総説

海産生物に含まれるヒ素の化学形・毒性・代謝

塩 見 一 雄^{*1}

Chemical Form, Toxicity and Metabolism of Arsenic Contained in Marine Organisms

Kazuo SHIOMI

(Department of Food Science and Technology, Tokyo University of Fisheries:
4-5-7, Konan, Minato-ku, Tokyo 108, Japan)

はじめに

ヒ素化合物は医薬品や農薬として古くから有効利用されてきたし、最近ではガリウムヒ素がシリコンに代わる半導体として注目されている。またヒ素は必須微量元素の一つであることも証明されているが、ヒ素といえば一般的には毒性の高い有害元素というイメージの方がはるかに強い。中性ヨーロッパでは各種ヒ素化合物が殺人や自殺に用いられたといわれているし、我が国でも鉱山労働者におけるヒ素による健康障害や鉱山周辺地域のヒ素による環境汚染、農薬として使用されてきたヒ素化合物の農作物への残留性や安全性などが問題にされてきた。またヒ素による集団食中毒として、しょう油を原因食品とする事件が1948年9月に三重県津市及び1955年12月～1956年1月に山口県宇部市近郊で、ドライミルクを原因食品とする事件が1955年6月～7月に岡山を中心とした西日本で現実に発生してきた。これら集団食中毒事件はいずれも食品製造中に誤って混入したヒ素によるものであるが、特にヒ素ミルク中毒事件は乳児が被害者で、患者数12,000名以上、死者130名をもだしたことから大きな社会問題として取り上げられたことは記憶に新しい。

ヒ素の自然界における分布は普遍的と考えられているが、特に海産生物のヒ素濃度は汚染とは無関係に非常に高いことが知られている。古くは1926年にChapman¹⁾はカキのヒ素含量は3～10 ppm、エビは174 ppmと高いことを報告した。また非常に多くの動植物のヒ素含量を測定したLunde^{2)～5)}によれば、陸上生物のヒ素含量はppbのオーダーであるのに対して、甲

殻類、貝類、海藻類などのヒ素含量は2～110 ppmとppmのオーダーである。このように海産生物のヒ素含量の高いことは他の研究者^{6)～12)}によっても指摘されている。著者らもこれまでに魚類、甲殻類、軟体動物、海藻など多くの海産生物のヒ素含量を測定してきたが、いずれもppmのオーダーであり、ある種の巻貝では300 ppm以上¹³⁾という極端に高い例も観察している。前記のヒ素ミルク中毒事件でのドライミルク中のヒ素は無機態であり、ヒ素含量は20～30 ppm程度であったとされている。したがって、ヒ素含量の点からいえば海産生物を重要な食品として摂取している人々、特にわれわれ日本人にあっては急性あるいは慢性的ヒ素中毒が起こっても不思議ではないが、幸いこれまでに海産生物によるヒ素中毒例は報告されていない。これは海産生物中に含まれるヒ素がドライミルク中の無機ヒ素と比べるとはるかに毒性の低い形で存在していることを示唆していると思われる。それでは海産生物に含まれるヒ素は食品衛生上本当に安全といってよいのであろうか。この疑問に科学的に答えるためには単に総ヒ素量を把握するだけでは不十分であり、まず化学形を解明した上でその毒性・代謝を検討することが必要であることはいうまでもない。本稿では、海産生物に含まれるヒ素の存在状態・化学形・急性毒性・代謝に焦点を絞り、食品衛生学的観点からこれまでの知見を概説したい。なお、海産生物中のヒ素化合物に関してはすでに貝類¹⁴⁾のすぐれた総説もあるし、海産生物をも含めた海洋環境中でのヒ素に関するMaher¹⁵⁾の総説、ヒ素の分析法などに関するIrgolic¹⁶⁾の総説、海藻中のヒ素化合物に関するMoritaら¹⁷⁾の総説などもあり、あわせて参照されたい。

^{*1} 東京水産大学食品生産学科：〒108 東京都港区港南 4-5-7

1. 存在状態

海産生物に含まれる各種ヒ素化合物を紹介する前にどのような存在状態であるか、すなわち有機態か無機態か、水溶性か脂溶性かという点にふれておきたい。

有機態か無機態かという点に関してはまず Lunde^{18), 19)} が検討を加えている。彼はイオン交換での挙動あるいは塩酸溶液中での蒸留により有機ヒ素及び無機ヒ素を分別定量し、海産生物中のヒ素化合物の大部分が有機態として存在することを明らかにした。その後 Flanjak²⁰⁾ は Lunde の方法に準じて、Reinke ら²¹⁾, Maher^{22), 23)}, さらに著者ら²⁴⁾ は溶媒分画法により多くの海産生物について有機ヒ素・無機ヒ素の分別定量を行い、Lunde と同様の結論を得た。表 1 に著者らの結果を示す。調べた魚類、海産無脊椎動物及び海藻の計 20 種の総ヒ素量（乾燥重量基準）は確かにいずれも高く 10 ppm 以上のものが多い。無機態ヒ素は、総ヒ素の約 60% にも達したヒジキを除くと非常に低く、マガレイやタイショウエビなどのようにまったく検出されないものもあった。一方、Edmonds ら²⁵⁾, 山内ら²⁶⁾, Kaise ら^{27), 28)} は、海産生物中のヒ素化合物をアルカリ処理後還元化し、生じたアルシン類を GC あるいは GC/MS 分析に供して無機ヒ素とメチル化ヒ素を定量しているが、やはり無機ヒ素はわずかであることが確認された。これらの研究者の結果を総合してみると海産生物に含まれる

ヒ素の多くはメチル化されており、海産動物では主としてトリメチル化合物、海藻類では主としてジメチル化合物として存在することが示唆される。このことは後述するように海産動物の主要なヒ素化合物はトリメチル化態のアルセノベタインであり、海藻ではジメチル化態のアルセノシュガーであることとよく合致している。

