

海洋生物由来ヒ素化合物の体内挙動と毒性影響

Biological behavior and toxic effects of arsenic compounds found in marine organisms

宮下 振一*

Shin-ichi MIYASHITA *

国立研究開発法人 産業技術総合研究所

National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

摘 要

有害元素として名高いヒ素は、陸上生物よりも海洋生物に多く含まれることが古くから知られているが、海洋生物中のヒ素の化学形態は水溶性から脂溶性まで多種多様であることがわかってきた。我々日本人は他の国民と比べて海洋生物を日常的に多食していることから、それによる生体影響が懸念されており、これまでにさまざまな研究や調査が行われてきた。本稿では、日本人における主要なヒ素摂取源と考えられてきた海洋生物、とりわけ海藻類及び魚介類に焦点を当て、それらに含まれるヒ素化合物の化学形態、並びにそれらが体内に取り込まれた際の挙動と毒性影響について、最近の知見を交えて概説する。

キーワード：海洋生物，化学形態，体内挙動，毒性影響，ヒ素

Key words：marine organisms, chemical form, biological behavior, toxic effects, arsenic

1. はじめに

ヒ素は毒性元素として広く知られているが、実は我々の身近に存在しており、日々接している元素でもある。我々は空气中に存在する極微量のヒ素を呼吸器や皮膚を通じて吸収したり、さまざまな濃度でヒ素が含まれる飲食物を摂取したりすることによって、日常的にヒ素を取り込み、またそれらを代謝及び排泄しながら生活している。一般に日本、大洋州諸国、欧州、北米の人々はヒ素摂取量が多いと言われており¹⁾、中でも日本及びスペインの成人は特に多いことで知られる²⁾。日本人は一日に約1 mgのヒ素を食物、主に海洋生物から摂取しており³⁾、それが蓄積されることによって、体重70 kgの成人の体内には定常的に約7 mgのヒ素が存在している¹⁾。

一般に、陸上の植物は根から土壤中のヒ素を吸収し、動物は食餌からヒ素を吸収しているため、我々が日常的に摂食している野菜類、果実類、肉類にはいずれも微量のヒ素(1 mg kg⁻¹以下)が含まれている¹⁾。また、日本人をはじめとした多くのアジア人の主食であるコメにも、土壌由来の微量のヒ素が含まれている^{4), 5)}。それらの陸上生物に比べ、海洋生物、特に魚介類や海藻類(海苔、昆布、ワカメ、ヒジキなど)は多量のヒ素(数 mg kg⁻¹~百数十 mg kg⁻¹)を含んでおり⁶⁾⁻¹³⁾、それらが加工食品となった花かつお、塩昆布、練うになどでもヒ素の多くは残存し

ていることが確認されている¹⁴⁾。海洋生物に多量のヒ素が含まれていることは実は古くから知られており、1926年にはChapmanがカキ及びエビにそれぞれ3-10 mg kg⁻¹、174 mg kg⁻¹のヒ素が含まれていることを報告している¹⁵⁾。その後、1960年代後半にはLundeがエビ、カニ、貝類などの海洋無脊椎動物や海藻類に2-110 mg kg⁻¹のヒ素が含まれていることや、海洋生物は陸上生物に比べて明らかにヒ素含有量が高いことを報告している^{6), 16)}。海洋生物に含まれるヒ素は人工的な汚染に起因するものではなく、海水中に1.0-1.8 µg L⁻¹含まれるヒ素を生物濃縮したもので、または食物連鎖を通じて取り込んだものである^{13), 17)}。例えば、海藻類は海水中の無機ヒ素化合物を能動的に生物濃縮しており、その含有量は一般に有害金属元素であるカドミウム、水銀、鉛よりも高く¹⁸⁾、最大172 mg kg⁻¹(乾燥重量)に達することもある¹⁹⁾。一方、魚介類は主に海藻類や植物プランクトンを捕食することによってヒ素を生物濃縮している^{13), 17)}。例外的に高濃度のヒ素を含んでいる一部の海洋動物(カキ、イガイ、エビ、ツノガレイなど)を除き、通常は食物連鎖の上位にいる生物ほどヒ素濃度は低いことが知られている。

欧米諸国と異なり日本では古くから海藻類を好んで摂食する習慣があり、一日に最大12 g(褐藻の場合は平均して2-3 g)を消費することもあることから²⁰⁾、海藻類をはじめとした海洋生物全般を多食する日本人に

受付：2016年12月20日，受理：2017年3月26日

* 〒305-8560 茨城県つくば市梅園1-1-1中央第3，e-mail：shinichi-miyashita@aist.go.jp

においてヒ素中毒症状が認められても不思議ではないが、幸いこれまでの疫学調査において海洋生物を摂食したことによるヒ素中毒例は報告されていない。その理由は、海洋生物中に含まれるヒ素の多くが毒性の低い有機ヒ素化合物として存在しているためである^{21), 22)}。その代表例がアルセノベタイン(AB, Arsenobetaine)(表1, 番号7)であり、これはグリシンベタイン $[(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{COOH}]$ の窒素がヒ素に置き換わったものである。ABは海洋動物に含まれる主要なヒ素化合物として知られるが²²⁾、ヒ素汚染地帯に生息する地衣類(菌類と藻類との共生体)²³⁾やキノコ^{24), 25)}、陸上植物^{23), 26)}、鳥²⁷⁾においてもその存在が確認されており、更に日本、インド、タイ産のコメにも微量のABが含まれ得ることが報告されている⁴⁾。一方、代表的な無機ヒ素化合物であるヒ酸[As(V), Arsenate](表1, 番号2)及び亜ヒ酸[As(III), Arsenite](表1, 番号1)は、主にマウスやラットを使った多くの毒性試験によって急性毒性が非常に高いことが明らかとなっている。また、これらのヒ素化合物はヒトに対する発がん性(皮膚、肺、膀胱)が認められている²⁸⁾。海藻類に含まれる無機ヒ素化合物は通常 1 mg kg^{-1} (乾燥重量)を超えることは稀であるが¹⁹⁾、褐藻ヒバマタ目のヒジキは例外的に 80 mg kg^{-1} を超える無機ヒ素化合物を含んでおり、これらは総ヒ素量の50-70%を占めていること

から、その食品としての安全性について盛んに研究がなされてきた^{19), 21), 29) - 35)}。また、1990年代以降、一部の有機ヒ素化合物が高い毒性を示すことが報告されてきた。例えば、ジメチルアルシン酸[DMA(V)](表1, 番号4)は、チャイニーズハムスターV9細胞³⁶⁾及びヒト末梢血リンパ球細胞³⁷⁾において細胞周期遅延作用を及ぼし、ラットにおいては膀胱発がん性^{38) - 40)}や肝発がんプロモーション作用^{40), 41)}を有することが報告されている。また、三価のメチル化ヒ素化合物であるメチルアルソナス酸[MMA(III)](表3, 番号1)及びジメチルアルシナス酸[DMA(III)](表3, 番号2)は、ヒト末梢リンパ球細胞においてDNA損傷を引き起こし⁴²⁾、さらにMMA(III)はハムスターの肝臓及び豚の心臓においてピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害作用を有することが報告されている⁴³⁾。これらの三価のメチル化ヒ素化合物は無機ヒ素化合物よりも細胞毒性及び遺伝毒性が高いことから^{42), 43), 44)}、従来信じていたように、一様に有機ヒ素化合物の毒性が低いとは言えないことがわかってきた。

本稿では、日本人における主要なヒ素摂取源である海洋生物、特に他の国民と比べて多食していると考えられる海藻類及び魚介類に焦点を当て、それらに含まれるヒ素化合物の化学形態、並びにそれらが体内に取り込まれた際の挙動と毒性影響について、

表1 海洋生物から見出された主要な水溶性ヒ素化合物。

番号	ヒ素化合物名	略称	完全にプロトン化された化学構造式
1	Arsenite	As(III)	$\begin{array}{c} \text{HO}-\text{As}-\text{OH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$
2	Arsenate	As(V)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{HO}-\text{As}-\text{OH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$
3	Monomethylarsonic acid (Monomethylarsonate)	MMA(V)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{As}-\text{OH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$
4	Dimethylarsinic acid (Dimethylarsinate)	DMA(V)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{As}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
5	Trimethylarsine oxide	TMAO	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{As}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
6	Tetramethylarsonium ion	TETRA	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{As}^+-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
7	Arsenobetaine	AB	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{As}^+-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
8	Arsenocholine	AC	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{As}^+-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$

