

内閣府食品安全委員会事務局

平成 20 年度食品安全確保総合調査

平成 20 年度

食品中に含まれるヒ素の食品影響評価に関する調査

報告書

平成 21 年 3 月

財団法人 国際医学情報センター

目 次

調査の概要.....	1
1. 調査目的	3
2. 調査方法	3
2.1 有識者から構成される検討会の設置	3
2.2 調査項目	3
2.3 文献収集と整理.....	3
3. 調査結果及び考察	4
調査報告	7
1. 一般情報	9
1.1 存在形態	9
1.2 物理化学的情報.....	12
1.3 主たる用途.....	21
1.4 環境中の挙動	23
1.5 生物循環	26
1.6 測定方法と検出限界値.....	31
2. 国内の曝露状況.....	35
2.1 飲料水	35
2.2 海産動植物	35
2.3 農畜産物	38
2.4 食品、飲料水等からの検出状況.....	39
3. 代謝（生体内運動）	59
3.1 無機ヒ素代謝及び体内動態.....	59
3.2 海産物由来のヒ素代謝	61
3.3 種差・個体差について	62
4. 疫学調査及び中毒事例	64
4.1 急性毒性	64
4.2 慢性毒性	67
4.3 生殖・発生毒性、次世代影響	69
4.4 遺伝毒性	74
4.5 発がん性	76

5. 毒性試験	78
5.1 急性毒性試験	78
5.2 反復投与毒性試験	78
5.3 生殖・発生毒性試験	79
5.4 遺伝毒性試験	81
5.5 発がん性試験	91
6. 国際機関等の評価とその根拠	96
6.1 水	96
6.2 食品	97
6.3 大気	100
6.4 労働環境	101
7. まとめ	103
文 献	108
付 錄	137
付録 1 国際評価機関等の評価書（規制及びガイドライン）	138
付録 2 データベース検索結果	142

調査の概要

1. 調査目的

本調査は、今後に行われるヒ素の食品健康影響評価(以下「リスク評価」とする)に必要な情報の収集と整理、そして内容の分析を行うことを目的とする。

食品に含まれるヒ素の健康への影響を明らかにすべく、平成 16 年度に実施された調査「食品に含まれる汚染物質等の健康影響評価に関する情報収集調査」及び 18 年度に実施された「ひじきに含まれるヒ素の評価基礎資料調査」を踏まえ、その他に参考となる国際機関・諸外国のリスク評価書や評価書中に引用されている文献、商用データベースで検索される最新の文献について資料の収集及び整理を行い、内容の分析を行う。

2. 調査方法

2.1 有識者から構成される検討会の設置

本調査の実施にあたり、下記の有識者より構成される検討会を設置した。

圓藤 吟史 (座長)	大阪市立大学大学院医学研究科教授
花岡 研一	水産大学校水産学研究科教授
安井 明美	独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所食品分析研究領域長
山内 博	北里大学大学院医療系研究科教授
山中 健三	日本大学薬学部環境衛生学教授
鰐渕 英機	大阪市立大学大学院医学研究科教授

(五十音順 敬称略)

検討会では、調査方針、調査項目についての検討を行うとともに、収集した情報に関する内容の分析及び検討に加え、報告書作成にあたり助言及び一部の執筆を担当した。

2.2 調査項目

検討会での意見を踏まえ、1. 一般情報、2. 国内の曝露状況、3. 代謝（生体内運命）、4. 疫学調査及び中毒事例（ヒトに対する毒性）、5. 毒性試験、6. 国際機関等の評価とその根拠 の項目に関して調査を行った。

2.3 文献収集と整理

2.3.1 平成 16 年度と 18 年度の調査で収集された文献

両調査にて引用されていた文献を収集し、和文抄録をつけ、該当する調査項目別に整理した。

2.3.2 國際評価機関等の評価書中に引用されている文献

國際評価機関等の評価書及び評価書中にリスク評価の根拠として引用されている文献の中で前述の平成 16 度と 18 年度の調査に含まれていない文献に関し、該当する調査項目別に情報を整理した。

2.3.3 商用データベースからの文献収集

商用データベースを用い、前調査以降から 20 年末までの文献を、代謝（生体内運命）、ヒトに対する毒性、動物に対する毒性、その他一般情報にわけて検索した。ヒトに対する毒性と動物に対する毒性の文献は、検索結果から以下の採択基準に従って採択し、その後の検討に使用した。

ヒトに対する毒性

三酸化二ヒ素の治療に関する論文、曝露量が主題である文献を除外し、以下の基準で採択を判断した。

疫学データ：コホート研究、症例対照研究、横断研究、生態学的研究の文献を優先的に採択した。さらに、食品（サプリメントを含む）に関する文献はケースレポートまで範囲を拡大した。

中毒事例：ヒ素に関する事件や事故などのケースシリーズやケースレポート、NOAEL 及び LOAEL が記載されている文献を採択した。

動物に対する毒性

急性毒性試験、反復投与毒性試験、生殖・発生毒性試験、遺伝毒性試験、発がん性試験に該当する動物実験の文献を採択した。

3. 調査結果及び考察

平成 16 年度調査で引用されていた文献は合計 77 件、平成 18 年度調査は 160 件であった。その中で学術雑誌や書籍からの引用合計 162 文献（それぞれ平成 16 年度 63 件、平成 18 年度 141 件）に関して和文抄録の作成を行い、本調査の該当項目別に整理した。

国際評価機関等の評価書は、巻末の付録 1 に示す規則及びガイドラインを調査し、商用データベース検索は、国外については MEDLINE、ToxFile、CA SEARCH、国内については医学中央雑誌、JST（科学技術振興機構）を用いた（「4. 疫学調査及び中毒事例(ヒトに対する毒性)」で取り上げる論文に関しては、別途 PubMed にて検索を行い、採否の判定を行った）。検索式等については付録 2 にて詳細を示す。報告書における文献の引用は、検討委員会委員の意見に基づいた。本調査にて引用した文献は合計 386 件で、平成 16 年度および平成 18 年度で引用されていない新たに追加した文献は 333 件であった。その中

で学術雑誌や書籍からの引用合計 281 文献に関しては、平成 16 年度および 18 年度調査と同様、和文抄録を作成した。最終的に合計 443 件の和文抄録を作成し、本調査項目別に整理した。

各調査項目に関する調査報告は本書に、和文抄録は別冊の抄録集に記載する。

調查報告

1. 一般情報

1.1 存在形態

ヒ素は、単体としてのヒ素、及び無機ヒ素化合物と有機ヒ素化合物に分類される。

主な無機ヒ素化合物として、3価の三酸化二ヒ素（亜ヒ酸）、アルシンガス（ヒ化水素）、三塩化ヒ素、5価のヒ酸、五酸化ヒ素などがある（表1.1-1）。

表1.1-1 ヒ素及び無機化合物の存在形態

形態	日本語名 ¹⁾	英語名 ¹⁾	日本語別名 ^{2,3)}	英語別名 ^{2,3)}	分子式 ^{2,3)}	CAS
	ヒ素	Arsenic			As	7440-38-2
As (III)	三酸化 二ヒ素	Diarsenic trioxide	アルセニカムアルバム アルセノライト クラウデタイト セスキ酸化ヒ素 セスキ酸化ヒ素(As ₂ O ₃) トリセノックス ヒ素(III)オキシド ヒ素(III)トリオキシド ホワイトアルセニック 三酸化ヒ素 三酸化二ヒ素 酸化ヒ素(As ₂ O ₃) 酸化ヒ素(AsO _{1.5}) 酸化ヒ素(III) 酸化第一ヒ素 無水亜ヒ酸	Arsenic oxide (As ₂ O ₃) Arsenic oxide (AsO _{1.5}) Arsenic sesquioxide Arsenic sesquioxide (As ₂ O ₃) Arsenic trioxide Arsenic(III) oxide Arsenic(III) trioxide Arsenicum album Arsenious oxide Arsenious trioxide Arsenolite Arsenos acid anhydride Arsenos anhydride Arsenos oxide Claudetite Dirsenic trioxide Trisenox White arsenic	As ₂ O ₃	1327-53-3
アルシン	Arsine		ヒ化水素 ヒ素(III)ヒドリド 水素化ヒ素	Arsenic hydride Arsenic(III) hydride	AsH ₃	7784-42-1
三塩化 ヒ素	Arsenic trichloride		塩化ヒ素 塩化ヒ素(III) トリクロロアルシン ヒ素(III)クロリド ヒ素(III)トリクロリド ヒ素トリクロリド	Arsenic(III) chloride Arsenic(III) trichloride Arsenious chloride Trichloroarsine	AsCl ₃	7784-34-1
亜ヒ酸 ナトリウム	Sodium dioxoarsenate		亜アルセネン酸 ナトリウム	Arsenenoous acid sodium Arsenenoous acid sodium salt Sodium arsenenite	AsNaO ₂	7784-46-5
亜ヒ酸 カルシウム	Tricalcium diarsenite				AsH ₃ O ₃ .3/2Ca	27152-57-4
亜ヒ酸 カリウム	Potassium arsonate		アルソン酸/カリウム, (1: x)	Arsonic acid/potassium,(1: x) salt Potassium arsenite	AsH ₃ O ₃ .xK	10124-50-2
ヒ化 ガリウム	Gallium arsenide		アルセニオガリウム		AsGa	1303-00-0
三フッ化 ヒ素	Trifluoroarsine		トリフルオロアルシン ヒ素(III)トリフルオリド ヒ素(III)フルオリド ヒ素トリフルオリド フッ化化ヒ素(III)	Arsenic fluoride Arsenic trifluoride Arsenic(III) fluoride Arsenic(III) trifluoride	AsF ₃	7784-35-2

表1.1-1 ヒ素及び無機化合物の存在形態（続き）

形態	日本語名 ¹⁾	英語名 ¹⁾	日本語別名 ^{2,3)}	英語別名 ^{2,3)}	分子式 ^{2,3)}	CAS
As (V)	ヒ酸	Arsenic acid	ヒ酸(V) オルトヒ酸	Orthoarsenic acid	AsH ₃ O ₄	7778-39-4
	ビス (ヒ酸) 一水和物	Bis(arsenic acid) monohydrate	ヒ酸・一／二水和物 ヒ酸(H ₃ AsO ₄)・一/二 水和物 ヒ酸1·2水塩 ビス(ヒ酸)一水和物		AsH ₃ O ₄ .1/2H ₂ O	7774-41-6
	五酸化 二ヒ素	Diarsenic pentaoxide		Arsenic pentoxide Arsenic(V) oxide	As ₂ O ₅	1303-28-2
	五塩化 ヒ素	Arsenic pentachloride			AsCl ₅	22441-45-8
	ヒ酸ナトリウム	Trisodium arsenate	オルトヒ酸ナトリウム ヒ酸トリナトリウム ヒ酸三ナトリウム	Arsenic acid trisodium salt Sodium arsenate Sodium orthoarsenate	AsNa ₃ O ₄	13464-38-5
	ヒ酸カルシウム	Calcium arsenate			As ₂ Ca ₃ O ₈	7778-44-1
	ヒ酸カリウム	Arsenic acid (H ₃ AsO ₄), tripotassium salt	ヒ酸トリカリウム	Potassium arsenate	AsK ₃ O ₄	13464-36-3
	ヒ酸マンガン(II)	Manganese hydrogenarsenate	ヒ酸水素マンガン(II)	Arsenic acid hydrogen manganese(II) salt	AsHMnO ₄	7784-38-5
	ヒ酸鉄(III)	Iron arsenate		Arsenic acid iron(III) salt Ferric arsenate	AsFeO ₄	10102-49-5
	ヒ酸銅	Arsenic acid, copper salt	ヒ酸/銅		AsH ₃ O ₄ .xCu	10103-61-4
ヒ酸水素 鉛(II)	Lead(II) hydrogenarsenate		ヒ酸水素鉛 シュルテナイト 酸性ヒ酸鉛	Arsenic acid hydrogen lead(II) salt Lead hydrogenarsenate Schultenite	AsHO ₄ .Pb	7784-40-9
	五フッ化 ヒ素	Pentafluoroarsorane	ヒ素(V)フルオリド ヒ素(V)ベンタフルオリド フッ化ヒ素(V) ベンタフルオロアルシン ベンタフルオロアルソラン ベンタフルオロヒ素(V)	Arsenic pentafluoride Arsenic(V) fluoride Arsenic(V)pentafluoride Pentafluoroarsine	AsF ₅	7784-36-3

- 出典; 1) 化学物質総合検索システム:製品評価技術基盤機構 2005
 2) PubChem Substance: National Center for Biotechnology Information 2004
 3) 日本化学物質辞書データベース（日化辞Web）:科学技術振興機構 2005

有機ヒ素化合物には、人工物として作られ、また生物体でも無機ヒ素から代謝されて生体内に存在するメチルアルソン酸(MMA)、ジメチルアルシン酸(DMA)のほか、海産生物に多い生物起源化合物であるアルセノベタイン(AsBe)、アルセノシュガー等が知られている(表1.1-2)。なお、アルセノシュガーはリボースにヒ素が結合した様々な化合物の総称で、海藻以外にも微細藻類、或いはプランクトンフィーダーである二枚貝などの数多くの生物に含まれている。

表1.1-2 有機ヒ素化合物の存在形態

日本語名 ^{1,3)}	英語名 ^{1,3)}	略語	分子式 ^{2,3)}	CAS
モノメチル亜アルソン酸	Methylarsonous acid	MMA(III)	CH ₅ AsO ₂	—
モノメチルアルソン酸	Methylarsonic acid	MMA(V)	CH ₅ AsO ₃	124-58-3
ジメチル亜アルシン酸	Dimethylarsinous acid	DMA(III)	C ₂ H ₇ AsO	—
ジメチルアルシン酸 (カコジル酸)	Dimethylarsenic acid (Cacodylic Acid)	DMA(V)	C ₂ H ₇ AsO ₂	75-60-5
トリメチルアルシン	Trimethylarsine	TMA(III)	C ₃ H ₉ As	593-88-4
トリメチルアルシンオキサイド	Trimethylarsine oxide	TMAO	C ₃ H ₉ AsO	4964-14-1
テトラメチルアルソニウム	Tetramethylarsonium	TeMA	C ₄ H ₁₂ As	—
アルセノベタイン	Arsenobetaine	AsBe	C ₅ H ₁₁ AsO ₂	64436-13-1
アルセノコリン	Arsenocholine	AsC	C ₅ H ₁₄ AsO	39895-81-3
アルセノシュガー	Arsenosugars	—	—	—
サルバルサン	Arsphenamin Salvarsan	—	C ₆ H ₆ AsNO ₂	—
メラルソプロール	2-[4-[(4,6-Diamino-1,3,5-triazin-2-yl)amino]phenyl]-1,3,2-dithiarsolane-4-methanol Melarsoprol	—	C ₁₂ H ₁₅ AsN ₆ OS ₂	494-79-1
4-アミノフェニルアルソン酸	4-Aminophenylarsonic acid Arsanilic acid	—	C ₆ H ₈ AsNO ₃	98-50-0
4-ニトロフェニルアルソン酸	4-Nitrophenylarsonic acid Nitarsone	—	C ₆ H ₆ AsNO ₅	98-72-6
アルサセチン	4-acetamidophenylarsonic acid Arsacetin	—	C ₈ H ₁₀ AsNO ₄	618-22-4
ロキサルソン	4-Hydroxy-3-nitrophenylarsonic acid Roxarsone	—	C ₆ H ₆ AsNO ₆	121-19-7
メチルアルソン酸ナトリウム	Sodium methylarsonate	MSMA	CH ₄ AsNaO ₃	2163-80-6
メチルアルソン酸二ナトリウム	Disodium methylarsonate	DSMA	CH ₃ AsNa ₂ O ₃	144-21-8
メチルアルソン酸カルシウム	Arsonic acid, methyl-, calcium salt (1:1)	CAMA	CH ₃ AsCaO ₃	6423-72-9

出典; 1) 化学物質総合検索システム:製品評価技術基盤機構 2005

2) PubChem Substance: National Center for Biotechnology Information 2004

3) 日本化学物質辞書データベース（日化辞Web）:科学技術振興機構 2005

そのほか、農薬や顔料として使用されていたシューレグリーン（亜ヒ酸銅）やパリスグリーン（アセト亜ヒ酸銅）、梅毒治療薬として用いられていたサルバルサン（C₆H₆AsNO₂）、毒ガス兵器として製造されたジフェニルシアノアルシン、ジフェニルクロロアルシン（嘔吐剤、くしゃみ剤）、ルイサイト（びらん剤）など多くの合成物がある。

なお、ヒ素は、「砒素」や「ひ素」などの表記を用いることがあるが、本研究では「ヒ素」を用いることとする。また、化学物質名に関しては、以降、無機化合物は独立行政法人製品評価技術基盤機構の化学物質総合検索システム（製品評価技術基盤機構 2005）で使用されている名称を用い、溶液等に溶解している場合は、As(III) 及びAs(V)を使用する。有機

化合物は表1.1-2の略語または略語がないものは日本語名を用いることとする。

1.2 物理化学的情報

1.2.1 金属ヒ素

ヒ素は元素周期表で第15族に属し、物理化学的性質はリンに似ている。常温の空气中では、変化しない。灰色で金属光沢のある三方晶系結晶の灰色ヒ素、ニンニク臭のある透明ろう状でやわらかい黄色ヒ素、黒色で無定形の黒色ヒ素の3種の同素体がある。酸化数は、-3、+3、+5の化合物が安定である。ヒ素は自然界において、天然に遊離の状態で産出することもあるが、多くは硫ヒ鉄鉱（FeAsS）などの硫化鉱物として産出する（岩波理化学辞典：長倉ら 1998；環境科学辞典：荒木ら 1985）（表1.2.1-1）。

表1.2.1-1 金属ヒ素の一般及び物理化学的情報

物質名	ヒ素 arsenic		
	黄色ヒ素	灰色ヒ素	黒色ヒ素
IUPAC名 ¹⁾	arsenic		
CAS登録番号	7440-38-2		
化学式	As		
構造式 ¹⁾	As		
分子量 ²⁾	74.9216		
形状	立方晶系結晶 ⁴⁾	三方晶系結晶 ⁴⁾	無定形 ⁴⁾
色調	黄色 ⁴⁾	金属光沢のある灰色 ⁴⁾	黒色 ⁴⁾
臭い	ニンニク臭	ND	ND
融点（℃） ³⁾	ND	818（36 atm）	ND
沸点（℃） ³⁾	ND	615（昇華点）	ND
密度（g/cm ³ ）	1.97 ⁴⁾	5.778（25 ℃/4 ℃） ³⁾	4.73 ⁴⁾
溶解度	二硫化炭素：可溶 8 g/100 g（20 ℃） ⁴⁾	水：不溶 ³⁾	ND
その他	準安定で、ヒ素蒸気の低温凝縮で生じ、ニンニク臭があり、透明ろう状でやわらかい ⁴⁾ 。紫外線照射により灰色ヒ素となる ³⁾ 。	硝酸や熱硫酸により亜ヒ酸、ヒ酸となる ^{3,4)} 。	

ND: データなし 一: 該当なし

出典; 1) PubChem Substance: National Center for Biotechnology Information 2004

2) Hazardous Substances Data Bank (HSDB): National Institutes of Health (NIH) 1994