次に水溶性か脂溶性かという問題であるが、まず Lunde³⁾ は魚類では水溶性の方が多いことを示した。著者ら²⁹⁾ も数種魚類についてタンパク質画分、エキス画分及び脂質画分を調製してヒ素を定量し、いずれの画分にもヒ素は検出されるがエキス画分、すなわち水溶性低分子画分に特に多く存在することを明らかにした。水銀、カドミウム、銅といった重金属類は生体中では比較的強くタンパク質と結合していることはよく知られているが、ヒ素の場合にはタンパク質との結合はあまり認められないことが特徴といえよう。水溶性か脂溶性かという点に関しては、著者ら²⁴⁾ は魚類のみならず他の海産動物についてもさらに検討した。表 1 に見られるように、調べたすべての種類において水溶性ヒ素含量が脂溶性ヒ素含量よりも高く、総ヒ素に対する水溶性ヒ素の割合は 80% 以上の種類が多かった。最近 Kaise ら²⁸⁾ は海藻も含めた多くの海産生物について調べているが、やはり水溶性ヒ素の多いことを報告している。

以上より、海産生物に含まれるヒ素の主要な存在状態

表 1. 海産生物の無機態・有機態ヒ素含量並びに水溶性・脂溶性ヒ素含量

試料	供試部位	ヒ素含量 $\mu\text{g/g}$ (乾燥重量基準)						
		総ヒ素	3価無機態	5価無機態	有機態	水溶性	脂溶性	
魚類	マガレイ 筋肉	36.0	0.00	0.00	34.2	34.4	0.22	
	ブリ "	5.0	0.05	0.12	4.2	4.2	0.24	
	マアジ "	25.6	0.00	0.06	24.0	24.3	0.18	
	マサバ "	5.4	0.00	0.00	5.1	4.6	0.54	
	サシマ "	5.5	0.05	0.17	4.8	5.1	0.31	
	マイワシ "	17.3	0.00	0.28	15.0	15.1	0.23	
原索動物	マボヤ "	25.0	0.00	0.05	24.3	17.3	7.6	
棘皮動物	マナマコ "	12.4	0.00	0.10	11.3	7.2	1.0	
	ムラサキウニ 生殖腺	7.3 ^{*1}	0.16 ^{*1}	0.22 ^{*1}	7.0 ^{*1}	5.1 ^{*1}	1.8 ^{*1}	
節足動物	タイショウエビ 筋肉	41.3	0.00	0.00	39.2	39.8	1.0	
	サクラエビ 全体	7.6	0.07	0.00	7.2	6.0	1.0	
軟体動物	サザエ 筋肉	15.0	0.00	0.02	14.1	9.0	4.9	
	アサリ 軟体部	17.5	0.04	0.01	15.9	11.7	5.0	
	ミズダコ 筋肉	49.0	0.00	0.00	48.8	47.3	0.20	
	スルメイカ "	17.2	0.00	0.00	16.1	15.9	0.22	
	アルゼンチンイレックス "	9.5	0.00	0.00	9.0	9.0	0.26	
	環形動物	<i>Perinereis</i> sp. 全体	5.1	0.00	0.00	5.1	3.3	1.5
褐藻	ヒジキ "	61.3		36.7 ^{*2}	15.2			
	マコンブ "	25.4		0.8 ^{*2}	20.2			
	ワカメ "	8.3		0.6 ^{*2}	6.5			

*1 湿重量基準 *2 3 価無機態 + 5 価無機態

図1. 海産生物中の有機ヒ素化合物

は水溶性の低分子有機態しかもメチル化態であると結論できる。なお、ヒ素化合物の毒性は一般に3価無機態>5価無機態>有機態の順であるとされているので、海産生物に含まれるヒ素が比較的毒性の低い有機態として存在することは食品衛生上好ましいことといえる。

2. 化学形

これまでに海産生物中存在する有機ヒ素化合物として確認されているものを図1にまとめて示す。海産生物中のヒ素の主要な存在状態は水溶性のメチル化態であると述べたが、確かにいずれのヒ素化合物もメチル化態であり、しかもアルセノリビッドを除くとすべて水溶性である。

海産生物に含まれるヒ素化合物を初めて単離精製し、その化学構造を明らかにしたのはEdmondsら³⁰⁾である。1977年に彼らは、イセエビの一種 western rock lobster の筋肉中の水溶性ヒ素化合物を溶媒分画、各種イオン交換クロマト、調製TLCにより精製し、精製標品のNMR及びX線回折、さらに合成品との比較によりアルセノベタインと同定した。このEdmondsらの研究が契機となり、多くの研究者が海産生物に含まれるヒ素の化学形解明に力を注ぎ、現在に至るまでの10数年の間に図1に示した各種ヒ素化合物が海産生物から次々と検出されてきたわけである。

海産生物中のヒ素の化学形解明は急速な進展を見せたが、その裏には分析技術(特にHPLCとICP)の向上があったことも述べておきたい。天然物中の新規化合物の構造決定にあたっては、抽出に続いて各種クロマトグラフィーによる精製操作を経て単離し、NMRやマススペ

クトルなどの機器分析に供するのが一般的な方法であり、海産生物中のヒ素化合物の場合も例外ではない。Edmondsらが初めてアルセノベタイン³⁰⁾やアルセノシュガー^{31), 32)}の構造決定を行った場合もそうであるし、著者らが研究当初にミズダコ³³⁾やサクラエビ³⁴⁾などのヒ素化合物をアルセノベタインと同定した場合もそうである。しかしながら海産生物中のヒ素化合物がある程度わかってくると、HPLCで迅速に分析する方法が開発されたのである。研究者によって異なるが、HPLCでの分離にはイオン交換あるいはイオンペアーが用いられる場合が多く、ヒ素の特異的検出には原子吸光あるいは高周波誘導結合プラズマ発光分光(ICP)が用いられている。特にICPの場合は、原子吸光よりも広い濃度範囲で分析できるし、HPLCカラムからの溶出液をネブライザーに直接導入するだけで容易にオンライン化も可能であり、好都合である。各研究者のHPLC-ICP法あるいはHPLC-原子吸光法の詳細は原報を見ていただくとして、著者ら¹³⁾が各種ヒ素化合物をHPLC-ICP法で分析した例を参考までに図2に示しておく。なお、最近森田らは、HPLCで分離したヒ素化合物をICP-MS(マスマスベクトル)で分析するHPLC-ICP-MS法を開発し³⁵⁾、海藻試料に適用している¹⁷⁾。またCullenら³⁶⁾はHPLCとMSを組み合わせたいわゆるLC-MS法を試みている。これらの方法は従来のHPLC-ICP法よりもさらに高感度にヒ素化合物を分析できるので、今後の利用が広がるものと考えられる。