最近の知見を交えて概説してみたい。なお、本稿で扱うさまざまなヒ素化合物のより詳細な情報については、著者らの総説⁴⁵⁾や他の優れた総説⁴⁶⁾にまとめられているため、併せて参照されたい。

2. 海洋生物に含まれるヒ素化合物

2.1 水溶性ヒ素化合物

前述のとおり、ヒ素の毒性影響はその化学形態によって大きく異なるため、我々が日常的に摂食する海藻類や魚介類などの海洋生物中に存在するヒ素の化学形態を明らかにすることは、学術的な観点だけでなく、食品衛生の観点からも重要である。1960年代後半のLundeの報告^{6), 16)}以降、海洋生物中には普遍的に高濃度のヒ素が含まれていることが確定的となり、特にヒ素濃度が高い甲殻類、肉食性巻貝、肉食性魚類、海藻類におけるヒ素の化学形態に関する研究が数多くなされてきた⁴⁷⁾。海洋生物において初めて有機ヒ素化合物の存在が確認されたのは1977年であり、Edmondsらはオーストラリアイセエビの筋肉からAB(表1, 番号7)を最初に単離し、その化学構造を明らかにした⁴⁸⁾。その後、同グループは、1981~1983年に褐藻コンブ目の*Ecklonia radiata*から、後にアルセノシュガー(ヒ素糖)と総称されることになる一連の有機ヒ素化合物の代表格であるOxo-arsenosugar-glycerol (oxo-Gly)(表2, 番号1), Oxo-arsenosugar-phosphate (oxo-PO₄)(表2, 番号3), Oxo-arsenosugar-sulfonate (oxo-SO₃)(表2, 番号5)を単離することに成功し、それらの化学構造を明らかにした^{49), 50)}。それ以降、水圏生態系の生物、とりわけ海洋生物において多種多様な有機ヒ素化合物(主に水溶性ヒ素化合物)が同定されており、食物連鎖の各栄養段階における主要なヒ素化合物の化学形態、並びに食物連鎖を通じた

ヒ素の移行や、生物体内におけるヒ素の化学形態変換の機構が明らかとなってきた^{13), 17)}。これまでに海洋生物から見出された主要な水溶性ヒ素化合物を表1に、アルセノシュガーを表2に示す。海洋生物中のヒ素はそのほとんどが有機ヒ素化合物の形で存在し、無機ヒ素化合物は一般に総ヒ素量の約1%程度であることから²²⁾、外界から取り込まれた海水または食餌由来の無機ヒ素化合物は高い確率で有機ヒ素化合物へと代謝されると考えられている^{13), 17)}。

アルセノシュガーは、海藻類や植物プランクトンにおける主要なヒ素代謝物と考えられており、その側鎖のバリエーションの豊富さから、生物体内での代謝生成機構に関する研究が盛んに行われてきた。アルセノシュガーは海藻類や植物プランクトンだけでなく、魚介類や甲殻類⁴⁷⁾、更には陸上起源のシアノバクテリア⁵¹⁾やヒ素汚染地帯の地衣類²³⁾や陸上植物^{23), 52)}においてもその存在が確認されていることから、海洋動物中の主要なヒ素化合物でありながら複数の陸上生物からも見出されているABと並び、地球生態系における分布域の広さが注目されている。

2000年代中頃以降、新たなタイプの水溶性ヒ素化合物が主に海洋生物摂食後のヒト尿から複数見出されており、その代表的なものとしては、三価のメチル化ヒ素化合物、並びに単純なメチル化ヒ素化合物やアルセノシュガーのAs=O結合やAs⁻O結合がそれぞれAs=S, As⁻Sに置換されたチオアナログが挙げられる(表2, 表3)。このチオアナログは、これまでに海藻類を主食とする羊の尿からチオジメチルアルシノイル酢酸(thio-DMAA)(表3, 番号6)が同定された例はあるものの⁵³⁾、天然物から見出されることは稀であり、主に海洋生物摂食後のヒト尿から見出されてきた。これまでの研究により、DMA(III)

表2 海洋生物から見出された主要なアルセノシュガー。

番号	ヒ素化合物名	略称	完全にプロトン化された化学構造式
	Dimethylarsinylribosides (Dimethylated arsenosugars, Arsinylribosides)		
1	Oxo-arsenosugar-glycerol (R ₁ = O)	oxo-Gly	
2	Thio-arsenosugar-glycerol (R ₁ = S)	thio-Gly	
3	Oxo-arsenosugar-phosphate (R ₁ = O)	oxo-PO ₄	
4	Thio-arsenosugar-phosphate (R ₁ = S)	thio-PO ₄	
5	Oxo-arsenosugar-sulfonate (R ₁ = O)	oxo-SO ₃	
6	Thio-arsenosugar-sulfonate (R ₁ = S)	thio-SO ₃	
7	Oxo-arsenosugar-sulfate (R ₁ = O)	oxo-SO ₄	
8	Thio-arsenosugar-sulfate (R ₁ = S)	thio-SO ₄	

表3 海洋生物摂食後の特徴的な尿中排泄ヒ素代謝物.

番号	ヒ素化合物名	略称	完全にプロトン化された化学構造式
1	Monomethylarsonous acid (Monomethylarsonite)	MMA(III)	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{As}-\text{OH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$
2	Dimethylarsinous acid (Dimethylarsinite)	DMA(III)	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{As}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
3	Dimethylmonothioarsinic acid (Dimethylarsinothioic acid)	DMMTA(V)	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{As}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
4	Dimethyldithioarsinic acid (Dimethylarsinodithioic acid)	DMDTA(V)	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{As}-\text{SH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
5	Oxo-dimethylarsenoacetic acid (Oxo-dimethylarsinoyl acetic acid) (R = O)	oxo-DMAA	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{As}-\text{CH}_2-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
6	Thio-dimethylarsenoacetic acid (Thio-dimethylarsinoyl acetic acid) (R = S)	thio-DMAA	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{As}-\text{CH}_2-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$

(表3, 番号2)は硫化物イオンやサルフェン硫黄が存在するヒト血球中でジメチルモノチオアルシン酸 [DMMTA(V)] (表3, 番号3)に変換することや⁵⁴⁾, ジメチルアルシノイル基 $[(\text{CH}_3)_2\text{As}(=\text{O})^-]$ を有する代表的なアルセノシュガーである oxo-Gly 及び oxo-PO₄ は硫化水素との *in vitro* での反応によって, それぞれ Thio-arsenosugar-glycerol (thio-Gly) (表2, 番号2), Thio-arsenosugar-phosphate (thio-PO₄) (表2, 番号4)に容易に変換することが報告されていることから⁵⁵⁾, このようなチオアナログへの変換は生物体内における非特異的な代謝反応であると考えられている。したがって, ヒ素化合物の体内挙動や毒性影響を理解するためには, 中間代謝物, もしくは最終代謝物としてのチオアナログの存在可能性を考慮することが重要といえる。

2.2 脂溶性ヒ素化合物

これまでにさまざまな知見が蓄積されてきた水溶性ヒ素化合物とは対照的に, 脂溶性ヒ素化合物については情報が限られているのが現状であり, 依然として未同定の化合物が多く存在していると予想される。ある種の海藻類や海洋動物には無視できない量の脂溶性(もしくは非抽出性)ヒ素化合物が含まれており, その量は総ヒ素量の50%に達することが報告されている³³⁾。したがって, ヒ素化合物の体内挙動や毒性影響を理解する上で, 脂溶性ヒ素化合物の情報は水溶性ヒ素化合物のそれと同程度に重要であると言える。

海洋生物や淡水生物に含まれるアルセノリピッド(ヒ素脂質)(表4)については, 1960年代後半から Lundeら⁵⁶⁾によって盛んに構造解析が試みられてきた。しかしながら, 完全な同定には至らず, 化学的ま

たは酵素的分解処理により得られた水溶性部分の化学構造を基にして全体の構造を推定するにとどまっていた。その後, 1980年代前半に褐藻において oxo-PO₄ が同定されたことを受け^{49), 50)}, Knowlesら⁵⁷⁾や Edmondsら⁵⁸⁾が oxo-PO₄ を基本骨格として有するアルセノリピッドの存在を予想し, 1988年に森田らが, 実際に褐藻のワカメから, ホスファチジルコリンのコリン残基が oxo-Gly に置換されたホスファチジルアルセノシュガー(表4, 番号1-3)を単離同定した⁵⁹⁾。また, 1977年には Irgolicら⁶⁰⁾が, コリン $[(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}]$ に含まれる窒素がヒ素と置換しやすいことを理由に, アルセノコリン(AC, 表1, 番号8)を含んだアルセノリピッドの存在を予想し⁶⁰⁾, 1992年に Edmondsら⁶¹⁾が, 実際にオーストラリアイセエビの消化腺から, ホスファチジルコリンのコリン残基が AC に置換されたホスファチジルアルセノコリン(表4, 番号1-2)を単離同定し, 更にホスファチジルアルセノシュガーの存在も示した⁶¹⁾。また, Edmondsらは, AC を経口投与したキボラの筋肉からもホスファチジルアルセノコリンを単離同定することに成功した^{62), 63)}。その後, Devallaらの研究によって, 褐藻のコンブにもホスファチジルアルセノシュガーが存在することが推定された⁶⁴⁾。また, 花岡らの研究によって, ホシザメの組織中には少なくとも6種類のアルセノリピッド(ジメチル化ヒ素またはACを化学構造内に有するグリセロリン脂質またはスフィンゴ脂質の類縁体)が存在し, その一部はホスファチジルコリンやスフィンゴミエリンのコリン残基が DMA(V) (表1, 番号4)に置換されたホスファチジルジメチルアルシン酸(表4, 番号1-1)やアルセノスフィンゴミエリン(表4, 番号2-1)で

表4 海洋生物から見出された主要なアルセノリピッド.