3) The Merck Index: O'Neil et al. 2006

4) 岩波理化学辞典: 長倉ら 1998

1.2.2 無機ヒ素化合物

三酸化二ヒ素 (As_2O_3) は、分子量197.84、常温で固体、無定形と結晶がある。立方晶系の融点は275 °C、单斜晶系の融点は313 °C、沸点は465 °Cである (The Merck Index: O'Neil et al. 2006)。25 °Cにおける蒸気圧は0.00075 Pa (5.6×10^{-5} Torr: 0.45 $\mu\text{g As/m}^3$)である。常温の水に2.1 g/100 mL溶けるが、溶ける速度は遅い。水に溶けると弱酸の亜ヒ酸 (H_3AsO_3) になる。また塩酸、硫酸、水酸化ナトリウムに溶解する。食品、生体内では溶解して存在する。

アルシン (AsH_3) は、分子量77.95、沸点-62.5 °Cの气体で、速やかに酸化される。無色の中性ガスで、不快なニンニク臭を呈する (The Merck Index: O'Neil et al. 2006)。

ヒ酸 (H_3AsO_4) は、分子量141.93、通常 $\text{H}_3\text{AsO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ の吸湿性結晶で水、アルカリ、グリセリンに溶ける (The Merck Index: O'Neil et al. 2006) (表1.2.2-1)。

五酸化二ヒ素 (As_2O_5) は、分子量229.84、無定形の塊または粉末で、空気にさらした状態で徐々に溶ける。水やアルコールに自由に溶ける (The Merck Index: O'Neil et al. 2006)。

表 1.2.2-1 無機ヒ素化合物の一般及び物理化学的情報

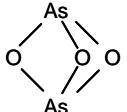
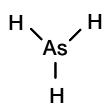
形態	As (III)		
物質名	三酸化二ヒ素 Diarsenic trioxide (無水亜ヒ酸)		アルシン Arsine (ヒ化水素)
	アルセノ ライト	クローデ タイト	無定形
IUPAC 名 ¹⁾	arsenic(3+); oxygen(2-)		ヒ化ガリウム Gallium Arsenide
CAS 登録番号	1327-53-3		7784-42-1
化学式	As ₂ O ₃		AsH ₃
構造式 ¹⁾			 $\text{Ga} \equiv \text{As}$
分子量 ²⁾	197.84		77.95
形状 ²⁾	立方晶系 結晶	単斜晶形 結晶	菱形 8 面の 非晶形
色調 ²⁾	白色	無色	無色
臭い ²⁾	無臭		不快なニンニク臭
融点 (°C) ³⁾	275	313	ND
沸点 (°C) ³⁾	465	ND	-62.5
密度 (g/cm ³) ²⁾	3.86	3.74	ND
溶解度	水: 20.5 g/L (25 °C)、17 g/L (16 °C) ²⁾ 冷水: ゆっくり溶ける ²⁾ 15 parts の沸騰水、希塩酸、水酸化アルカリ液、炭酸塩溶液: 可溶 ²⁾ アルコール、クロロフォルム、エーテル: 実質的に不溶 ²⁾ グリセリン: 可溶 ²⁾ クローデタイト 希酸、アルカリ: 可溶 ²⁾ エタノール: 不溶 ²⁾		水: <1 g/L (20 °C) ²⁾ 過マンガン酸カリウム溶液や臭素水中に吸収される ³⁾ 。 塩酸: 可溶 ²⁾
その他			空気中で酸化されて As ₂ O ₃ を生ずる ⁴⁾ 。 300 °C でヒ素と水素に分解する ⁴⁾ 。 蒸気密度 2.7 (air=1) ²⁾

表 1.2.2-1 無機ヒ素化合物の一般及び物理化学的情報（続き）

形態	As (V)		
物質名	ヒ酸 Arsenic acid	五酸化二ヒ素 Arsenic pentoxide	ヒ酸カルシウム Calcium arsenate
IUPAC 名 ¹⁾	arsoric acid	—	—
CAS 登録番号	7778-39-4	1303-28-2	7778-44-1
化学式	AsH ₃ O ₄	As ₂ O ₅	As ₂ Ca ₃ O ₈
構造式 ¹⁾	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{HO}-\text{As}-\text{OH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O}=\text{As} \quad \text{O}-\text{As}=\text{O} \\ \qquad \qquad \\ \text{O} \qquad \qquad \text{O} \end{array}$	$3\text{Ca}^{2+} \left[-\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}^-}{\text{As}}}-\text{O}- \right]_2$
分子量 ²⁾	141.94	229.84	398.07
形状 ³⁾	吸湿性結晶（1/2 水和物） ³⁾	無定形の塊または粉末	非結晶性粉末
色調 ²⁾	白色半透明（1/2 水和物）	白色	白色
臭い ²⁾	ND	ND	無臭
融点（°C） ³⁾	35	ND	（分解する）
沸点（°C） ³⁾	160（1/2 水和物） ²⁾	ND	ND
密度（g/cm ³ ） ²⁾	2.2	4.32	3.620
溶解度	水: 590 g/L ²⁾ 、 3,020 g/L（12.5 °C、1/2 水和物） ²⁾ 水、アルコール、グリセリン：易溶 (1/2 水和物) ³⁾	水: 658 g/L（20 °C） ²⁾ 、 2,300 g/L（20 °C） ²⁾ エタノール：可溶 ²⁾ 酸、アルカリ：可溶 ²⁾	水: 0.13 g/L（25 °C） ²⁾ 希酸：可溶 ²⁾ 有機溶媒：不溶 ²⁾
その他	水和物としてのみ存在 ³⁾ 。 溶液中でのみ存在 ²⁾ 。 水和物は、160 °C以上で水分子を失う ⁴⁾ 。	300 °C で分解 ²⁾	

ND: データなし —: 該当なし

- 出典; 1) PubChem Substance: National Center for Biotechnology Information 2004
 2) Hazardous Substances Data Bank (HSDB): National Institutes of Health (NIH) 1994
 3) The Merck Index: O'Neil et al. 2006
 4) 岩波理化学辞典: 長倉ら 1998

1.2.3 有機ヒ素化合物

自然界では無機ヒ素のメチル化が生じ、動植物中にはモノメチルヒ素化合物、ジメチルヒ素化合物、トリメチルヒ素化合物、テトラメチルヒ素化合物が存在する。メチル基が1つのMMA(V)は分子量139.97、融点161 °Cの結晶、メチル基が2つのDMA(V)は分子量138.00、融点195から196 °Cの結晶である (The Merck Index: O'Neil et al. 2006) (表1.2.3-1)。

海産物中には高濃度のヒ素が存在する。その化学形態は多様で、水溶性と脂溶性の化合物に大別される。構造式をまとめて図1.2.3-2に示す (詳細は「2.国内の曝露状況」にて後述する)。アルセノシュガーは、三級アルキルアルシンオキサイド型と四級アルキルアルソニウム型の存在が認められている。

人工有機ヒ素化合物としては次の物が知られている。米国で家禽の飼料添加物として許可されているロキサルソンは、分子量263.04で冷水には微溶、アルコールやアルカリには易溶である。我が国の茨城県神栖町(現神栖市)において地下水及び土壤汚染が見つかり大きな問題となったジフェニルアルシン酸は分子量262.14で、水とエタノールに易溶である (The Merck Index: O'Neil et al. 2006)。

表 1.2.3-1 有機ヒ素化合物の一般及び物理化学的情報

物質名	モノメチルアルソン酸 Monomethylarsonic acid MMA (V)	ジメチルアルシン酸 Dimethylarsinic acid (カコジル酸) DMA (V)	トリメチル アルシンオキサイド Trimethylarsine oxide TMAO
IUPAC 名 ¹⁾	methylarsonic acid	dimethylarsinic acid	dimethylarsorylmethane
CAS 登録番号	124-58-3	75-60-5	4964-14-1
化学式	CH ₅ AsO ₃	C ₂ H ₇ AsO ₂	C ₃ H ₉ AsO
分子量 ²⁾	139.97	138.00	136.03
形状 ²⁾	单斜晶形結晶、槍型プレート状（無水アルコールより）	三斜晶系結晶	ND
色調 ²⁾	白色	無色	ND
臭い ²⁾	ND	無臭	ND
融点 (°C) ³⁾	161	195～196	ND
沸点 (°C) ²⁾	ND	> 200	ND
密度 (g/cm ³) ²⁾	ND	ND	ND
溶解度	水: 256 g/L (20 °C) ³⁾ エタノール: 可溶 ³⁾	水: 2,000 g/L (25 °C) ³⁾ 酢酸: 可溶 ³⁾ エタノール: 可溶 ³⁾ ジエチルエーテル: 不溶 ³⁾	ND
その他	良い感じの酸味 ²⁾ 。 強二塩基酸 ²⁾ 。		

物質名	モノメチル亜アルソン酸 Methylarsonous acid MMA (III)	ジメチル亜アルシン酸 Dimethylarsinous acid DMA (III)	トリメチルアルシン Trimethylarsine TMA (III)
IUPAC 名 ¹⁾	methylarsonous acid	dimethylarsinous acid	trimethylarsane
CAS 登録番号	—	—	—
化学式	CH ₅ AsO ₂	C ₂ H ₇ AsO	C ₃ H ₉ As
分子量 ²⁾	123.95	122.00	120.03

表 1.2.3-1 有機ヒ素化合物の一般及び物理化学的情報（続き）

物質名	アルセノベタイン Arsenobetaine	アルセノコリン Arsenocholine
IUPAC 名 ¹⁾	2-trimethylarsoniumylacetate	2-hydroxyethyl(trimethyl)arsanium
CAS 登録番号	64436-13-1	39895-81-3
化学式	C ₅ H ₁₁ AsO ₂	C ₅ H ₁₄ AsO
分子量 ¹⁾	178.06	165.09

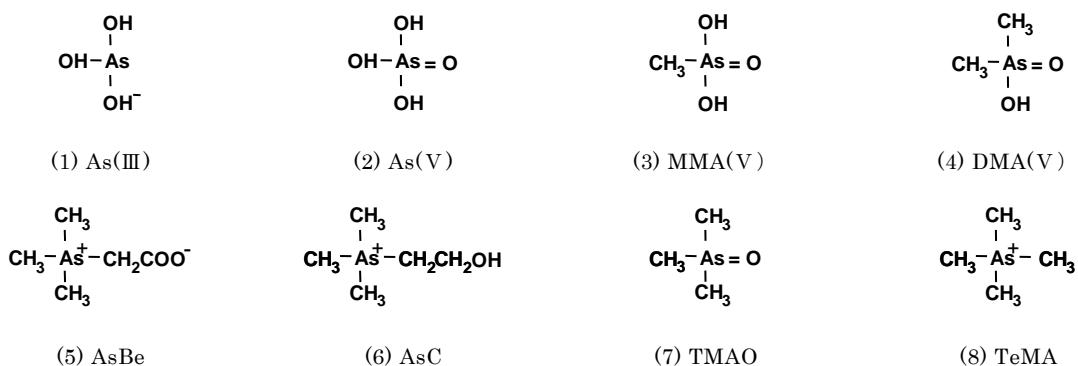
物質名	ロキサルソン Roxarsone	ジフェニルアルシン酸 Diphenylarsinic acid (DPAA)
IUPAC 名 ¹⁾	(4-hydroxy-3-nitrophenyl) arsionic acid	di(phenyl)arsinic acid
CAS 登録番号	121-19-7	4656-80-8
化学式	C ₆ H ₆ AsNO ₆	C ₁₂ H ₁₁ AsO ₂
構造式 ¹⁾		
分子量	263.04 ²⁾	262.14 ¹⁾
形状	針状または菱面体晶系板状の房状集合体 ²⁾	ND
色調	淡黄色 ²⁾	ND
臭い	ND	ND
融点 (°C)	ND	174 ⁵⁾
沸点 (°C)	ND	ND
密度 (g/cm ³)	ND	ND
溶解度	冷水: 微溶 ³⁾ メタノール、エタノール、酢酸、アセトン、 アルカリ: 易溶 ³⁾ 約 30 parts の沸騰水: 可溶 ³⁾ エーテル、酢酸エチル: 不溶 ³⁾ 希釈酸: 微溶 ³⁾	水、エタノール: 易溶 ⁵⁾ エーテル、ベンゼン: 微溶 ⁵⁾
その他	—	—

ND: データなし —: 該当なし

- 出典; 1) PubChem Substance: National Center for Biotechnology Information 2004
 2) Hazardous Substances Data Bank (HSDB): National Institutes of Health (NIH) 1994
 3) The Merck Index: O'Neil et al. 2006
 4) 岩波理化学辞典: 長倉ら 1998
 5) 化学大辞典 4: 化学大辞典編集委員会 1963

I . 水溶性ヒ素化合物

I - 1. 主として、海産動物中或いは海水中に存在する水溶性ヒ素化合物



I - 2. 主として、海藻中に存在するヒ素化合物

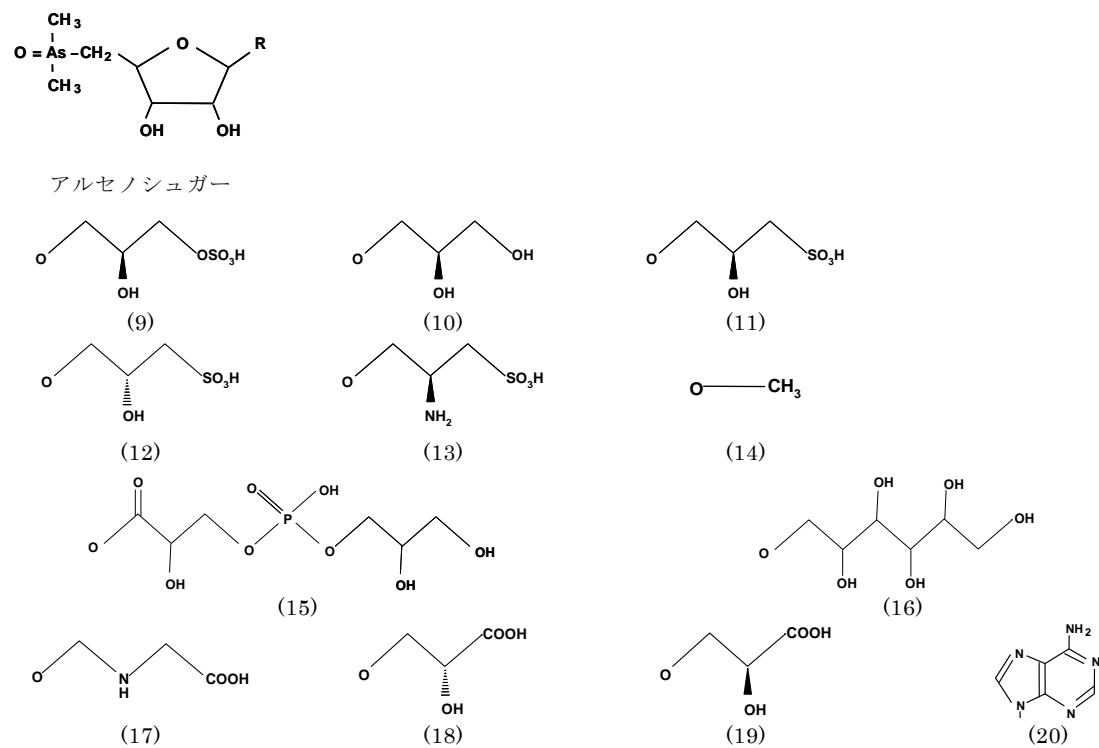
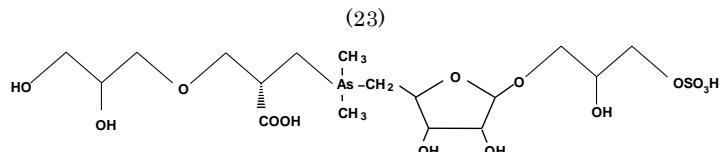
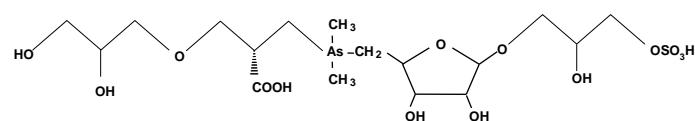
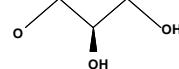
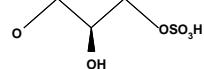
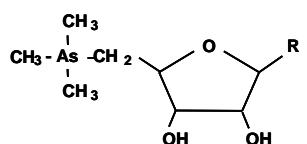


図 1.2.3-2 海洋生態系に存在するヒ素化合物

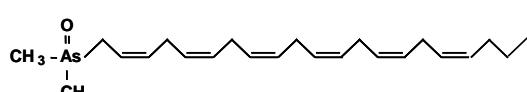
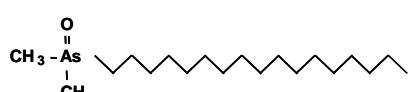
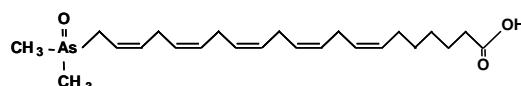
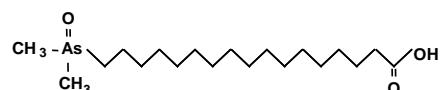
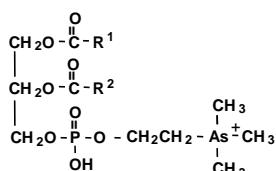
出典; レアメタル便覧 (丸善) : 花岡 2010

I-2. 主として、海藻中に存在するヒ素化合物（続き）



II. 脂溶性ヒ素化合物

II-1. 海産動物中に存在する脂溶性ヒ素化合物



II-2. 海藻中に存在する脂溶性ヒ素化合物

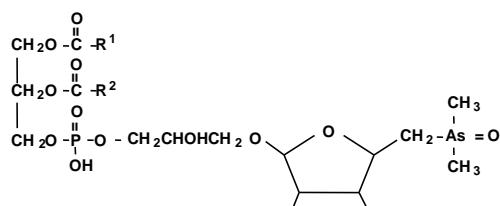


図 1.2.3-2 海洋生態系に存在するヒ素化合物（続き）

出典；レアメタル便覧（丸善）：花岡 2010

1.3 主たる用途

1250 年にアルベルトゥス・マグヌスにより発見されたとされるヒ素はその生物毒性から、農薬、殺鼠剤、木材防腐剤として用いられてきた。また医薬品としても利用され、中国医学及び韓国医学では解毒剤、抗炎症剤として製剤に配合された。現在でも急性骨髄球性白血病(APL)の治療薬として三酸化二ヒ素が使用されている。一方、ヒ素を含む色素も昔から利用され、特にヨーロッパでは室内の壁紙などに頻用された。壁紙に生えたカビがこのヒ素化合物を代謝して揮発性のトリメチルアルシン (Gosio Gas) を発生させ、それが地下室に蓄積して死者を出すに至ったことはよく知られている。

有機ヒ素研究も盛んに行われ、19世紀後半には各種のアルキル、ついでアリルヒ素化合物が合成された。特に 1905 年に p-アミノフェニルアルソン酸塩に殺トリパノソーマ作用が見つかったのをきっかけに、Ehrlich らによって一連の類縁化合物の合成と薬効探索が行われ、一群の有用有機ヒ素化合物が合成された。このうちサルバルサンは、抗生物質のペニシリンが発見される以前は梅毒の治療薬であった。また、有機ヒ素化合物のメラルソプロールはアフリカトリパノソーマ症治療薬として使用されている。一方、1945 年に 4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニルアルソン酸がコクシジューム病を抑え鶏の成長を促進することが報告されると、家禽や豚等の餌添加剤として主として 5 倍の各種芳香族ヒ素化合物が検討され、米国では 4-アミノフェニルアルソン酸 (p-アルサニル酸) 、4-ニトロフェニルアルソン酸 (Nitarsone) 、N-アセチル-4-アミノフェニルアルソン酸 (Arsacetin) 、4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニルアルソン酸 (Roxarsone) の 4 種類の芳香族ヒ素化合物の使用が FDA により認可されてきた。こうした研究の結果、1970 年代後半までに 32,000 種類を超えるヒ素化合物が合成されたと推測されている。