それでは海産生物中の個々のヒ素化合物について以下に述べてみたい。

図2. HPLC-ICPによるヒ素化合物の分析

ヒ素化合物: 1, ヒ酸; 2, 亜ヒ酸; 3, メチルアルソン酸; 4, ジメチルアルシン酸; 5, アルセノベタイン; 6, アルセノコリン

(a) カラム, Nucleosil 10SA (4.6×250 mm); 溶媒, 0.1 M ピリジン-ギ酸緩衝液 (pH 3.1); 流速, 1 ml/min

(b) カラム, Nucleosil 10SB (4.6×250 mm); 溶媒, 0.02 M リン酸緩衝液 (pH 7.0); 流速, 1 ml/min

(注) トリメチルアルシンオキシド及びテトラメチルアルソニウムも (a) の条件で分析可能である。すなわち前者はアルセノベタインとアルセノコリンの中間に、後者はアルセノコリンの後に溶出される。

2.1 アルセノベタイン

アルセノベタインは海産無脊椎動物、特に節足動物、軟体動物に多く含まれているグリシンベタインのNがAsで置換された化合物である。Edmondsら³⁰⁾がイセエビ類のヒ素化合物がアルセノベタインであることを明らかにして以来、Edmondsら、著者らを含めた多くの研究者グループによりアルセノベタインは魚類 (サメ、カレイなど)^{37)~49)}、原索動物 (ホヤ)⁴⁷⁾、棘皮動物 (ウニ、ヒトデ、ナマコ)^{47), 49)}、節足動物 (エビ、カニ)^{34), 40), 50)~56)}、軟体動物 (イカ、タコ、貝

類)^{13), 33), 41), 47), 54), 57)~59)}、腔腸動物 (イソギンチャク)⁶⁰⁾、海綿動物 (カイメン)⁶⁰⁾に存在することが次々と確認された。これらの海産動物の中にはアルセノベタイン以外のヒ素化合物も同時に検出されているものもあるが、主成分はアルセノベタインである場合が多い。すなわち、アルセノベタインは海産動物にほぼ普遍的に存在し、しかも主要なヒ素化合物であるといえる。ここで注目すべきことは海藻ではアルセノベタインの検出例がないということである。Moritaら⁶¹⁾は以前にHPLC-ICP法によりヒジキにアルセノベタインが存在すると推測したが、これはあくまでもHPLCでの挙動にすぎず、その後のEdmondsら⁶²⁾の研究からもヒジキにはアルセノベタインは含まれていないと考えられている。

2.2 アルセノコリン

アルセノコリンはアルセノベタインの還元された形である。海産動物ではグリシンベタインがコリンに還元される、あるいはコリンがグリシンベタインに酸化されるという代謝経路が知られている。この代謝経路がヒ素化合物にもあてはまるならば、アルセノベタインが海産動物に広く見いだされるという事実からアルセノコリンの分布も広いと推測される。しかしながらこれまでのところ、アルセノコリンが確認されている例は非常に少ない。Norinら^{52), 53)}はエビ (種類不明) にアルセノベタインの他にもっと塩基性の強いヒ素化合物の存在を認め、TLC、電気泳動、マスマスペクトルなどからアルセノコリンと同定した。Lawrenceら⁴¹⁾も、HPLC挙動及びマスマスペクトルからエビ (種類不明) のヒ素化合物としてアルセノベタインとアルセノコリンを確認している。このようにエビ類にはアルセノコリンを含むものが多いとも思われるが、著者ら³⁴⁾のサクラエビの分析、Lutenら⁴⁰⁾のエビの分析においてはアルセノベタインしか検出されていない。エビ類以外では、著者ら¹³⁾がHPLC-ICP法により巻貝ボウシュウボラの中腸腺にアルセノコリンの存在を推定した報告しかない。

2.3 トリメチルアルシンオキシド

海産生物におけるトリメチルアルシンオキシドの検出例も非常に限られている。Norinら⁶³⁾は重水素化したトリメチルアルシンオキシドを内部標準として用い、還元気化/GC/MS法によりトリメチルアルシンオキシドを分析する方法を考案したが、この方法によりニシン類など数種類にトリメチルアルシンオキシドを検出した。その後Edmondsら³⁹⁾はナマズ類にトリメチルアルシンオキシドを確認し、Hanaokaら⁴⁷⁾はサザエに、Cullenら³⁶⁾はウチムラサキガイ類に存在を推定している。Norinらの研究によると鮮魚でのトリメチルアルシンオキシド含量は多くても総ヒ素の数%程度であるが、冷凍保存した魚類では総ヒ素の40%にも達する場合があり、冷凍中に増加すると考えられる。トリメチルアルシンオキシドのAsがNに置換された化合物であるトリ

メチルアミノオキシドは海産動物に特有の含窒素成分の一つであり、サメ類、タラ類、頭足類などに特に多いことが知られている。トリメチルアミノオキシドはコリン及びトリメチルアミンから生合成され、またトリメチルアルシンはアルセノベタイン及びアルセノコリンから生合成されると言われている。したがって魚類に検出されたトリメチルアルシンオキシドは、含量の多いアルセノベタインから生成されたものと推定される。