番号	ヒ素化合物名	完全にプロトン化された化学構造式
1	Glycerophospholipids	
1-1	Phosphatidyltrimethylarsenic acid	$X = \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C}-\text{As}-\text{O} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
1-2	Phosphatidylarsenocholine (Glycerylphosphorylarsenocholine)	$X = \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{As}^+-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
1-3	Phosphatidylarsenosugar (Phosphatidyltrimethylarsinylribose)	$X = \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C}-\text{As}-\text{O}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
2	Sphingophospholipids	
2-1	Arsenosphingomyelin [DMA(V)- containing sphingomyelin]	$X = \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C}-\text{As}-\text{O} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$

あることが推定された^{65), 66)}。同様の報告は他の海洋動物でもなされており, スルメイカの肝臓にはホスファチジルジメチルアルシン酸やアルセノスフィンゴミエリン, AC含有脂質が⁶⁷⁾, ワモンアザラシの脂肪層にはアルセノスフィンゴミエリンやジメチル化ヒ素含有脂質が存在することが推定されている⁶⁸⁾。また, 魚油にはジメチル化ヒ素含有脂質が⁶⁹⁾, カツオの眼組織(網膜, 脈絡膜, 視神経)にはジメチル化ヒ素含有脂質やAC含有脂質が存在することが推定されている⁷⁰⁾。ただし, 前述の Devalla らや花岡らの報告を含めたこれらの報告は, アルセノリピッドの化学構造を完全に同定したのではなく, 化学的または酵素的分解処理によって得られた水溶性部分の化学構造に基づいて全体の構造を推定したものであるため, 不確実性が伴うことに留意する必要がある。

2008年以降, 新たなタイプの脂溶性ヒ素化合物が複数見出されてきた(表5)。Rumplerらは, ドコサヘキサエン酸(Docosahexaenoic acid, DHA)やエイコサペンタエン酸(Eicosapentaenoic acid, EPA)などの不飽和脂肪酸やビタミン類を豊富に含むタラ

肝油から, 一般的な長鎖脂肪酸の末端のメチル基がジメチルアルシノイル基に置換された6種類のヒ素含有長鎖脂肪酸(表5, 番号1-1~1-6)を単離同定した。また, それらがいずれも偶数個の炭素鎖を有することや, アルセノリピッドの約20%を占めていることを明らかにした⁷¹⁾。この割合は全脂質中の脂肪酸の割合とほぼ同程度であったことから, これらのヒ素含有長鎖脂肪酸は通常の脂肪酸生成における正確性の欠如により, 末端のメチル基とジメチルアルシノイル基が置き換わったものであると推定された。その後, Taleshiらは, プラクトンを餌とするカラフトシシャモから採取した魚油から, 互いに類似した化学構造を有する2種類のジメチルアルシノイルアルカン(表5, 番号2-1, 2-2)及び六つの二重結合を有するジメチルアルシノイルアルケン(表5, 番号2-3)を単離同定し, それらが魚油に含まれる総ヒ素量の約70%以上を占めていることを明らかにした⁷²⁾。また, 興味深いことに, 3種類の炭化水素は, タラ肝油中の長鎖脂肪酸と同様にいずれも偶数個の炭素鎖を有しており, そのうちの1

表5 海洋生物から見出された主要なヒ素含有長鎖脂肪酸及び炭化水素.

番号	ヒ素化合物名	完全にプロトン化された化学構造式
1 ヒ素含有長鎖脂肪酸		
1-1	化合物 A	
1-2	化合物 B	
1-3	化合物 C	
1-4	化合物 D	
1-5	化合物 E	
1-6	化合物 F	
2 ヒ素含有炭化水素		
2-1	化合物 A	
2-2	化合物 B	
2-3	化合物 C	

つ(表5, 番号2-3)はDHAからの誘導体であると推定された。これらのヒ素含有長鎖脂肪酸及び炭化水素の発見は、脂溶性ヒ素化合物研究の新たな扉を開くものであり、従来の水溶性ヒ素化合物を主体としたヒ素化合物の体内挙動や毒性影響の理解をより一層深めるものと期待される。

3. 海洋生物由来ヒ素化合物の体内挙動と毒性影響

3.1 体内挙動

経口、経気道、または経皮的に体内に取り込まれたヒ素は、その多くが胃によって吸収された後、血流に乗って全身を巡り、主に肝臓、腎臓、脾臓、肺に分布し、最終的には尿、血液、毛髪、爪に排泄される^{73), 74)}。毛髪及び爪におけるヒ素の蓄積は、それらに豊富に含まれるケラチンのチオール基(SH基)とヒ素代謝物の水酸基(OH基)の親和性が高いことに由来し、S⁻As結合が形成されるためである。このように体内に取り込まれたヒ素は、最終的に

尿、血液、毛髪、爪に排泄されるため、体内でのヒ素の代謝・排泄過程はそれらに含まれるヒ素の分析結果を基に推定されてきた。

ヒトにおける無機ヒ素化合物の代謝機構は、1945年にChallengerが提唱した還元及び酸化的メチル化による代謝機構⁷⁵⁾が古くから支持されてきた。この代謝機構では、体内に吸収されたAs(V)(表1, 番号2)はAs(III)(表1, 番号1)へと還元された後、酸化的メチル化を受けてメチルアルソン酸[MMA(V)](表1, 番号3)へと変換され、更にMMA(III)(表3, 番号1)へと還元された後、酸化的メチル化を受けてDMA(V)(表1, 番号4)へと変換される。五価から三価への還元はチオール化合物[システイン、グルタチオン(GSH)、ジチオエリトリトール]またはジチオール化合物(ジメルカプトプロパノール)によって行われ^{76), 77)}、体内ではこの反応を還元酵素が触媒しているものと考えられてきた^{78), 79)}。しかしながら現在では、2005年にHayakawaらが提唱した、As(III)及びMMA(III)の酸化的メチル化

を経ない新たな代謝機構⁸⁰⁾が有力視されている。この代謝機構では、As(V)はGSH存在下でAs(III)へと還元され、更に三価のGSH抱合体であるArsenic triglutathione [ATG, As(SG)₃]へと変換された後、三価のヒ素に特異的なメチル基転移酵素(Cyt19)がSadenosylmethionine(SAM)からのメチル基転移を触媒することによって、Monomethylarsonic diglutathione [MADG, CH₃As(SG)₂]へとメチル化される。生成したMADGは、さらにCyt19がSAMからのメチル基転移を触媒することによって、Dimethylarsinic glutathione [DMAG, (CH₃)₂AsSG]へとメチル化される。生成したMADG及びDMAGは、加水分解を受けてそれぞれMMA(III)、DMA(III)(表3, 番号2)へと変換され、更にこれらが酸化されることによって、最終代謝物であるMMA(V)、DMA(V)へと変換される。MMA(V)還元酵素としても知られるGlutathione-S-transferase-omega 1(GSTO1)は、*in vitro*において、GSHによる五価のヒ素化合物[As(V)、MMA(V)、DMA(V)]の還元反応を触媒することが確認されていることから、この代謝機構においても、GSHによる還元反応はGSTO1が触媒すると考えられている⁸¹⁾。また、GSH抱合体の形成については、三価のヒ素化合物だけでなく、五価のDMMTA(V)(表3, 番号3)でも弱酸性条件下であれば非酵素的に安定な抱合体が形成されることが明らかとなっている⁸²⁾。

