒトに対する最小といいますが、どのぐらい毎日とればいいのかという計算をしております。ちょっと多いのですが、12 μg という数字が提示されております。その人が、ある日本の教授の方の御発表の共同研究者にいらしたものですから、その先生にちょっとお話を伺ったんですが、残念ながら、このユサスという研究者の方は、もう60代の後半ぐらいなんではなかろうか、引退されてしまって、現在もうヒ素の必須性について研究する研究者はアメリカにはいないのだそうです。毒性についてはどんどん研究が進むのですが、必須性に

についてはアメリカでは研究者がいないということで、ヨーロッパにおきましても、年配の研究者の方でおられたのですが、その後継者の方が果たして研究を続けているかどうかは不明ということでした。ヒ素研究者としては非常に残念で、ヒ素の毒性だけが強調されるのか、と考えております。

(スライド11)

これは今の必須微量元素と毒性元素を重ねてみたのですが、この辺が必須微量元素であると同時に毒性元素ということになります。言いかえますと、毒性元素と必須微量元素は一つの効果の裏表みたいなものかと思われまます。両方とも生体成分と非常に親和性が高いので、両方とも、あるときは良い方に、あるときは悪い方に影響しているのではないかというふうに考えております。そういう意味では、例えば今青く塗っていない水銀やカドミウム、こういったものが次の必須微量元素の候補なのではないかなというふうに考えております。

ちなみに、今候補に挙がっているのは、ホウ素やケイ素です。まだヒトでは証明されておりませんが、こういったものがやがて必須微量元素になっていくかと考えております。

毒性元素というのは、要するにどんなものでも取り過ぎれば毒になるわけですから、毒性元素の場合には、その取り過ぎの程度と申しますか、そのしきい値が非常に低くて、すぐ限界にぶつかってしまうと考えております。

(スライド12)

続きまして、海産生物に存在するヒ素化合物と他のエキス成分等との比較ということでお話しさせていただきたいと思ひます。

(スライド13)

まず、こちらがフランチェスコニ教授のお話にもありましたアルセノベタインとグリシンベタインです。お話にありましたとおり、窒素のところはヒ素と置きかわっております。先ほどのお話にもございましたが、浸透圧の調節に役立っているというふうに言われております。それから、私たちが魚介類を食べると、食べて非常においしいと感じるのですが、そのときに寄与している物質の一つということも言われております。例えばアワビやズワイガニの甘みやうまみにかかわっている。これを取り除いてしまいますと、ちょっと味が変わってしまうというような物質でございます。

それからアルセノコリンとコリンですね。動植物に含まれるビタミン様作用物質ということで、リン脂質や神経伝達物質の材料ということですが、これの窒素とヒ素が置きかわった化合物でございます。海洋生態系で、この化合物はアルセノベタインの前駆体というふうに考えられておまして、私たちがアルセノコリンを口から摂取すると、体の中で素早く変換されるということです。

(スライド14)

それから、これがテトラメチルアルソニウムイオンと申しまして、メチル基が4つついた構造でございますが、これに相当するのがテトラミンという物質として存在してござ

す。ただ、これはありがたくない話ですが、魚介類に多量に含まれる含窒素エキス成分、これ、申しわけありません。場合によっては多量に出てくる場合があるということで、貝類等が毒化したときの話ですので、申しわけございませんが、このところにちょっと線を引っ張って消していただけますでしょうか。これは食中毒の原因物質として知られております。例えば船酔いをしたような、そんな症状が出るということです。

それから、これがトリメチルアルシンオキシド (TMAO) と申しまして、窒素の代わりにヒ素が同じように置きかわっていますが、メチル基が3つついております。魚介類を特徴づける成分の一つということで、これも浸透圧の調節やトリメチルアミンの解毒物質というふうに考えられております。魚介類の中に酸素がついていない状態で、このトリメチルアミン、この酸素以外の部分ですけれども、若干毒性がありますので、これに酸素をつけて無毒化している。無毒化するだけではなく、それを浸透圧の調節にも魚介類は利用しているようです。その他としまして、細菌酵素で誘導されるトリメチルアミンは魚臭の代表的成分。魚などを釣り上げたときは非常に新鮮ですのでこの状態ですが、これが微生物によって分解を受けると、酸素が外れてトリメチルアミンになるのですが、これが揮発性でございまして空気中に飛び出してまいりますので、これで臭いということを感じさせる、そういう化合物でございまして。これに相当するのが、このトリメチルアルシンオキシドという化合物でございまして。

(スライド15)

それから、もう教授が何度も出されましたアルセノ糖は紅藻類、アサクサノリ等の仲間ですけれども、それらに広く分布するイソフロリドシドという糖質の炭水化物の非常によく似た類似化合物でございまして。

ところで、今幾つか見てまいりましたが、もともと海産動植物にはヒ素が高濃度に含まれているのに中毒しないということが言われ始めたんですが、これは1977年までは具体的にはわかりませんでした。1977年にフランチェスコニ教授が、まだ24歳のときにお勤め先の研究所で、先ほど御紹介いたしましたアルセノベタインを天然に存在する無毒の有機ヒ素化合物として初めて単離同定されたということです。それから、この化合物ですが、1981年、海藻類に含まれている有機ヒ素化合物はこういう形をとっているということも、これもやはり教授と、その共同研究者の方が初めて報告されました。

(スライド16)

ヒ素脂質、先ほど出ておりましたが、先ほど少し御紹介がありましたでしょうか。レシチンという極性脂質がございまして、この窒素の部分がヒ素に置きかわった化合物、それから、今のアルセノシュガー (ヒ素糖) がこのコリンの部分のかわりに入ったホスファチジルアルセノシュガー、それから、先ほどから何度も出てまいりましたが、ヒ素型の遊離脂肪酸型、それから炭化水素型と、こういうものが報告されておりますが、これが5年前、2008年ですけれども、またしてもこれも教授のグループが初めて報告されました。大変謙虚な方なので、御自分がおっしゃらないので御紹介いたしました。

このホスファチジルコリンにつきましては、後で体内動態をちょっと見ておりますので、また出てきますが、このホスファチジルアルセノコリンは、非常に覚えにくいですので、ヒ素型レシチンという名前で後からもう一遍使わせていただきます。ヒ素型のレシチン、ここがヒ素に置きかわっているという意味でございます。

(スライド17)

続きまして、海産生物に存在するヒ素化合物の運命ですが、

(スライド18)

海産動植物に存在しますヒ素化合物として、このアルセノベタインですとか、それからその他のジメチルアルシン酸とか、それぞれを出発物質にしまして、海洋生態系に存在している微生物がどのように分解をしているか検討いたしました。ここでは代表的なアルセノベタインだけを御覧いただきたいと思いますが、アルセノベタインを試験管のフラスコの中に入れてまして、底泥ですとか、それから海藻ですとか、あるいは海水そのものを加え、どういうふうに分解するかを観察いたしました。活性の強い場合、例えばこの底泥は必ずこんなふうになるんですが、あっという間にこれはアルセノベタインがなくなりまして、ここまでが3、4日、この辺が1日ぐらいでしょうか。ざっとなくなりまして、トリメチルアルシンオキシド、魚介類を代表する化合物でございますトリメチルアミンオキシドのヒ素版ですが、これに変わります。つまり、アルセノベタインの酢酸残基を取ってこの形にして、さらに1つメチル基を取ってこの形にして、その後、無機ヒ素に変えてしまうと、こういう分解経路をとっております。

ここにも書いておりますけれども、酸素が十分ある状況です。酸素がない場合にはまた少し違う状況ですし、アルセノベタイン分解細菌として単離してしまいますと非常に活性が弱く、ここ以上には進まなくなるとか、いろいろな傾向がございましたが、いずれにいたしましても、海洋生態系にはこういうヒ素サイクルが存在すると考えております。

(スライド19)