生産は、ヒ素の蒸気圧が高いことから、非鉄製錬の煙灰に三酸化二ヒ素（亜ヒ酸）が多く含まれるので、実用上は煙灰を繰り返し加熱昇華させる精製方法が取られている。ヒ素需要のほとんどは三酸化二ヒ素を出発原料としている。

国内では、三酸化二ヒ素が 40 t/年程度が生産されているが、2006 年度は三酸化二ヒ素として 144 t (109 tAs) 以上が用いられている（表 1.3-1）。このうち、半導体材料に用いられた高純度金属ヒ素は、2006 年に国内生産分が 72.5 t、ドイツからの輸入が 7.7 t、輸出が 15.4 t とされている。

表 1.3-1 三酸化二ヒ素の主要生産国と生産量（2001～2007年、単位:t）

国名	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年
日本	40	40	40	40	40	40
中国	39,500	40,000	40,000	30,000	30,000	30,000
チリ	11,500	11,400	11,600	11,600	11,500	11,800
ペルー	2,800	2,970	3,000	3,500	3,600	3,500
メキシコ	2,381	1,946	1,729	1,829	1,650	1,750
カザフスタン/ロシア	1,500	1,500	1,500	1,500	1,500	1,500
世界合計		62,400	62,200	52,400	59,400	59,600

出典；2001～2005年データは石油天然ガス・金属鉱物資源機構 2006、
2006年データは石油天然ガス・金属鉱物資源機構 2007

現在、液晶基板ガラス製造メーカーは世界に4社あり、このうち3社において三酸化二ヒ素は高品位の液晶基板ガラスを製造するために清澄剤（泡の除去）として年間に約5～60,000トンを使用している。しかし、2006年、EUの有害物質規制により、EU諸国への輸出品に三酸化二ヒ素の添加された最終製品に自制の流れが生じ、ヒ素を使用しない液晶基板ガラスの製品化を進めているが、依然として、我が国、米国、アジアで使用する製品には使用が認められている。

金属ヒ素は主にヒ化ガリウム(GaAs)などの化合物半導体の合成に使用される。ここで使用される金属ヒ素は6N(99.9999%)以上の純度のものであり、純度が5N(99.999%)のものは、半導体ガラス合成用に用いられる。普通純度(99%)は銅や鉛に添加され、銅合金の張力改善や鉛蓄電池の改質に用いられる（製品評価技術基盤機構 2008）。普通純度の金属ヒ素は中国から70t(2006年)輸入され、自動車バッテリー用鉛電極の格子合金成分に用いられている。

GaAsは化合物半導体材料の中では最大の需要があり、光デバイス一発光ダイオード(①各種表示用可視LED、②赤外LED：リモコン・バーコードリーダー・光アイソレーター等の部品や位置決めカプラ及び自動車用センサーほか)、③レーザーダイオード(CD用赤外LD)と、電子デバイス（携帯電話や無線LANのパワーアンプやスイッチ用）の用途がある。

その他に、三酸化二ヒ素は、亜鉛製錬浄液工程での添加剤としての用途があり、約120tの亜鉛製錬メーカー使用が推定されている。この他、アルシンがGaAs基板上のエピタキシャル成長GaAs薄膜用原料として、電子デバイス・セットメーカーなどで用いられ、約25tが販売されている。なお、農薬取締法に基づき農薬として登録されていた有機ヒ素化合物は、1998年にすべて登録が失効している。

EPAはmonosodium methanearsonate(MSMA)、disodium methanearsonate(DSMA)、calcium methanearsonate(CMAA)、cacodylic acid及びsodium saltの農薬再登録審査を2006年に行っている(U.S.EPA 2006)。

なお、ヒ素及びヒ素化合物の再利用はほとんどないと見られる。

1.4 環境中の挙動

1.4.1 大 気

1.4.1.1 大気中におけるヒ素

大気中のヒ素濃度は、都市部で2~2,320 ng As/m³、その他の地方で1.0~28 ng As/m³、極地方で0.007~1.9 ng As/m³との報告があり、特に都市部で高い (Schroeder et al. 1987)。自然起源と人為起源をあわせると、世界全体で31,000 t/年 (Walsh 1979) ないし36,000 t/年 (Nakamura 1990) のヒ素が大気中に放出されていると推定されている。発生源別では、1983年に人為起源が12,000 t/年~25,600 t/年 (中央値18,800 t/年)、自然起源が1,100 t/年~23,500 t/年と推定されている (Nriagu and Pacyna 1988; Pacyna et al. 1995)。一方、自然起源の主な要因である火山活動や森林火災から45,000 t/年、人為起源からは28,000 t/年とする見積もりもある (Chilvers and Peterson 1987)。

大気中のヒ素の自然起源は、鉱物などの風化や火山活動などであると言われている。また、ヒ素は海水や植物中に含まれており、海塩粒子の巻上げや森林火災によっても大気中に放出される (ATSDR 2007)。それに対して、人為起源は、主に火力発電、金属精錬、廃棄物焼却などの高温で行われる人間活動による放出である。化学物質排出把握管理促進法 (PRTR 法) での報告・推計によれば、わが国では2006 年度に総計で8.1 tのヒ素が大気中へ排出されたと届け出られた (経済産業省と環境省 2008a)。また届出対象外の発生源からは、石炭火力発電などから0.4 tのヒ素が大気中に放出されたと推定されており (経済産業省と環境省 2008b)、あわせて9.5 tのヒ素が放出されたと考えられる。業種別では非鉄金属が届出排出量の99 %以上を占めており、さらに窯業・土石製品製造業、化学工業と電気機械器具製造業で年間1 kg以上のヒ素が大気中に排出されている (経済産業省と環境省 2008a)。また、有機ヒ素系農薬の散布も人為起源のヒ素の大気への供給源となっていた。近年では、木材の防腐剤として使用されていたヒ素が建築廃棄物の焼却に伴って大気中に放出される可能性が懸念されている (製品評価技術基盤機構 2008)。また、ハウスダスト中のヒ素のバックグラウンド濃度として、ドイツの調査で2.1 µg/g (ATSDR 2007)、カナダの調査で7.3 µg/g (Butte and Heinzow 2002) という値が報告されているが、汚染地区のハウスダスト中のヒ素濃度としては、12.6 µg/g (2.6~57 µg/g) 及び10.8 µg/g (1.0~49 µg/g) (Wolz et al. 2003)、10.8 µg/g (1.0~172 µg/g) (Tsuji et al. 2005) という高い値が報告されている。

大気中のヒ素の多くは3価であり、三酸化二ヒ素が主である (WHO 2001)。この3価のヒ素の一部は、酸化により5価のヒ素となることから大気中には3価と5価のヒ素が混在している (WHO 2001)。なお、PRTR調査で多量の排出が報告された非鉄金属の精錬から排出される粉じん中のヒ素は、主に三酸化二ヒ素であることがわかっている (Cheng and Focht 1979)。大気中のヒ素化合物は自然起源によるものも人為起源によるものも、無機態が主であり、メチル化されたものは少ない (Pacyna 1987; ATSDR 2000)。

1.4.1.2 大気中のヒ素汚染

近年、クロム・銅・ヒ素化合物系木材防腐剤 Chromated Copper Arsenate (CCA) による大気や土壤の汚染が懸念されている。CCAは、水に溶かして使用する水溶性防腐剤であり、我が国では1960年代から20世紀末まで使用されてきた（岩崎 2003）。このCCAで処理された木材を使用して建築された家屋の解体が増加することが予想され、廃棄物の焼却による大気汚染が問題視されている。

なお、農地に有機ヒ素農薬をまくと雨水中のメチルヒ素濃度が上昇することが見出され、土壤微生物の作用によるヒ素の還元、揮発が起きているものと想定された (Mukai et al. 1986)。自然界におけるヒ素の環境循環においてもこうした微生物による揮発作用は一定の役割を演じていると思われるが、鉱業に伴う汚染、或いはヒ素汚染地下水の農業用水利用などで地表水を広く汚染した場合などは、微生物の揮発作用による大気へのヒ素の拡散もそれだけ大きい可能性が考えられる。また、これ以外のルートとして、途上国で家の建材として用いられるレンガの焼成工程も、ヒ素汚染地帯で汚染土壤を用いれば大気へのヒ素拡散ルートとなろう。また、たとえばインドのヒ素汚染地帯では作物の茎や葉で育てた牛の糞を乾かして煙突のないかまどで煮炊きに使っており、汚染地帯におけるこれらの燃焼による室内空気汚染も懸念される。

1.4.2 土 壤

1.4.2.1 土壤中におけるヒ素

土壤中のヒ素は地殻中で広く分配しており、濃度としては約3.4 ppm程度存在すると言われる (Wedepohl 1991) が、鉱床が存在する地域の土壤中のヒ素の濃度は数 mg/kgから100 mg/kg以上と大きくばらついている (ATSDR 2007)。

土壤中のヒ素の発生起源は、自然のものと人為的なものが挙げられる。大気の場合と同様に、自然起源としてはヒ素を含む鉱物の風化作用や、火山活動、生物活動などが主となる。また、人為起源としては非鉄金属採鉱及びヒ素含有の殺虫剤使用のほか、石炭燃焼、木製燃焼、ごみの焼却などである (WHO 2001)。

土壤中のヒ素の形態としては、一般的に嫌気的条件下である土壤内部では亜ヒ酸が多いが、原子状ヒ素、アルシンも存在する (Bhumbla and Keefer 1994)。これらのヒ素は、自然起源のものでも人為起源のものでも鉄、アルミニウムもしくは酸化マンガンと結合することで難溶性となり地表に留まるが、還元的な環境では可溶性となり地下水へ浸透する。さらに水域で無機ヒ素は主に5価及び3価の2つの酸化型として存在する。ヒ素の含有量は岩石の種類によると考えられ、石灰岩土壤は非石灰岩由来の土壤より多くなる (Pongratz 1998; Welch et al. 1988)。また、ヒ素濃度は土壤中の湿度との関係により季節的に変動する (Bhumbla

and Keefer 1994)。ヒ素を含む主要鉱物には、鷄冠石(As₄S₄)、雄黄・石黃(As₂S₃)及び三酸化ヒ素(arsenolite: As₂O₃)があるが、その他に150以上のヒ素を含有する鉱物が見出されている(The Merck Index: O'Neil et al. 2006; Carapella 1992)。

1.4.2.2 土壤中のヒ素汚染

自然起源のヒ素汚染に加えて、ヒ素汚染水の農業利用に伴う土壤汚染と、そこで栽培される作物の汚染等は世界各地で起きている。米国では、綿花を枯らす目的でDMA(V)を成分とするヒ素系除草剤(カコジル酸、カコジル酸ナトリウム)が使用されており、土壤汚染の問題となっている。また、ガラスの色消しへのヒ素添加などの工業的利用に関連して工場跡地のヒ素汚染事例も見られる。我が国では宮崎県高千穂町の土呂久でヒ素製造に伴う深刻な周辺汚染事例が起きている(日本地質学会環境地質研究委員会 1998)。この他に、米国では家禽の飼料添加物に使用が許可されているロキサルソンに関して土壤汚染などが問題となっている。ロキサルソンの大部分は鶏から未変化体で排出される(Morrison 1969)。排出される糞や落ちた飼料が混在している敷藁などの廃棄物には、未変化体のロキサルソンが含まれる。そして、ロキサルソンは、土壤中の微生物の働きによって無機態のヒ素へと変換されることが確認されている(Stolz et al. 2007; Makris et al. 2008)。そのため、変換された無機ヒ素の環境中への拡散が問題とされている。

1.4.3 水環境

1.4.3.1 水環境におけるヒ素

一般的に海水中のヒ素濃度は2 μg/Lと比較的安定している(Andreae 1978)。海水中のヒ素は、自然起源として、土壤や岩石の風化作用、火山活動からの水域への流入により起きると考えられる。また、土壤から溶解し地下水へ移行することも考えられている(ATSDR 2007)。その他に人為起源のものとして農薬の土壤への散布による水系への流出や(WHO 2001)や産業排水の河川や海域への排出などが挙げられる(経済産業省と環境省 2005)。

海水中でのヒ素の形態は、酸素を多く含む海水、汽水ではヒ酸が主であり、亜ヒ酸は全ヒ素量の20%を超えることはほとんどないとされている。ヒ素に汚染されていない海泥では5~40 μg/g乾重のヒ素を含んでいる。また、酸化された底泥ではヒ酸が多くなり、還元的底泥ではヒ酸が還元されることにより亜ヒ酸が多くなる。なお、還元的な底泥では、硫黄が多い場合には鷄冠石を形成し、さらに銅や亜鉛の硫化物を含む場合もある。硫化物を含む場合には、海水への溶解度、移動性が低くなる。海水中のヒ酸は、海洋性藻類により亜ヒ酸に還元され、さらに大量の有機化合物に酸化される。この生物活動によりヒ酸の鉛直分布は海洋表層で少なく中層、深層で増加する、いわゆる栄養塩型のプロファイルを示

す一方、亜ヒ酸、MMA、DMA は海水に放出され表層から中層にかけて分布する。なお、藻類を由来とする有機ヒ素化合物は DMA が最も多く、その海水中の濃度は 5 月もしくは 6 月にピークを迎える。その逆にヒ酸濃度は最も低くなる。この結果より、植物プランクトン、細菌類、酵母によって蓄積されたヒ酸の還元及びそれに続くメチル化によって、DMA 濃度の季節的变化が起きると考えられる (Neff 1997)。

1.4.3.2 水環境のヒ素汚染

自然起源の無機ヒ素による地下水の汚染は、世界各地で報告されている。特に深刻なのは、インド（西ベンガル）、バングラデシュ、台湾、中国北部、ハンガリー、メキシコ、チリ、アルゼンチン、アメリカ合衆国（特に南西部）であり、タイやガーナなども曝露が記録されている（萩原 2004）。井戸水を生活に使用することにより慢性的にヒ素に曝露され、Grantham ら (Grantham and Jones 1977) のデータから飲料水中のヒ素濃度が 0.1 mg As/L を超えると毒性の兆候が増加する可能性があるとされている (WHO 1989)。このような地域でのヒ素の曝露による膀胱がんや肺がんの報告により、IRAC はヒ素が発がん性を示すとしてグループ 1 としている (IARC 1987; IARC 2004)。

また、日本においては、飲泉に用いられている温泉水の中のヒ素が汚染された地下水と同様の化学形態で同程度の濃度であるとの報告がある（千葉ら 2008）。化学形態別測定には水素化物発生－液体窒素捕集－原子吸光光度法が用いられ、As (V) は測定した総無機ヒ素から As (III) を差し引きして求められた。調査した 81 検体からは無機ヒ素 (As (III)) 及び As (V) のみが検出され、総ヒ素濃度は平均 120.1 (0.116~1,024) μg As/L であった。

1.5 生物循環

海棲生物と陸棲生物との間では、ヒ素の含有量に違いが見られる。海棲生物のヒ素濃度は数 μg~100 μg/g に及ぶとされているが、陸棲生物では 1 μg/g (乾燥重量) を超えることはほとんどない。また、含まれるヒ素の化学形態にも違いが見られる (Francesconi and Edmonds 1994)。ここではヒ素の化学形態と含有濃度の違いに着目し、海洋及び陸上の各生態系を通したヒ素の生物循環について記す。

1.5.1 海洋生態系

1.5.1.1 海洋環境におけるヒ素

海水中には、平均 2.3 μg/kg (2.3 ppb) というきわめて微量のヒ素が存在する。このヒ素の来源は、陸圏からの上記地殻の風化作用或いは人為的発生に伴う供給である。すなわち、陸地の表面は風化作用に伴い河川や大気を経由して海洋に供給されるため、各元素は常に海洋に供給される。しかし、供給された各元素の濃度が、海水中で一方的に増大する

ことはない。海洋に供給される海水より密度の大きい粒状物質は水中を沈降し、溶存物質も粒状物質への吸着とそれにつづく沈降、或いは底泥への直接吸着等により除去される。この流入や除去量を計算した1例として、MaherとButlerは、河川経由の流入量 540×10^8 g/年、大気経由 26.5×10^8 g/年と見積もっている (Maher and Butler 1988)。この供給と除去とが平衡状態となる結果、全海水中に滞留する各元素の存在量は一定と仮定される。ただし、平均滞留時間（海洋中のある元素の全量／単位時間に海洋に入るその元素の全量）は元素ごとに異なっている。ヒ素の場合、この平均滞留時間は数百万年である（松尾 1991；西村 1998）。

海産動植物は、この滞留中の各元素を利用して形成される。まず、植物プランクトン或いは海藻に取り込まれたヒ素は濃縮有機化され、食物連鎖網を通して代謝変換を受ける結果、海産生物には種々の有機ヒ素化合物が存在する。無機ヒ素は、海産動植物の組織において、一部の例外を除けば、むしろマイナーな成分である。先の計算では、溶存態ヒ素から生物相への移行 749×10^8 g/年、逆に生物相からは溶存態への移行 705×10^8 g/年、非分解性粒子への移行 44×10^8 g/年である。こうした平衡状態の結果として、全海水中に滞留する各元素の存在量は一定と仮定される。ただし、その分布は、全海洋中に一様ではない。すなわち、海洋の表層、中層、低層での差異、暖流と寒流での差異、陸水の影響を受ける沿岸水とその他での差異等も認められ、分布が不均一である（金森 1970）。

また、海水中においてヒ素のほとんどは無機態として存在する。この無機ヒ素は3価或いは5価で存在しうる。好気的環境下にある海洋水においては、熱力学的にほとんどすべての無機ヒ素が5価として存在すると予想される。しかし、実際には3価の無機ヒ素が常に一定の割合で存在する。この3価の無機ヒ素の存在比率は、有光層（光の届く層）で高いことから、5価から3価への還元にはプランクトン等が関与していると推測されている。無機ヒ素以外では、きわめて微量のMMA(V)及びDMA(V)の存在が報告されている (Andreae 1983)。

これらに対し、有機ヒ素化合物のAsBe(海産動物に普遍的に検出される有機ヒ素化合物)やAsC(海洋生態系におけるAsBeの前駆体)は、海水中から直接的には検出されない。しかし、 $5\text{ }\mu\text{m}$ のプランクトンネットを通過した海水から濃縮沈殿法を用いて回収した微細懸濁物(植物プランクトンを含まない)には、これらの有機ヒ素化合物が存在していた(Hanaoka et al. 1997)。このことから、海水中には普遍的にAsBeも存在すると考えられる。しかし、これがイオンとして溶存しているか、微少な粒状物質に吸着しているか、或いは細菌等の微生物体内に存在しているかについての知見はない。

1.5.1.2 海洋生態系におけるヒ素の変換

海洋生態系は、海洋を物質循環の面から捉えたものである。主として生産者（植物プランクトンや海藻）及びその消費者から成る食物連鎖に、さらに分解者（細菌等の微生物）と非生物的環境とが加わりきわめて複雑な系を構成している。この生態系でのヒ素循環に関する作業仮説を図 1.5.1.2-1 に示す。図の中央部に示されるサイクルは、海洋生態系に予想される、無機ヒ素の有機化に始まるヒ素循環系である。ここで、アルセノシュガーから AsC(6)への変換は、消費者（海産動物）によっては達成されず、未解明である。また、図の下部から右上に続き、さらに海洋に戻る経路は、海産動植物由来の有機ヒ素化合物を含む、ヒ素の地質学的循環系である。以下に、これらのヒ素化合物変換に関する詳細を述べる。