実際にAs(III)を静脈内投与したラットでは、主にMMA(V)やDMA(V)が尿中に排泄されるが、胆汁中にはATG及びMADGが排泄され、ジメチル化ヒ素化合物はほとんど検出されないことが報告されている⁸³⁾。一般にATG及びMADGは化学的に不安定であり、容易に加水分解を受けてそれぞれAs(III)、MMA(III)に変換されると考えられているが、この胆汁中に存在する高濃度(～10 mmol L⁻¹)のGSHはATG及びMADGの加水分解を防ぐ方向に働くことがわかっているため、GSHの存在は毒性の高い三価のヒ素化合物[As(III)及びMMA(III)]の生成抑制に寄与していると予想されている⁸⁴⁾。一方、慢性的に無機ヒ素化合物に曝露されているヒトでは、主にMMA(III)及びDMA(III)が尿中に排泄されることが報告されている⁸⁵⁾。ただし、これらのヒ素化合物が本当にヒト体内で生成されたかどうかについては議論があり、Aposhianらは尿中に存在する飲食物由来の還元作用を示す物質の影響によるものと推測している⁸⁶⁾。また、実際に無機ヒ素化合物を多く含むヒジキを摂取したヒトでは、摂取後6時間または15時間後にそれぞれ最大濃度のAs(V)、As(III)が、21時間後に最大濃度のメチル化ヒ素化合物[MMA(V)、DMA(V)、AB]が尿中に排泄されたことが報告されている⁸⁷⁾。したがって、少なくともヒト体内では摂取した無機ヒ素化合物の速やかな排泄と、三価のヒ素化合物への還元過程を経たメ

チル化が並行して行われていることは確からしいものの、中間代謝物としてのGSH抱合体の関与の証明には更なる研究が必要と言える。

ヒトにおける有機ヒ素化合物の代謝機構は、合成したABやアルセノシュガーを摂取したヒト、あるいは有機ヒ素化合物を豊富に含む海洋動物や海藻類を摂取したヒトの尿中排泄ヒ素代謝物の分析結果を基に推定されてきた。ABを多く含む海洋動物を摂取したヒトでは、尿中AB濃度が有意に増加することから、ABは体内で代謝を受けずに排泄されると考えられている^{88), 89)}。ABは、ヒ素を含む食品を3日間摂取しなかった人の尿からでも検出されていることから⁹⁰⁾、体内で僅かに蓄積されている可能性も考えられる。アルセノシュガーを多く含む海藻類やイガイなどを摂取したヒトでは、尿中DMA(V)濃度が有意に増加することから^{87), 91) - 94)}、アルセノシュガーは体内でDMA(V)に代謝された後、排泄されているものと考えられている。

3.2 毒性影響

海洋生物中には多種多様なヒ素化合物が種々の濃度で含まれていることは既に述べたが、我々はこれらの海洋生物を日常的に摂取していることから健康への影響が懸念されてきた。そのため、各種ヒ素化合物の毒性影響について盛んに研究がなされてきた。

ヒトに対する無機ヒ素化合物の毒性影響については、これまでに台湾やバングラデシュ、アルゼンチン、チリなどで行われた多くの疫学調査によりさまざまな知見が蓄積されてきた。世界保健機関(World Health Organization, WHO)が定める飲料水中のヒ素濃度の安全基準値(10 µg L⁻¹)を超える濃度で無機ヒ素化合物を含んだ飲料水の摂取による毒性影響としては、慢性毒性、生殖発生毒性、発達毒性、遺伝毒性、発がん性が挙げられる。それらの影響によって、細胞毒、毛細血管拡張、四肢脱力感、筋反射不全、筋萎縮、脱毛、皮膚の角化、黒色素沈着などが症状として現れ、さらに消化器系では食欲不振、消化不良、吐気、嘔吐、下痢などが、重症の場合には神経炎や知覚麻痺などが現れるとされている^{95), 96)}。

三価のAs(III)、並びに無水亜ヒ酸とも呼ばれる三酸化二ヒ素(As₂O₃)の毒性影響は、種々のタンパク質あるいは酵素の活性部位に存在するシステイン残基のSH基と結合することによる機能阻害と考えられている¹⁾。一方、SH基との結合能がない五価のAs(V)は、体内でAs(III)に還元されて毒性影響を示すこともあり得るが、リン酸と化学的性質が類似していることから、体内で競合し、酸化リン酸の脱共役剤として働くと考えられている¹⁾。そのため、電子伝達系の反応が進行しても酸化リン酸化が起こらないため、アデノシン二リン酸(ADP)からアデノシン三リン酸(ATP)が合成されず、細胞活動に必要な化学的エネルギー源が枯渇することに

なる。

無機ヒ素化合物及び単純なメチル化ヒ素化合物については、これまでに数多くの急性毒性試験が行われてきた。米国国立労働安全衛生研究所(National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH)は、各種ヒ素化合物を経口投与したラットにおける半数致死量(LD₅₀)を、As(III) : 41 mg kg⁻¹, MMA(V) : 790 mg kg⁻¹, DMA(V) : 2,600 mg kg⁻¹と報告している⁹⁷⁾。また、Harrisonらは、三酸化二ヒ素を経口投与したラットにおけるLD₅₀値を15.1 mg kg⁻¹と報告している⁹⁸⁾。一方、貝瀬らは、各種ヒ素化合物を経口投与した雄マウスにおけるLD₅₀値を、三酸化二ヒ素 : 34.5 mg kg⁻¹⁹⁹⁾, MMA(V) : 1,800 mg kg⁻¹⁹⁹⁾, DMA(V) : 1,200 mg kg⁻¹¹⁰⁰⁾, トリメチルアルシノキッド(TMAO)(表1, 番号5) : 10,600 mg kg⁻¹¹⁰⁰⁾と報告し、マウス線維芽細胞を用いた細胞毒性試験でもこれらのヒ素化合物の50%細胞増殖阻止濃度(IC₅₀)の順位は同じであることを確認している¹⁰¹⁾。三酸化二ヒ素のLD₅₀値については、Harrisonらも雄マウスを用いた同様の実験系で同程度の値(39.4 mg kg⁻¹)を報告している⁹⁸⁾。また、雄マウスに対して各種ヒ素化合物を筋肉投与した場合のLD₅₀値については、BenckoらがAs(III) : 8.0 mg kg⁻¹, As(V) : 21.0 mg kg⁻¹と報告している¹⁰²⁾。このようにメチル化ヒ素化合物の毒性は無機ヒ素化合物よりも大幅に低いため、無機ヒ素化合物のメチル化は解毒的代謝であると考えられてきた。しかしながら、2000年以降、三価のメチル化ヒ素化合物であるMMA(III)及びDMA(III)が無機ヒ素化合物よりも毒性が高いことが、ハムスターなどを用いた動物実験によって明らかとなり^{42), 43), 78), 103) - 106)}、またこれらは遺伝子の変異原性は示さないものの、染色体異常誘発性を示すことから、ヒ素の遺伝毒性の本体候補として有力視されてきた^{41), 107) - 110)}。さらに、ヒト表皮がん細胞を用いた細胞毒性試験では、五価のDMMTA(V) [半数致死濃度(LC₅₀) = 10.7 μmol L⁻¹] が三価のAs(III) (LC₅₀ = 5.49 μmol L⁻¹)やDMA(III) (LC₅₀ = 2.16 μmol L⁻¹)に匹敵する程の毒性を示し、その毒性は細胞内への取込み量の多さと分布域の広さ、並びに細胞内活性酸素種(Reactive oxygen species, ROS)の増加に由来することが確認された¹¹¹⁾。したがって、無機ヒ素化合物のメチル化は一概に解毒的代謝とみなすことはできず、むしろ毒性発現機構そのものであると考える見方が強まりつつある。

海洋生物から見出される主要なヒ素化合物であるABやアルセノシュガーといった、単純なメチル化ヒ素化合物以外の有機ヒ素化合物についても、これまでに急性毒性試験が行われてきた。Cannonらは、ABを腹腔内投与したマウスにおけるLD₅₀値を500 mg kg⁻¹以上と報告している¹¹²⁾。一方、貝瀬らは、ABを経口投与したマウスにおけるLD₅₀値を