海中中には2から3ppbの無機ヒ素がございしますが、それが海藻に取り込まれてアルセノ糖になり、環境中でアルセノコリンを経てアルセノベタインとして蓄積されます。その後、微生物に分解されてトリメチルアルシンオキシド、ジメチルアルシン酸、メタンアルソン酸、そしてまたもとの無機ヒ素に戻るというサイクルを考えております。ここには、当初アルセノ糖からアルセノコリンに至るまでの、絵でもずらっと描いてあります経路が提案されたのですが、ここにもフランチェスコニ教授はかかわっておられます。

(スライド20)

いきなりここでごつごつした写真で恐縮ですが、これは水産大学校の裏海岸の風景でございます。実は海洋生態系だけではなくて、こういう岩石についても調べました。これは下関に「赤間すずり」というのがございしますが、赤色頁岩を原料としたすずりが名産として存在しております。こういうところとか、それから、こういう石灰岩層、こういったところにも、調べてみましたところ、有機ヒ素化合物が非常に長い期間を経て、場合によ

っては数百万年から数千万年、微量ながら残っておりまして。これは特に珍しいことでもなく、結構保存されるようです。

(スライド21)

そういったことも含め、現在のところ作業仮説としてこのように考えておりますが、現在の海洋中で、我々の時間感覚でわかる、こういうサイクルが存在している。それから、場合によっては微生物もこういうものに変換することができる。これらは海底に移行し、堆積物、堆積岩へと変換していく。アルセノベタインとして堆積岩中に閉じ込められる場合もありますし、こういうところ、途中の段階で閉じ込められる場合もある。これがやがて長い時間を経て地上に隆起いたしますと表面に露出してまいりまして、先ほどの写真のようなものですね。また風化作用に伴ってもとの海に戻っていく、と考えております。我々が理解できる時間の中でのサイクルと、到底想像できないような、そういう地質学的大循環の中でのサイクルが存在すると考えております。

(スライド22)

ヒ素の循環にかかわる主な結論。やや強いですがけれども、ごらんいただきたいと思いません。海洋生態系には、無機ヒ素の有機化に始まり、アルセノベタインの合成を経て、もとの無機ヒ素に回帰するヒ素の循環系が存在する。地上は、太古の時代に海産動物によって作り出されたアルセノベタインによって覆われている。このことは、同様に、グリシンベタインを含めた低分子化合物にも当てはまると予想されるということは、タンパク質などはそのまま残るのは無理ですがけれども、遊離アミノ酸などは結構そのまま保存されて、この地上に普遍的に存在しているのではないかと考えております。

(スライド23)

続きまして、海産生物にはどのぐらいヒ素脂質が含まれているかということでございます。

(スライド24)

分析法、これは余り詳しくは申し上げませんが、簡単に申しますと、現在2つの方法で分析しております。非常に激しい抽出法でして、硝酸を加えて80℃で1時間加熱するという方法です。随分厳しい条件ですけれども、先ほどのアルセノベタインですとかトリメチルアルシンオキシドですとか、そういうものは分解を受けずに、そのまま分析することができます。ただし、アルセノ糖、それとかヒ素脂質は分解を受けてしまいまして、例えばジメチル態ですとジメチルアルシン酸という形で検出されます。もう一つは、先ほど佐藤先生がフランチェスコニ教授に質問された関わりですがけれども、クロロホルム-メタノールでマイルドに抽出をしております。この場合、先ほど教授が答えられましたが、2つの層に分かれ、水の層を水溶性ヒ素化合物画分として扱っております。こちらのクロロホルムが主になる層、下層になるのですけれども、こちらを脂溶性ヒ素化合物画分として扱っております。それから、非抽出性などという言い方をすることがございますが、残渣の中にも場合によっては残ってしまう場合がございます。これ、ここに「フォルヒ」、あるいは

「フォルチ」という発音をする場合もございますけれども、これは有名な脂質の抽出法です。この抽出法を用いて、脂質が抽出される画分の方に回収されたヒ素化合物を脂溶性ヒ素化合物と呼び、実験に供しております。

(スライド25)

また、この脂溶性ヒ素化合物画分につきましては、場合によってはさらに分画いたしまして、脂溶性ヒ素を検出する手法として使っております。例えばマウスに投与したときに、本当に肝臓に行ったかどうかというのをチェックするに当たりまして、そこからヒ素脂質そのものを分析するのは非常に大変なものですから、それを一旦水溶性にしてから分析するとかなり高感度で分析できますので、そういう手法も現在使っております。

(スライド26)

これは、そういったデータの一つですけれども、ホシザメというサメですが、下関地方では普通に湯引きにして食べている食材です。部位差を見ております。これは先ほど最初に御紹介しました、かなり強い方法で抽出しております。こういうふうに主にアルセノベタインが検出される画分、普通筋ですとかこういったものですね。普通筋の場合にはほぼ全てがアルセノベタインとして検出されております。一方、そのほか、それ以外のTMAO（トリメチルアルシンオキシド）などが検出される画分、心臓などがあります。それと少し違うのが肝臓及び脳で、他との比較、クロロホルム-メタノールによる抽出に続いて分析する場合の結果と比較しまして、これはヒ素脂質に由来すると考えております。硝酸によって分解を受けておりますので、DMAA（ジメチルアルシン酸）の場合はもともとジメチル態のヒ素脂質であったというふうに考えております。あるいはTMAOですとトリメチル態のヒ素脂質と考えております。いずれにいたしましても、組織によっては、水溶性ヒ素以外にこういうヒ素脂質が含まれておりまして、非常に機能性との関わりで興味を持っているところでございます。

(スライド27)

これがマウスを使った実験ですけれども、ここに、PACと書いてありますが、これをヒ素型レシチンというふうに御判断いただきたいと思えます。1つ前に戻りますが、このホシザメの肝臓の脂質を抽出いたしまして、それを餌に混ぜてマウスに投与した後の結果です。このヒ素型リン脂質の中に含まれているのですが、これは肝臓中にきちんと検出することができました。

これは蓄積性がなく、しばらく置いておくとここからなくなってしまうという状況でございました。なくなることがいいというふうに私は別に考えておりませんで、スライドにも書いておりますが、魚介類を日常的に摂取する民族の場合、私たちですね。常に一定量のヒ素型レシチンが肝臓その他に存在するというふうに示唆されました。非常に微量ですけども、マウスの脳からも検出されますので、私たちが日常的にこういったものを摂取していれば、それが肝臓や、あるいは脳に移行しているだろうと考えております。これもよい意味で考えておりまして、何か機能を発揮しているのではないかと考えているところ

でございます。

(スライド28)

教授も扱われましたマグロですが、正確に言うとクロマグロの稚魚で、ヨコワというふうに下関地方では呼んでおります。大人のマグロというのはなかなかちょっと手に入れるのが難しいので、ヨコワを背側3つ、腹側3つに分けて、それぞれを先ほどの厳しい条件の、硝酸で抽出してどうなるかを見ております。恐らくフランチェスコニ教授の場合、たしかトロのあたりを分析されたと思いますが、この場合、確かにジメチルアルシン酸、ですからもともとジメチル体のヒ素脂質であったと思われる、その化合物の存在を示唆しております。それからこの位置もそうですね。ジメチルアルシン酸(DMAA)、もともとジメチル態のヒ素脂質だったと思われるものが検出されております。背カミ、腹カミ、腹ナカから検出をされております。ただ、背ナカ、背シモ、腹シモからは検出されておられませんので、ある一定量以下で蓄積されているヒ素脂質だろうと考えております。これに関しましては、何とか共同研究できないかとフランチェスコニ教授にお願いしているところです。

そのほか、ここにTMAOというふうに書いてありますが、これはトリメチル態。ジメチル態ではなくてトリメチル態のヒ素脂質もこういうところに存在していると考えております。

(スライド29)