2.4 テトラメチルアルソニウム

著者ら⁵⁸⁾は海産動物のヒ素の化学形を部位別に検討しようと考え、種々の部位をわけやすい二枚貝の中から最初にハマグリを選んだ。その結果、閉殻筋や中腸腺など5部位の主要なヒ素化合物は予想通りアルセノベタインであったが、鰓では他の部位よりもヒ素含量が明らかに高く、しかもHPLC-ICP法により主要なヒ素化合物はアルセノベタインよりもはるかに塩基性の強い未知物質であることを認めた。この強塩基性ヒ素化合物を単離し、機器分析によりこれまでに報告例のないテトラメチルアルソニウムであることを見いだした。その後アサリ、カキ、アカガイ、ホタテガイでも同様に部位別検討をくわえたが、ハマグリのように鰓のヒ素含量が特に高いとか、鰓中の主要なヒ素化合物がテトラメチルアルソニウムであるといったことは観察されなかった⁵⁹⁾。最初にハマグリを選んだことがテトラメチルアルソニウムの発見につながったわけで、研究上の好運とは偶然によるものであることを実感したのである。なお海産生物におけるテトラメチルアルソニウムの存在は、その後Francesconiら⁶⁴⁾により巻貝に、Cullenら³⁶⁾によりカナダ産の数種二枚貝に、さらに著者ら⁶⁰⁾によりイソギンチャク及びアメフラシにも確認され、その分布はかなり広いものと予想される。テトラメチルアルソニウムの窒素同族体であるテトラメチルアンモニウム(テトラミン)は、俗にネムリツブと呼ばれるヒメエゾボラやエゾボラモドキの唾液腺中に高濃度に含まれ、頭痛、酩酊感などの食

中毒を引き起こす原因物質として知られている⁶⁵⁾。その意味からもテトラメチルアルソニウムの毒性は大いに気になるところであるが、この点については後述したい。

2.5 アルセノシュガー

以上述べてきたヒ素化合物はいずれも海産動物にのみ検出されてきたものであり、海藻の主要な水溶性ヒ素化合物はやや複雑な構造をしたアルセノシュガーである。Edmondsら^{31), 32)}は褐藻カジメ類の*Ecklonia radiata*から3成分の水溶性ヒ素化合物を各種クロマトにより単離し、元素分析、NMRなどからアルセノシュガー(a, b, c)であることを明らかにした。海藻のヒ素化合物についてはその後Moritaらのグループが精力的に研究を進め、緑藻のミル⁶⁶⁾、褐藻のマコンブ⁶⁷⁾、ワカメ¹⁷⁾、ヒジキ⁶²⁾、ウミトラノオ⁶⁸⁾、イシモズク⁶⁹⁾、紅藻のアサクサノリ⁷⁰⁾の合計7種海藻からヒ素化合物を単離し、機器分析によりいずれも主成分としてアルセノシュガーを含むことが判明した。これまでに知られている海藻中のヒ素化合物の組成を表2にまとめて示す。*E. radiata*、マコンブ及びワカメの3種はコンブ目に分類されているが、その成分組成はまったく同じである。表にはないがコンブ目に属するアラメの成分もHPLC-ICP法によりアルセノシュガーa, b, cであることが推定されている¹⁷⁾。さらに褐藻類は例外なくイオウ含有アルセノシュガー(c, d, e, f)を含むが、緑藻及び紅藻にはイオウ含有アルセノシュガーは検出されていない。このように海藻の分類上の位置とアルセノシュガーの組成とは関連があるとも思われ興味深い。またアルセノシュガー6種のうちa~eはすべてジメチル化合物であるが、ウミトラノオでは微量成分としてではあるがトリメチル化合物であるアルセノシュガーfが確認されたことも注目されよう。

アルセノシュガーは海藻の主要なヒ素化合物であるが、海産動物の中ではシャコガイの一種シラナミの腎臓及び閉殻筋にも見いだされている⁷¹⁾。シラナミに認められたアルセノシュガーはシラナミに共生する単細胞藻類

表2. 海藻に含まれるヒ素化合物の組成

海 藻		アルセノシュガー*						ジメチルアルシン酸	ヒ酸
		a	b	c	d	e	f		
紅 藻	アサクサノリ	○	○						
褐 藻	<i>E. radiata</i>	○	○	○					
	マ コ ン ブ	○	○	○					
	ワ カ メ	○	○	○					
	ヒ ジ キ	○		○	○	○			○
	ウミトラノオ	○	○		○		○		
	イシモズク	○	○	○		○			
緑 藻	ミ ル	○	○					○	

* 図1参照

図3. アルセノシュガーからのアルセノベタインの生成経路

が海水中のヒ酸から生合成し、それが貝に蓄積されたものと推定されている。

アルセノベタインは海産動物に普遍的に存在するが、このアルセノベタインの由来として Edmonds ら^{72), 73)} はアルセノシュガーを想定しているので紹介しておこう。彼らは褐藻 *E. radiata* を海水及び海底砂と暗所で嫌気培養すると、ジメチルアルシノイルエタノールが生成することを確認した。このことから図3に示すように、ジメチルアルシノイルエタノールの還元→メチル化→酸化によりアルセノコリンを経てアルセノベタインができる、あるいはジメチルアルシノイルエタノールの酸化→還元→メチル化によりアルセノベタインができると推定している。

2.6 アルセノリピッド

海産生物に含まれるヒ素の大部分が水溶性であるため、脂溶性ヒ素化合物（アルセノリピッド）に関する研究は少ない。Lunde^{74), 75)} は脂溶性ヒ素化合物のクロマト挙動からリン脂質に類似していると報告し、Irgolic ら⁷⁶⁾ はホスファチジルアルセノコリンではないかと推測した。他の研究者らの報告からもアルセノリピッドは比較的極性の高い物質であることが示唆されたが、1988年になって Morita ら⁷⁷⁾ によりようやくワカメのアルセノリピッドが単離され、グリセロリン脂質であることが判明した。ワカメのアルセノリピッドは、すでに海藻の水溶性ヒ素化合物として同定されていたアルセノシュガー b に2個の脂肪酸（主にパルミチン酸）がエステル結合したものである。アルセノシュガー b の発見以来、Knowles ら⁷⁸⁾、Edmonds ら⁷⁹⁾ によりこの形のアルセノリピッドの存在が予想されていたが、Morita らの結果はこの予想とよく一致している。しかしながら、ワカメに確認された形のアルセノリピッドが海産動物にも存在するかどうかはまったく不明であり、今後の検討が望ま

れる。

2.7 ジメチルアルシン酸

Jin ら⁶⁶⁾ は緑藻ミル中のヒ素化合物を分析した際に、主成分のアルセノシュガーの他に微量成分としてジメチルアルシン酸を単離し同定した。これは今のところ海産生物におけるジメチルアルシン酸の唯一の検出例である。以前にヒジキ中にジメチルアルシン酸の存在を示唆した報告⁸⁰⁾があるが、アルセノシュガーは極端な pH 下ではジメチルアルシン酸に分解されることが知られており⁸¹⁾、ヒジキ中のジメチルアルシン酸は人工産物と思われる。

