

分析化学的手法に立脚したヒ素化合物の代謝と毒性機構について

SATテクノロジー・ショーケース2019

■ はじめに

ヒ素は地殻中に広く分布しており、土壌や水中には天然由来のヒ素が含まれている。そのため、食品や飲料水にも天然由来のヒ素が含まれており、それらを通じてヒ素は体内にヒ素を摂取している。海産物中には多くのヒ素化合物が含まれているため、日本人が食品を通じて摂取するヒ素の主要な曝露源となっている。海藻類では、主にヒ素糖として存在している。一方、魚介類中のヒ素の主要な化学形態は毒性の低いアルセノベタイン (AB) であると認識されていたが、最近、多種類のヒ素脂質が同定され、マグロの刺身に含まれるヒ素の約50%はヒ素脂質であるとの報告もある。また、ここ数年の間にヒ素糖とリン脂質が結合した新しいヒ素含有リン脂質も同定されている。しかしながら、無機ヒ素化合物と比較し、これら有機ヒ素化合物の毒性や体内動態等に関する知見は非常に限られている。ヒ素化合物はその化学形態によって細胞への取り込み、毒性、排泄などが大きく異なる為、分解および代謝物を含めたヒ素の化学形態別分析に基づいた毒性評価を行うことが必要不可欠である。演者は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) とプラズマ質量分析計 (ICPMS) やマスマススペクトロメーター (MS) を結合させたハイフナーテッドテクニックを利用した化学形態分析により、生体におけるヒ素等の類金属の代謝および毒性の発現機構に関する研究を進めている。本発表では、齧歯類における人工由来、および海産物由来の有機ヒ素化合物の体内動態に関する研究結果を報告する。



図：化学形態別分析に使用するHPLC-ICP-MS装置

■ 活動内容

1. ジフェニルアルシンの体内動態¹⁾

ジフェニルアルシン酸 (DPAA) は通常自然界には存在しない為、毒性学的知見は少ない。本研究ではラットに経口投与した際の体内分布と胆汁排泄に関して検討を行っ

た。DPAAを単回経口投与してDPAAの胆汁排泄を調べた。また、胆汁採取後に血液および肝臓を採取した。DPAA投与3時間後のヒ素の分布は、赤血球が投与量の約1.7%、肝臓で約0.9%となった。胆汁中へのヒ素の排泄は3時間まで経時的に増加し、投与量の約0.3%のヒ素が3時間までに胆汁排泄された。HPLC-ICP-MSおよびHPLC-ESI-MSの結果から、DPAA及びDPAAのグルタチオン (DPAA-GSH) 抱合体の保持時間と一致するピークが検出され、DPAA-GSH抱合体の胆汁排泄は経時的に増加していることが分かった。HPLC-ICP-MSによる定量の結果から、胆汁中に排泄されるヒ素化合物のうち、約85-95%がDPAA-GSH抱合体であることが分かった。以上のことから、生体内に摂取されたDPAAの一部はGSH抱合体となって胆汁中へ排泄され、再吸収される際に3価のジフェニルヒ素化合物へと加水分解される可能性が考えられた。3価ジフェニルヒ素化合物はタンパク質との相互作用が強いと考えられることから、毒性発現の原因になる可能性が示唆される。

2. 海産物由来有機ヒ素化合物の体内動態²⁾

海産物中で検出される有機ヒ素化合物であるジメチルアルシ酸 (DMA^V)、AB、アルセノコリン (AC)、トリメチルアルシ酸 (TMAO^V) を強制経口投与した際のラットにおけるヒ素体内動態を明らかにすることを目的とした。経口投与されたTMAO^Vはほとんど生体成分と相互作用せず、24時間以内に尿中排泄された。AB投与群では、TMAO^V投与群と比較すると生体内へのヒ素の蓄積がみられた。投与されたACは生体内でABまたは未同定のヒ素化合物へと変化し、主に尿中へはABとして、糞中へは未同定ヒ素化合物として排泄された。一方、投与されたDMA^Vの約72%は赤血球中に蓄積された。DMA^Vは生体内でジメチルアルシ酸 (DMA^{III}) へと還元され赤血球中のシステイン残基に結合していると示唆される。また、DMA^V投与群においては、尿および糞中で毒性の高い含硫ヒ素化合物であるジメチルモノチオアルシ酸 (DMMTA^V) が検出された。DMA^{III}やDMMTA^V等のDMA^V代謝産物は、海産物由来のヒ素の健康リスクを評価する上で焦点を当てるべきヒ素化合物であると示唆される。

■ 参考文献

- 1) Kobayashi Y., Hirano S. (2013) Metallomics 5, 469-478.
- 2) Kobayashi Y., Hirano S. (2016) Metals, 6, 231-246.

- キーワード: (1)ヒ素
(2)化学形態別分析
(3)体内動態
- 共同研究者: 平野靖史郎 (同所属)

代表発表者 小林 弥生 (こばやし やよい)
所 属 国立研究開発法人 国立環境研究所
環境リスク・健康研究センター
問合せ先 〒305-8506 茨城県つくば市小野川 16-2
TEL: 029-850-2893
Email: kobayashi.yayoi@nies.go.jp