続きまして、これは地元で有名な、下関というとフグですけれども、地元では「ふく」という言い方をします、そのほかにアンコウも好まれております。その脂質含量の高いところとして、まず肝臓。ほかにもやっておりますが、ここでは肝臓の結果をごらんいただきたいと思います。これがトータルヒ素、全部をひっくるめたヒ素の濃度です。余り一致していないのですが、ここに脂溶性ヒ素化合物がこのぐらいあって、水溶性がこのぐらいございます。この水溶性の画分を分析いたしますと、ほとんどがアルセノベタインで、少しアルセノコリンが含まれております。これを、こちら側の先ほどのクロロホルムメタノール、マイルドな方法ですね。こちらが厳しい方法、硝酸でやりますと、アルセノベタインはそのままこの程度で出てきますが、そのほかにジメチルアルシン酸、あるいはトリメチルアルシン酸オキシド、こういうものが出てくることが多いのですが、トリメチル態のヒ素脂質、それからジメチル態のヒ素脂質が存在していると考えております。

(スライド30)

それから、これがクロマグロの大トロ。今度はお店で買ってきたクロマグロの大トロを実際に検査しているのですが、ここは残念ながらトータルより若干低く出ておりますが、脂溶性がこの場合、このぐらいあって、水溶性がこのぐらいございます。それから、少しだけ抽出できないヒ素もございました。この画分を分析いたしますと、先ほどと同じようにほとんどがアルセノベタインです。もう一つの硝酸を用いた抽出方法を使いますと、非常に抽出率が悪く、余り大きなことは言えないのですが、アルセノベタインと、それ以上にジメチルアルシン酸が検出されておりますので、ジメチル態のヒ素脂質がここに存在し

ているのであろうと考えております。

(スライド31)

もう一つ、秋の代表的な味覚でございますが、サンマの普通筋と血合筋の結果です。こちらが普通筋、こちら、血合筋ですが、御覧のとおり、普通筋でもかなりヒ素脂質画分といえますか、脂溶性の方が大きいのですが、血合筋になりますと、もう85%が脂溶性のヒ素化合物ということでございます。これは先週のヒ素シンポジウムで水産大学の研究生が発表したばかりですが、これも同様に、この水溶性画分を分析いたしますと、アルセノベタイン、これは若干抽出といえますか、分析の精度がちょっと悪いんですけども、やはりいつものとおりの傾向でございます。これを硝酸で抽出いたしますと、やはりジメチルアルシン酸、恐らくサンマの場合もジメチル態のヒ素脂質が含まれているだろうと考えております。これは硝酸の量を増やすとどうなるかということですが、若干改善が見られますが、余り大きな変化はございませんでした。

(スライド32)

ヒ素脂質にかかわる主な結論といたしましては、海産生物は、微量(数%以下)から多量(80%以上)のヒ素脂質を含んでおり、我々はそれらのヒ素脂質を日常的に摂取しているということでございます。

(スライド33)

これが最後のスライドですが、最後につけ加えるとすれば、ヒ素脂質については、そのリスクとともに機能性について強い興味を持っております。例えば、これはヴォート生化学という生化学の教科書からとりましたけれども、生体膜をあらわしております。ヒ素型レシチンのような、そういう化合物は、どう考えてもここに存在した方が安定して存在できますので、やはりこういうところに来ているだろうと思います。しばらく前になりますが、こういう生体膜の流動性などを研究している方が、この流動性、横への流動性もそうですが、こちら側とこちら側がひっくり返る、フリップフロップというかわいらしい名前がついておりますが、そういう現象を起こすには、窒素原子だと計算上はうまくいかないはずなのに結構起こっているのは、もしもヒ素原子が入り込んでいるとすれば説明できるということで、その辺も非常に私としては興味を持っているところでございます。先ほど御紹介しましたように、アメリカでもヒ素の必須性を研究する研究者はいなくなってしまうという状況で、やや憂鬱な感じを持っております。

ちょうど時間が参りましたので、これで終了させていただきます。御清聴ありがとうございました。(拍手)

○佐藤委員 花岡先生、どうもありがとうございました。

せっかくの機会でございますので、花岡先生に御質問があれば伺いたと思います。先ほどと同じように手を挙げていただければ、係の者がマイクをお持ちいたしますので、御所属とお名前をおっしゃってから御質問ください。御質問は手短にお願いします。

どうぞ、何か御質問のある方、いらっしゃいませんか。

私から口火を切らせていただきますけれども、最初の方のスライドで、海水へのヒ素の流入の話が、河川と、それから大気というのがありますが、大気中のヒ素というのは、これは普通に考えると何か化石燃料の燃焼などが考えられると思いますが、大気へ流入するヒ素の起源というのはどんなものと考えればよろしいのですか。

○花岡先生 Maherという研究者の論文で、今ちょっとはつきり覚えておりませんが、たしかそういう人工起源のものも含めて出した数字だったと思います。そのほか、風化作用によって、そのまま川に行く場合もありますが、一旦空に舞い上がり、それから落ちてくる、そういうものも含めてだと思えます。ただ、あくまで概算として私も捉えております。

○佐藤委員 ほかにどなたか御質問はございますか。

○フランチェスコニ教授 (英語での質問) どのようにして化石中のヒ素を分析したのでしょうか。

○花岡先生 化石とか、それから堆積岩をまず粗く崩しておきまして、それから、めのう乳鉢、非常にきめの細かい乳鉢です。めのうを使った乳鉢でつぶします。非常に細かい、できるだけ細かい粉末にしておいて、幾つか方法を試したのですけれども、メタノールと水である程度長い期間ピーカーの中でスターラーでかくはん抽出するという方法をとっております。したがって、そこから100%のヒ素を抽出したとは思っておりません。ただ、そこに有機ヒ素化合物があるのは確認しております。

○佐藤委員 よろしゅうございますか。

○フランチェスコニ教授 (英語での質問) どのような有機ヒ素化合物ですか。

○花岡先生 例えばアルセノベタイン、それからトリメチルアルシンオキシド、それからジメチルアルシン酸、こういったものが検出されてきます。

○佐藤委員 確かに、化石からそういった有機ヒ素が分析されるというのは、非常になかなか興味深いことだというふうに思いますね。

○花岡先生 今、論文化しているところです。

○佐藤委員 そうですか。ありがとうございます。ほかにどなたか御質問はございますか。

○質問者A 食品安全委員会事務局の〇〇と申します。食品健康影響評価技術研究を有効に活用していただきましてありがとうございます。

33枚目のスライドでございますけれども、ヒ素脂質につきまして、機能性について強い興味を持たれるということにつきまして最後言及されていますが、具体的な機能性について何か知見などがございましたら御教示いただければと思います。

○花岡先生 私がかんでおりますのは、先ほどそういう御指摘いただいた流動性とのかわりかということにして、観点を変わると、仕方がないことかもしれませんが、機能性に関わる研究が遅れていると考えております。例えば、先ほどのアメリカで後継者の方がヒ素の必須性について研究できないのは、その研究所では、もう肥満にかかわることしか予算がつかないという研究環境もございまして、やはり何らかのお金もかかるとい

うこともございますので、できればぜひそちらの研究も発展させていただきたいというのが、私も現役で最後の年ですけれども、ぜひそちらの発展をお願いしたいと思っております。すみません。お答えになっていないかもしれませんが。

○佐藤委員 ありがとうございます。ヒ素にしても、例えばセレンなどにしても、元素は普遍的に存在していて、セレンの場合には必須元素ということになりますけれども、生物がどのように利用して、必須性が出てくるかどうかというのは、やはり極めて興味深いことだと思います。確かに先生がおっしゃるように、ヒ素の場合には毒性ばかりが興味を持たれているというか、研究が進んできたということはあるのかもしれませんが、それは現実を見れば仕方がないことかなとも思いますけれども。