2.8 ヒ酸

海産生物中の無機態ヒ素含量は一般にごくわずかであるが、著者ら²⁴⁾が無機態ヒ素と有機態ヒ素の分別定量を行った時に、ヒジキには著量の無機態ヒ素が含まれることを観察した（表1参照）。ヒジキに無機ヒ素が多いことは他の研究者^{11), 81)}にも指摘されていたが、Edmonds ら⁶²⁾は無機ヒ素化合物を分離し、ヒ酸であることを明らかにした。なおヒジキをはじめとしたホンダワラ科の褐藻類は、共通して無機ヒ素が総ヒ素の約50%を占めていることも報告されているが¹¹⁾、これら海藻中の無機ヒ素もヒ酸と考えてよさそう。

3. 急性毒性

化学物質毒性データ総覧 (NIOSH)⁸²⁾によれば、ラットに経口投与した場合の50%致死量 (LD₅₀) は亜ヒ酸ナトリウム 41 mg/kg、メチルアルソン酸ナトリウム 0.79 g/kg、ジメチルアルソン酸ナトリウム 2.6 g/kg であり、5価ヒ素の方が3価ヒ素よりも毒性が低いことを考慮すると亜ヒ酸>ヒ酸>メチルアルソン酸>ジメチルアルシン酸の順に毒性が弱くなることは明らかである。このことはヒ素はメチル化の進行とともにその毒性が低下することを示唆しているが、海産生物中に検出された

表3. 海産生物に含まれる有機ヒ素化合物, メチルアルソン酸及び三酸化ヒ素のマウスに対する経口毒性

ヒ素化合物	LD ₅₀ (g/kg)
アルセノベタイン	>10.0
アルセノコリン	6.5
トリメチルアルシンオキシド	10.6
ヨウ化テトラメチルアルソニウム	0.89
ジメチルアルシン酸	1.2
メチルアルソン酸	1.8
三酸化ヒ素	0.0345

メチルヒ素化合物にも当てはまるであろうか。これまでにアルセノベタイン⁸³⁾, アルセノコリン^{*2}, トリメチルアルシンオキシド⁸⁴⁾, テトラメチルアルソニウム⁸⁵⁾及びジメチルアルシン酸⁸⁴⁾をマウスに経口投与した場合のLD₅₀が測定されているので, その結果を表3にまとめた。なお3価無機ヒ素化合物である三酸化ヒ素⁸³⁾及びメチルアルソン酸⁸⁴⁾のマウスに対するLD₅₀も求められているので, 比較のためにあわせて示した。三酸化ヒ素のLD₅₀は0.0345 g/kgときわめて強いが, この値と比べると海産生物に含まれるメチルヒ素化合物の急性毒性はかなり弱いことが理解できよう。マウスの場合にはラットの場合と違ってジメチルアルシン酸の方がメチルアルソン酸よりもやや毒性が高いという結果が得られたが, さらにメチル化の進行したトリメチルヒ素化合物(アルセノベタイン, アルセノコリン, トリメチルアルシンオキシド)の毒性は予想通り低く, ほとんど無毒と考えてよからう。関連して, アルセノベタイン及びアルセノコリンはラット胎児に対して急性ないしは亜急性毒性のないことも明らかにされている⁸⁶⁾。一方, 高度にメチル化された化合物であるテトラメチルアルソニウムでは逆にジメチルアルシン酸以上の毒性を示し, 海産生物中の有機ヒ素化合物の中ではテトラメチルアルソニウムが毒物学的に最も注意すべき物質といえる。前述したように, テトラメチルアルソニウムの窒素同族体であるテトラミンはヒメヱボラなどの肉食性巻貝による食中毒の原因物質として有名である⁶⁵⁾。著者ら⁸⁵⁾はテトラメチルアルソニウムとテトラミンはマウスに類似の症状を引き起こして死亡させるが, LD₅₀から判断してテトラメチルアルソニウムの毒性はテトラミンの1/20以下であることを示した。テトラミンのヒトでの中毒量は350~450 mgと見積られているが, テトラメチルアルソニウムがテトラミンと同様の急性食中毒を起こすには当然もっと必要であると予想される。海産生物中のテトラメチルアルソニウム含量(多くてもせいぜい10~20 mg/kg程度であろう)から判断して, 海産生物摂取による急性の

テトラメチルアルソニウム中毒の心配はないものと思われる。

4. 代謝

ヒ素化合物の哺乳類における代謝は, これまでに無機ヒ素化合物, メチルアルソン酸及びジメチルアルシン酸を用いて数多くの実験が行われている。過去の知見を総合してみると, (1)無機ヒ素化合物はすべての哺乳類によりモノメチル態, ジメチル態と段階的にメチル化される, (2)メチルアルソン酸はジメチル態に, ジメチルアルシン酸はトリメチル態にとさらにメチル化される場合もあるが, 無機ヒ素に代謝されることはない, (3)いずれのヒ素化合物も投与後比較的早く体外に排泄されるが, メチルヒ素化合物の方が無機ヒ素よりも排泄速度は早い, (4)主な排泄経路は尿である, といえる⁸⁷⁾。すなわちメチルヒ素化合物は臓器, 組織との親和性が弱く, 短時間で体外排泄される化合物であると考えられる。このことは海産生物に含まれるヒ素化合物でも正しいことが実験動物を用いて証明された。まずアルセノベタインであるが, Vahterら⁸⁸⁾はマウスに経口投与したアルセノベタインは消化管で吸収され, 体内代謝を受けることなくそのままの形で72時間以内に大部分(98.1%)が尿中に排泄されることを明らかにした。彼らはアルセノベタインをマウス, ラット及びウサギに静脈投与した場合も, 経口投与の場合とほぼ同様であることを認めた。その後Kaiseら⁸³⁾はマウスで, Yamauchiら⁸⁹⁾はハムスターを用いて実験を行い, Vahterらの結果を再確認した。アルセノベタイン同様に短時間のうちに投与ヒ素の大部分が尿中に排泄されるという傾向は, アルセノコリンのマウスなどでの代謝実験⁹⁰⁾, トリメチルアルシンオキシドのハムスターでの代謝実験⁹¹⁾, テトラメチルアルソニウムのマウスでの代謝実験⁸⁵⁾においても共通して観察された。アルセノコリンの場合には大部分がアルセノベタインに酸化されて尿中に, トリメチルアルシンオキシドの場合にはごく一部ではあるがトリメチルアルシンに還元されて呼気中に排泄されるというように, 生体内変換を受けるという事実もあわせて判明した。テトラメチルアルソニウムは多少の急性毒性を示すが, 生体内代謝を受けることもないし体内に蓄積されることもなかった。窒素同族体であるテトラミンも体内からの排泄は速やかで, たとえ食中毒にかかっても比較的短時間で回復することが知られている⁶⁵⁾。一方, 海藻の主要なヒ素化合物であるアルセノシュガーに関しては, 多量に調製することが困難であるためか純品での代謝実験は行われていない。著者ら⁹²⁾は紅藻スサビノリから部分精製したアルセノシュガーを用いてマウスにおける代謝を検討した。その結果, 静脈投与の場合には尿中に, 経口投与の場合には他のヒ素化合物とは異なり大部分が糞中に, 一部が尿中に排泄されることが観察された。投与方法により排泄経路には相違があったが, いずれの投与方法でもヒ素は