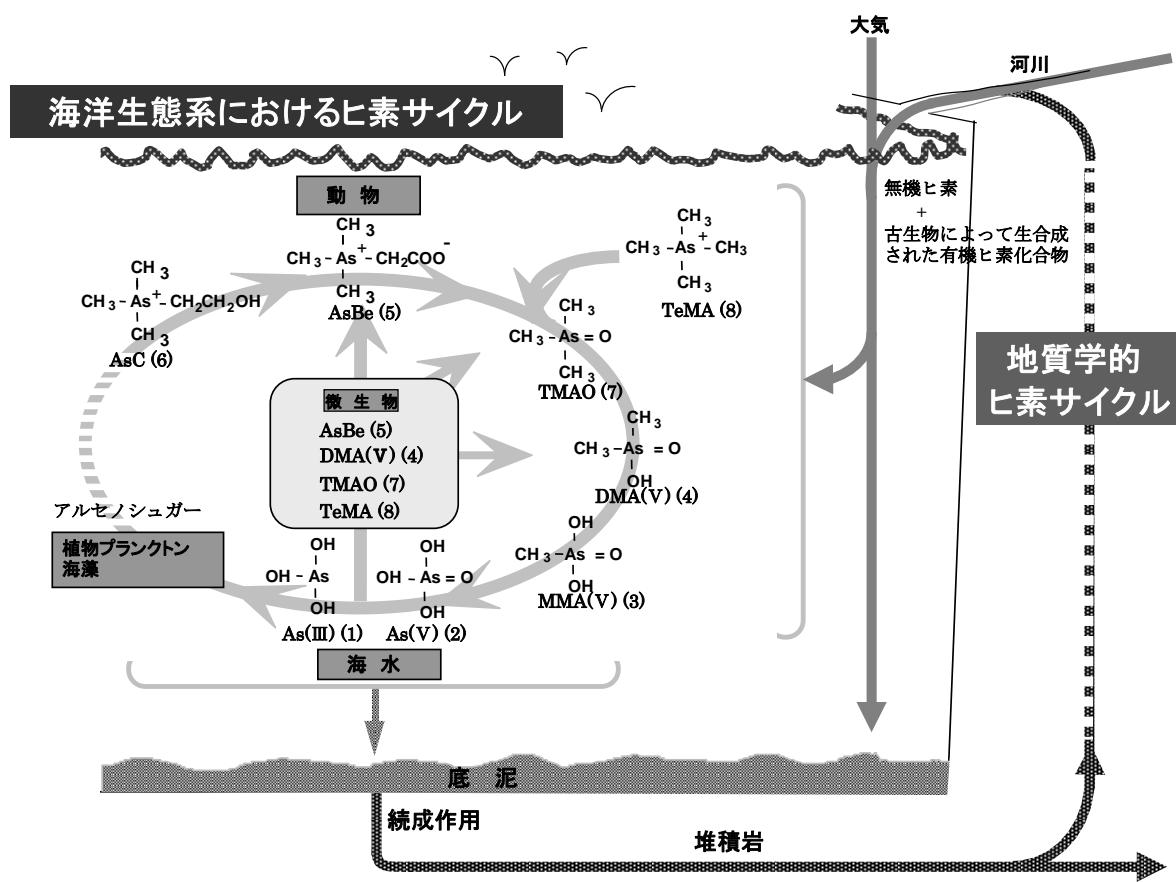


図 1.5.1.2-1 海洋生態系における仮説としてのヒ素循環系

出典；レアメタル便覧（丸善）：花岡 2010

微生物による AsBe の生成

海洋生態系における AsBe 合成に関する微生物の寄与について検討がなされた。すなわち、有機物としてポリペプトン及び酵母エキスを加えた海水を 20 °Cでインキュベートした結果、培養 8 日目には AsBe と DMA (V) が主要なヒ素化合物として誘導された（花岡ら 未発表）。このことは、食物連鎖を経ることなく、微生物を介して海産動物に AsBe が蓄積される可能性を示す。

海産微生物によるヒ素化合物の分解

AsBe 等の有機ヒ素化合物の運命を明らかにするため、まず海洋性微生物源を用いて *in vitro* での生分解実験が行われた。その結果、どの微生物源とも例外なく AsBe を分解した (Hanaoka et al. 1992; Hanaoka et al. 1993; Hanaoka et al. 1997; Kaise et al. 1998)。最も強い活性を示した微生物源は底泥であり、数日のうちに 5 倍の無機ヒ素まで完全分解した (Hanaoka et al. 1992; Hanaoka et al. 1993)。しかし、底泥から単離された「AsBe 分解細菌」は AsBe を 5 倍の無機ヒ素まで分解できず、一部 (20 %程度) を DMA (V) に誘導したのみであった (Hanaoka et al. 1991)。したがって、AsBe 分解においては微生物相が重要な因子であり、AsBe から 5 倍の無機ヒ素への完全分解は、単一の種ではなく複数の種により達成されると考えられる。

海洋生態系におけるヒ素サイクル

海洋生態系における食物連鎖網を経ての AsBe 合成と分解を合わせると 1 つのサイクルとなる (図 1.5.1.2-1 の中央部)。すなわち、海水中の 5 倍を主体とする無機ヒ素は食物連鎖網を通じて順次生化学的変換を受け、AsBe として海産動物に蓄積された後、段階的に微生物分解を受けて元の無機ヒ素に回帰する。一方、AsBe 合成の別ルートとして、上述の微生物による場合も考えられた。すなわち、海水中の無機ヒ素から合成した AsBe を体内に含む微生物が、海産動物に餌とともに取り込まれて海産動物中に蓄積されるルートである。

地質学的なヒ素循環

海底の低泥等に除去された物質或いは元素もそのまま循環を続ける。すなわち、海底に沈降・堆積した物質は、続生作用（化学的、物理的変化を通しての固化）により、堆積岩の一部となる。こうして、岩石圈（大陸地殻）から水圏に移動した物質は再び岩石圈（海洋地殻）へと移動する。この堆積岩の一部は隆起や火山活動等により地上に回帰し、そこに含まれる元素は風化作用を通して再び海へ運び去られる。38 億年前の堆積岩が存在することから、この大循環はそれ以前に始まっている。

ここで、地上に回帰した堆積岩に含まれる化石或いは堆積岩そのものには、AsBe 等、海産生態系によって誘導されたヒ素化合物が残存している可能性がある。種々の化石や堆積岩中のヒ素化合物を抽出し、その形態を調べた結果、AsBe 等が微量ながら 1 億年以上

にわたって化石中や堆積岩に保存されていた（花岡ら 未発表）。これらの有機ヒ素化合物は風化作用に伴い、河川或いは大気経由で再び海洋に回帰し、海洋生態系におけるヒ素の循環系に組み込まれると予測される（花岡 2004）。

陸圏で生活する我々は、海洋生態系において生合成された有機ヒ素化合物を食品としての海産動植物や、それらを飼料として摂取した陸産動物から取り込む。また、これらに止まらず、きわめて微量ながら、堆積岩等に由来するそれらを直接的に（空気経由で）、あるいは間接的に（堆積岩性の土壤から植物組織に移行した後に）取り込んでいると予想される。

1.5.2 陸上生態系

1.5.2.1 陸上環境におけるヒ素

ヒ素は地殻に平均 2~5 mg As/kg の濃度で偏在し、245 種もの鉱石の主要構成成分である（米国学術研究会議 1985; 製品評価技術基盤機構 2008）。表 1.5.2.1-1 に、火山岩或いは堆積岩中のヒ素濃度を示す。

表 1.5.2.1-1 火山岩或いは堆積岩中のヒ素濃度

岩石	試料数	ヒ素濃度 (ppm)		平均値
		通常範囲		
火成岩	超塩基性岩	37	0.3~16	3.0
	玄武岩、斑レイ岩	146	0.06~113	2.0
	安山岩、石英安山岩	41	0.5~5.8	2.0
	花コウ岩	73	0.2~13.8	1.5
	ケイ酸性火山岩	52	0.2~12.2	3.0
堆積岩	石灰岩	37	0.1~2.0	1.7
	砂岩	11	0.6~120	2.0
	頁岩と粘土	324	0.3~490	14.5
	リン灰土	282	0.4~188	22.6
	堆積性鉄鉱石	110	1~2,900	400.0
	堆積性マンガン鉱石	-	(最高 1.5%)	-
	石炭	1,150	0~2,000	13.0

河川水の場合には、1 ppb 以下、すなわち飲料水のヒ素基準値（10 ppb）をかなり下回るレベルから、この基準値をはるかに超える ppm の桁に達するレベルまで様々である（米国学術研究会議 1985）。河川中に高濃度のヒ素が検出される場合には、自然発生源のほか、人為的な汚染源、たとえば、鉱山からの排水や温泉排水などの人為的発生源も考えられる（辰巳ら 2002）。

海棲生物が含有しているヒ素濃度には数 ppm から百数十 ppm までの幅があるとされているが、それに対して陸上の植物に含まれているヒ素濃度には大きな差が見られないとされている（Lunde 1973）。野菜や果実類中に含まれているヒ素濃度は約 10 ppb 程度であ

り、植物は根からヒ素を吸収するため、そのヒ素化合物の由来は、土壤中のヒ素化合物が考えられる（山内と山村 1980）。イネに関しては、ロキサルソンとアルサニル酸を土壤へ添加（0、10、20、30、40、50 mg As/kg）し、イネの各部分のヒ素濃度を測定した報告がある（Wang et al. 2006）。ヒ素濃度は成熟した段階で最高に達し、各部分の濃度は、根>葉>茎>外皮>米粒の順で、葉と茎には 6.0 mg As/kg に達するものも認められたが、米粒中の最高値は 0.82 mg As/kg であった。ヒ素汚染土壤に育ったキノコに関しては、乾燥重量として 1,000 ppm に近い DMA (V) が含まれていたという報告がある（Larsen et al. 1998）。また、温泉周辺の生物からもヒ素化合物が検出されている（Koch et al. 1999）。

哺乳動物において含まれるヒ素濃度は、牛で 24 ppb、豚で 18 ppb である。哺乳動物は、無機ヒ素やメチル化されたヒ素化合物を食物から吸収し、その中の無機ヒ素の一部は代謝によりメチル化され、排泄速度の遅い化学形態を持つヒ素化合物が体内に蓄積されていくと考えられている（山内と山村 1980）。

1.5.2.2 陸上生態系におけるヒ素の変換

陸上生態系におけるヒ素は、主として還元やメチル化反応により化学形態を変えながら循環していくと考えられているが（Cullen and Reimer 1989; Ridley et al. 1977）、一部には海洋生物と同様にアルセノシュガーや AsBe などのより複雑な構造を持つヒ素化合物に変換される例もあるものと推測される。ヒ素濃度の高いキノコの分析では、MMA (V) のみを高度に蓄積するもの、As (III) と As (V) のみを蓄積するもの、DMA (V) を主成分とするもの、AsBe を含むものがあるとの報告がある（Byrne et al. 1995）。

化学形態の変換において微生物の関与するところは大きい。ヒ素濃度の高い環境には、ヒ酸還元細菌と亜ヒ酸酸化細菌の存在が示唆されている（Oremland and Stolz 2003）。また、土壤において、クロストリジウムは嫌気的条件下でロキサルソンを無機ヒ素に変換する（Stolz et al. 2007）。大気中に含まれるヒ素においても、微生物の揮発作用などの役割は重要と考えられている。土壤に散布されたジメチルアルシン酸塩が微生物などの生物代謝によってジメチルアルシンに変えられて揮発した後、さらに酸化を受けて DMA (V) に戻り、粉塵に吸着した状態で動いている様子が捉えられ、報告されている（Mukai et al. 1986）。

1.6 測定方法と検出限界値

ヒ素は様々な化学形態を持ちそれに毒性や反応性、生物吸収性などが異なるため、毒性評価や環境動態などの研究を行う上では、総ヒ素としての評価とともに化学形態ごとの定量・評価が不可欠となる。総ヒ素濃度の測定には伝統的にはグートツァイト法やジエチルジチオカルバミン酸銀法（DDTC 法）などの化学的呈色法が用いられてきたが、近年

は原子吸光法（AAS；フレーム原子吸光法とフレームレス原子吸光法の2種類）、原子蛍光法（AFS）、誘導結合プラズマ（ICP）発光分光分析法（ICP-AES又はICP-OES）、ICP質量分析法（ICP-MS）、中性子放射化分析（INAA）などの機器分析手法が中心となっている。このうちINAAは中性子をあててヒ素を放射化し、その特異的な放射線を計測して定量を行う方法である。きわめて感度、選択性の高い手法であるが、中性子照射用の原子炉と放射線計測器を必要とする点でいささか特殊な手法に位置づけられる。AAS、AFS、ICP-AESはそれぞれ試料中のヒ素を高温下で原子化し、励起状態に上げる際の特異的な波長の光の吸収（AAS）、あるいは励起状態から基底状態に落ちる際の発光（ICP-AES）ないし蛍光（AFS）の強度からヒ素濃度を定量する方法である。高温で原子化する方法として、通常の化学炎を用いるフレームAAS、電気加熱炉を用いるフレームレスAAS、アルゴンガスを高周波でプラズマ化させてきわめて高い温度を作り出すICPが使われ、それぞれに特徴を持つ。特にICPの場合はきわめて温度が高く、ヒ素の一部の電子をはぎ取ってプラスイオンを作るため、それを真空中に引き込んで質量分析の原理でイオンとして数えて計測するICP-MSが作られ、最も高い感度を有する分析手法として現在では主力となっている。一方、AASやICP-AESでは溶液を炎に導入する効率が悪く感度が不足気味のため、ヒ素を還元気化して全量炎に導入、測定する水素化物発生法（Hydride Generation；HG）との結合がしばしば利用される。

これらのうち、低温で分解エネルギーの低いAAS、あるいはHGを試料導入系に用いる手法の場合、ヒ素の化学的な構造（化学形態）が感度に大きな影響を及ぼすために、試料をあらかじめ完全に無機化処理し、試料中のヒ素の化学形態をそろえておく必要がある。有機ヒ素化合物は一般に化学的に強固で、濃硝酸で煮沸しても十分には分解できない。強い酸化力を持つ分解法として、硝酸+過塩素酸法や硝酸+硫酸+過酸化水素水などが推薦される。また、これらの酸分解を高温高圧下で行うため、耐圧容器に入れて電気炉で加熱する方法や高周波による加熱分解法なども開発されている。なお、ICPベースの分析法では溶液をプラズマに導入するため霧吹き（ネブライザー）を用いるが、溶液の粘性が導入効率に影響して見かけの感度を左右するため、粘度の高い硫酸は一般に前処理には使わない。一方、ICP-MSではプラズマの温度が高いために通常化学形態の違いが結果に影響しない。また後述のように塩素の共存がヒ素分析を妨害するために、過塩素酸などの塩素を含む酸は使わず、硝酸分解のみで試料溶液を作ることが一般的である。一方、ヒ素-炭素結合を積極的に残す分解法としてアルカリ熱分解法があり、次に述べる化学形態分析法のうちHG法をベースとする方法のための前処理方法として使われている。

ヒ素の化学形態別分析法としては従来、水素化物発生-液体窒素捕集-原子吸光光度法が用いられてきた（Yamato 1988; 山内 1995）。この方法は各種ヒ素化合物を還元して揮発性のアルシン、モノメチルアルシン、ジメチルアルシン、トリメチルアルシンに変換し、

それらを低温で捕集したあと、メチル基の数に応じて沸点が異なることを利用して、ゆっくり昇温しながら化学形態別に原子吸光法で測定する。無機ヒ素、モノメチルヒ素、ジメチルヒ素、トリメチルヒ素の分析には便利な方法である。As (III) や As (V) など3価と5価の分別や、TMAO、AsBe、AsC の分別はできない。含有するヒ素化合物はすべて揮発性のアルシン類として捕集されるため、試料中の夾雜物による妨害は少ない。

海産生物に含まれる多種類の複雑な有機ヒ素化合物の化学形態分析には、LC・原子吸光法や LC-ICP 発光分光分析法が開発され、近年ではさらに高感度な元素特異的検出器である ICP-MS と結合した LC-ICP-MS 法が Inoue らにより開発され、広く利用されている (Inoue et al. 1996)。LC-ICP-MS による化学形態別分析法に関しては、既に多くの総説が出されている (田尾 1997; Zoorob et al. 1998; Szpunar et al. 1999)。最近では LC 以外にガスクロマトグラフィー Gas Chromatography (GC) や、キャピラリー電気泳動 Capillary Electrophoresis (CE) などとの組み合わせによる研究もなされている (田尾 1997)。また、特に複雑な構造をもつ有機ヒ素である海洋生物中のアルセノシュガーや脂溶性ヒ素等の分析には、LC-MS (McSheehy et al. 2002) や GC-MS (Raber et al. 2009) を用いた手法も開発されている。

1.6.1 LC-ICP-MS による測定方法

液体クロマトグラフィー誘導結合プラズマ質量分析法 (Liquid Chromatography-Inductivity Coupled Plasma Mass Spectrometry LC-ICP-MS) は LC にて多様な形態を持つヒ素化合物を分離し、その後得られた分離液を直接 ICP-MS に導入し元素特異的に定量することで化学形態別分析を可能とする。ICP (誘導結合プラズマ) に導入された溶液中の分子は 6,000 度前後の高温プラズマの中で瞬間に構成元素に分解され、各元素はさらにイオン化された後、真空中に引き込まれて質量分析計 (MS) により特定の元素、同位体として計測される。

LC-ICP-MS は元素選択性が高く、高感度な検出が可能であり、夾雜物の影響を受けにくく、またダイナミックレンジが広くて検量線の直線範囲が広いため、生体試料中の微量な代謝物を高精度に測定することが可能となった。また、分離条件に関する研究も進み尿中の複数のヒ素化合物を同時に測定できる (Inoue et al. 1996; Inoue et al. 1999; 酒井ら 1999; Benramdane et al. 1999)。

LC-ICP-MS での分析において、生体中ヒ素を測定する場合、試料中の多原子イオン $^{40}\text{Ar}^{35}\text{Cl}^+$ のようなマトリックスによる干渉が問題となる (Pruszkowski et al. 1998)。この問題は LC での適切な分離系を選択することができれば干渉を防ぐことができる (田尾 1997; 柴田 1997)。しかし、生体試料中の塩化物イオン濃度は非常に高いことにより、LC-ICP-MS による分析方法でも干渉を受けることがあり得る。このような場合には、他の

干渉低減策を組み合わせる必要がある (Falk et al. 1997; Branch et al. 1991; Nam et al. 1994; Chatterjee et al. 1999)。

ICP は一般に有機溶媒に弱く、LC の分離溶媒にはできるだけ有機溶媒含有量の低い水溶液が選ばれる場合が多い。また、小さな穴の開いた金属製コーンを大気圧プラズマに差し込んで真空中にイオンを引き込む関係で、不揮発性の塩が析出すると感度変化等の問題を生じる。そのため、リン酸緩衝液は避けて揮発性緩衝液を使う場合が望ましい。このように、LC-ICP-MS における分離条件は利用できる溶離液の制限により制約を受け、対象物質の化学的性質にあわせた分離条件を確立することは必ずしも容易ではない。一方、LC-MS と比較するとイオン化干渉を受けにくくてダイナミックレンジも広く、定量性は優れている。また、LC から溶出されたヒ素化合物はすべて検出されるため、代謝や化学反応によって想定外のヒ素化合物が生成してもその存在に気づきうる点で、化合物に選択的な LC-MS にはない大きな利点を持っている。最近、LC の分離カラムに陰イオン交換カラムを用い、炭酸水素アンモニウムを分離溶媒として用いることにより、迅速かつ効果的に尿中ヒ素化合物を分析する方法が開発された (Suzuki et al. 2009)。