○花岡先生 そうですね。それは重々承知の上で。

○佐藤委員 科学としては、もっと広い立場でというか、そういう立場で物を見ていくということは非常に重要だろうと私も思います。ただ、徐々にその研究環境が厳しくなっているというか、自分の興味本意というのは言い方が悪いですが、そういう興味でいろいろなところへ突っ込んでいけるという環境はなくなっているような感じはいたします。ある意味では大変今後の科学をどう進めていくかということに関して、非常に貴重な御示唆をいただいたというふうに思います。ありがとうございました。

○質問者B 先ほどマグロのデータをお見せいただきましたが、最初のところで若いクロマグロのデータがあり、後の方で市場で購入されたマグロのデータをお見せいただきましたが、そのところの脂溶性の部分のヒ素の比率というのは市販のものの方が多いように見受けられたんですけれども、こういうのはひよっとすると魚の年齢というものと関係があるのかどうかということについて、先生、何か御意見があったら教えていただけますでしょうか。

○花岡先生 年齢及び漁獲された漁場とかも関係するかと想像しております。今までで一番脂溶性ヒ素の比率が高かったのが、20分の1が水溶性だったと覚えておりますので、そのぐらい、90%以上が脂溶性のヒ素化合物として存在しているという例もございましたので、かなり先生がおっしゃるとおり、年齢、それから漁場、それから、似たようなものかもしれませんが、どんなものをそのときに主に食べているかとか、その辺が関係してくるのではないかと考えておりますが、常に少量の脂溶性ヒ素を含んでいることは恐らく間違いないだろうと考えております。

○佐藤委員 どうもありがとうございました。ほかに御質問ございませんか。

今の年齢などというお話ですけれども、水産大学の先生を前にして私がこんなことを申し上げるのも申しわけないのですが、メチル水銀の場合には、年齢とともに蓄積が上がるというのが魚の場合にははっきりしているかと思えます。ただ、こういう形では、脂溶性とかという話では多分ないのだろうと思うのですけれども、むしろ筋肉のタンパクにしっかりとくっついてというようなことが報告されていて、それで、魚の種類によっては本当に年齢というか、体長ですね。魚の場合ですと年齢と体長というのはぴったり一致す

るのだそうですけれども、そういう体長としっかり相関するというデータがありますので、ヒ素の場合にはそこまで言えるのかどうかわかりませんが、この点も非常に興味深いなと思っております。

○花岡先生 今の関連ですと、先ほど御覧いただきましたホシザメとか、それからまた、同じようなツノザメがありますが、これがたまたま水産学校の練習船が大量にとってきて、たまたま網にかかったのですけれども、これがいろいろな大きさがありましたので分析したことがあります。これはサイズとともに上昇いたしまして、ぐんと横に倒れると。ただし、肝臓につきましては大きくても小さくても20 ppmで一定というようなことでございました。この一定の度は、胎仔を取り出しまして、胎仔は、サメの場合には卵胎生でございますので、もう既に大人の格好をしたサメが中に入っていますが、その筋肉はやはりこれに乗りますし、肝臓はやはり20 ppmでこのように乗っておりました。大変興味を持っているところですが、これにつきましてその後研究は続いておりません。

○佐藤委員 大変興味深いお話、ありがとうございました。

時間のようなので、花岡教授の御講演をこの辺で終わりにしたいと思います。どうもありがとうございました。（拍手）

それでは、続きまして講演3「食品中の無機ヒ素の健康影響について～食品中のヒ素に係る食品健康影響評価案（案）～」、これを材料にお話をいただくのは、化学物質・汚染物質専門調査会の専門委員でもあります圓藤吟史先生でございます。どうぞよろしく願いいたします。

講演3 食品中の無機ヒ素の健康影響について ～食品中のヒ素に係る食品健康影響評価（案）～

化学物質・汚染物質専門調査会：圓藤吟史専門委員

（スライド1）

圓藤でございます。食品安全委員会の化学物質・汚染物質専門調査会の委員を務めております。食品中の無機ヒ素の健康影響につきまして評価案を作成いたしましたので報告させていただきます。

（スライド2）

2003年に清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、ヒ素の健康影響について厚生労働大臣より要請を受けたわけでございますが、清涼飲料水に関しましては、水道法によって水質基準もございますし、ヒ素の問題は清涼飲料水だけではありませんので、2009年に食品全体を対象として評価を行うことにいたしまして、食品安全委員会が自ら行う食品健康影響評価として決定した次第でございます、4年間かけて審議したものでございます。

（スライド3）

御承知のように、ヒ素というのは自然界に広く存在する元素でありまして、自然現象で火山活動や鉱物の風化などによって環境中に放出される、さらに産業活動で金属精錬や廃棄物の処理などによって環境中に放出される、また、我が国では閉山しておりますけれども、鉱山によって、特に非鉄金属を取り出す際に同時にヒ素が取り出されるということで、非鉄金属の鉱山においては必ずヒ素の問題が関係しております。そのような影響で、公害問題としても宮崎県の土呂久地区、あるいは島根県の笹ヶ谷においてヒ素中毒という問題があり、現在も対策がとられているところでございます。さらに飲料水や食品にも含まれているということで、食品について評価する必要があるということでございます。

考える上で重要なのは、ヒ素は単体としてあるだけでなく、炭素と化合したもの、酸素と化合したものとかがありまして、さまざまなヒ素化合物があり、それらをどのように評価するのかということがあります。炭素を含むヒ素化合物を有機ヒ素化合物とし、含まない化合物を無機ヒ素化合物、大まかにこの2種類に分けて考えた次第でございます。

（スライド4） 生態系におけるヒ素の循環につきましては、先ほど花岡教授から御説明がありましたように、海洋生態系において生合成される、その有機ヒ素化合物、それを食品として摂取する、あるいは飼料として摂取する、それを取り込む、あるいは、微量ながら堆積岩に由来するヒ素化合物を空気由来で直接的に取り込む。この量は極めて少ないかと思っております。あるいは土壌から食物に移行して農作物を介して摂取する。海洋生物のヒ素濃度は数 μg ～100 $\mu\text{g/g}$ 、陸上生物のヒ素濃度が1 $\mu\text{g/g}$ 以下であるということで、海洋生物を摂取するものについてのリスクは大きいであろうと思われま

一方、陸上生物においても、一般にこのように少ないわけですが、地域によって多い地域はないのだろうかということも考慮は必要であろうと思われま。事実、ヒ素汚染地域と言われていてバングラデシュとか諸外国におきましては、飲料水中のヒ素摂取、これが一番の問題になっていますが、同時に、その地域でとれる農作物を摂取することによってヒ素を摂取しているのではないか、その両方があるのではないかと考えられておりますので、無視するわけにはいかないと考えております。

(スライド5)

これが先ほど花岡先生が出されたスライドでありまして、ヒ素の循環はこのようになされているということでもあります。

(スライド6)

これも花岡先生から説明していただきましたが、対象としますのは海洋動植物、海水中に存在する。海水中には主に無機ヒ素が多いと思われるのですが、生物の中でメチル化が行われてこのようなものが存在する。あるいは糖がついたもの、あるいはリピッド（脂質）がついたものなどがあるということは、先ほど説明していただきました。

我々が摂取する場合、どのようなものが多いかということではありますが、やはり食品からの摂取で多いのは海藻類、貝類、魚類、この3つが大きく割合を占めます。

(スライド7)

これは総ヒ素濃度であります、ヒ素のうち、先ほど花岡先生もおっしゃいましたけれども、全てのヒ素化合物が同じような毒性を持っているわけではなく、摂取しても人間の体の中を単に素通りするだけであって、毒性を発揮しないアルセノベタインだとかアルセノコリンとかがありますので、それらを除いて、特に無機ヒ素に注目して見ますとこのような関係になろうかと思えます。ですから、魚や貝類では無機ヒ素に関してはそれほど多くなく、。海藻がやはり多い。海藻の中でもヒジキを除きますとかなり減るということで、海藻の中でヒジキが最も無機ヒ素が多いということになろうかと思えます。それから、栄養補助食品として市販されているものの中にも、この無機ヒ素が多いものがありますので、栄養補助食品というのが果たして安全なのかというのは考える必要があるかと思えます。