10,000 mg kg⁻¹以上と報告しており、10,000 mg kg⁻¹投与群では死亡例は観察されず、一過性の運動抑制および呼吸数の減少が観察されたが、それらは1時間後には消失したことを確認している^{99), 113)}。したがって、ABは事実上無毒と考えられる。また、貝瀬らは、ACを経口投与したマウスにおけるLD₅₀値を6,500 mg kg⁻¹と報告している^{113), 114)}。併せて、12,000 mg kg⁻¹投与群では呼吸抑制及び自発運動抑制が観察された後、後肢麻痺が起こり、更に呼吸麻痺が起こることによって死亡例が観察されたことを報告している。さらに、同グループは、TMAOを経口投与した雄マウスにおけるLD₅₀値を、前述のとおり10,600 mg kg⁻¹と報告している¹⁰⁰⁾。併せて、14,400 mg kg⁻¹投与群では運動失調を伴う興奮状態が観察され、次第に呼吸抑制が始まり、最終的に呼吸麻痺による死亡例が観察されたことを報告している。また、同グループは、テトラメチルアルソニウム(TETRA)(表1, 番号6)を経口投与したマウスにおけるLD₅₀値を890 mg kg⁻¹、腹腔内投与または静脈内投与した場合のLD₅₀値をそれぞれ175 mg kg⁻¹, 82 mg kg⁻¹と報告している^{113), 115)}。併せて、1140 mg kg⁻¹経口投与群では自発運動の増加が観察され、次第に抑制傾向へと変化した後、強直性痙攣及び唾液分泌を伴った強い振せんが起こり、更に呼吸麻痺が起こることによって死亡例が観察されたことを報告している。以上の結果に基づくと、マウスにおける経口投与時のヒ素化合物の急性毒性の強さはAs(III) > TETRA > DMA(V) > MMA(V) > AC > TMAO > ABの順であると考えられる。しかしながら、マウス線維芽細胞を用いた細胞毒性試験で得られたIC₅₀値に基づくと、ヒ素化合物の急性毒性の強さはAs(III) > As(V) > DMA(V) > MMA(V) > TETRA > TMAO = AC = ABの順になることから¹⁰¹⁾、TETRAの毒性は無機ヒ素化合物、MMA(V)、DMA(V)よりも低いと考えられている。また、貝瀬らは、マウス由来の腹腔マクロファージを用いた細胞毒性試験を行い、As(III)は強い細胞毒性を示すのに対し、AB、AC、TMAOはほとんど毒性を示さないことを確認している¹¹⁶⁾。さらに、同グループは、マウス線維芽細胞を用いた細胞毒性試験を行い、代表的なアルセノシュガーの一種であるoxo-GlyのIC₅₀値を6 mmol L⁻¹(2 mg mL⁻¹)と報告している¹¹⁷⁾。この値は、As(V) [IC₅₀ = 0.03 mmol L⁻¹(0.006 mg mL⁻¹)] 及びAs(III) [IC₅₀ = 0.005 mmol L⁻¹(0.0007 mg mL⁻¹)] と比べて、それぞれ200倍、1,200倍も高い値であったことから、oxo-Glyは極めて毒性が低いことが明らかとなった。このことは、マウス由来の腹腔及び肺胞マクロファージを用いた細胞毒性試験においても確認されており、As(III)のIC₅₀値は5 μmol L⁻¹(0.65 μg mL⁻¹)であったのに対し、oxo-GlyのIC₅₀値は1,600倍の8 mmol L⁻¹(2.6 mg mL⁻¹)であった²⁰⁾。一方、脂溶性ヒ素化合物の毒性についてはまだ未解明な点が多く存在する。脂溶性ヒ素化合物

そのもの、もしくはそれらの代謝物が体内で毒性を示すことも考えられることから、その体内挙動と毒性影響の解明は今後の喫緊の課題であると言える。

4. おわりに

本稿では、海洋生物に含まれるヒ素化合物の化学形態、並びにそれらが体内に取り込まれた際の挙動と毒性影響について概説した。1977年にEdmondsらがオーストラリアイセエビからABを発見して以来、さまざまな有機ヒ素化合物が海洋生物から見出されており、それぞれの体内挙動や毒性影響について多くの知見が蓄積されてきた。それらは学術的な観点だけでなく、他の国民と比べて海洋生物を多食する我々日本人にとっては食品衛生の観点からも重要であると言える。特に、これまで知見の乏しかった脂溶性ヒ素化合物については、2008年以降、複数の新しい化合物が同定されてきた。しかしながら、それらの体内挙動や毒性影響についてはまだ未解明な点が多く存在し、それら自体、もしくはそれらの代謝物が体内で毒性を示すことも考えられることから、今後、その解明に向けた活発な研究がなされることが期待される。また、本稿では触れなかったが、これまでに蓄積された知見の中には、少数だがヒ素の有益性を示唆するようなものがある。例えば、代表的なアルセノシュガーの一種である oxo-Gly は、マウス由来の腹腔マクロファージに対して細胞生存率を上げる作用を示すことが報告されている²⁰⁾。また、ヒ素がヒトにおけるメチオニン代謝に関連した生理学的役割を担っていることを示唆する報告もなされている¹¹⁸⁾。これまでのヒ素研究はヒ素の有害性の側面を掘り下げるものが多かったが、今後はこのようなヒ素の有益性の側面を掘り下げる研究についても進展が期待される。

謝 辞

本稿のご校閲を賜りました国立研究開発法人水産研究・教育機構 水産大学校の花岡研一名誉教授に深謝いたします。

引用文献

- 1) 日本薬学会(2000)ヒ素. 日本薬学会(編), 衛生試験法・注解(2000), 398-399, 金原出版.
- 2) Parr, R. M., M. Abdulla, N. K. Aras, *et al.* (1990) Dietary intakes of trace elements and related nutrients in eleven countries: preliminary results from an IAEA coordinated research programme. *In: B. Momčilović, ed., Proceedings of 7th International Symposium on Trace Elements in Man and Animals*, 13, Dubrovnik, Croatia,

Yugoslavia.

- 3) Shimbo, S., A. Hayase, M. Murakami, I. Hatai, K. Higashikawa, C. S. Moon, Z. W. Zhang, T. Watanabe, H. Iguchi and M. Ikeda (1996) Use of a food composition database to estimate daily dietary intake of nutrient or trace elements in Japan, with reference to its limitation. *Food Additives & Contaminants*, 13, 775-786.
- 4) Mandal, B. K., K. T. Suzuki and K. Anzia (2007) Impact of arsenic in foodstuffs on the people living in the arsenic-affected areas of West Bengal, India. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 42, 1741-1752.
- 5) Zhao, F. J., J. F. Ma, A. A. Meharg and S. P. McGrath (2009) Arsenic uptake and metabolism in plants. *New Phytologist*, 181, 777-794.
- 6) Lunde, G. (1970) Analysis of arsenic and selenium in marine raw materials. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 21, 242-247.
- 7) 下川洪平・堀部信好・寺町雅子・森 仁(1971) 市販海藻製品中のヒ素含量について. 食品衛生学雑誌, 12, 330-332.
- 8) 田川昭治・小島良夫(1976)海藻のヒ素含量とその季節的変動. 水産大学校研究報告, 25, 67-74.
- 9) 田中之雄・池辺克彦・田中涼一・国田信治(1977)食品中の重金属の含有量について(第5報)植物性食品の重金属含量範囲と平均含有量. 食品衛生学雑誌, 18, 75-85.
- 10) 安達修一・松江睦子・川井英雄・細貝祐太郎・二宮隆博・岡田太郎(1978)海藻中のヒ素, セレン, フッ素およびヨウ素含有量について. 食品衛生学雑誌, 19, 491-495.
- 11) 安達修一・川井英雄・細貝祐太郎(1980)海藻に含まれるヒ素のゲルろ過挙動. 食品衛生学雑誌, 21, 13-17.
- 12) 貝瀬利一・渡辺重信・池田陽男(1980)ヒジキ中のヒ素の存在形態について. 食品衛生学雑誌, 21, 58-63.
- 13) Francesconi, K. A. and J. S. Edmonds (1997) Arsenic and marine organisms. *Advances in Inorganic Chemistry*, 44, 147-189.
- 14) 池辺克彦・田中之雄・田中涼一・国田信治(1977)食品中の重金属の含有量について(第4報)加工食品中の重金属の含有量. 食品衛生学雑誌, 18, 62-74.
- 15) Chapman, A. C. (1926) The presence of compounds of arsenic in marine crustaceans and shell fish. *Analyst*, 51, 548-563.
- 16) Lunde, G. (1968) Activation analysis of trace elements in fishmeal. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 19, 432-434.
- 17) Cullen, W. R. and K. J. Reimer (1989) Arsenic