*2 私信: 貝瀬利一

速やかに排泄され、体内蓄積は認められなかった。クロマト挙動から、糞中に排泄されたヒ素化合物はアルセノシュガー、尿中に排泄されたヒ素化合物はメチルアルソン酸、ジメチルアルシン酸及びアルセノベタインと推定された。代謝実験に用いたアルセノシュガーはおそらくジメチル態のアルセノシュガーであることから、尿中に検出されたメチルアルソン酸は脱メチルによって生成したことになり、ヒ素化合物の生体内代謝についての一般論とは矛盾している。尿中に排泄されたヒ素化合物の化学形に関しては今後の再検討が必要かも知れない。

以上は実験動物での代謝実験の結果であるがヒトではどうか。Cannon ら³⁷⁾は、アルセノベタインを含むことが明らかにされている western rock lobster を摂取したヒトの尿中に、摂取後早い時間にアルセノベタインを検出した。またアルセノベタインが主成分と思われるヒラメやエビを摂取したヒトでは、摂取ヒ素の大部分がトリメチル態（アルセノベタインと推定される）として短時間のうちに尿中に排泄されることも示された^{93)~95)}。これらの結果から、アルセノベタインはヒトにおいても生体内変換を受けることなく速やかに尿中に排泄され、体内に蓄積されることはないものと考えられる。一方、福井ら⁹⁶⁾は、褐藻のコンブ、ヒジキを食べたヒトでは、ヒ素は主としてジメチル態として比較的速やかに尿中に排泄されることを報告した。コンブ中のヒ素の方がヒジキのヒ素よりも排泄速度は早かったが、これはコンブのヒ素化合物の大部分がアルセノシュガーである⁶⁷⁾のに対して、ヒジキはメチルヒ素化合物に比べて排泄速度が遅いとされる無機ヒ素（ヒ酸）を著量に含む⁶²⁾ためと考えられる。福井らの報告は、マウスに経口投与したアルセノシュガーは主として糞中に排泄されたとした著者ら⁹²⁾の結果は異なっており、マウスとヒトでの代謝の違いが示唆される。しかしながらいずれにしても、海藻中のアルセノシュガーはヒトにおいても体内に蓄積されることはないと判断される。

おわりに

海産生物はヒ素を高濃度に含むが、海産生物を食品として摂取してもこれまでにヒ素中毒は発生していない。この永年にわたる経験に対して、海産生物に含まれるヒ素の化学形・毒性・代謝に関して蓄積されてきたデータは科学的根拠を与えるものとする。すなわち、海産生物中のヒ素化合物は毒性も弱く、たとえ摂取されても比較的短時間のうちに体外に排泄され蓄積されることはないのである。本稿を終えるにあたり、次のような今後に残された課題を列挙しておくたい。

(1) 海産生物中には未知ヒ素化合物の存在も指摘されており、化学形解明が急がれる。

(2) アルセノシュガー及びアルセノリピッドの急性毒性は不明である。またヒ素化合物に対しては齧歯類よりもヒトの方が感受性が高いとされているので、ヒトへ

の影響評価のためにはすでに急性毒性が明らかにされたヒ素化合物についても、マウスのみならずもっと多くの実験動物に対する毒性を調べておくべきである。

(3) 純品のアルセノシュガー及びアルセノリピッドを用いての代謝実験が必要である。

(4) ヒジキは重要な食用海藻であるが、ヒ素含量もかなり高い上に毒性の強い無機ヒ素（ヒ酸）を著量に含んでいる。食品としてのヒジキの安全性に関してはなお慎重な検討が望まれる。

(5) 海産生物を食品として利用する際には加熱、加圧、発酵などの加工処理をする場合が多く、こうした加工過程で化学形の変換が起こる可能性がある。加工食品のヒ素化合物に関する検討は緊急課題といえる。