それから、米に関しては非常に少ないわけではありますが、我々は、摂取する量が多いので、やはり考えておく必要があるかと思えます。幸い我が国においてはそれほど米中のヒ素濃度というのは問題にならないかもわかりませんが、世界を見渡しますと、米中のヒ素濃度の高い地域というのもございますので、やはり評価の上で考える必要はあるのではないかと考える研究者もございます。

(スライド8)

これが先ほど花岡先生らがまとめていただいたものとはほぼ同じものでありますが、魚類、節足動物、軟体動物、褐藻類というふうに見てみますと、無機ヒ素に関してはほとんどみんな少ないのですが、この褐藻類のヒジキのみ非常に高い無機ヒ素が検出されます。有機に関してはたくさん魚介類で見られますけれども、これはまた評価をしていく必要がある

うかと思えます。

(スライド9)

農産物のヒ素濃度を分析した表でありますけれども、これは農林水産省が作成した総ヒ素分布分析結果であります。総ヒ素として測っておりますので、そのうちのどのぐらいの割合で無機ヒ素なのかというのを考えた上で評価する必要があるかと思えます。

(スライド10)

飲料水ですが、我が国の水道法においては、この0.01、すなわち10 $\mu\text{g/L}$ 以下にしなさいとなっておりますが、原水でそれを超すのは5,319測定地点のうちの28であります。これらが水の中に溶けているのであれば、それを浄水とした場合、なかなか除去しづらいわけでありますけれども、粒子状物質として粒子状のものに付着しているというものであれば、それを除去することによって浄水には行かないかもわかりません。結果的に浄水の中で10を超えているというのではないという状況であります。WHOも、この10 $\mu\text{g/L}$ というのを基準にしておりますので、我が国においては水道法に定められている基準はほぼ満たしておるということではありますが、中には水道に頼らないで井戸水を掘って利用するというふうな場合には超える場合もありますので、注意は必要であろうと思えます。

ちなみに、インドやバングラデシュなどにおいては10というのなかなか守れませんので、50 $\mu\text{g/L}$ という基準でもって、それを超えるものに対しては赤いマークをつけ、その水は飲まないようにしようというふうにしているところでもあります。10から50の間というのは、我々から見ると全く安全であるとは言えない領域でありますけれども、50以下にするのが精いっぱいであるということにおきましては50の基準を設けて行っているようでございます。

(スライド11)

経口ばく露の推定、これにつきましては陰膳方式で行われた報告がございます。特に我が国は食生活が豊かですので、どのぐらいのヒ素量を摂取しているのか調査が非常に困難であります。これら陰膳方式で319名を調べたところ、平均が $200 \pm 270 \mu\text{g}$ ぐらい、範囲でいいますと3~2,170 μg までということになります。95パーセント上限値が541 $\mu\text{g/日}$ と、このぐらいのレベルというのが果たして安全なのかというのが評価の基準になろうかと思えます。

(スライド12)

そのほか、我が国での調査、これはトータルダイエツト調査でマーケットバスケット方式で調べたものであります。陰膳方式で行ったのと同じく3日間でやったら201 μg 、182 μg 、およそ200 μg 程度が平均総ヒ素摂取量であろうということになります。ただし、先ほどのこの値にしろ、この値にしろ、総ヒ素摂取量でありまして、必ずしも安全性を考える上で重要なデータではありません。

(スライド13)

後で説明いたしますけれども、やはり毒性の強い無機ヒ素ないしその代謝物に焦点を

当てるべきであって、アルセノベタインとかアルセノコリンを除くべきであろうと考えられますので、無機ヒ素について注目したものがこれでございます。一日無機ヒ素摂取量は $18.6 \pm 19.6 \mu\text{g}$ 、これは正規分布しておりませんので幅の方が広がっております。範囲でいいますと $2.18 \sim 161 \mu\text{g}$ 、95パーセンタイルで $45 \mu\text{g}/\text{日}$ という値になっています。

(スライド14)

同じく 13.7 、 10.3 、 $33.7 \mu\text{g}$ という値、あるいは $6.5 \mu\text{g}$ 、あるいは $27 \mu\text{g}$ という数字が出ておりますが、およそ日本人の無機ヒ素摂取は $0.42 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日という割合で、その総摂取量の大半は食物から94%である。土壌の直接摂取、これは粉じんとして入ることを見越しておりますが、これはそれほど大きなものではないだろうと思われま

(スライド15)

それから、有機ヒ素に関しましては、DMA (ジメチルアルシン酸)、メチル基が2つつきましたヒ素であります、 $6.47 \pm 4.59 \mu\text{g}$ であろうかと思えます。アルセノベタインに関しては非常に大きな値を示しております。

(スライド16)

メチル基が1つつきましたMMA (モノメチルアルシン酸) と、2つついたDMA (ジメチルアルシン酸) と、3つついているトリメチルヒ素化合物と、この3つに分けて調べたところ、それぞれが 76 、 34 、 $120 \mu\text{g}$ 。トリメチル態というのは、恐らくこれはアルセノベタインを含んでいるのであろうと思われま

(スライド17)

さて、そのような状況において毒性評価はどのようにしていくのかということをしめすと、実験動物のデータを用いるということも非常に重要なのですが、信頼に足る疫学データがある場合は、それを用いることとし、無機ヒ素に関しましては疫学論文がたくさんございますので、用量反応評価を行う上で疫学データをもとにして判断していこうと考えております。それから、ヒ素の体内動態や毒性発現に関しては種差が大きいので、動物実験から外挿するよりも、直接人間でのデータを用いる方がよいであろうということにしております。

それから、評価する病変を何にしようかということですが、非発がん影響につきましては皮膚病変、それから神経への影響、生殖発生への影響を見るということにしております。ヒ素に関しましての皮膚病変というのは、これは明白にありまして、皮膚の黒化、皮膚の色素沈着、それから角質の増生、それからひどくなるとボーエン病、これは表皮内がん、さらに発がんへつながっていく、その前段階としての皮膚病変というのが非常に重要であろうかと思えます。大量にばく露いたしますと神経への影響というのがあるのですが、低濃度ばく露によって起こるのかどうか、これは疫学においてはかなり評価が難しいところであります。といいますのは、ヒ素汚染地域での集団というのは非常に貧しい地域が多い。そのようなところでは、ヒ素だけでなくほかの因子も絡んでいるのではないかと思われま

絡因子、コンファウンドファクターに関しての評価というのが重要であろうかと思えます。同じく生殖・発生への影響。流産があった、あるいは新生児死亡があったという場合におきましても、衛生状態が非常に影響いたしますので、全てがヒ素の影響かどうかというのは非常に難しいものがあるかと思えます。

次に、発がん影響。ヒ素にとって非常に重要なのは、この発がん性の問題でありまして、肺がん、膀胱がん、皮膚がん、これはもうヒ素において起こり得るものということで、広く認められているものでありますので、その知見を使おうとしております。

それから、有機ヒ素については用量反応評価の検討対象としない。これは、ヒトにおいて有機ヒ素暴露した集団というのはございません。したがって評価がほとんどできない。ヒトへの影響に係る知見がほとんどないということで評価が難しい。ただし、動物実験とかがありますので、ヒ素の代謝、影響を考える上では参考にしていくということにしております。

(スライド18)

それから、用量反応評価。これを古典的にはNOAEL（無毒性量）、LOAEL（最小毒性量）、この方法というのは非常にわかりやすく評価がはっきりしていいということがあります。ただし、この場合は問題点がありまして、用量区分のカットオフ値を客観的な判断基準で設定することが困難である。その群が、用量区分というのはカテゴライズされた区分ですが、何もこの評価をするためにカテゴライズしたわけではありませんので、その論文の中でのカテゴライズされたものを、この評価の上でどのように使っていくかというのが結構難しい問題があります。