- speciation in the environment. *Chemical Reviews*, 89, 713–764.
- 18) Munilla, M. A., I. Gomez-Pinilla, S. Rodenas and M. T. Larrea (1995) Determination of metals in seaweeds used as food by inductively coupled plasma atomic-emission spectrometry. *Analisis*, 23, 463–466.
 - 19) Almela, C., S. Algora, V. Benito, M. J. Clemente, V. Devesa, M. A. Suner, D. Velez and R. Montoro (2002) Heavy metals, total arsenic and inorganic arsenic contents of algae food products. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50, 918–923.
 - 20) Sakurai, T., T. Kaise, T. Ochi, T. Saitoh and C. Matsubara (1997) Study of in vitro cytotoxicity of a water soluble organic arsenic compound, arsenosugar in seaweed. *Toxicology*, 122, 205–212.
 - 21) Yasui, A., C. Tsutsumi and S. Toda (1978) Selective determination of inorganic arsenic(III), (V) and organic arsenic in biological materials by solvent extraction-atomic absorption spectrophotometry. *Agricultural and Biological Chemistry*, 42, 2139–2145.
 - 22) Peshut, P. J., R. J. Morrison and B. A. Brooks (2008) Arsenic speciation in marine fish and shellfish from American Samoa. *Chemosphere*, 71, 484–492.
 - 23) Kuehnelt, D., J. Lintschinger and W. Goessler (2000) Arsenic compounds in terrestrial organisms. IV. Green plants and lichens from an old arsenic smelter site in Austria. *Applied Organometallic Chemistry*, 14, 411–420.
 - 24) Byrne, A. R., Z. Šlejkovec, T. Stijve, L. Fay, W. Goessler, J. Gailer and K. J. Irgolic (1995) Arsenobetaine and other arsenic species in mushrooms. *Applied Organometallic Chemistry*, 9, 305–311.
 - 25) Kuehnelt, D., W. Goessler and K. J. Irgolic (1997) Arsenic compounds in terrestrial organisms II: Arsenocholine in the mushroom *Amanita muscaria*. *Applied Organometallic Chemistry*, 11, 459–470.
 - 26) Geiszinger, A., W. Goessler and W. Kosmus (2002) Organoarsenic compounds in plants and soil on top of an ore vein. *Applied Organometallic Chemistry*, 16, 245–249.
 - 27) Koch, I., J. V. Mace and K. J. Reimer (2005) Arsenic speciation in terrestrial birds from Yellowknife, Northwest Territories, Canada: the unexpected finding of arsenobetaine. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24, 1468–1474.
 - 28) Nordstrom, D.K. (2002) Worldwide occurrences of arsenic in ground water. *Science*, 296, 2143–2145.
 - 29) 山内博・山村行夫(1979)5価ヒ素に富む海藻食品摂取後の尿中無機ヒ素およびメチルヒ素の動態. *産業医学*, 21, 47–54.
 - 30) Shinagawa, A., K. Shiomi, H. Yamanaka and T. Kikuchi (1983) Selective determination of inorganic arsenic (III), (V) and organic arsenic in marine organisms. *Bulletin of the Japanese Society of Scientific Fisheries*, 49, 75–78.
 - 31) Whyte, J. N. C. and J. R. Englar (1983) Analysis of inorganic and organic-bound arsenic in marine brown algae. *Botanica Marina*, 26, 159–164.
 - 32) Yasui, A., C. Tsutsumi and S. Toda (1983) Some characteristics of water-soluble arsenic compounds in marine brown algae, HIJIKI (*Hijikia fusiforme*) and ARAME (*Eisenia bicyclis*). *Agricultural and Biological Chemistry*, 47, 1349–1351.
 - 33) Morita, M. and Y. Shibata (1990) Chemical form of arsenic in marine macroalgae. *Applied Organometallic Chemistry*, 4, 181–190.
 - 34) Hanaoka, K., K. Yoshida, M. Tamano, T. Kuroiwa, T. Kaise and S. Maeda (2001) Arsenic in the prepared edible brown alga hijiki, *Hizikia fusiforme*. *Applied Organometallic Chemistry*, 15, 561–565.
 - 35) Ichikawa, S., M. Kamoshida, K. Hanaoka, M. Hamano, T. Maitani and T. Kaise (2006) Decrease of arsenic in edible brown algae *Hijikia fusiforme* by the cooking process. *Applied Organometallic Chemistry*, 20, 585–590.
 - 36) Endo, G., K. Kuroda, A. Okamoto and S. Horiguchi (1992) Dimethylarsenic acid induces tetraploids in Chinese hamster cells. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 48, 131–137.
 - 37) Iwami, K., K. Kuroda and G. Endo (1997) Induction of mitotic arrest and aneuploidy by organic arsenic compounds in human lymphocytes. *Applied Organometallic Chemistry*, 11, 743–749.
 - 38) Wei, M., H. Wanibuchi and S. Fukushima (1999) Urinary bladder carcinogenicity of dimethylarsinic acid in male F344 rats. *Carcinogenesis*, 20, 1873–1876.
 - 39) Wei, M., H. Wanibuchi, K. Yoshida, G. Endo, D. Nakae and S. Fukushima (2002) Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in male F344 rats and genetic alterations in induced urinary bladder

- tumors. *Carcinogenesis*, 23, 1387–1397.
- 40) Kinoshita, A., H. Wanibuchi, M. Wei, T. Yunoki and S. Fukushima (2007) Elevation of 8-hydroxydeoxyguanosine and cell proliferation via generation of oxidative stress by organic arsenicals contributes to their carcinogenicity in the rat liver and bladder. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 221, 295–305.
- 41) Wanibuchi, H., T. Hori, V. Meenakshi, T. Ichihara, S. Yamamoto, Y. Yano, S. Otani, D. Nakae, Y. Konishi and S. Fukushima (1997) Promotion of rat hepatocarcinogenesis by dimethylarsinic acid: association with elevated ornithine decarboxylase activity and formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in the liver. *Japanese Journal of Cancer Research*, 88, 1149–1154.
- 42) Mass, M. J., A. Tennant, B. C. Roop, W. R. Cullen, M. Styblo, D. J. Thomas and A. D. Kligerman (2001) Methylated trivalent arsenic species are genotoxic. *Chemical Research in Toxicology*, 14, 355–361.
- 43) Petrick, J. S., B. Jagadish, E. A. Mash and H. V. Aposhian (2001) Monomethylarsonous acid (MMA^{III}) and arsenite: LD₅₀ in hamsters and in vitro inhibition of pyruvate dehydrogenase. *Chemical Research in Toxicology*, 14, 651–656.
- 44) Lin, S., L. M. Del Razo, M. Styblo, C. Wang, W. R. Cullen and D. J. Thomas (2001) Arsenicals inhibit thioredoxin reductase in cultured rat hepatocytes. *Chemical Research in Toxicology*, 14, 305–311.
- 45) 宮下振一・貝瀬利一(2010)海産物由来ヒ素化合物の生体影響と体内動態. 食品衛生学雑誌, 51, 71–91.
- 46) 神和夫(2015)ヒ素の化学形態別分析法の開発と北海道産海藻, 魚介類, 環境試料等への適用及び食品からの無機ヒ素摂取量評価と脂溶性ヒ素に関する最近の話題. 北海道立衛生研究所報, 65, 1–13.
- 47) Leermakers, M., W. Baeyens, M. De Gieter, B. Smedts, C. Meert, H. C. De Bisschop, R. Morabito and Ph. Quevauviller (2006) Toxic arsenic compounds in environmental samples: speciation and validation. *Trends in Analytical Chemistry*, 25, 1–10.
- 48) Edmonds, J. S., K. A. Francesconi, J. R. Cannon, C. L. Raston, B. W. Skelton and A. H. White (1977) Isolation, crystal structure, and synthesis of arsenobetaine, the arsenical constituent of the western rock lobster *Panulirus longipes cygnus* George. *Tetrahedron Letters*, 18, 1543–1546.
- 49) Edmonds, J. S. and K. A. Francesconi (1981) Arseno-sugars from brown kelp (*Ecklonia radiata*) as intermediates in cycling of arsenic in a marine ecosystem. *Nature*, 289, 602–604.
- 50) Edmonds, J. S. and K. A. Francesconi (1983) Arsenic-containing ribofuranosides: isolation from brown kelp *Ecklonia radiata* and nuclear magnetic resonance spectra. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999)*, 10, 2375–2382.
- 51) Lai, V. W. M., W. R. Cullen, C. F. Harrington and K. J. Reimer (1997) The characterization of arsenosugars in commercially available algal products including a *Nostoc* species of terrestrial origin. *Applied Organometallic Chemistry*, 11, 797–803.
- 52) Koch, I., L. Wang, C. A. Ollson, W. R. Cullen and K. J. Reimer (2000) The predominance of inorganic arsenic species in plants from Yellowknife, Northwest Territories, Canada. *Environmental Science & Technology*, 34, 22–26.
- 53) Hansen, H. R., R. Pickford, J. Thomas-Oates, M. Jaspars and J. Feldmann (2004) 2-Dimethylarsinothioyl acetic acid identified in a biological sample: the first occurrence of a mammalian arsiniothioyl metabolite. *Angewandte Chemie International Edition*, 43, 337–340.
- 54) Naranmandura, H. and K. T. Suzuki (2008) Formation of dimethylthioarsenicals in red blood cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 227, 390–399.
- 55) Schmeisser, E., R. Raml, K. A. Francesconi, D. Kuehnelt, A. Lindberg, C. Soeroes and W. Goessler (2004) Thio arsenosugars identified as natural constituents of mussels by liquid chromatography-mass spectrometry. *Chemical Communications*, 16, 1824–1825.
- 56) Lunde, G. (1968) Analysis of arsenic in marine oils by neutron activation. Evidence of arseno organic compounds. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 45, 33–1332.
- 57) Knowles, F. C. and A. A. Benson (1983) The biochemistry of arsenic. *Trends in Biochemical Sciences*, 8, 178–180.
- 58) Edmonds, J. S. and K. A. Francesconi (1987) Transformations of arsenic in the marine environment. *Experientia*, 43, 553–557.
- 59) Morita, M. and Y. Shibata (1988) Isolation and identification of arseno-lipid from a brown alga, *Undaria pinnatifida* (Wakame). *Chemosphere*, 17, 1147–1152.