1.6.2 化学形態別の検出限界

LC-ICP-MS による検出限界は 0.03~1 µg/L であり、きわめて感度が高い(大木 2004)。しかし、ヒ素化合物は LC に用いるカラムの種類による分離特性が異なること、さらに、ヒ素化合物は種類によって酸解離定数が異なるため、測定対象となるヒ素化合物とマトリックスに即した分離カラム、分離条件の選択が必要となる(酒井ら 2001; 井上ら 2001; 柴田と森田 2000)。なお、ヒ素の化学形態別の定量は、LC における分離特性に依存するため、目的対象とするヒ素化合物の標準物質が入手不可能な場合には定量分析できない。特に、海藻や一部の海産生物に多く存在するアルセノシュガー(柴田と森田 2000)の大部分、或いは海産魚類の脂溶性ヒ素化合物 (Taleshi et al. 2008) は市販の標準がなく、実際の環境試料から抽出、精製、同定作業を行って標準物質を持たないと確実な分析ができない状況にある。日本人の食品由来のヒ素摂取量で上位を占める海産生物中のヒ素については長年の研究によってある程度の化学形態情報が蓄積されているものの、これらに由来する食品を含めてその化学形態の監視体制はまだまだ不十分な状況と言えよう。

さらに環境中、或いは生体内で様々な代謝変換などを受ける過程でヒ素は数多くの化学形態をとることが次第に明らかとなっており、単一の LC 条件では対象物質すべての分離ができず複数のカラムを組み合わせて確実な同定と定量を行うことが必要となる場合もある。なお、分析精度管理のための環境標準物質の中には、ヒ素の化学形態分析を意識して作られているものがいくつか報告されている (Yoshinaga et al. 1997; Yoshinaga et al. 2000; Chatterjee et al. 2001)。

2. 国内の曝露状況

ヒ素は海藻類や魚介類に多く含まれており、わが国ではこれらの食品を多量に摂取しているため、諸外国に比べても多くのヒ素を食事から摂取している。日本人のヒ素の摂取量は個人差が大きく、総ヒ素量として平均 $195 \text{ }\mu\text{g}/\text{日}$ ($15.8\sim1,039 \text{ }\mu\text{g}/\text{日}$) を摂取している (Yamauchi et al. 1992)。しかし、食事から摂取するヒ素の化学形態は、AsBe 約 76 %、DMA (V) 約 6 %、MMA (V) 約 1 %と有機ヒ素が多く、無機ヒ素は約 17% であった。この比率から、無機ヒ素の平均摂取量は $33.7 \text{ }\mu\text{g}/\text{日}$ ($8.34\sim101 \text{ }\mu\text{g}/\text{日}$ 、男性 $51.4 \text{ }\mu\text{g}/\text{日}$ 、女性 $25.4 \text{ }\mu\text{g}/\text{日}$) と計算されている。

2.1 飲料水

わが国では水道水中のヒ素の水質基準が 0.01 mg/L と定められており、飲料水の摂取量を $2 \text{ L}/\text{日}$ とすると、飲料水経由のヒ素の摂取量は $20 \text{ }\mu\text{g}/\text{日}$ 以下となる。飲料水中のヒ素が全て無機ヒ素であり、吸収率が食事の場合と同様とすると、飲料水経由のヒ素の吸収量は $10\sim16 \text{ }\mu\text{g}/\text{日}$ 以下と算定される。表流水を水源として水道水へと供給される場合は、水道水の水質基準を超えるヒ素を摂取することはないが、地下水を飲料水として利用する場合、一般にはそのまま飲むため、地下水中に含まれるヒ素が全て摂取されることになる。わが国では約 2% の地下水が水道水水質基準を上回るヒ素を含んでおり、仮に地下水環境基準を超える地下水を飲用すると、吸収率を食事の場合と同様と仮定した場合、 $10\sim16 \text{ }\mu\text{g}/\text{日}$ 以上のヒ素を吸収することになる。これまでにわが国の地下水から検出されたヒ素の最大値は 0.48 mg/L であり (環境省 2002)、この地下水を飲用すると、 $480\sim768 \text{ }\mu\text{g}/\text{日}$ のヒ素を吸収することになる。

2.2 海産動植物

海産動植物は、陸上動植物に比較して高濃度のヒ素を蓄積させるのみならず、その化学形態も多様である。図 1.2.3-2 に、海洋生態系に存在するそれらのヒ素化合物の構造を示す。図中にも示したとおり、これらのヒ素化合物は水溶性と脂溶性とに大別される。

海産生物の場合には、陸上生物に比較してヒ素濃度の高いことが知られる (米国学術研究会議 1985)。また、最近、Uneyama らは、これまで報告してきた種々の動植物におけるヒ素濃度 (形態別分析値を含む) を統計的に解析し、図 2.2-1 のとおりパーセンタイルで示した。これによると、陸上植物の場合、95 パーセンタイルでも 1 ppm に達していなかった。これに対し、海産植物、すなわち海藻においてははるかに高いヒ素濃度が示された。すなわち、50 パーセンタイルで 20 ppm 程度、95 パーセンタイルでは 140 ppm を超えた (Uneyama et al. 2007)。

著作権処理の都合により、
この場所に挿入されていた
“図 2.2-1 食品のヒ素含有量（パーセンタイル）”
を省略させて頂きます。

図 2.2-1 食品のヒ素含有量（パーセンタイル）

この総ヒ素濃度は、褐藻類>紅藻類>緑藻類の順に高い。また、その主要な化学形態はアルセノシュガー（図 1.2.3-2-(9)~(24)、(31)）であり、これまでにジメチル態 13 種（図 1.2.3-2-(9)~(20)、(31)）及び第四級アルソニオ化合物 4 種（図 1.2.3-2-(21)~(24)）の計 17 種が報告されている（Francesconi and Edmonds 1997; Hulle 2004）。Francesconi と Edmonds は、褐藻類、紅藻類及び緑藻類に存在するこれらのアルセノシュガーを比較し、分布特異性を求めた（表 2.2-1）。その結果、① 紅藻類及び緑藻類では、グリセロール（図 1.2.3-2-(10)）或いはリン酸ジエステル（図 1.2.3-2-(15)）をアグリコンとして有するアルセノシュガーが主であり、スルホン酸（図 1.2.3-2-(11)）或いはスルホン酸エステル（図 1.2.3-2-(9)）をアグリコンとして有するアルセノシュガーはマイナーであるが、② 褐藻類では、反対に、図 1.2.3-2 の(11)及び(9)が主であり、さらに③褐藻類では、属間にもアルセノシュガーフラクト糖の分布に差異のあることを指摘した。また、さらには、アルセノシュガーは分類学的に重要であること、及び海洋食物連鎖の高度に特異的なトレーサーとして利用し得ることも指摘した（Francesconi and Edmonds 1997）。

一方、海産動物には、高濃度のヒ素が ppm のオーダーで蓄積している。Uneyama らの解析によると、総ヒ素として 30 ppm 以上（魚類）或いは 40 ppm 以上（貝類）であった。ただし、無機ヒ素としては、75 パーセンタイルでも 0.1 ppm 程度であった（Uneyama et al. 2007）。

表 2.2-1 海藻に含まれるヒ素化合物

著作権処理の都合により、
この場所に挿入されていた
“表 2.2-1 海藻に含まれるヒ素化合物”
を省略させて頂きます。

これら、海産動物に存在する主要な有機ヒ素化合物は、AsBe（図 1.2.3-2-(5)）（As 原子と N 原子が置き換わると、グリシンベタインに相当）である（Edmonds et al. 1977; Hanaoka et al. 1988; Francesconi and Edmonds 1994; Francesconi and Edmonds 1997; Shiomi 1994）。この化合物は、海産動物に共通して存在するヒ素化合物であり、1977 年に天然に存在する有機ヒ素化合物として初めて単離・同定された（Edmonds et al. 1977）。また、後述のとおり、完全に無毒である（Kaise et al. 1998）。AsBe の同定に續いて、種々のヒ素化合物が検出されてきた。AsC（図 1.2.3-2-(6)）（同じく、コリンに相当）は、エビやホラガイ等から検出されている（Francesconi and Edmonds 1994）。この化合物は後述のとおり海洋生態系において AsBe の前駆体と考えられており、そのヒドロキシエチル基(-CH₂CH₂OH)がカルボキシメチル基(-CH₂COOH)に酸化されると AsBe となる。TMAO（図 1.2.3-2-(7)）（同じく、トリメチルアミンオキシドに相当）は、ナマズの 1 種等から検出されている（Francesconi and Edmonds 1997）。この化合物は、後述のとおり AsBe の微生物分解産物としても検出される。TeMA（図 1.2.3-2-(7)）（同じく、テトラミンに

相当)は、ハマグリ *Meretrix lusoria* の鰓における主要なヒ素化合物として初めて単離・同定された化合物である (Shiomi 1994)。一方、アルセノシュガーの仲間もシャコガイから抽出、同定された (Edmonds et al. 1982)。これらは共生藻類が生産するものと推測されたが、その後ムラサキイガイやホタテなど植物プランクトンあるいは藻類を餌とする様々な二枚貝 (Shibata and Morita 1992)、巻貝 (Morita and Shibata 1987)、さらには植物プランクトンを食べる動物プランクトンにもアルセノシュガーが認められ (Shibata et al. 1996; Edmonds et al. 1997)、海洋生態系の比較的低次に位置する藻類食の動物にもアルセノシュガーが分布する様子が明らかになってきている。

一方、脂溶性ヒ素化合物に関する知見は水溶性ヒ素化合物に比較すると限られている。しかし、これまで予想されていなかった形態、すなわち炭化水素型、或いは脂肪酸型の脂溶性ヒ素化合物が最近検出され、機能的な役割等の解明など、今後の研究発展が期待される。まず、図 1.2.3-2 の化合物(25)と(31)はどちらもレシチン (ホスファチジルコリン) のコリン残基が AsC により (Morita and Shibata 1988)、或いはアルセノシュガーの 1 種により置換されている (Edmonds et al. 1992)。また、スフィンゴミエリンのコリン残基が DMA(V) で置換されているヒ素脂質も報告されている (図を省略) (Ninh et al. 2007)。これらに対し、同図の(26)~(30)は全く異なる構造をとっており、脂肪酸 (図 1.2.3-2-(26)、(27)) 或いは炭化水素 (図 1.2.3-2-(28)~(30)) にジメチル態のヒ素が結合している。前者はタラ肝油から検出され (Rumpler et al. 2008)、後者はカラフトシシャモから検出された (Taleshi et al. 2007)。このうち植物から見つかったのはアルセノシュガ一体のみで、あとはみな動物から検出されている。

2.3 農畜産物

農産物に関しては、農林水産省による国産農産物の鉛、ヒ素及び水銀の含有実態調査の中間とりまとめ結果の中で、平成15~17年産の主要な国産農産物を対象に報告があり、米の総ヒ素の平均値は0.16 mg/kgとなっている。なお、現在日本国内ではヒ素を含む農薬等は使用されていないことから、農薬が直接の原因であるヒ素曝露はないと考えられる。海外での報告ではあるが、米の曝露に関し、Juhaszらがヒ素による汚染水を用いて育てた米を非汚染水で炊く場合と、市販の米を汚染水で炊く場合とのバイオアベイラビリティをブタの生体内モデルを使用して比較している。それによると、前者はDMAを主に含みバイオアベイラビリティは $33.1 \pm 3.2\%$ と低く、後者は無機のAs(V)を含みバイオアベイラビリティは $89.4 \pm 9.4\%$ と高かった。この結果から、米に含まれるヒ素のバイオアベイラビリティはヒ素の化学形態に依存し、米を調理する時に使用される水も高く影響を及ぼすと考えられる (Juhasz et al. 2006)。

たばこには、有機ヒ素系農薬が使われていた時は最高52 μg/gのヒ素が含まれていたが、使

用禁止後は3 µg/gまで低下し（Kraus et al. 2000）、1本当たりの平均含有量は1.5 µgである（U.S.EPA 1998）。たばこの主流煙には1本当たり0～1.4 µgが（Smith et al. 1997）、副流煙には1本当たり0.015～0.023 µg（平均0.018 µg）のヒ素が含まれている（Landsberger and Wu 1995）。

畜産物に関しては、米国で家禽の飼料添加物に使用が許可されているロキサルソンに関して問題視されている。ヒ素化合物であるロキサルソンは、コクシジウム病の予防や成長促進、そして肉の発色を良くする目的で鶏の飼育に使用され、微量でも血管新生を促し、がんの発現との関係が考えられるとして現在研究がなされている（Basu 2008）。ロキサルソンの大部分は鶏から未変化体で排出される（Morrison 1969）が、Institute for Agriculture and Trade Policy (IATP) の調査により米国のスーパーマーケットやファーストフード店のチキンやチキン製品のヒ素濃度が公表され、調理されていないチキンを購入したスーパーマーケットの55 %で検出可能なヒ素が含まれていた（Wallinga 2006）。また、家禽から排出される糞や敷藁などの廃棄物に含まれる未変化体のロキサルソンは、土壤中の微生物の働きによって無機態のヒ素へと変換されることが確認されており、ヒ素の環境中への拡散が特に問題とされている（Stolz et al. 2007; Makris et al. 2008）。

2.4 食品、飲料水等からの検出状況

食品等に含まれるヒ素の量は、さまざまな方法で測定され、報告されている。近年は、化学形態別分析が可能となり、化学形態別含有量の報告も増えている。食品中のヒ素量に関する論文のデータをまとめて分析した Uneyama らの報告（Uneyama et al. 2007）から国内データのみを抜粋し、加工品も含めて食品ごとにまとめて一覧とする（表 2.4-1）。なお、図 2.2-1 食品のヒ素含有量（パーセンタイル）は、Uneyama らの報告（Uneyama et al. 2007）での国内外全データによる分析であり、また、グループ分けも表 2.4-1 とは異なりオリジナル論文でのグループ分けであることを注記する。

食品等からのヒ素の検出状況と食品摂取量を調べることにより、ヒ素の摂取量を推定することができる。化学形態別分析で有機ヒ素と無機ヒ素の分別定量を行えば、無機ヒ素の摂取量も推定可能である。無機ヒ素に関しては 15 µg/kg 体重/週（WHO 1989）と PTWI (Provisional tolerable weekly intake : 暫定耐容週間摂取量) が設定されているが、有機ヒ素については設定されていない。また、コーデックス委員会は 1999 年 CCFAC において基準値の検討を中断している（詳細は「6. 国際機関等の評価とその根拠」にて後述する）。

表 2.4-1 食品のヒ素量

著作権処理の都合により、
この場所 (p.40 - 51) に挿入されていた
“表 2.4-1 食品のヒ素量”
を省略させて頂きます。

2.4.1 トータルダイエット調査による総ヒ素の推定1日摂取量

日本における総ヒ素の1人当たりの推定1日摂取量は、トータルダイエット調査(厚生労働省)によれば、平成14~18年度平均で178 μgであり(表2.4.1-1)、食品群からの摂取割合は、魚介類から53.6%、野菜・海藻から35.4%、米から7.1%で、90%近くを魚介類と海藻が占め、農産物では米からの摂取寄与が比較的大きい(表2.4.1-2)。参考として日本以外の主な国の総ヒ素摂取量を表2.4.1-3に示す。

表2.4.1-1 総ヒ素の年度別摂取量

年度	1人当たり1日摂取量 (μg/人/日)	体重当たり1週間摂取量* (μg/kg 体重/週)
S55~59 平均	153	21
S60~H1 平均	209	29
H2~6 平均	179	25
H7~11 平均	217	30
H12	167	24
H13	157	22
H14	181	25
H15	186	26
H16	159	21
H17	178	25
H18	183	26
H19	145	20

出典; トータルダイエット調査結果(厚生労働省)

* 体重当たりの1週間摂取量は日本人の平均体重を50kgとして計算

表2.4.1-2 総ヒ素の食品群別摂取量(平成14~18年度平均)

食品群	1人当たり1日摂取 (μg/人/日)	(割合)
		(%)
米	12.6	7.1
雑穀・芋	0.9	0.5
砂糖・菓子	0.4	0.2
油脂	0.0	0
豆・豆加工品	0.4	0.2
果実	0.3	0.2
有色野菜	0.4	0.2
野菜・海藻	63.0	35.4
嗜好品	1.0	0.6
魚介類	95.3	53.6
肉・卵	1.0	0.6
乳・乳製品	0.2	0.1
加工食品	1.9	1.1
飲料水	0.1	0.1
合計	177.8	100

表2.4.1-3 海外での総ヒ素摂取量

国民 1 人当たり 1 日摂取量	($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)
オーストリア	27
カナダ	36
中国	210
ドイツ	83
日本	70~170
韓国	320
スコットランド	55
イギリス	89
アメリカ	10

出典; WHO 1989

トータルダイエット調査とは、食品に含まれる食品添加物や残留農薬などの危害要因の摂取量を推定する方法のひとつである。広範囲の食品を対象としており、加工や調理によっておこる化学物質の増減などの影響も考慮に入れて実施されている。トータルダイエット調査の方法にはマーケットバスケット方式と陰膳方式があり、農林水産省のガイドラインではこの両方を調査方法として採用している。

マーケットバスケット方式は飲料水を含めた全食品を 14 群に分け、国民栄養調査による食品摂取量に基づき、小売店等から食品を購入し、必要に応じて調理した後、食品群ごとに化学物質等の分析を行い国民 1 人当たりの平均的な 1 日摂取量を推定するものである。

一方、陰膳方式では調査対象者が実際に食べた食事と全く同じものを科学的に分析し、摂取栄養素量を推定する方法であり、Mohri らや Yamauchi らによる報告がある (Mohri et al. 1990; Yamauchi et al. 1992)。Yamauchi らは東京都と川崎市に住む男性 12 名 (45 ± 8.3 歳) と女性 23 名 (40.3 ± 11.1 歳) に対して陰膳方式にて調査し、1 日の総ヒ素摂取量は 195 ± 235 ($15.8 \sim 1,039$) $\mu\text{g As}/\text{人}/\text{日}$ であったと報告している。また、水素化物発生－液体窒素捕集－原子吸光光度法による化学形態別分析において、総ヒ素に対する割合は、無機ヒ素 17.3 %、メチル化ヒ素 0.8 %、ジメチル化ヒ素 5.8 %、トリメチル化ヒ素 76.0 % であった。

2.4.2 無機ヒ素の分別定量

化学形態別分析（スペシエーション）は、現在では、LC-ICP-MS 法によって盛んに行われているが、1970～1980 年代には、それ以外の各種の方法で分別定量が行われた。Yasui らが開発した溶媒分画法 (Yasui et al. 1978) で、Shinagawa らは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っている (Shinagawa et al. 1983)。その結果によれば、マガレイ、ブリ、マアジ、マサバ、サンマ、マイワシの総ヒ素に対する無機ヒ素の割合は、0～4 %であり、海藻類では、ヒジキ 60 %、マコンブ 3 %、ワカメ 7 %であった（表 2.4.2-1）。最新の分析法による結果も、ほぼ同様のものである。