それから、用量区分での対象者数の多寡によってリスク比の有意の出やすさが変化する。動物実験でしたら一群何匹というふうにきれいに行うことができますが、ヒトの集団でありますので、一群何人にしようというのは、その論文によって変わってきますので、対象者の多寡によってどのように考えるかというのは評価に難しいものがあります。

それから、リスクの大きさによらずLOAELが設定されてしまう。リスクを見た上で考えるのではないということ。

それから、複数の研究を統合するか否かによって検出力が異なってくる。知見というのは必ずしも1つだけではありませんので、いろいろな知見がある。それらを総合する際にどのように使っていくかというのが、このLOAEL、NOAELを考える上で重要ですが、そういう問題があります。

(スライド19)

それを改良する方法としてベンチマークドーズ法、BMDという方法を用いたりいたします。これは動物実験を行ったときに横軸を用量、縦軸に影響を見たときに、S字カーブをする。そして、古典的には用量ゼロのところから有意差がないところはNOAELであろうと。初めて有意差が出るところがLOAELである。そして影響が出る率が50%を超えたところが半数影響量というふうにし、多数が出ると、こういうS字カーブをとるので、最小のLOAEL

の値、それから出なかったNOAELの値、これらをもとにして評価を行うわけですが、この方法を改良したものとしてベンチマークドーズ（BMD）法というのがこのように、このS字カーブの幅を想定した上で、この95%下限値をBMDLとして求めていこうという考え方があります。この考え方は理論としては非常に正しいのですが、動物実験においては、この方法についてかなり確立した方法としてなされて評価に使われておりますが、果たしてこの方法を疫学に持っていったいいのかどうかというのはかなり議論いたしました。基本的にはLOAEL/NOAEL法を使おうが、このBMD法を使おうが、そんなに大きく外れるものではありませんが、両方とも考えてみた次第であります。

（スライド20）

疫学研究における問題点が幾つかあります。食事由来を含めた無機ヒ素の総ばく露量が明確にされていないということがあります。人間集団でありますので、動物実験ではありませんので、きちり管理されているわけではありません。ある地域にいる方々、その方々が日々飲用している飲料水はどの濃度だろうかと、そういう濃度をもとに評価するわけですが、季節変動もありますので、総ばく露量というのがそのまま左右していいのかどうか。次に、先ほど申しましたように、ばく露というのは飲料水だけでなく、食品からのばく露もあるだろう。両方合わせてヒ素が入っているだろうと思われませんが、その食品からの摂取量というのはなかなか評価が難しくて書かれていない。およそこのぐらいであろうという、それも集団によって異なりますので、バングラデシュのデータとインドのデータは同じだろうか、中国のデータは同じであろうかという議論をしながら考えました。さらに、無機ヒ素の飲料水濃度から食事由来のばく露量を加味した一日摂取量の換算、これもしました。そしてそれを合わせるという手法。それから、それらをもとにインド、西ベンガル、バングラデシュ、台湾、チリにおける飲料水量及び食事由来の無機ヒ素量の摂取量を推定するそして、飲料水汚染地域における一日無機ヒ素摂取量というのを評価していこうとするわけです。

（スライド21）

ここでは非発がんの影響を見てみます。非発がんの影響でしたら、ヒ素で汚染された飲料水を長期間飲用した地域における疫学調査、皮膚病変を見たいたします。皮膚病変が発生するまで数年で発生し得ると思われ得ます。調査した時点の飲料水の総摂取量と、5年前の飲料水の摂取量は果たして同じだろうかというのが非常に気になるところであります。それが同じであるという仮定でもって行うということがあり得ます。それから、発達神経毒性。これは先ほど言いましたように、必ずしもヒ素に特異的なものではありません。衛生状態全体による影響であれば発達神経毒性というのはあり得ますので、それが果たしてヒ素による影響なのか、ほかの因子なのかを考える必要があります。皮膚病変に関してはかなりヒ素特異的な所見がありますので、比較的評価はしやすいと思われ得ます。発生毒性、発生影響、あるいは生殖毒性と言われているもの、この場合にはそれこそ衛生状態が影響いたしますので、評価はかなり難しいと思われ得ます。その中で、やはり一番はっきりして

いるのは皮膚病変ということで、最も低い飲料水濃度での影響が見られたものとして、LOAELというのは7.6 μ g/L、あるいは124 μ g/L、この値であろうと。ベンチマークドーズとして、BMCL₀₅としては19.5～54.1 μ g/L、このぐらいの値が基準になるだろうと考えております。

皮膚病変よりももっと重篤な障害として発がんがあります。発がんとしては膀胱がん、肺がん、さらに皮膚がんもありますが、これらによる影響を考えるということがあります。ただし、この膀胱がんとか肺がんというのははっきりした所見ですので、これをエンドポイントにすることは非常に重要な点であります。膀胱がん、肺がんになるまで年数が長くかかる。数十年かかると言われておりますので、果たしてこの人たちがどの濃度のヒ素に暴露したのか、トータルヒ素量としてどれだけであったのかということをご過去に遡って推計するというのはかなり困難を極めるということになるかと思っております。

次の問題として、このようなものに対しては、発がん性については閾値があるのかないのか、これは大論争であります。DNAに直接障害を与えるものに対しては閾値がないと考えるのが一般的に認められているところでありまして、そうではなく、間接的な遺伝毒性によるものに関しては閾値が存在するのではないかという考え方が新しく生まれてきておりまして、どちらを採用するのかということも重要な点であります。ヒ素の場合は、この染色体数の異常、あるいは酸化ストレス、DNA合成阻害、こういうものが行われますので、これをどのように評価するかというのが難しいところでもあります。

調査会での結論としましては、ヒトではヒ素により染色体異常が誘発されます。それが無機ヒ素暴露による発がんと考えてよいだろう。しかしながら、ヒ素の直接的なDNAへの影響の有無については、現在得られている知見から判断することはできないということで、発がんばく露量における閾値の有無については判断できかねる状況にあるということになっております。

(スライド23)

次に、参考としてありますのは、動物やヒトの体内でのヒ素の動態であります。吸収された無機ヒ素化合物は、ほとんどが迅速に消化管から吸収される。これで想定されているのは、例えば飲料水中の無機ヒ素などの場合はこれと考えてよいと思っております。ただし、有機ヒ素化合物に関してはデータが極めて少ない。これは食物によって異なると思うのが妥当であろうと思われまます。例えば、先ほど花岡先生がお示しになられた脂溶性のヒ素化合物、これらはどのような形で体の中に入っていくのであろうかということを考えるのは、まだ研究途上でありまして評価が難しいかと思っております。恐らくかなりのパーセンテージで体内に入っていくだろう。そのとき、脂溶性のものが分解された上で入るのかどうか、恐らく分解されるのではないかと思われまます。それに対してワカメやコンブ、こういう食物の中に含まれているヒ素化合物、これは膜が非常に硬いので、分解して吸収される量というのは僅かであろうと思われまます。一方、ヒジキに関しては、これはヒジキの細胞の中にヒ素が含まれているというより、ヒ素が付着していると考えられる部分が多いので、これ

はまた吸収はされやすくなるのであろうというふうに思われます。

(スライド24)

次に体内での分布であります。生理学的なpHでは不溶態であると書かれていますが、微量ですので溶けていると考える方がいいのではないかと思います。それから肝細胞に取り込まれる。それから、評価の上で重要なのは、胎盤へ移行する、胎盤から胎児へ移行するということでもあります。

(スライド25)