- 60) Irgolic, K. J., E. A. Woolson, R. A. Stockton, R. D. Newman, N. R. Bottino, R. A. Zingaro, P. C. Kearney, R. A. Pyles, S. Maeda, W. J. McShane and E. R. Cox (1977) Characterization of arsenic compounds formed by *Daphnia magna* and *Tetraselmis chuii* from inorganic arsenate. *Environmental Health Perspectives*, 19, 61–66.
- 61) Edmonds, J. S., Y. Shibata, K. A. Francesconi, J. Yoshinaga and M. Morita (1992) Arsenic lipids in the digestive gland of the western rock lobster *Panulirus cygnus*: an investigation by HPLC ICP-MS. *Science of the Total Environment*, 122, 321–335.
- 62) Francesconi, K. A., J. S. Edmonds and R. V. Stick (1989) Accumulation of arsenic in yelloweye mullet (*Aldrichetta forsteri*) following oral administration of organoarsenic compounds and arsenate. *Science of the Total Environment*, 79, 59–67.
- 63) Francesconi, K. A., R. V. Stick and J. S. Edmonds (1990) Glycerolphosphorylarsenocholine and phosphatidylarsenocholine in yelloweye mullet (*Aldrichetta forsteri*) following oral administration of arsenocholine. *Experientia*, 46, 464–466.
- 64) Devalla, S. and J. Feldmann (2003) Determination of lipid-soluble arsenic species in seaweed-eating sheep from Orkney. *Applied Organometallic Chemistry*, 17, 906–912.
- 65) Hanaoka, K., W. Goessler, K. Yoshida, Y. Fujitaka, T. Kaise and K. J. Irgolic (1999) Arsenocholine- and dimethylated arsenic-containing lipids in starspotted shark *Mustelus manazo*. *Applied Organometallic Chemistry*, 13, 765–770.
- 66) Hanaoka, K., Y. Tanaka, Y. Nagata, K. Yoshida and T. Kaise (2001) Water-soluble arsenic residues from several arsenolipids occurring in the tissues of the starspotted shark *Musterus manazo*. *Applied Organometallic Chemistry*, 15, 299–305.
- 67) Ninh, T. D., Y. Nagashima and K. Shiomi (2007) Water-soluble and lipid-soluble arsenic compounds in Japanese flying squid *Todarodes pacificus*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55, 3196–3202.
- 68) Ebisuda, K., T. Kunito, J. Fujihara, R. Kubota, Y. Shibata and S. Tanabe (2003) Lipid-soluble and water-soluble arsenic compounds in blubber of ringed seal (*Pusa hispida*). *Talanta*, 61, 779–787.
- 69) Kohlmeyer, U., S. Jakubik, J. Kuballa and E. Jantzen (2005) Determination of arsenic species in fish oil after acid digestion. *Microchimica Acta*, 151, 249–255.
- 70) 黒岩貴芳・高津章子・内海昭(1999)カツオの目組織を中心としたヒ素化学形態別分析. 第9回ヒ素シンポジウム講演要旨集, 82–83.
- 71) Rumpler, A., J. S. Edmonds, M. Katsu, K. B. Jensen, W. Goessler, G. Raber, H. Gunnlaugsdottir and K. A. Francesconi (2008) Arsenic-containing long-chain fatty acids in cod-liver oil: a result of biosynthetic infidelity?. *Angewandte Chemie International Edition*, 47, 2665–2667.
- 72) Taleshi, M. S., K. B. Jensen, G. Raber, J. S. Edmonds, H. Gunnlaugsdottir and K. A. Francesconi (2008) Arsenic-containing hydrocarbons: natural compounds in oil from the fish capelin, *Mallotus villosus*. *Chemical Communications*, 39, 4706–4707.
- 73) 浦久保五郎・長谷川明・中浦槇介(1975)有害金属の生体内挙動に関する研究(第5報)ヒ素の体内残留, 排せつについて. 食品衛生学雑誌, 16, 334–336.
- 74) Brima, E. I., P. I. Haris, R. O. Jenkins, D. A. Polya, A. G. Gault and C. F. Harrington (2006) Understanding arsenic metabolism through a comparative study of arsenic levels in the urine, hair and fingernails of healthy volunteers from three unexposed ethnic groups in the United Kingdom. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 216, 122–130.
- 75) Challenger, F. (1945) Biological methylation. *Chemical Reviews*, 36, 315–361.
- 76) Cullen, W. R., B. C. McBride and J. Reglinski (1984) The reduction of trimethylarsine oxide to trimethylarsine by thiols: a mechanistic model for the biological reduction of arsenicals. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 21, 45–60.
- 77) Jiang, G., Z. Gong, X. Li, W. R. Cullen and X. C. Le (2003) Interaction of trivalent arsenicals with metallothionein. *Chemical Research in Toxicology*, 16, 873–880.
- 78) Thomas, D. J., M. Styblo and S. Lin (2001) The cellular metabolism and systemic toxicity of arsenic. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 176, 127–144.
- 79) Vahter, M. (2002) Mechanisms of arsenic biotransformation. *Toxicology*, 181–182, 211–217.
- 80) Hayakawa, T., Y. Kobayashi, X. Cui and S. Hirano (2005) A new metabolic pathway of arsenite: arsenic-glutathione complexes are substrates for human arsenic methyltransferase Cyt19. *Archives of Toxicology*, 79, 183–191.
- 81) Chowdhury, U. K., R. A. Zakharyan, A.