著者は海産食品を好物としている一人であるが、こうした課題が早急に解決され、海産生物に含まれるヒ素の安全性がさらに確立されることを願って筆をおきたい。

文 献

- 1) Chapman, A. C.: Analyst **51**, 548~563 (1926).
- 2) Lunde, G.: Int. Rev. Ges. Hydrogr. **52**, 265~279 (1967).
- 3) Lunde, G.: J. Sci. Food Agric. **19**, 432~434 (1968).
- 4) Lunde, G.: *ibid.* **21**, 242~247 (1970).
- 5) Lunde, G.: *ibid.* **21**, 416~418 (1970).
- 6) Schroeder, H. A., Balassa, J. J.: J. Chron. Dis. **19**, 85~106 (1966).
- 7) 下川洪平, 堀部信好, 寺町雅子, 森 仁: 食衛誌, **12**, 333~337 (1971).
- 8) Leatherland, T. M., Burton, J. D.: J. Mar. Biol. Ass. U. K. **54**, 457~468 (1974).
- 9) Bohn, A.: Mar. Pollut. Bull. **6**, 87~89 (1975).
- 10) 田川昭治, 小島良夫: 水産大研報. **25**, 67~74 (1976).
- 11) 神 和夫: 北海道衛研所報. **33**, 21~27 (1983).
- 12) Maher, W. A., Batley, G. E.: Appl. Organomet. Chem. **4**, 419~437 (1990).
- 13) Shiomi, K., Orii, M., Yamanaka, H., Kikuchi, T.: Nippon Suisan Gakkaishi **53**, 103~108 (1987).
- 14) 貝瀬利一: New Food Industry **31**, 41~48 (1989).
- 15) Maher, W. A., Butler, E.: Appl. Organomet. Chem. **2**, 191~214 (1988).
- 16) Irgolic, K. J.: *ibid.* **2**, 303~307 (1988).
- 17) Morita, M., Shibata, Y.: *ibid.* **4**, 181~190 (1990).
- 18) Lunde, G.: Nature **224**, 186~187 (1969).
- 19) Lunde, G.: J. Sci. Food Agric. **24**, 1,021~1,027 (1973).
- 20) Flanjak, J.: *ibid.* **33**, 579~583 (1982).
- 21) Reinke, J., Utthe, J. F., Freeman, H. C., Johnson, J. R.: Environ. Lett. **8**, 371~380 (1975).
- 22) Maher, W. A.: Mar. Pollut. Bull. **14**, 308~310 (1983).
- 23) Maher, W. A.: Comp. Biochem. Physiol. **82C**, 433~434 (1985).
- 24) Shinagawa, A., Shiomi, K., Yamanaka, H., Kikuchi, T.: Nippon Suisan Gakkaishi **47**, 75~78 (1983).
- 25) Edmonds, J. S., Francesconi, K. A.: Nature **265**, 436

- (1977).
- 26) 山内 博, 山村行夫: 日本公衛誌. **27**, 647~653 (1980).
- 27) Kaise, T., Yamauchi, H., Hirayama, T., Fukui, S.: Appl. Organomet. Chem. **2**, 339~347 (1988).
- 28) Kaise, T., Hanaoka, K., Tagawa, S., Hirayama, T., Fukui, S.: *ibid.* **2**, 539~546 (1988).
- 29) 小林隆輔, 塩見一雄, 山中英明, 菊池武昭: 日水誌. **46**, 1,265~1,268 (1980).
- 30) Edmonds, J. S., Francesconi, K. A., Cannon, J. R., Raston, C. L., Skelton, B. W., White, A. H.: Tetrahedron Lett. **1977**, 1,543~1,546 (1977).
- 31) Edmonds, J. S., Francesconi, K. A.: Nature **289**, 602~604 (1981).
- 32) Edmonds, J. S., Francesconi, K. A.: J. Chem. Soc. Perkin Trans. **1** **1983**, 2,375~2,382 (1983).
- 33) Shiomi, K., Shinagawa, A., Yamanaka, H., Kikuchi, T.: Nippon Suisan Gakkaishi **49**, 79~83 (1983).
- 34) Shiomi, K., Shinagawa, A., Igarashi, T., Yamanaka, H., Kikuchi, T.: Experientia **40**, 1,247~1,248 (1984).
- 35) Shibata, Y., Morita, M.: Anal. Sci. **5**, 107~109 (1989).
- 36) Cullen, W. R., Dodd, M.: Appl. Organomet. Chem. **3**, 79~88 (1989).
- 37) Cannon, J. R., Edmonds, J. S., Francesconi, K. A., Raston, C. L., Sanders, J. B., Skelton, B. W., White, A. H.: Aust. J. Chem. **34**, 787~798 (1981).
- 38) Edmonds, J. S., Francesconi, K. A.: Mar. Pollut. Bull. **12**, 92~96 (1981).
- 39) Edmonds, J. S., Francesconi, K. A.: Sci. Total Environ. **64**, 317~323 (1987).
- 40) Luten, J. B., Biekwel-Booy, G., Greef, J.v.d., Noever de Brauw, M.C.t.: Chemosphere **12**, 131~141 (1983).
- 41) Lawrence, J. F., Michalik, P., Tam, G., Conacher, H.B.S.: J. Agric. Food Chem. **34**, 315~319 (1986).
- 42) Hanaoka, K., Tagawa, S.: Nippon Suisan Gakkaishi **51**, 1,203 (1985).
- 43) Hanaoka, K., Tagawa, S.: *ibid.* **51**, 681~685 (1985).
- 44) Hanaoka, K., Matsuda, H., Kaise, T., Tagawa, S.: J. Shimonoseki Univ. Fisheries **35**, 37~40 (1986).
- 45) Hanaoka, K., Fujita, T., Matsuura, M., Tagawa, S., Kaise, T.: Comp. Biochem. Physiol. **86B**, 681~682 (1987).
- 46) Hanaoka, K., Kobayashi, H., Tagawa, S., Kaise, T.: *ibid.* **88C**, 189~191 (1987).
- 47) Hanaoka, K., Yamamoto, H., Kawashima, K., Tagawa, S., Kaise, T.: Appl. Organomet. Chem. **2**, 371~376 (1988).
- 48) Kurosawa, S., Yasuda, K., Taguchi, M., Yamazaki, S., Toda, S., Morita, M., Uehiro, T., Fuwa, K.: Agric. Biol. Chem. **44**, 1,993~1,994 (1980).
- 49) Shiomi, K., Shinagawa, A., Azuma, M., Yamanaka, H., Kikuchi, T.: Comp. Biochem. Physiol. **74C**, 393~396 (1983).
- 50) Francesconi, K. A., Edmonds, J. S.: *ibid.* **87C**, 345~347 (1987).
- 51) Edmonds, J. S., Francesconi, K. A.: Chemosphere **10**, 1,041~1,044 (1981).
- 52) Norin, H., Christakopoulos, A.: *ibid.* **11**, 287~298 (1982).
- 53) Norin, H., Ryhage, R., Christakopoulos, A., Sandström, M.: *ibid.* **12**, 299~315 (1983).
- 54) Maher, W. A.: Comp. Biochem. Physiol. **80C**, 199~201 (1985).
- 55) Francesconi, K. A., Micks, P., Stockton, R. A., Irgolic, K. J.: Chemosphere **14**, 1,443~1,453 (1985).
- 56) Matsuto, S., Stockton, K. A., Irgolic, K. J.: Sci. Total Environ. **48**, 133~140 (1986).
- 57) Shiomi, K., Shinagawa, A., Hirota, K., Yamanaka, H., Kikuchi, T.: Agric. Biol. Chem. **48**, 2,863~2,864 (1984).
- 58) Shiomi, K., Kakehashi, Y., Yamanaka, H., Kikuchi, T.: Appl. Organomet. Chem. **1**, 177~183 (1987).
- 59) Shiomi, K., Sakamoto, Y., Yamanaka, H., Kikuchi, T.: Nippon Suisan Gakkaishi **54**, 539 (1988).
- 60) Shiomi, K., Aoyama, M., Yamanaka, H., Kikuchi, T.: Comp. Biochem. Physiol. **90C**, 361~365 (1988).
- 61) Morita, M., Uehiro, T., Fuwa, K.: Anal. Chem. **53**, 1,806~1,808 (1981).
- 62) Edmonds, J. S., Morita, M., Shibata, Y.: J. Chem. Soc. Perkin Trans. **1** **1987**, 577~580 (1987).
- 63) Norin, H., Christakopoulos, A., Sandström, M.: Chemosphere **14**, 313~323 (1985).
- 64) Francesconi, K. A., Edmonds, J. S., Hatcher, B. G.: Comp. Biochem. Physiol. **90C**, 313~316 (1988).
- 65) 橋本芳郎: "魚貝類の毒" p. 24~26 (1977) 東京大学出版会.
- 66) Jin, K., Hayashi, T., Shibata, Y., Morita, M.: Appl. Organomet. Chem. **2**, 365~369 (1988).
- 67) Shibata, Y., Morita, M., Edmonds, J. S.: Agric. Biol. Chem. **51**, 391~398 (1987).
- 68) Shibata, Y., Morita, M.: *ibid.* **52**, 1,087~1,089 (1988).
- 69) Jin, K., Shibata, Y., Morita, M.: *ibid.* **52**, 1,965~1,971 (1988).
- 70) Shibata, Y., Jin, K., Morita, M.: Appl. Organomet. Chem. **4**, 255~260 (1990).
- 71) Edmonds, J. S., Francesconi, K. A., Healy, P. C., White, A. H.: J. Chem. Soc. Perkin Trans. **1** **1982**, 2,989~2,993 (1982).
- 72) Edmonds, J. S., Francesconi, K. A., Hansen, J. A.: Experientia **38**, 643~644 (1982).
- 73) Edmonds, J. S., Francesconi, K. A.: Appl. Organomet. Chem. **2**, 297~302 (1988).
- 74) Lunde, G.: J. Amer. Oil Chem. Soc. **45**, 331~332 (1968).
- 75) Lunde, G.: Acta Chem. Scand. **27**, 1,586~1,594 (1973).
- 76) Irgolic, K. J., Woolson, E. A., Stockton, R. A., Newman, R. D., Bottino, N. R., Zingaro, R. A., Kearney, P. C., Pyles, R. A., Maeda, S., McShane, W. J., Cox, E. R.: Environ. Health Perspect. **19**, 61~66 (1977).