もう一つは、代謝を考える必要があります。これも何度か出されておりますが、無機ヒ素がメチル化されていく、酸化的なメチル化反応としてこのような経路があろうと。ただし、これも動物種によって違うと考えるのがいいと思います。この最後にトリメチルアルシンオキサイドというのをつくっておりますが、魚の中ではこのようなものがつくられるということでありまして、人間ではこのようなものはつくられません。人間においてはここまでであろう。それから、5価体と3価体ですが、3価体の方が活性が強であろうというふうに思われておりますが、ごく短期間だけ存在すると思われまますので、これを検出するのはかなり厳しいものがあると思われまます。

(スライド26) それから、もう一つの代謝経路としてグルタチオン複合体形成を介したメチル化反応としてもあります。

(スライド27)

それから、排泄ですが、尿、胆汁から排泄する。主にラットを除き多くの哺乳動物では尿から排泄される。無機ヒ素を摂取したとしましても、尿中にはこのモノメチルアルシン酸、MMA (モノメチルアルシン酸) とかDMA (ジメチルアルシン酸) が排出されます。

(スライド28)

次にヒトでの影響ですが、急性影響、これは事件でもって摂取した場合の致死量としてあるわけです。非常に高い濃度であれば、大量であれば死に至るものであります。このような事件としてはカレー事件がありました。それから、亜急性のものでしたらヒ素ミルク事件というのが我が国ではあったのが御存じであろうと思います。急性症状というのはこのようなもので、重篤な場合はこのような所見で死に至るわけでありまます。このような所見は通常の食事をしている中では見られないわけでありまして、こういう混入したもの、あるいは、これも添加物として混入されたものが不純物にヒ素が含まれていたわけでありまます。

(スライド29)

次に、摂取で問題になっていまますのは慢性影響、特にヒ素の評価をつくる上で慢性影響を見るのは非常に重要であろうかと思いまます。世界中で各地によるヒ素中毒が起こっておりまして、それらはおよそ100 μ g/L、これ以上の状態であろうと言われていまます。ある先生に言わせまますと、これは大体300 μ g/L以上だという可能性もあいまます、低い方で見まますと大体100 μ g/Lぐらい。ですから、飲料水中のヒ素濃度を10 μ g/Lとしているのは、これの10分の1のところを決めていまますと思われまます。

次に、発がんに関しては、膀胱がん、肺がん、皮膚がん、これには十分な証拠があるというふうにしております。高濃度のばく露では、こういうようながんが起こるのは誰もが一致した見解であります。低濃度の影響についてはいろいろな交絡因子、影響する因子がありますので、必ずしも一定の数値を出すには至っていないというのが国際的な評価であります。

それから、皮膚への影響。これの最小影響量は大体700~1,400 μ g/日ぐらいであろうと言われております。症状として皮膚の色素沈着とか色素脱失、あるいは角化症、これが5、6年後に発症すると、このぐらいのところであるので、これより低いところで規制すべきであるというのが理解されるところであります。

(スライド30)

生殖・発生への影響。幾つか論文がありまして、自然流産、死産、早産のリスクがある、あるいは出生児体重の低下などがある。ただし、必ずしもこれはヒ素だけによるものとは思われませんので、評価に関しては慎重であるべきだと思います。

神経伝達への影響。これは、決定的な神経毒性用量はヒトでは動物実験よりも低い可能性はある。これらのバングラデシュ、中国、インドのベンガル州でも神経毒性が見られているというのがあるので、これもヒ素の所見として考えてよいのではないかとされています。

次に、心血管系への影響。これも中国、あるいは台湾の鳥脚病、足がカラスのように黒くなるというのでこういうふうにな名前がついております。それから末梢性の血管疾患の罹患率が上がる。冠動脈心疾患の死亡率、罹患率、心筋梗塞の罹患率、脳卒中の死亡率、罹患率、こういうふうなものを評価基準にしてもいいだろうと。ヒ素に関しては血管毒性があるということに関しても広く認められていることであり、これらの病気もそれに付随したものであろうというふうには考えられています。

(スライド31)

遺伝毒性。遺伝毒性という場合、親から子にうつるというのを一般に遺伝毒性と考えておりますけれども、研究者の間ではそれを広くとりまして、1つの細胞が2つの細胞に分裂する、4つの細胞に分裂するといったときにどのような影響が来るかということを考えます。すなわち、1つの正常な細胞からだんだん細胞分裂する中で変わっていく、その典型が発がんであるというふうなことで、遺伝毒性という場合は、研究者の間では親から子に来るという遺伝よりも発がん影響ということ想定して考えておりますので、その辺、皆さん方とずれがないようにしておきたいと思っております。

発がんのための所見としてこういうふうなものを考えておりますが、一番明白にあるというのは染色体異常、それから姉妹染色分体の交換、これらの所見が飲料水のヒ素ばく露レベルの高低の比較により、ヒ素ばく露と尿路上皮細胞、口腔粘膜細胞、末梢血リンパ球細胞での頻度との間に有意な正の関連があるということで、ヒ素の影響でこのようなものが出ているのであろうと考えられております。先ほどのがんが起こるとなると10年の

タイムラグがありますので、その評価を場合によつたらもっと短い期間で、このようなもので評価してはどうかと考えております。そのようなことで小核形成頻度における用量反応関係がある。姉妹染色分体交換（SCE）で用量反応関係がある、このような知見がヒトにおいても認めておるところであります。

（スライド32）

ということで、次に毒性のメカニズムですが、このような遺伝毒性と言われている突然変異、染色体異常、DNA損傷に関しては、5価のヒ素化合物より3価のヒ素化合物が毒性は強い。それから、無機ヒ素化合物で非常に強い毒性を発揮するというふうなことが一般に言われております。それから、DNAの修復の変化として変異原性の増強がある。それから、核酸除去の阻害ということに関しても、3価のモノメチルアルシン化したMMAが強くて、その次が3価のDMA（ジメチルアルシン酸）、それから亜ヒ酸、いずれも3価のもの、これらのものがこの作用が強いと。

（スライド33）

国際機関ではこれらを認めておりますが、細胞形質転換等については作用機序は明らかでないとしております。というふうなことで、国際がん研究機関におきましては、無機ヒ素に関して発がん性がある、ヒトに対して発がん性があるというグループ1に指定しております。そして、動物においても証拠があるとしております。

（スライド34）

有機ヒ素に関しては、DMA（ジメチルアルシン酸）の5価に関しては膀胱移行上皮細胞がんを誘発する。それから、MMA（モノメチルアルシン酸）に関してはラットやマウスでの所見があり、発がんの所見はある、しかし発がんの用量反応には至らないということで、動物での発がん性があるというふうにし、かつ人間に対しては発がん性の可能性がある。動物実験の証拠から類推してグループ2Bに分類しております。

次に、アルセノベタインやコリンに関してはヒトの体の中で代謝されないもので、それらはグループ3、ヒトに対する発がん性について分類できないとしております。

それから、遺伝毒性に関しては、酸化的DNA損傷が見られるということ、それからDNA鎖の切断、染色体異常を引き起こすということを認めております。

（スライド35）

それで、国際機関（JECFA）におきましては、従来それに対する毒性を考えて暫定耐容習慣摂取量を15 μ g/kg体重当たり1週間においてと、こういうふうにしておったのですが、この値そのものが間違っているわけではありませんが、一旦これを取り下げて再評価しようというふうに考えております。

それから、魚の消費量の多い地域・集団の有機ヒ素摂取量については50 μ g/kg体重/日としておりますが、さらなる疫学調査が必要であるということで、必ずしもこれは妥当であるというのとは認められていないと思えます。

それから、肺がんの発生に関するベンチマークドーズとして30 μ g/kg体重/日という

のを算出している。ただし、より正確な情報及び妥当性が確認された食品中の無機ヒ素の分析方法等が必要である。分析方法によって値が変わってしまうことがありますので、慎重な分析が必要であるとされております。

それから、飲料水中のヒ素濃度、 $10\mu\text{g/L}$ より高い地域においては可能性がある。しかし、疫学研究により検出することは困難であると判断されている。 $10\mu\text{g/L}$ じゃなくて $100\mu\text{g/L}$ を越すような地域であれば明白に言えると思います。