- Hernandez, M. D. Avram, M. J. Kopplin and H. V. Aposhian (2006) Glutathione-S-transferase-omega [MMA(V) reductase] knockout mice: enzyme and arsenic species concentrations in tissues after arsenate administration. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 216, 446-457.
- 82) Suzuki, N., H. Naranmandura, S. Hirano and K. T. Suzuki (2008) Theoretical calculations and reaction analysis on the interaction of pentavalent thioarsenicals with biorelevant thiol compounds. *Chemical Research in Toxicology*, 21, 550-553.
- 83) Kala, S. V., M. W. Neely, G. Kala, C. I. Prater, D. W. Atwood, J. S. Rice and M. W. Lieberman (2000) The MRP2/cMOAT transporter and arsenic-glutathione complex formation are required for biliary excretion of arsenic. *Journal of Biological Chemistry*, 275, 33404-33408.
- 84) Kobayashi, Y. and S. Hirano (2008) Effects of endogenous hydrogen peroxide and glutathione on the stability of arsenic metabolites in rat bile. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 232, 33-40.
- 85) Valenzuela, O. L., V. H. Borja-Aburto, G. G. Garcia-Vargas, M. B. Cruz-Gonzalez, E. A. Garcia-Montalvo, E. S. Calderon-Aranda and L. M. Del Razo (2005) Urinary trivalent methylated arsenic species in a population chronically exposed to inorganic arsenic. *Environmental Health Perspectives*, 113, 250-254.
- 86) Aposhian, H. V. and M. M. Aposhian (2006) Arsenic toxicology: five questions. *Chemical Research in Toxicology*, 19, 1-15.
- 87) Matsuura, H., M. Asano, T. Hasegawa, T. Umemura and H. Haraguchi (2005) Speciation and excretion patterns of arsenic metabolites in human urine after ingestion of edible seaweed, *Hizikia fusiforme*. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 78, 1977-1981.
- 88) Ritsema, R., L. Dukan, T. Roig i Navarro, W. van Leeuwen, N. Oliveira, P. Wolfs and E. Le Bret (1998) Speciation of arsenic compounds in urine by LC-ICP MS. *Applied Organometallic Chemistry*, 12, 591-599.
- 89) 柴田康行・森田昌敏(2000)環境中ヒ素の化学形態—海洋環境を中心に. *Biomedical Research on Trace Elements*, 11, 1-24.
- 90) Lai, V. W. M., Y. Sun, E. Ting, W. R. Cullen and K. J. Reimer (2004) Arsenic speciation in human urine: are we all the same? *Toxicology and Applied Pharmacology*, 198, 297-306.
- 91) Le, X. C., W. R. Cullen and K. J. Reimer (1994) Human urinary arsenic excretion after one-time ingestion of seaweed, crab, and shrimp. *Clinical Chemistry*, 40, 617-624.
- 92) Le, X. C. and M. Ma (1998) Short-column liquid chromatography with hydride generation atomic fluorescence detection for the speciation of arsenic. *Analytical Chemistry*, 70, 1926-1933.
- 93) Ma, M., X. C. Le (1998) Effect of arsenosugar ingestion on urinary arsenic speciation. *Clinical Chemistry*, 44, 539-550.
- 94) Wei, C., W. Li, C. Zhang, M. Van Hulle, R. Cornelis and X. Zhang (2003) Safety evaluation of organoarsenic species in edible *Porphyra* from the China Sea. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51, 5176-5182.
- 95) 木村修一・古川勇次(1980)ヒ素. 化学の領域増刊「環境汚染物質と毒性」, 126, 137-146.
- 96) 山内博(2009)和歌山カレー毒物事件における集団急性ヒ素中毒. 第15回ヒ素シンポジウム講演要旨集, 30-31.
- 97) National Institute for Occupational Safety and Health (1976). *In: National Institute for Occupational Safety and Health, ed., Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS), 1976 Edition.*
- 98) Harrison, J. W. E., E. W. Packman and D. D. Abbott (1958) Acute oral toxicity and chemical and physical properties of arsenic trioxides. *AMA Archives of Industrial Health*, 17, 118-123.
- 99) Kaise, T., S. Watanabe and K. Itoh (1985) The acute toxicity of arsenobetaine. *Chemosphere*, 14, 1327-1332.
- 100) Kaise, T., H. Yamauchi, Y. Horiguchi, T. Tani, S. Watanabe, T. Hirayama and S. Fukui (1989) A comparative study on acute toxicity of methylarsonic acid, dimethylarsinic acid and trimethylarsine oxide in mice. *Applied Organometallic Chemistry*, 3, 273-277.
- 101) Kaise, T., T. Ochi, Y. Oya-Ohta, K. Hanaoka, T. Sakurai, T. Saitoh and C. Matsubara (1998) Cytotoxicological aspects of organic arsenic compounds contained in marine products using the mammalian cell culture technique. *Applied Organometallic Chemistry*, 12, 137-143.
- 102) Bencko, V., P. Rossner, H. Havrankova, A. Puzanova and M. Tucek (1978) Effects of the combined action of selenium and arsenic on mice versus suspension culture of mice fibroblasts. *In: J. R. Fouts and I. Gut, eds. Industrial and Environmental Xenobiotics: In Vitro Versus in Vivo Biotransformation and Toxicity. Proceedings of an International Conference Held in Prague, Czechoslovakia, 13-*

- 15 September 1977. 312–316.
- 103) Petrick, J. S., F. Ayala-Fierro, W. R. Cullen, D. E. Carter and H. V. Aposhian (2000) Monomethylarsonous acid (MMA(III)) is more toxic than arsenite in Chang human hepatocytes. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 163, 203–207.
- 104) Styblo, M., L. M. Del Razo, L. Vega, D. R. Germolec, E. L. LeCluyse, G. A. Hamilton, W. Reed, C. Wang, W. R. Cullen and D. J. Thomas (2000) Comparative toxicity of trivalent and pentavalent inorganic and methylated arsenicals in rat and human cells. *Archives of Toxicology*, 74, 289–299.
- 105) Cohen, S. M., L. L. Arnold, E. Uzvolgyi, M. Cano, M. St. John, S. Yamamoto, X. Lu and X. C. Le (2002) Possible role of dimethylarsinous acid in dimethylarsinic acid-induced urothelial toxicity and regeneration in the rat. *Chemical Research in Toxicology*, 15, 1150–1157.
- 106) Chen, G. Q., L. Zhou, M. Styblo, F. Walton, Y. Jing, R. Weinberg, Z. Chen and S. Waxman (2003) Methylated metabolites of arsenic trioxide are more potent than arsenic trioxide as apoptotic but not differentiation inducers in leukemia and lymphoma cells. *Cancer Research*, 63, 1853–1859.
- 107) Yamanaka, K., H. Hayashi, M. Tachikawa, K. Kato, A. Hasegawa, N. Oku and S. Okada (1997) Metabolic methylation is a possible genotoxicity-enhancing process of inorganic arsenicals. *Mutation Research*, 394, 95–101.
- 108) Kitchin, K. T. (2001) Recent advances in arsenic carcinogenesis: modes of action, animal model systems, and methylated arsenic metabolites. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 172, 249–261.
- 109) Ahmad, S., K. T. Kitchin and W. R. Cullen (2002) Plasmid DNA damage caused by methylated arsenicals, ascorbic acid and human liver ferritin. *Toxicology Letters*, 133, 47–57.
- 110) Kligerman, A. D., C. L. Doerr, A. H. Tennant, K. Harrington-Brock, J. W. Allen, E. Winkfield, P. Poorman-Allen, B. Kundu, K. Funasaka, B. C. Roop, M. J. Mass and D. M. DeMarini (2003) Methylated trivalent arsenicals as candidate ultimate genotoxic forms of arsenic: induction of chromosomal mutations but not gene mutations. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 42, 192–205.
- 111) Naranmandura, H., K. Ibata and K. T. Suzuki (2007) Toxicity of dimethylmonothioarsinic acid toward human epidermoid carcinoma A431 cells. *Chemical Research in Toxicology*, 20, 1120–1125.
- 112) Cannon, J. R., J. B. Souders and R. F. Toia (1983) Isolation and preliminary toxicological evaluation of arsenobetaine the water-soluble arsenical constituent from the hepatopancreas of the western rock lobster. *Science of the Total Environment*, 31, 181–185.
- 113) Kaise, T. and S. Fukui (1992) The chemical form and acute toxicity of arsenic compounds in marine organisms. *Applied Organometallic Chemistry*, 6, 155–160.
- 114) Kaise, T., Y. Horiguchi, S. Fukui, K. Shiomi, M. Chino and T. Kikuchi (1992) Acute toxicity and metabolism of arsenocholine in mice. *Applied Organometallic Chemistry*, 6, 369–373.
- 115) Shiomi, K., Y. Horiguchi and T. Kaise (1988) Acute toxicity and rapid excretion in urine of tetramethylarsonium salts found in some marine animals. *Applied Organometallic Chemistry*, 2, 385–389.
- 116) Sakurai, T., T. Kaise and C. Matsubara (1996) Immunotoxicity of organic arsenic compounds in murine animals. *Applied Organometallic Chemistry*, 10, 727–732.
- 117) 貝瀬利一・大屋-太田幸子・越智崇文・大久保徹・花岡研一・K. J. Irgolic・櫻井照明・松原チヨ(1996) 海藻中に含まれる有機ヒ素化合物・アルセノ糖の培養細胞を用いた毒性学的研究. *食品衛生学雑誌*, 37, 135–141.
- 118) Uthus, E. O. (2003) Arsenic essentiality: a role affecting methionine metabolism. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 16, 345–355.



宮下 振一/Shin-ichi MIYASHITA

2003年に東京薬科大学生命科学部に入学し、学部4年次より、ヒ素研究の大家であられた故貝瀬利一教授に師事し、光合成微生物におけるヒ素代謝機構の研究に従事。2011年に同大大学院生命科学研究科博士後期課程を修了し、博士号(生命科学)を取得。同年、産業技術総合研究所計量標準総合センターに任期付研究員として採用され、2016年に主任研究員となり、現在に至る。現在の研究テーマは、誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)によるナノ粒子・細胞分析技術の開発と環境・食品分析用の組成標準物質の開発。