- 77) Morita, M., Shibata, Y.: *Chemosphere* **17**, 1,147~1,152 (1988).
- 78) Knowles, F. C., Benson, A. A.: *Trends Biochem. Sci.* **8**, 178 (1983).
- 79) Edmonds, J. S., Francesconi, K. A.: *Experientia* **43**, 553~557 (1987).
- 80) 田川昭治: 日水誌. **46**, 1,257~1,259 (1980).
- 81) Yasui, A., Tsutsumi, C., Toda, S.: *Agric. Biol. Chem.* **42**, 2,139~2,145 (1978).
- 82) NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. p. 127, 129, 689 (1976), National Institute for Occupational Safety and Health, Rockville.
- 83) Kaise, T., Watanabe, S., Itoh, K.: *Chemosphere* **14**, 1,327~1,332 (1988).
- 84) Kaise, T., Yamauchi, H., Horiguchi, T., Tani, T., Watanabe, S., Hirayama, T., Fukui, S.: *Appl. Organomet. Chem.* **3**, 273~277 (1989).
- 85) Shiomi, K., Horiguchi, Y., Kaise, T.: *ibid.* **2**, 385~389 (1988).
- 86) Irvin, T. R., Irgolic, K. J.: *ibid.* **2**, 509~514 (1988).
- 87) 石西 伸, 岡部史郎, 菊池武昭監修: “ヒ素 - 化学・代謝・毒性” p. 27~44 (1985) 恒星社厚生閣.
- 88) Vahter, M., Marafante, E., Dencker, L.: *Sci. Total Environ.* **30**, 197~211 (1983).
- 89) Yamauchi, H., Kaise, T., Yamamura, Y.: *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **36**, 350~355 (1986).
- 90) Marafante, E., Vahter, M., Dencker, L.: *Sci. Total Environ.* **34**, 223~240 (1984).
- 91) Yamauchi, H., Takahashi, K., Yamamura, T., Kaise, T.: *Toxicol. Environ. Chem.* **22**, 69~76 (1989).
- 92) Shiomi, K., Chino, M., Kikuchi, T.: *Appl. Organomet. Chem.* **4**, 281~286 (1990).
- 93) Luten, J. B., Riekwel-Booy, G., Rauchbaar, A.: *Environ. Health Perspect.* **45**, 165~170 (1982).
- 94) Tam, G. K. H., Charbonneau, S. M., Bryce, F., Sandi, E.: *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **28**, 669~673 (1982).
- 95) Yamauchi, H., Yamamura, Y.: *ibid.* **32**, 682~687 (1984).
- 96) 福井昭三, 平山晃久, 野原基司, 阪上嘉彦: 食衛誌. **22**, 513~519 (1981).