

## 海産食品中の有機ヒ素化合物の毒性評価

貝瀬利一<sup>1)</sup>・越智崇文<sup>2)</sup>・大屋-太田幸子<sup>3)</sup>・花岡研一<sup>4)</sup>

(<sup>1)</sup>東京薬科大学生命科学部\*, (<sup>2)</sup>帝京大学薬学部\*\*, (<sup>3)</sup>神奈川県立衛生短期大学\*\*\*,

<sup>4)</sup>水産大学校\*\*\*\*)

### Cytotoxicity of Organic Arsenic Compounds in Marine Products

Toshikazu KAISE<sup>1)</sup>, Takafumi OCHI<sup>2)</sup>, Yukiko OYA-OHTA<sup>3)</sup> and Ken'ichi HANAOKA<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> School of Life Science, Tokyo University of Pharmacy and Life Science, <sup>2)</sup> Department of Pharmacy, Teikyo University, <sup>3)</sup> Kanagawa Prefectural College of Nursing and Medical Technology and

<sup>4)</sup> Shimonoseki University of Fisheries

Marine products contain arsenic in high concentration compared with other foods. People have eaten many marine products in Japan and have been exposed to many arsenic compounds. Many of these arsenic compounds are organic and water soluble. To evaluate the risk associated with this intake of arsenic, the toxicological properties of the most common arsenic compounds in marine products must be known. Arsenobetaine, arsenocholine, trimethylarsine oxide and tetramethylarsonium iodide were examined for cytotoxicity, chromosomal aberration and sister chromatid exchange (SCE). Arsenobetaine, the major water-soluble organic arsenic compounds contained in many marine animals, exhibited very low toxicity toward mammalian cells. The toxicity of the other arsenic compounds in these tests was lower than the toxicity of arsenite or arsenate.

ヒ素は毒性の高い元素として知られており、さまざまな形態で環境中に存在している。ヒ素の人体への侵入源は主として食品、大気、水などであり、その多くは食品からである。食品の中でも特に海産食品はヒ素の含有量が高く<sup>1),2),3)</sup>、甲殻類<sup>4)</sup>、海藻<sup>4),5)</sup>などはその含有量が非常に高いことが知られている。そのため海産物を多く摂取するわが国ではヒ素の人体への侵入も多いと考えられる。人体に侵入したヒ素の毒性はその化学形によって著しく異なるので、単に食品中のヒ素量を把握するだけでは、食品

---

\*所在地：東京都八王子市堀ノ内1432-1 (〒192-03)

\*\*所在地：神奈川県津久井郡相模湖町寸沢嵐1091-1 (〒199-01)

\*\*\*所在地：神奈川県横浜市旭区中尾町50-1 (〒241)

\*\*\*\*所在地：山口県下関市吉見永田本町1944 (〒759-65)

の安全性を議論するに十分ではなく、食品中でのヒ素の化学形を明らかにした上で食品衛生上の安全性について評価すべきである。海産生物中に存在するヒ素化合物はこの10数年間の研究で、その多くは水溶性有機ヒ素化合物であることが明らかとなった<sup>6),7),8)</sup>。すなわち海産動物中の主要水溶性ヒ素化合物はアルセノベタインであり<sup>9)</sup>、海草中のそれはアルセノ糖<sup>10)</sup>であることが明らかとなり、さらにその他の微量ヒ素化合物としてアルセノコリン<sup>11)</sup>、トリメチルアルシノキシド<sup>12)</sup>、テトラメチルアルソニウム塩<sup>13)</sup>なども海産動物から見いだされている。我々はこれまで食品衛生学的観点から、マウスを用いたアルセノベタインの経口投与による急性毒性試験を行ない、LD<sub>50</sub>値は10g/kg以上と極めて毒性の低いことを見いだした<sup>14)</sup>。またアルセノコリン、トリメチルアルシノキシドなども急性毒性の低い化合物であることを明らかにした<sup>15),16)</sup>。しかし、これらの化合物についてさらに細胞レベルでの詳細な検討が必要と考え、培養細胞を用いて細胞毒性を検討した。

## 実験方法

アルセノベタイン<sup>14)</sup>、アルセノコリン<sup>16)</sup>、テトラメチルアルソニウム<sup>17)</sup>、トリメチルアルシノキシド<sup>15)</sup>は既報に従って合成した。対照に用いた亜ヒ酸ナトリウム、ヒ酸二ナトリウム、メチルアルソン酸、ジメチルアルシノ酸は試薬を用いた。細胞増殖試験はマウス全胎児由来 BALB 3T3 細胞を用いて細胞増殖阻止濃度 (ID<sub>50</sub>) を求めた。さらにヒト臍帯線維芽細胞を用いて染色体異常誘発試験ならびに姉妹染色分体交換 (SCE) 誘発試験を行なった。

## 結果と考察

### 1) 細胞増殖阻止試験

三価および五価の無機ヒ素は図1に示すように0.001~0.1mg/mlの濃度で細胞致死性の毒性を示し、ID<sub>50</sub>はそれぞれ0.7ng/mlならびに6ng/mlで、細胞毒性の高い化合物であった。一方メチルアルソン酸ならびにジメチルアルシノ酸は0.2~2mg/mlの濃度で毒性を示し、ID<sub>50</sub>はそれぞれ1.2mg/mlならびに0.32mg/mlで無機ヒ素化合物と比べると細胞に対する毒性は低かった。また海産食品中に見いだされるアルセノベタイン、アルセノコリンおよびトリメチルアルシノキシドは10mg/kgの高濃度暴露域で