(スライド36)

アメリカ環境保護庁(EPA)におきましても同じような評価をしております、経口のRfD(参照用量)を $0.3\mu\text{g/kg}$ 体重/日としております。それでヒトに対する発がん物質にしている。有機に関してはMMAとDMA(ジメチルアルシン酸)のグループに対して設定している。MMA(モノメチルアルシン酸)に関しては発がんの証拠がないとしている。

(スライド37)

欧州食品安全機関(EFSA)では、膀胱がん、肺がん、皮膚がん、皮膚病変に対して評価を実施している。全ての疫学データは、食事による無機ヒ素の総暴露量が推定されていないため、飲料水中のヒ素濃度でもってばく露測定基準として使用しているということで、本当は総ばく露量を評価する必要があるということをお認めしております。

(スライド38)

さて、EFSAが用いた疫学データというのはこういうようなものがありまして、皮膚病変、肺がん、皮膚がん、膀胱がんなどがございます。

(スライド39)

まとめますと、皮膚病変に関してはおよそこのぐらいの値、神経系の影響はこのぐらい、膀胱がんとかはこのぐらい。このあたりぐらいが妥当な値であろうと考えられます。

(スライド40)

我が国の推定無機ヒ素摂取量に関しましては、およそこのぐらいの値ですので、先ほどのこの値、およそこれは $4\mu\text{g/kg}$ 体重/日ぐらいで所見があると言われていたわけですが、この次の所見で見ますと $0.3\mu\text{g/kg}$ 体重/日ですので、およそ1桁ぐらい低い値である。これを95パーセントイルにいたしますと $0.75\mu\text{g/kg}$ 体重/日ですから、100人のうち5人ぐらいはこれを超える。これでもまだ先ほどの値には達しませんけれども、これが95%じゃなくて99%、あるいは99.9%となっていくと、この値がどんどん高くなっていきますので、ひょっとしたら高濃度ばく露者では超える可能性があるというところですので、今後調査が必要であろうと思われまます。

(スライド41)

ということで、ヒ素汚染地域の飲料水濃度から無機ヒ素量を推定することの妥当性、それから飲料水からのヒ素の摂取はほとんどない我が国においては食品からの摂取が大きいので、それについて考えることの妥当性についてはさらに検討を要するということがあります。それから、NOAEL、LOAELから考える、あるいはベンチマークドーズから考える

ことについての課題として残っております。

(スライド42)

それから、食生活、環境、衛生状況、医療体制、ライフスタイル等の検討が必要。喫煙とか他の化合物の寄与についても検討する必要があるかと考えております。それらにしたがいまして、通常の生活でのばく露レベルの集団を対象とした疫学メカニズムに関する研究のほか、さらなるデータの蓄積が必要であるということ、並びに非常に特殊な状況で高濃度ばく露をする環境にあるのかなのかという調査が必要であろうと思われま

す。

○佐藤委員 圓藤先生、どうもありがとうございました。ヒ素の健康影響評価の難しさというのがよくわかったように思います。

16時30分までということでございますけれども、若干時間が残っていますので、御質問を伺いたいと思います。

先ほど来、何度か申し上げているかと思っておりますけれども、このヒ素のリスク評価は案で、今、パブリックコメントの最中でございますので、リスク評価に直接かかわるような御意見に関してはパブリックコメントにお寄せいただければというふうに思っておりますので、御質問を中心に伺いたいと思います。御質問のある方は手を挙げていただいて、所属、お名前をおっしゃっていただいた上で、時間が限られておりますので、簡潔に御質問いただければと思います。

どうぞ、どなたかいらっしゃいますでしょうか。特にございませんか。よろしゅうございますか。

○質問者A 食品安全委員会事務局の〇〇でございます。

最後、先生の説明で少し省略された部分でございますが、今回のデータは、17枚目のスライドでございますように、信頼に足る疫学知見がある無機ヒ素について用量反応評価を行うことが妥当ということございまして、最後の42枚目のスライドで、有機ヒ素についてさらなるデータの蓄積が必要というふうに指摘がされているところでございますが、有機ヒ素につきましては、前半の講演でまだまだ研究中の最新のデータの開示がされたところですが、今後、どのような研究が有機ヒ素については一番望まれるか、先生の御感想をお聞かせいただければと思います。

○圓藤委員 有機ヒ素に関しては、どのような代謝をされるのか、それから吸収はどのような形で入るのか、そして、例えばアルセノシュガーについてはそのままでは毒性が低いとされています。ところが、アルセノシュガーがそのまま人間の体の中にじっとしているとは思えない。だから、そこで何らかの形で変化しているであろうと思われま

すので、その代謝を考えた上で毒性の強い活性体が発現するのかどうかということが重要だと思っております。

アルセノリピッドに関してはもっとわかっていない。かなり花岡先生が分析、抽出されておりますけれども、それでもまだ100%抽出されたわけではない。それから、それがど

のような形で体の中に入って作用するのか、これもまだわかっていないと思いますので、これは人間でのデータを行うのではなくて、*in vitro*の実験から、それから動物での知見、分析、それらを行いつつ毒性試験を行う。それをもとにして人間の場合はどうだろうというのを考えていったらよいかと思いますので、それに関してはもう少し時間がかかるであろう。それを待っていたのでは、この評価はいつまでたっても終わらないので、それを重点評価にしないで今回評価書（案）を出させていただいた次第でございます。

○佐藤委員 ありがとうございます。

ほかにどなたか御質問はございますか。よろしゅうございますか。

昨夜、フランチェスコニ先生とお話しする機会があって、「ヒ素は化合物がいっぱいあって大変だよ」という話をしました。毒性元素の中で、前に花岡先生がお話しされましたけれども、水銀とかというのものもあるわけですが、水銀の場合はメチル水銀のことだけ考えていけば、ほとんど毒性を考える上で問題はないというか、それでカバーできてしまうわけですね。それ以外は無機の水銀であったり金属の水銀の蒸気であったりと、その程度で話が済むわけですが、ヒ素の場合には非常に複雑な化合物、無機だけでも3価と5価があり、その上、それらの化合物があり、さらに有機態のヒ素になるともう何だか、私は頭が混乱しているのですけれども、ものすごくたくさんあって、それがフランチェスコニ先生や、あるいは花岡先生たちがどんどんまた新しいものを見つけていかれるというようなことがあって、そういう意味で非常に評価が難しかったのだらうと思われれます。

にもかかわらず、我々の現実の生活を見ていると、日本人の場合に、先ほど来、話が出ていますけれども、海藻、特にヒジキなんかで無機ヒ素のばく露が多いというようなこともあっても、ヒ素に関わるような健康影響というのは全然見えていないわけなので、それは我々にとっては大変幸せなことだろうなと思っており、最近、和食というのが文化遺産になったという話もございますけれども、こういった食生活を大事にしていければなと考えてございます。

ほかに御質問もないようですし、時間がちょうど参りましたので、圓藤先生、どうもありがとうございます。

○圓藤委員 どうもありがとうございました。（拍手）

○佐藤委員 それでは、進行を事務局にお返しいたします。

(4) 閉会

○司会（野口） それでは、お三方の先生方、どうもありがとうございました。

これにてセミナーを終了させていただきたいと思います。本日は、どうもいろいろありがとうございました。

なお、アンケートをお配りしていると思いますが、そちらの入り口のところにボックスがございますので、御協力よろしくお願いたします。

なお、パブリックコメントの手続でございますが、これはお手数ですが食品安全委員会のホームページを御確認ください。よろしくお願いいたします。

それと、もし同時通訳のレシーバーをまだお持ちの方がいらっしゃいましたら、受付で回収しておりますので、お持ち帰りにならないようよろしくお願いいたします。

本日はどうもありがとうございました。

午後4時30分 閉会