表 2.4.2-1 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	試供部位	ヒ素含量 μg/g (乾燥重量基準)						
		総ヒ素	3 倍無機態	5 倍無機態	有機態	水溶性	脂溶性	
魚類	マコガレイ	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
	サンマ	〃	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	ザザエ	筋 肉	15.0	0.00	0.02	14.1	9.0	4.9
	アサリ	全 体	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	Perinereis 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		

出典; 海産生物に含まれる化学形・毒性・代謝 (塩見 1992)

*1湿重量基準 *23 倍無機態+5 倍無機態

2.4.3 食品中の無機ヒ素の摂取量の推定

2.4.3.1 ヒジキ

ヒジキなどの褐藻の中には比較的多量のヒ酸が検出され、一般的に流通している乾燥ヒジキの濃度は平均値 約 110 μg As/g、最大値 約 154 μg As/g とされている(三菱化学安全研究所 2007)。

カナダ(CFIA 2001)、英国(FSA 2004)等においては、ヒジキ中には無機ヒ素が多く含まれることから、摂食を控えることが勧告された。

厚生労働省は、Q&A で「ヒジキを食べることで、健康上のリスク（危険性）は高まるか」の問い合わせに、「平成 14 年度の国民栄養調査によれば、日本人の 1 日当たりの海藻摂取量は、14.6 g で、これは、海苔や昆布といった他の海藻類を含んでいる。海藻類の国内生産量、輸入量及び輸出量から、海藻類のうちのヒジキの占める割合を試算したところ、6.1 %であり、摂取量の割合もこれと大きな差はない」と推定すれば、ヒジキの 1 日当たりの摂取量は約 0.9 g となる。

一方、WHO が 1988 年に定めた無機ヒ素の PTWI は 15 µg/kg 体重/週であり、体重 50 kg の人の場合、107 µg/人/日（750 µg/人/週）に相当する。FSA が調査した乾燥品を水戻ししたヒジキ中の無機ヒ素濃度は最大で 22.7 mg/kg であったが、仮にこのヒジキを摂食するとしても、毎日 4.7 g（1 週間当たり 33 g）以上を継続的に摂取しない限り、ヒ素の PTWI を超えることはない。また、海藻中に含まれるヒ素によるヒ素中毒の健康被害が起きたとの報告はなく、ヒジキは食物繊維を豊富に含み、必須ミネラルも含んでいる。

以上から、「ヒジキを極端に多く摂取するのではなく、バランスのよい食生活を心がければ健康上のリスクが高まることはないと想われる」と答えている（厚生労働省 2004）。

ヒジキに含まれるヒ素の評価基礎資料調査報告書が食品安全委員会により平成 18 年度にまとめられている。そこでは、ヒジキからのヒ素の曝露量の推定を、濃度想定、摂取量想定、水戻しによる減衰想定、総ヒ素濃度、無機ヒ素含有率、水戻しによる残存率を組み合わせたいくつのケースを想定して行っている（三菱化学安全研究所 2007）。無機ヒ素をふくむヒジキに関しては、水に戻す際に無機ヒ素が容易に溶け出すので、戻し汁を何度も捨てながら十分な戻し操作をすることでヒトへの曝露を少なくすることが可能である（柴田と森田 2000; Hanaoka et al. 2001a; 片山ら 2007）。

2.4.3.2 ヒジキ以外の海藻

褐藻類ヒバマタ目ホンダワラ科に属するものは、ヒジキだけでなく無機ヒ素の割合が高い。それ以外の海藻は、アルセノシュガーなどの有機ヒ素の割合が高く、無機ヒ素の割合を、表2.4.2-1 の結果から総ヒ素の最大10 %と見積もる。その濃度は数～数十 ppm である。アルセノシュガーに関しては、無機ヒ素のような急性毒性は認めないと考えられている（Sakurai et al. 1997; Andrewes et al. 2004）が、毒性に関する情報は不足しており安全性を詳細に議論できる状況はない。

2.4.3.3 魚介類

魚類、甲殻類についてはほとんどが有機ヒ素の AsBe と考えられる。一方、軟体動物のうちイカ、タコは同じく AsBe が主成分であるが、二枚貝などではアルセノシュガー他を含むものも見

つかっている。いずれの場合も一般に無機ヒ素は少なく、無機ヒ素の割合を、表 2.4.2-1 の結果から総ヒ素の最大 5 %と見積もる。

また、ヒ素の曝露状況は、魚の部位によっても異なっている。魚の目の周辺や体表面部においては、無機ヒ素由来のヒ素が多く集まることが報告されており (Lunde 1977) 、カツオの目の視神経などにも高いヒ素が認められている (黒岩ら 1999)。そして、食用魚製品においては、含有しているAsBe の割合に関して、鮮度の高いものほどAsBeの割合が高く、冷凍食品、保存食品の順に割合が低下することから、魚類の種や部位のみならず加工過程や保存方法などにも影響を受けると考えられる (Velez et al. 1995; 1996)。

2.4.3.4 農産物

ヒ素の摂取量を見ると、魚介類、海藻類を除くと穀類の摂取割合が高い。農産物中の総ヒ素の調査が行われ、総ヒ素について中間発表が行われている（表 2.4.3.4-1）。それによれば、米の平均値は 0.16 mg/kg であり、範囲は 0.04 ~0.33 mg/kg であった。硝酸部分分解後 LC-ICP-MS による測定では、玄米について総ヒ素（乾重量当たり）0.118~0.260 mg/kg に対して、無機ヒ素は、0.108~0.227 mg/kg で、無機ヒ素の割合は平均 85.8% (62.2~96.3%) であった。先の中間発表では、農産物からの総ヒ素の摂取量は、33.5 μg/人/日と試算されているので、表 2.4.1-2 の米からの 12.6 μg/人/日と雑穀・芋～有色野菜からの 2.4 μg/人/日の合計との差である 18.5 μg/人/日を野菜からの摂取量と推定する。なお、無機ヒ素の総ヒ素に対する割合が不明である野菜類などは 100 %と仮定している。また、トータルダイエットスタディの 5 年間の平均値と農水省の平成 15 年度調査で数値に若干の相違があるが、ここではそれを考慮していない。

表 2.4.3.4-1 総ヒ素分析結果（15年産）

作物	分析点数	定量限界	定量限界未満の		定量限界以上	最高値 mg/kg	平均値 (1) mg/kg	平均値 (2) mg/kg	平均値 (3) mg/kg	平均値 (4) mg/kg
			点数	割合						
米	199	0.01	0	0 %	199※	0.33	-	-	-	0.16
小麦	156	0.01	143	92 %	13	0.02	0.001	0.008	-	-
大豆	100	0.01	99	99 %	1	0.01	0.0001	0.005	-	-
かんしょ	30	0.01	29	97 %	1	0.01	0.0003	0.004	-	-
さといも (皮つき)	28	0.01	20	71 %	8	0.03	0.006	0.01	-	-
さといも (皮をむいたもの)	29	0.01	29	100 %	0	-	0	0.006	-	-
だいこん	30	0.01	30	100 %	0	-	0	0.003	-	-
にんじん	30	0.01	30	100 %	0	-	0	0.004	-	-
ばれいしょ	28	0.01	28	100 %	0	-	0	0.004	-	-
キャベツ	30	0.01	30	100 %	0	-	0	0.003	-	-
ブロッコリー	30	0.01	29	97 %	1	0.01	0.0003	0.004	-	-
はくさい	40	0.01	40	100 %	0	-	0	0.003	-	-
レタス	29	0.01	29	100 %	0	-	0	0.003	-	-
ほうれんそう	100	0.01	80	80 %	20	0.05	0.004	0.01	-	-
ねぎ	30	0.01	29	97 %	1	0.02	0.001	0.005	-	-
たまねぎ	21	0.01	21	100 %	0	-	0	0.005	-	-
きゅうり	29	0.01	29	100 %	0	-	0	0.005	-	-
なす	30	0.01	29	97 %	1	0.01	0.0003	0.007	-	-
トマト	28	0.01	28	100 %	0	-	0	0.003	-	-
ピーマン	30	0.01	30	100 %	0	-	0	0.004	-	-
いちご	40	0.01	40	100 %	0	-	0	0.005	-	-
しいたけ	30	0.01	14	47 %	16	0.11	-	-	0.02	-
りんご	59	0.01	58	98 %	1	0.03	0.0005	0.004	-	-
みかん (外果皮をむいたもの)	60	0.01	60	100 %	0	-	0	0.003	-	-
なつみかん (外果皮をむいたもの)	30	0.01	30	100 %	0	-	0	0.003	-	-
なつみかん (外果皮)	30	0.01	30	100 %	0	-	0	0.003	-	-
かき	28	0.01	25	89 %	3	0.01	0.001	0.006	-	-
キウイフルーツ (果皮をむいたもの)	30	0.01	30	100 %	0	-	0	0.003	-	-

出典：国産農産物の鉛、ヒ素及び水銀の含有実態調査の中間とりまとめ結果（農林水産省 2006）

※ 米の総ヒ素の最低値は0.04mg/kg でした。

注) 平均値はGEMS/Foodが示す方法に従い以下により算出した。

- a. 米及びしいたけを除く品目については定量限界未満の分析点数が全分析点数の60 %を超えていたことから、表3の脚注と同様に平均値（1）及び平均値（2）を算出した。
- b. しいたけについては定量限界未満の分析点数が全分析点数の60 %未満であったことから、定量限界未満の濃度を「定量限界の1/2」として平均値（3）を算出した。
- c. 米については全ての試料が定量限界以上であったことから、試料ごとの濃度を用いて平均値（4）を算出した。

2.4.4 食品中の無機ヒ素の摂取量の推定

トータルダイエット調査の総ヒ素摂取量(表 2.4.1-2)から、無機ヒ素の摂取量を平均値として下記に求める。

$$\text{米} : 12.6 \times 0.86 = 10.8$$

$$\text{雑穀・芋～有色野菜} : 2.4 \times 1 = 2.4$$

$$\text{野菜} : 18.5 \times 1 = 18.5$$

$$\text{ヒジキ} : 22.7 \times 0.9 = 20.4 \text{ (FSA による水戻し後の最大濃度と厚労省による摂取量)}$$

$$\text{ヒジキ以外の海藻} : (63 - 30.9 \times 0.9 - 18.5) \times 0.1 = 1.7$$

(30.9 : 上記 22.7 の時の総ヒ素濃度)

$$\text{魚介類} : 95.3 \times 0.05 = 4.8$$

$$\text{それ以外の食品} : 4.2 \times 1 = 4.2$$

となり、合計 $62.8 \mu\text{g}$ で、体重 50 kg の人の場合、 $107 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ($750 \mu\text{g}/\text{人}/\text{週}$) の 60 %以下である。

3. 代謝（生体内運命）

ヒ素化合物は、無機及び有機形態で自然界に存在する元素であり、食品、水、土壤及び大気中に存在し、主に食品と飲料水から摂取される。食品中には無機・有機ヒ素が含まれ、飲料水中には主として無機ヒ素が含まれている。

3.1 無機ヒ素代謝及び体内動態

無機ヒ素の経口摂取による消化管からの吸収は、ヒトにおいて 55～87 %である (ATSDR 2007)。職業上の経気道曝露以外では大気からの取り込みはわずかである。採鉱による職業性曝露では、経気道的に取り込まれた不溶性の硫ヒ鉄鉱を含む微小粒子(1～2 μm)が酸化され、亜ヒ酸などの水溶性のヒ素化合物に変換され吸収される (Liu and Chen 1996)。気道からの吸収量は主に粒子径と溶解度に依存し、肺組織クリアランスにおける二相性モデルによると肺に取り込まれたヒ素量の 75%の半減期は 4 日、残りの 25 %は 10 日の半減期により肺から排泄される。また、不溶性のヒ素化合物では半減期はかなり延長される (Brune et al. 1980)。一方、吸収されずに気道粘膜から除去された粒子は、嚥下されて消化器系から吸収される (日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会 2000)。

生体内に吸収された無機ヒ素はメチル化代謝され、主として 5 値メチルヒ素化合物の 1 つである DMA (V) として尿中に排泄される。ヒトでの一般的なヒ素化合物の尿中排泄の割合は、DMA (V) (40～75 %)、ヒ酸及び亜ヒ酸 (20～25 %) さらに他の 5 値メチルヒ素化合物である MMA (V) (15～25 %) である (ATSDR 2007)。しかしながら、海藻類や魚介類には AsBe やアルセノシュガーなどの有機ヒ素化合物を多く含有しており、海産物の摂食によりそれらの有機ヒ素が尿中に排泄される。

代謝によりメチル化された MMA (V) 及び DMA (V) は急性毒性が低く、ヒ素のメチル化は生体における解毒機構と考えられてきた。しかしながら、その中間代謝物である 3 値メチル化ヒ素 (MMA (III)、DMA (III)) は強い細胞毒性及び遺伝子障害性を示すことから、近年では、メチル化代謝は無機ヒ素の解毒というよりはむしろ代謝活性化のプロセスと考えられている。また、インド西ベンガル州のヒ素汚染地域において、ヒ素中毒症状を呈する住民の尿は DMA (V) ではなく主に DMA (III) であることが報告されている (Mandal et al. 2001)。図 3.1-1 に無機ヒ素化合物のメチル化代謝過程を示す。一般的には、ヒ素の 3 値から 5 値への酸化にともないメチル基が導入される酸化的メチル化反応がヒ素の代謝機構として提唱されている (Challenger 1951; Aposhian et al. 2000)。また、図 3.1-2 に示す 3 値ヒ素ーグルタチオン複合体の形成を介したメチル化機構が報告された (Hayakawa et al. 2005)。いずれのメチル化機構もヒ素の酸化還元状態の変動 (レドックスサイクル) の中で S-アデノシル-L-メチオニン (SAM) がメチル供与体となり、3 値ヒ素メチル転移酵素 (AS3MT) をはじめとするメチル転移酵素による触媒反応であると考えられている (Thomas et al. 2007)。その過程で活性酸素が生じ、酸化ストレスを誘発す

ることも報告されている (Hu et al. 2002)。他方では、DMA (III) のさらなる還元代謝過程で生成するジメチルアルシンと分子状酸素との反応によるヒ素ラジカルなどのフリーラジカルの生成が報告されている (Yamanaka et al. 1990; Kitchin 2001)。また、尿中にジメチルチオアルシン酸などの含硫ヒ素化合物が検出され、それらはジメチルヒ素と生体内含硫化合物との反応により生成する可能性が指摘されている (Yoshida et al. 2003; Raml et al. 2007; Naranmandura et al. 2007)。このように、無機ヒ素化合物の代謝過程において多様な中間代謝物の生成が指摘されており、これらによる生体影響、特に発がん性との関連が問題視されている。

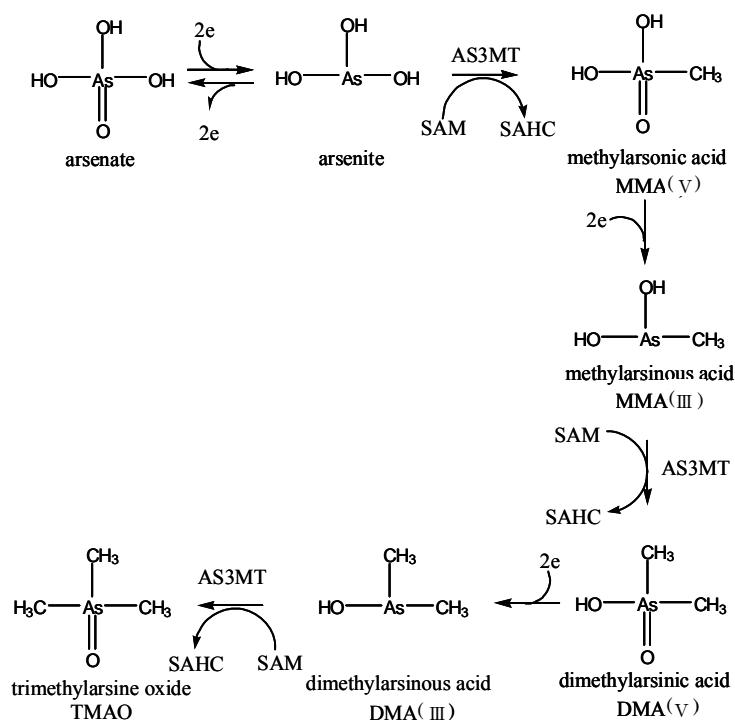


図 3.1-1 ヒ素化合物の代謝（酸化的なメチル化反応）

(Aposhian et al. 2000 参考)

SAM: S-アデノシル-L-メチオニン SAHC: S-アデノシルヒポキサンチン
AS3MT: 3価ヒ素メチル転移酵素 (AS3MT)

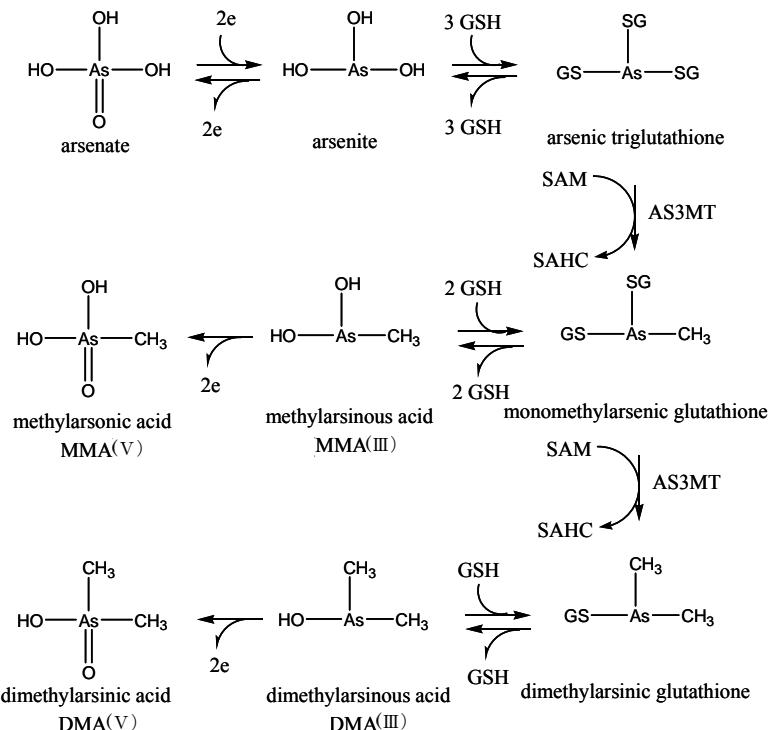


図 3.1-2 ヒ素化合物の代謝 (3価ヒ素ーグルタチオン複合体形成を介したメチル化反応)
(Hayakawa et al. 2005; Thomas et al. 2007 参考)

3.2 海産物由来のヒ素代謝

2001年、カナダ政府は無機ヒ素が多く含有されているヒジキの摂取を避けるようインターネット上で勧告したのを契機に、英国、香港でも同様の勧告がなされ、特に、英國食品企画庁はヒジキをはじめとする海藻中の総ヒ素及び無機ヒ素濃度を測定し、ヒジキは他の海藻食品に比べ総ヒ素濃度、無機ヒ素濃度ともに高いと報告している (Rose et al. 2007)。これに対して、日本の厚生労働省はヒジキを極端に多く摂取しなければ、健康影響リスクが高まることはないとのホームページ上で反論している。