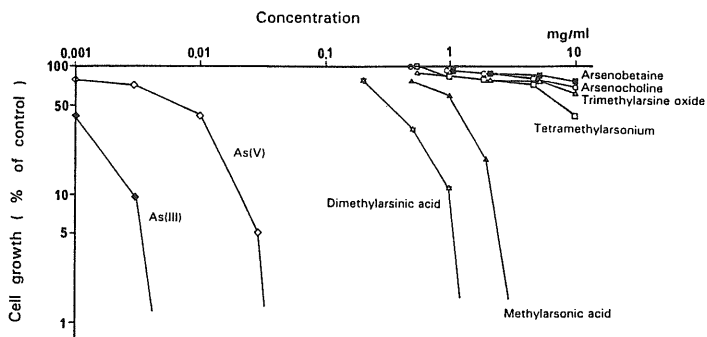


Fig. 1 Dose response of arsenic compounds in cytotoxicity test

も ID<sub>50</sub>を示さないことから、培養細胞に対する毒性は低いものと考えられた。これらのヒ素化合物の細胞毒性の強さは次のとおりであった。亜ヒ酸ナトリウム>ヒ酸二ナトリウム>ジメチルアルシン酸>メチルアルソン酸>ヨウ化テトラメチルアルソニウム>アルセノコリン、アルセノベタイン。これらの結果はマウスを用いた経口投与による急性毒性試験結果とほぼ同様の傾向であった<sup>17)</sup>。

### 2) 染色体異常誘発試験

三価および五価の無機ヒ素は図2に示すように0.0001~0.02mg/mlの濃度で100細胞中40~50箇所の染色体異常が観察された。またメチルヒ素化合物(メチルアルソン酸、ジメチルアルシン酸、トリメチルアルソン酸、ジメチルアルシン酸オキシド)も0.1~2mg/mlの濃度で染色体異常が観察されたがジメチルアルシン酸は特異的に染色体異常を引き起こし0.1~0.7mg/mlの濃度で42から691箇所の染色体異常が観察された。それに対しアルセノベタイン、アルセノコリンは1mg~10mg/mlの濃度で4~20箇所の染色体異常を起こすため、染色体異常誘発能は低いと考えられた。

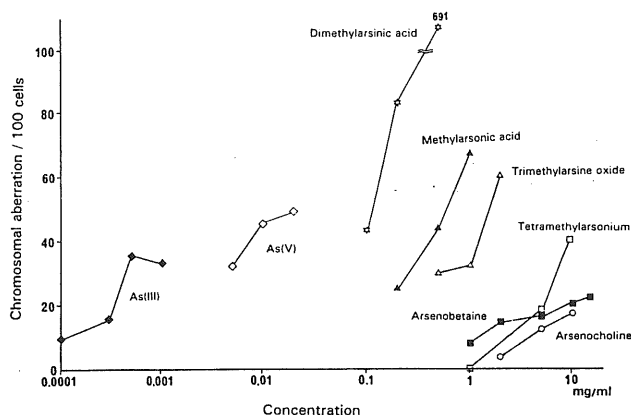


Fig. 2 Chromosomal aberration of arsenic compounds

### 3) 姉妹染色分体交換誘発試験

今回検討したヒ素化合物すべてに染色分体交換は観察されず、姉妹染色分体交換誘発能は無いと考えられた。以上の結果より、海産動物食品中に含まれる主要水溶性有機ヒ素化合物アルセノベタインは急性毒性の著しく低い化合物であり、細胞に対しても極めて毒性の低い化合物である結果が得られた。

## 文 献

- 1) Lunde, G. (1972) Acta Chem. Scand. 26 : 2642
- 2) 田中之雄, 池辺克彦, 田中涼一, 国田信治 (1973) 食衛誌14 : 196
- 3) 田中之雄, 池辺克彦, 田中涼一, 国田信治 (1974) 食衛誌14 : 390
- 4) Kaise, T., Hanaoka, K., Tagawa, S., Hirayama, T. and Fukui, S. (1988) Appl. Organomet. Chem. 2 : 539
- 5) 下川洪平, 堀部信好, 寺町雅子, 森仁 (1971) 食衛誌12 : 330

- 6) Lunde, G. (1977) Environ. Health Perspect. 19 : 47
- 7) Penrose, W.R., Conacher, H.B.S., Black, R., Meranger, J.C., Miles, W., Cunningham, H.M. and Squires, W.R. (1977) Environ. Health Perspect. 19 : 53
- 8) 貝瀬利一, 渡辺重信, 池田陽男 (1980) 食衛誌21 : 58
- 9) Edmonds, J.S., Francesconi, K.A., Cannon, J.R., Raston, C.L., Skelton, B.W. and White, A.H. (1977) Tetrahedron Letters 18 : 1543
- 10) Edmonds, J.S. and Francesconi, K.A. (1981) Nature 289 : 602
- 11) Norin, H., Ryhage, R., Christakopoulos, A and Sandstrom, M. (1983) Chemosphere 12 : 299
- 12) Norin, H., Christakopoulos, A. and Sandstrom, M. (1985) Chemosphere 14 : 313
- 13) Shiomi, K., Kakehashi, Y., Yamanaka, H. and Kikuchi, T. (1987) Appl. Organomet. Chem. 1 : 177
- 14) Kaise, T., Watanabe, S. and Itoh, K. (1985) Chemosphere 14 : 1327
- 15) Kaise, T., Yamauchi, H., Horiguchi, Y., Tani, T., Watanabe, S., Hirayama, T. and Fukui, S. (1989) Appl. Organomet. Chem. 3 : 273
- 16) Kaise, T., Horiguchi, Y., Fukui, S., Shiomi, K., Chino, M. and Kikuchi, T. (1992) Appl. Organomet. Chem. 6 : 369
- 17) Kaise, T. and Fukui, S. (1992) Appl. Organomet. Chem. 6 : 155