我が国では伝統的に海藻類や魚介類を摂取する食習慣があり、現在では、中国や韓国などの東アジアのみならず、その健康志向から欧米においても、海産物の摂取が増加している。この海産物には AsBe やアルセノシュガーなどの有機ヒ素化合物が多く含まれており、海産物を摂食する食習慣を持つ日本国民は世界で最も総ヒ素摂取量が多く、日本人ボランティア 210 人で行った調査結果では AsBe の中央値が $61.3 \mu\text{g As/L}$ 、DMA (V) の中央値が $42.6 \mu\text{g As/L}$ と多く尿中に排泄されるとの報告もある (Hata et al. 2007)。一般に、AsBe はその大部分が代謝されず摂取後速やかに尿中排泄されるが、アルセノシュガーは一部動物に対して発がん性を有する DMA(V)、ジメチルアルセノエタノール (DMAE) などに代謝変換され、尿中排泄されることも知られ (Ma and Le 1998; Francesconi et al. 2002; Heinrich-Ramm et al. 2002)、発がんリスクの観点から早急に評価する必要があると考えられる。

ヒトでのヒジキ摂取後の尿中排泄を調べた報告は少なく、ヒジキ加工食品摂取後の尿中ヒ素の形態別分析とその経時的変化を観察した結果、ヒ酸、亜ヒ酸、MMA(V)、DMA (V) はヒジキ摂取後それぞれ 4、6.5、13、17.5 時間でピーク濃度に達すること (Nakajima et al. 2006) 、ヒジキ摂取後 48~50 時間後で 50~90 % のヒ素が排泄されると報告されている(山内と山村 1979; 福井ら 1981)。一方、動物試験でも海産物由来のヒ素代謝の報告は少ない。アルセノシュガーハ含有な海藻を常食とするヒツジの尿及び血中ヒ素の形態別分析した結果、尿中及び血中の主代謝物は DMA であり、尿、血、臓器、羊毛におけるヒ素濃度はヒ素非曝露のヒツジと比較して高い値を示した(Feldmann et al. 2000)。さらに、マウス盲腸細菌叢及び盲腸組織を用いたアルセノシュガーハ生体内変換について検討した結果、細菌叢を加えた反応混合液 (37 °C、1 時間) では 95 % のアルセノシュガーハチオ体に変換されたが、盲腸組織のみではチオ体への変換率は著しく低かった (37 °C48 時間 77 %) (Conklin et al. 2006)。アルセノシュガーハ摂取したヒトの尿中代謝物として、主代謝物の DMA (V) のほかチオ-DMA (V) 、チオ-DMAE、チオ-アルセノシュガーハなどが検出されたが、これらの尿中ヒ素代謝物は DMA (V) を除いて高濃度曝露 (10mM) においても細胞毒性は認められなかった (Raml et al. 2008)。

このような少ない事実から、海産物由来のアルセノシュガーハをはじめとするメチルヒ素化合物を大量に合成し、個々のヒ素化合物の動物試験による代謝実験を早急に行う必要があろう。

3.3 種差・個体差について

3.3.1 動物の種差

無機ヒ素のメチル化代謝には種差が認められる。マーモセット、チンパンジー及びモルモットでは肝臓のヒ素メチル転移酵素が欠損しており MMA (V) 及び DMA (V) の尿中排泄は認められていない。一方、リーサスモンキー、ウサギ、マウス、ラット及びハムスターは肝臓にヒ素メチル転移酵素が存在し、ヒ素のメチル化代謝能を有している(Goering et al. 1999)。また、これら実験動物の尿中に排泄される MMA (V) の割合はヒトと比較して圧倒的に少なく、MMA (V) から DMA (V) へのメチル化が効率的であることが報告されている (Vahter 2000)。マウスへの無機ヒ素投与ではその 90 % が 2 日で排泄されるのに対し(Vahter and Marafante 1983)、ヒトの生物学的半減期は 4 日であり (Buchet et al. 1981)、ヒトのヒ素メチル化代謝能は、実験動物と比較して低い。一方、ラットでは代謝生成した DMA (V) が赤血球に保持されるためヒト、マウス及びハムスターなどの哺乳動物と比較して尿中排泄が遅く、ヒ素が体内に長期間貯留する (Vahter 1981; Marafante et al. 1982; Lerman and Clarkson 1983)。マウスの系統差について、C57BL、C3H 及び B6C3F1 を用い検討されており、ヒ酸の経口投与による消化管からの吸収に差異が認められるものの、メチル化代謝には差異が認められていない (Hughes et al. 1999)。

3.3.2 ヒトの個体差

ヒトの個体差については、3価ヒ素メチル転移酵素（AS3MT）などヒ素代謝に関連する酵素の遺伝子多型と尿中メチル化ヒ素排泄との関係が検討されており（Lindberg et al. 2007; Hernández et al. 2008a）、チリ人において AS3MT 遺伝子の Met₂₈₇Thr の 1 塩基多型により尿中 MMA（V）の上昇が報告されている（Hernández et al. 2008b）。

4. 疫学調査及び中毒事例

ヒ素は古くから内外で自殺、他殺に用いた毒物として用いられてきた。ヒ素化合物は産業界では20世紀から今日においても一貫して需要があることから、職業性曝露からの健康障害は銅製錬所、非鉄精錬所、ガラス産業、半導体産業などで懸念されている。過去の事例から、銅製錬所や非鉄精錬所での職業性ヒ素曝露もさることながら、その工場周辺の住民へのヒ素曝露も問題となり健康被害の顕在化が知られる。現在では製造が中止されているヒ素農薬製造に従事した作業者の健康被害、また、ヒ素化合物による除草剤やシロアリ駆除剤などによる土壤汚染からの健康影響は今日でも深刻な問題として知られる。

一方、ヒ素化合物は食品への汚染事故も内外で多発した歴史が知られ、我が国でも約12,000名の新生児が亜急性中毒を発症した事例が有名である。さらに、ヒ素は医薬品として長く使用してきた歴史があり、皮膚がんの発症が知られる。

疫学調査によるヒ素曝露からの健康影響を評価する際、職業性曝露と環境性曝露、曝露経路（経口、経気道、経皮）、交絡因子（共存曝露物質）、ヒ素の形態、栄養、時代、人種、年齢などの要因を十分に配慮する必要があるが、それぞれの報告に限界は存在している。

4.1 急性毒性

無機ヒ素化合物による急性中毒は経口摂取による事例が大部分である。一般に無機ヒ素化合物は有機（メチル）ヒ素化合物に比較して毒性は高い傾向がある。最近の研究により、3価のヒ素は5価のヒ素より、無機とメチルヒ素化合物に共通して毒性が強い傾向にある。ヒ素はSH基を含む酵素に対してキレート化合物を形成し酵素活性阻害により毒作用を発生させる。

ヒト成人での致死量は過去の事故例から算出され、最も事例の多い三酸化二ヒ素では、体内吸収量として100～300 mgと推測され、動物より感受性は高いとされている。自殺や他殺においては吸収量の数倍から十倍程度の摂取があり、嘔吐により排泄されている。

ヒト経口摂取の事例を見ると、三酸化二ヒ素や亜ヒ酸ナトリウムにおける最小致死量は2 mg/kg、ヒト（小児）経口最小中毒量は1 mg/kgとの報告がある（RTECS 1998）。

4.1.1 中毒事例

急性毒性では和歌山のカレー事件、亜急性中毒では森永ヒ素ミルク事件が例として挙げられる。
和歌山カレー毒物事件

平成10年7月25日、和歌山市園部において67名が急性ヒ素中毒になり、4人が三酸化二ヒ素摂取約12時間後に死亡した。生存者は63名で男性29名、女性34名である。1～12歳は20名、13～67歳が43名である。63名の推定の三酸化二ヒ素摂取量（吸収量）は平均値で53 mg、100 mg以上が4名、50～99 mgが25名で、このうち、最も三酸化二ヒ素摂取量の多かった患者の値は141 mgで、逆に、最も摂取量の少なかった患者は18 mgであった。他方、12歳以下の

20名のヒ素摂取量は 48.5 ± 23.0 mg、13歳以上43名の値は 55.5 ± 26.3 mg であり、ヒ素摂取量に有意差は存在しなかった。

本中毒の原因はカレーに混入した三酸化二ヒ素が余熱で大部分が溶解し、イオン化した無機ヒ素としてカレー内に含有し、一部は結晶として摂取された。このことから、カレーを摂取後、約5~10分で腹部症状を認めた。嘔気・嘔吐は患者に共通する症状で、下痢や腹痛が続いて出現した。下痢は患者の約半数で認め、下痢は急性ヒ素中毒で共通する症状でないことが明らかとなつた。中・重症者では低血圧が数日続き、頻脈、虚脱、ショックも見られ、循環器障害が主な死因となった。重症者では中枢神経障害として、頭痛、脱力感、痙攣、精神障害を認めた。中・重症者では2週間前後から、四肢末梢部に両側対称性末梢神経障害が出現し、感覚異常と疼痛を認めた。この時期、重症者に皮膚障害として、紅斑性発疹（無痛）が腹部と脇の下、首筋に認めた。さらに、爪に Mees 線（白線）が徐々に出現した。Mees 線は体内での急激な栄養障害により顕在化するとの考えがある。この他に、結膜炎、顔面浮腫、口内炎、落屑、脱毛など少數の患者に認めた。三酸化二ヒ素の結晶を摂取した患者もあり、腹部X線単純撮影でX線非透過性物質として消化管内にヒ素の点状陰影が認められた。

63名の急性ヒ素中毒患者の特徴として、患者はシアン中毒として誤診されたために、急性ヒ素中毒の基本的治療である、すなわち、キレート剤である BAL (British Anti Lewisite) が投与されていない。ついで、小児のメチル化能は成人よりも高く、この作用からヒ素摂取初期の尿中ヒ素排泄は効率であった。このことが、後の中毒症状に強く影響し、小児の大部分は約1週間から10日目にはおおよそ健康は回復傾向にあったが、一方、成人の中毒症状は重症化の方向へ進んだ。患者の中には約10年を経過しても末梢神経障害の回復は認めていない（山内ら 2002）。

森永ヒ素ミルク事件

食品への無機ヒ素汚染からの中毒事例としては、森永ヒ素ミルク事件は内外で最も深刻な事件である。中毒事件は 1955 年森永乳業徳島工場で製造していた「粉ミルク」に添加する第二磷酸ソーダに無機の 5 倍ヒ素が混入した。添加物の第二磷酸ソーダは正規の規格でない工業用のものであった。第二磷酸ソーダには約 10% の無機ヒ素が含有していた。岡山県衛生試験所は Gutzeit 法による粉ミルク中ヒ素濃度を測定した結果、製品のロットによる値に違いがあるが、三酸化二ヒ素として $2 \sim 6$ mg/100g と報告した（北村と粕山 1955）。

森永乳業が製造した乳児用粉ミルクは西日本を中心として広く流通していて、ヒ素汚染の粉ミルクは約3ヶ月間にわたり摂取され続け、新生児約 12,000 名が亜急性ヒ素中毒となり、133人が死亡した。なお、患者数の確認は現在ほど正確でなく、届け出がないケースも指摘されている。森永ヒ素ミルク事件についての健康影響を評価する場合、中毒発生時の症状、学童期の後遺症、その後の問題に区別して行わなければならない。

まず、中毒発生に関する疫学調査が関係機関で適切に行われなかつた事実がある。そのなかで、幼児が粉ミルクから摂取した1日のヒ素摂取量は $1.3 \sim 3.6$ mg、総摂取量は $90 \sim 140$ mg と推測さ

れた（濱本 1955）。

臨床所見はいくつかの報告がなされ、それらを総合すると、幼児に見られる亜急性中毒症状は、発熱、咳嗽、鼻漏、結膜炎、嘔吐、下痢、黒皮症、肝腫、腹部膨満、ついで、臨床検査では貧血、顆粒数減少、心電図異常、長管骨骨端部 X 線像の帶状陰影などが報告されている（NAS 1977）。

学童期における追跡調査結果（大阪大学医学部；15 年目以後、小児科、皮膚科、眼科、耳鼻咽喉科、精神神経科）から、成長の遅れ、白斑黒皮症、角化症、さらに、精神発達遅延、てんかん、難聴などの脳障害を示唆している（NAS 1977）。

事件発生後、約 50 年を経過した現在の状況に関して、大阪府立成人病センターは被害者 5,064 名を対象とした、1982 年から 2004 年までの約 20 年間にわたる前向きコホート研究を実施した（田中と大島 2007）。観察開始当初に非就労状態であった男性被害者の死亡リスクは、ヒ素中毒後遺症の程度の高い者により統計学的な有意差を認めており、この事件の被害者における健康影響は継続している可能性を示唆している。

表 4.1.1-1 森永ヒ素ミルク事件に関する疫学調査

研究	対象集団	曝露状況	概要	文献
コホート研究	日本 森永ヒ素ミルク中毒被害者で事件当時2歳以下であった 5,064人* (男3,133人、女1,931人) 観察開始年齢平均27.4歳 観察期間平均22.3年	粉ミルクに混入 <ヒ素濃度> 個々の患者のヒ素曝露量や化学形態は不明	森永ヒ素ミルク中毒被害者における20歳代後半から約20年間の予後と死因別死亡リスクを明らかにするために被害者の死亡診断書を調査し、大阪府一般住民の期待死亡数(O)と実測死亡数(E)との比(O/E)を求めた。被害者の死亡は221人で、全死因による全観察期間のO/Eは、男1.2 (95%CI=1.03–1.43, $p<0.05$)、女1.5 (95%CI=1.18–1.95, $p<0.01$) で有意に高かったが、観察期間が10年を超えると有意差はなくなった。観察開始時に非就労状態にあった男性被害者の全死因3.3 (95%CI =2.36 – 4.30, $p<0.01$)、神経系及び感覚器の疾患36.7 (95%CI=10.80 – 58.81, $p<0.01$)、循環器系の疾患3.7 (95%CI=1.76 – 6.35, $p<0.01$)、呼吸器系の疾患5.7 (95%CI =1.13 – 14.71, $p<0.05$)、損傷及び中毒3.4 (95%CI=1.77 – 5.39, $p<0.01$) は有意に高く、全死亡リスクは観察期間10年を超えても有意に高いままであった。	田中と 大島 2007

* 財団法人ひかり協会の救済事業対象者で事件当時 2 歳以下であった 6,223 人から、連絡を希望しなくなった 1,041 人、転居等で連絡が途絶えた 118 人を除外して 5,064 人としている。

4.1.2 中毒症状

急性ヒ素中毒の症状は、発熱、下痢、衰弱、食欲の減退、嘔吐、興奮、発疹、脱毛ほか多彩な症状を呈する。乳児においては、無機ヒ素化合物に汚染された粉ミルクの摂取（投与量1.3~3.6 mg/日相当）で数週間以内に兆候が発現する。大人でも3 mg/日のヒ素化合物の摂取により2~3週間で同様の兆候が発現する。

ヒ素の経口摂取による急性中毒症状としては、口腔、食道などの粘膜刺激症状が最初で、次に焼けるような食道の疼痛や嚥下困難が起り、数分から数時間に恶心、嘔吐、腹痛、下痢などの腹部症状が出現する。重篤な場合は著明な腹痛、激しい嘔吐、水溶性下痢をきたし、脱水によるショック、筋痙攣、心筋障害、腎障害が出現し、早い場合には24時間以内で死亡する。また、摂取後2~3週ごろより末梢神経障害として著明な異常感覚を主徴とする多発神経炎が出現していく

(井上ら 1987)。

吸入（経気道）曝露による急性中毒については、評価すべき結果は僅かで限られていると理解すべきである。高濃度のヒ素化合物の粉塵を吸入した場合、口腔内汚染が生じ、嚥下によりヒ素は消化管に取り込まれ吸収される。そのことから、経口摂取で認める症状、消化器症状として恶心、下痢、腹痛、さらに、中枢と末梢の神経障害が認められることがある。(U.S. DHHS 1998)。高濃度の三酸化二ヒ素を吸入した場合、呼吸器への刺激性と腐食性のため、鼻粘膜刺激症状、咳、呼吸困難が出現し、肺水腫をきたして死亡することがある（井上ら 1987）。

過去において、英国健康安全局（Health and Safety Executive、HSE）は呼吸刺激症状から NOAEL を 0.4～2 mg/m³ としていたが、欧州毒性、生態毒性及び環境に関する科学委員会（The Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and Environment、CSTEE）は、LOAEL を 0.1～1.0 mg/m³ としている（HSE 1986; CSTEE 2001）。

4.2 慢性毒性

現在、慢性ヒ素中毒は経口摂取による事例が大部分であり、無機ヒ素に汚染された飲料水の長期経口摂取によるアジアと中南米諸国、北米などでの事例である。さらに、漢方薬（医薬品；硫化ヒ素、雄黄）を多用する華僑やインド人においても中毒事例が知られる。他方、吸入曝露（経気道曝露）の問題は職業性曝露が主で、過去においては銅製錬所、非鉄精錬所、農薬工場などの事例が有名である。しかし、経済的先進国におけるこれらの職場環境は十分に改善されており、また、今日、ヒ素系の化合物半導体製造工場作業者や液晶ガラス製造作業者における無機ヒ素曝露の懸念は存在するが健康被害の顕在化までには至っていないと考えられている。その他として、健康補助食品などとして売られているヒジキやケルプの粉末の愛好家における問題においては、摂取（使用）と健康障害との関係が明確にはなっていないと考えられるが、この領域の問題は研究や調査がほとんどなされていないとする重要な問題も理解する必要がある。

4.2.1 中毒事例

国内における過去の経口曝露が主原因である慢性ヒ素中毒としては、宮崎県土呂久鉱山及び島根県笛ヶ谷鉱山における作業者とその周辺住民への健康影響が知られるが、職業性と環境性曝露（飲料水と野菜への汚染）が複合的に作用した事例である。その他として、新潟県中条町（昭和 34 年）などにおいて、小規模な慢性ヒ素中毒の発生が報告されている。しかしながら、これらのヒ素中毒症状は無機ヒ素を含む土壤、河川水、地下水への複合的な曝露によるものであり、特定の曝露経路と健康影響の関連について定量的な評価を行うことは困難であると考えられる。

近年、ヒ素化学兵器（戦闘攪乱用のくしゃみ剤；ジフェニルアルシン酸）に関連する特殊な事例ではあるが、2003 年に茨城県神栖町（現 神栖市）で、原因は不明であるがジフェニルアルシン酸による井戸水汚染が発生し、井戸水の飲用による小脳症状を主症状とするジフェニルアルシ

ン酸中毒が発生した (Ishii et al. 2004)。飲用井戸水からは 4.5 mg As/L という高濃度のヒ素が検出され、尿中からはジフェニルアルシン酸が検出された。ジフェニルアルシン酸による健康影響と考えられる初期症状にふらつきなどが確認されたが、症状発現と曝露量との関係は見出せなかった。しかし、時系列的にデータを整理すると、毒性が認められる推定濃度は 1.1 mg As/L (0.14 ~ 2.4 mg As/L) であった。なお、非曝露者からは HPLC-ICP-MS による分析でジフェニルアルシン酸が検出されないことが報告されている (中嶋ら 2006)。

自然食品に含有するヒ素化合物による明確な慢性中毒事例の報告はないと判断される。しかし、問題が提示された事例としては、ケルプサプリメントに限られる。Walkin と Douglas は 45 歳と 74 歳の女性に関し、尿中ヒ素濃度 (24 時間蓄尿) の上昇を報告しているが、症状との関与は得られていない (Walkin and Douglas 1974)。Amster らは、54 歳の女性において、ケルプサプリメントの使用と僅かな尿中ヒ素濃度の上昇、また、消化器症状、皮膚症状との関係を報告している。これはヒ素曝露量、持病、交絡因子を多く含む症例であるが、ケルプによるサプリメントの安全性に関する議論には参考となる (Amster et al. 2007)。

4.2.2 中毒症状

慢性ヒ素中毒は経口と経気道曝露において発症し、発症までの時間は曝露量に依存的である。U. S. EPA は経口曝露、飲料水の無機ヒ素汚染が原因で起こるような慢性ヒ素中毒の最小影響量は 700~1,400 µg/日、この曝露量が数年間継続した場合、最初の症状が腹部・軀幹部に色素沈着と色素脱失が雨滴状に認められ、ついで、手掌や足底部に角化症 (5~6 年) が発症するとしている。Tseng の報告でも太陽を浴びない体の部分に色素沈着や角化が起こることが特徴的と述べている (Tseng 1977)。なお、1 日の曝露量が 3,000~5,000 µg/日と高い場合には、段階的な症状の出現ではなく、色素沈着や色素脱失と同時期に角化症が発症する。患者群のなかにボーエン病や皮膚がんの発症も認める。近年の研究から、ヒ素曝露と糖尿病に関してバングラデシュ (Rahman et al. 1998) での研究から指摘され、この領域の研究の必要性が米国の研究者を中心に論じられ始めた。さらに、皮膚障害のように一律の発症ではないが希に末梢神経炎や循環器障害なども報告されている。循環器障害に関連してヒ素による末梢血管障害が注目された時代があるが、その要因となったのが台湾の鳥脚病 (black foot disease) である (Tseng et al. 1968; Tseng 1977)。今日、アジアや中南米諸国で大規模に発生している慢性ヒ素中毒患者に鳥脚病を認めるところではなく、鳥脚病は台湾南部の地方病であり、井戸水に含有する交絡因子としての混合作用の物質が示唆され、その 1 つに麦角アルカロイドが知られる。他方、ライン川支流のブドウ畠労働者に認められた肝障害 (肝硬変、肝血管肉腫) は、ヒ素農薬に葡萄酒からのアルコールの多飲 (ハウスワイン; 3~4 L) が強く影響した結果との報告もある (Roth 1957)。

経気道曝露による慢性ヒ素中毒においては、無機ヒ素を含む粉塵による、粘膜刺激症状や皮膚

障害が顕在化する。作業環境管理が不十分な時代の高濃度無機ヒ素曝露労働者には、鼻中隔穿孔、結膜炎、慢性気管支炎、上下肢末端の知覚異常を伴う末梢神経障害等が認められる。しかし、経気道曝露では末梢神経障害や多発神経炎は経口摂取による急性中毒に比較して遙かに少ない特徴がある（日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会 2000）。皮膚障害として、ヒ素粉塵の皮膚への付着による「亜ヒまけ」の特徴が知られる。さらに、高濃度無機ヒ素曝露者では、色素沈着や色素脱失、角化症の発症は生じる。他方、一般環境における無機ヒ素の経気道曝露からの健康障害は、国際的に見ても科学的根拠を十分に満たす事例はほとんど知られていない。そのなかで、チェコ共和国での石炭火力発電所から放出された無機ヒ素による、工場周辺の児童の健康障害として難聴が指摘されたが、明確な因果関係は証明されていない（Bencko et al. 1977）。

4.3 生殖・発生毒性、次世代影響

ヒ素化合物は胎盤を通過し、胎児へ移行するが（Lindgren et al. 1984; Concha et al. 1998a）、一方、母乳に排泄されるヒ素濃度は低いことが報告されている（Concha et al. 1998a; Concha et al. 1998b; Fangstrom et al. 2008）。すなわち母乳を介してのヒ素曝露による生体への影響のリスクは低いと判断される。

生殖発達障害についての研究は、スウェーデンの非鉄製錬作業者を対象とした研究に限られていた。妊娠中にヒ素化合物に曝露された製錬作業者では、新生児の体重は減少、流産の増加等が示唆されていた（IARC 1980）。しかし、職業性曝露の場合、ヒ素以外の有害物質や喫煙、食事等の交絡因子が強く作用することが知られている。

近年、自然由来の無機ヒ素による飲料水汚染からの環境性ヒ素中毒の研究から、自然流産、死産、早産のリスク（Ahmad et al. 2001; Hopenhayn-Rich et al. 2003; Milton et al. 2005; von Ehrenstein et al. 2006; Cherry et al. 2008）や出生時体重の低下（Hopenhayn-Rich et al. 2003; Yang et al. 2003; Huyck et al. 2007; Rahman et al. 2009）が報告されている。バングラデシュにおける Kwok らの研究ではヒ素の曝露と先天性欠損症の間に統計的な有意差が認められたがとても小さな差であった（OR=1.005、95%CI=1.001–1.010）。そして、この研究では死産や低体重児出生率には差は認められなかった（Kwok 2006）。また、Rahman らは、妊娠時から出生後の累積曝露の影響として乳児の生存率低下について報告している（Rahman et al. 2007）。

無機ヒ素曝露の幼児及び児童の知的機能への影響は、バングラデシュ、中国山西省、インド西ベンガル州において報告されている。Wasserman らは、バングラデシュの 10 歳児 201 例にウェクスラー児童用知能検査（WISC-III）を行い、社会人口学的共変量と飲料水中のマンガン濃度を調整後、飲料水中のヒ素濃度が 5.5 μg/L 以下に比べて 50 μg/L 以上では全検査 IQ と動作性 IQ の低下が見られることを示した（Wasserman et al. 2004）。6 歳児 301 例においては、ウェクスラー就学前幼児用知能検査（WPPSI-III）を行い、動作性及び処理速度の低下と飲料水中ヒ素に濃度依存性を認めている（Wasserman et al. 2007）。Wang らによる中国山西省の研究では、8

～12歳児（平均10歳）720例に地方の中国の子供用に修正されたレーヴン漸進的マトリックス検査に基づく標準化された知能検査と身体測定を行い、高濃度ヒ素曝露群、中濃度ヒ素曝露群、高濃度フッ化物曝露群、コントロール群を比較した（Wang et al. 2007）。その結果、知能テストの平均値は、コントロール群 105 ± 15 に比べ、中濃度ヒ素曝露群 101 ± 16 ($p<0.05$)、高濃度ヒ素曝露群 95 ± 17 ($p<0.01$) と低下を認めた。von-Ehrenstein らによるインド西ベンガル州の研究では、5～15歳児（中央値9歳）351例の尿中ヒ素濃度と知能テストの得点減少との間に相関が認められた（von-Ehrenstein et al. 2007）。しかし、この結果と妊娠時期及び生後の飲料水中ヒ素濃度には関係は得られなかった。したがって、この研究で示された知能の低下が母親の妊娠時期の曝露によるものなのか、出生後の曝露によるものなのかについては、結論は得られなかつた。

胎児期や若年期のヒ素曝露による健康への影響は、メカニズムとして、主に DNA hypomethylation やステロイドホルモン類との相互作用などのエピジェネティクスな影響など新しい知見が集積され始めた。そのなかで、ヒ素は内分泌かく乱化学様物質であること、従来からの知見である免疫抑制、神経毒性にも関与が示唆される。特に、胎児のプログラミングに重要な DNA hypomethylation の抑制が低濃度ヒ素曝露でも起こりえる可能性は注目すべき問題である（Vahter 2007）。

表 4.3-1 生殖・発生毒性、次世代影響

自然流産、死産、早産、出生時体重

研究	対象集団	曝露状況	概要	文献
生態学的研究	チリ アントファガスタ、バルパライソ チリ国統計局より得た1950～1996年の出生率、死亡率のデータ	飲料水曝露 <ヒ素濃度> アントファガスタ水道水平均値 1950～57年 90 µg/L 1958～70年 860 µg/L 1971～79年 110 µg/L 1980～87年 70 µg/L 1988～96年 70 µg/L	妊娠中のヒ素曝露と乳児死亡の関連を明らかにするために、飲料水のヒ素汚染地であるアントファガスタと非汚染地のバルパライソで乳児死亡率を比較した。アントファガスタとバルパライソで、後期胎児死亡、新生児死亡、乳児死亡に最も差が生じた時期は、ヒ素汚染が最大であった時期と一致し、1958～61年（アントファガスタ /1,000人、バルパライソ /1,000人、率差、95%CI）では、後期胎児死亡（29.3、9.6、19.7、18.9～20.5）、新生児死亡（45.7、22.1、23.6、22.7～24.5）、乳児死亡（93.0、69.3、23.7、22.8～24.6）であった。全期間を通して素曝露でまとめる、後期胎児死亡（RR=1.7、95%CI=1.5～1.9）、新生児死亡（RR=1.53、95%CI=1.4～1.7）、乳児死亡（RR=1.26、95%CI=1.2～1.3）であった。	Hopen hayn-Rich 2000
横断研究	バングラデシュ Jossere地区 (ダッカより 520 km) Kishorgonj地区 (ダッカより 150 km) 15～49歳の既婚女性192例（曝露96例、非曝露96例）	飲料水曝露 <ヒ素濃度> Jossere 地区 Samta 村平均値 0.240 mg/L (70.8 %)の井戸が 0.2～0.45 mg/L Kishorgonj 地区 Katiarchar 村平均値 0.02 mg/L 以下	妊娠中のヒ素曝露と妊娠転帰との関連を明らかにするために、汚染地 Jossere 地区 Samta 村と、非汚染地 Kishorgonj 地区の Katiarchar 村で既婚女性に対し直接面談し妊娠転帰を聞き取り、皮膚病変の診察を行った。Samta 村群は、対象の 98 % が 0.10 mg/L 以上のヒ素汚染水を飲用し、43.8 % がヒ素汚染水を 5～10 年にわたりて飲用。慢性ヒ素曝露に起因する皮膚症状は、回答者の 22.9 % に見られた。有害な妊娠転帰は、非曝露群に比べて曝露群で有意に高く、自然流産（曝露群 68.8/1,000、非曝露群 23.7/1,000、p=0.008）、死産（曝露群 53.1/1,000、非曝露群 23.7/1,000、p=0.046）、早産（曝露群 68.8/1,000、非曝露群 27.1/1,000、p=0.018）であった。	Ahmad et al. 2001
コホート研究	チリ アントファガスタ、バルパライソ 1998年11月～2000年1月 18～45歳の妊娠女性844例（アントファガスタ424例、バルパライソ420例）	飲料水曝露 <ヒ素濃度> アントファガスタ 水道水平均値 42 µg/L (32.9～52.7) バルパライソ 水道水平均値 <1 µg/L (0.5～1.0)	妊娠中のヒ素曝露と新生児の成長との関連を明らかにするために、ヒ素汚染地アントファガスタ及び非汚染地バルパライソで被験者に対し妊娠転帰の情報を問診し、1998年12月～2000年2月に出生した生存単体児の体重測定を行った。結果の交絡因子を補整後、多変量解析を行ったところ、アントファガスタの平均出生児体重はバルパライソに対し 57g (95%CI=-123～-9) 軽かった。	Hopen hayn-Rich et al. 2003
生態学的研究	台湾北東部 Lanyang Basin と台北 1983～1997年までの出生届より曝露群 3,872例、非曝露群 14,387例	飲料水曝露 <ヒ素濃度> Lanyang Basin 井戸水 <0.15 ppb～3.59 ppm 台北 水道水 検出限界以下 (<0.09 ppb)	妊娠中のヒ素曝露と早産及び出生時体重の相関を明らかにするために、井戸水のヒ素汚染地である Lanyang Basin と、非汚染地 台北 の集団を元に調査した。その結果、早産とヒ素汚染の間に相関は見られなかった (OR=1.10、95%CI=0.19～1.33)。出生時体重の平均値は曝露群で 29.25 g 小さかつた (95%CI=13.55～44.55、p=0.001)。	Yang et al. 2003

自然流産、死産、早産、出生時体重（続き）

研究	対象集団	曝露状況	概要	文献
横断研究	バングラデシュ Comilla、 Chandpur地区 (ダッカより110 km) Chuadanga地区 (ダッカより300 km) 15～49歳の既婚女性533例	飲料水曝露 <ヒ素濃度> 223 井戸を調査 平均値 279 ± 355 µg/L	妊娠中のヒ素曝露と妊娠転帰との関連を明らかにするために、ヒ素汚染地域の既婚女性に対し質問票にて妊娠結果の回答を得た。井戸のヒ素濃度は分光光度計もしくはFIHG原子吸光度計で測定し、ヒ素濃度10 µg/L<50 µg/L、<50 µg/Lの曝露群に分けて比較し、結果の交絡因子を補整した。その結果、50 µg/L超の曝露群では自然流産（OR=2.5、95%CI=1.5～4.3）、死産（OR=2.5、95%CI=1.3～4.9）、新生児死亡（OR=1.8、95%CI=0.9～3.6）となった。	Milton et al. 2005
横断研究	バングラデシュ Faridpur地区 Sadar, Chandpur 地区 Matlabと Shahrasti 2002年に出産した妊娠女性2,006例 とその出生児	飲料水曝露 <ヒ素濃度中央値> Sadar 73 ppb (BLD～528 ppb) Matlab 139 ppb (BLD～635 ppb) Shahrasti 24 ppb (BLD～668 ppb)	妊娠中のヒ素曝露と妊娠転帰、出生異常、出生児の体重との相関を明らかにするために、ヒ素汚染地において妊娠女性への聞き取り調査及び出生児の体重測定（7～20ヶ月まで）を行った。その結果、先天性欠損症ではわずかながらヒ素曝露との相関が見られた（OR=1.005、95%CI=1.001～1.010）。一方、死産、低体重児、幼少期発育不全、幼少期低体重とは相関がなかった。	Kwok et al. 2006
横断研究	インド 西ベンガル州 2001と2003年 20～40歳の既婚女性202例	飲料水曝露 <ヒ素曝露濃度> 平均値 出生前 101.7 µg/L (<1～2,536) 出生後1年 94.2 µg/L (<1～2,480)	ヒ素曝露と妊娠転帰、乳児死亡との関連を明らかにするために、汚染地域の既婚女性に対し直接面談し妊娠転帰を聞き取り、皮膚病変の診察を行った。井戸水の総ヒ素濃度は原子吸光度計で測定した。ヒ素曝露との相関が見られたのは、200 µg/L以上の曝露群で、死産（OR=6.07、95%CI=1.54～24.0、p=0.01）と新生児死亡（OR=2.81、95%CI=0.73～10.8）であった。また、ヒ素による皮膚病変が見られた12例では、死産の割合が有意に増加した（OR=13.1、95%CI=3.17～54.0、p=0.002）。	von-Ehrenstein 2006
コホート研究	チリ アントファガスター、メヒリョネス チリ国統計局より得た1989～2000年に30～49歳で死亡した例を調査	飲料水曝露 <ヒ素濃度> アントファガスター水道水 平均値 1950～57年 90 µg/L 1958～70年 860 µg/L 1971～79年 110 µg/L	ヒ素曝露と肺がん、気管支拡張症による死亡との相関を調査した。アントファガスターでは1958～1970年に使用された水道水が高濃度にヒ素汚染されていた。したがって、子宮内から曝露したと考えられる1958～70年誕生群と、子宮内曝露はないが幼少期に曝露したと考えられる1950～57年誕生群を比較することができる。本研究では、上記2群が含まれる1989～2000年に30～49歳で肺がん及び気管支拡張症によって死亡した例を調査し、非汚染地のメヒリョネスの死亡数と比較した。 その結果、子宮内曝露の1958～70年誕生群は、肺がんSMR 6.1(95%CI=3.5～9.9、p<0.001)、気管支拡張症SMR 46.2(95%CI=21.1～87.7、p<0.001)で、幼少期曝露の1950～57年誕生群では、肺がんSMR 7.0(95%CI=5.4～8.9、p<0.001)、気管支拡張症SMR 12.4(95%CI=3.3～31.7、p<0.001)であり、非曝露群より顕著に高い結果であった。	Smith et al. 2006
コホート研究	バングラデシュ Chandpur 地区 Matlab(ダッカの南東53 km) 1991年～2000年に妊娠していた女性29,134例	飲料水曝露 <ヒ素濃度> 平均値 239 µg/L 中央値 224 µg/L 10 パーセンタイル <1 µg/L 90 パーセンタイル 513 µg/L	ヒ素曝露と胎児消失、乳児死亡の相関明らかにするために、ヒ素汚染地において妊娠女性への聞き取り調査を行った。対象地域では、80 %の女性がWHOの基準値である10 µg/Lを上回る濃度の井戸を使用していた。50 µg/L以下の曝露群、50 µg/L以上の曝露群に分けると、高濃度曝露群では、胎児消失（RR=1.14、95%CI=1.04～1.25）、乳児死亡は（RR=1.17、95%CI=1.03～1.32、p=0.02）であった。	Rahman et al. 2007

自然流産、死産、早産、出生時体重（続き）

研究	対象集団	曝露状況	概要	文献
横断研究	バングラデシュ 2001年～2003年に確認された30,984例の出産	飲料水曝露	妊娠中のヒ素曝露と死産との関連を明らかにするために、バングラデシュの保健センターのデータを調査した。ヒ素濃度10 µg/L以下と10 µg/L超 50 µg/L以下、50 µg/L超の曝露群に分けて比較し、結果の交絡因子を補整した。その結果、全体に対する死産の割合は3.4 %で、10 µg/L超 50 µg/L以下 (OR=1.23、95%CI=0.87–1.74)、50 µg/L超 (OR=1.80、95%CI=1.14–2.86)となり、濃度依存的に増加した。	Cherry et al. 2008
コホート研究	バングラデシュ Chandpur 地区 Matlab(ダッカの南東53 km) 2002年2月～2003年1月に妊娠していた女性とその子供1,578例	飲料水曝露 <尿中ヒ素濃度> 平均値 160 µg/L (6~978 µg/L)	妊娠中のヒ素曝露と低体重児との関連を明らかにするために、母親の尿中ヒ素曝露量を測定し、出生児の体重、身長、頭囲、胸囲を測定した。その結果、尿中のヒ素濃度が1µg/L増加すると、出生児の体重は 1.68 ± 0.62 g ($p=0.007$)、頭囲は 0.05 ± 0.03 mm ($p=0.041$)、胸囲は 0.14 ± 0.03 mm ($p<0.001$) 減少することが明らかになった。出生児の身長では有意差がなかった 0.06 ± 0.03 mm ($p=0.078$)。	Rahman et al. 2009

無機ヒ素曝露の知能への影響

研究	地域	曝露状況	概要	文献
横断研究	バングラデシュ Araihazar(ダッカの東30 km) 2002年、10歳の子供201例	飲料水曝露 <ヒ素濃度> 平均値 117.8 µg/L (0.094~790 µg/L)	ヒ素曝露の知能への影響を調べるために、知能テスト（ウェクスラー児童用知能検査 ver.III）を行い、飲料水、尿中ヒ素濃度などを測定した。その結果、飲料水中ヒ素濃度に対し動作性IQと全検査IQの結果は濃度依存的に減少していく。ヒ素濃度 >50 µg/Lの曝露群の得点は、 <5.5 µg/Lの曝露群と比べ、有意に低かった。とくに $177\sim790$ µg/Lの曝露群では、 <5.5 µg/Lの曝露群より全検査IQが10ポイントも低かった。	Wasserman et al. 2004.
横断研究	バングラデシュ Araihazar(ダッカの東30 km) 2004年と2005年、6歳の子供301例	飲料水曝露 <ヒ素濃度> 平均値 120.1 µg/L (0.10~864 µg/L)	ヒ素曝露の知能への影響を調べるために、知能テスト（ウェクスラー就学前幼児用知能検査 ver.III）を行い、飲料水、尿中ヒ素濃度を測定した。その結果、飲料水中ヒ素濃度に対し知能テストの結果は、動作性と処理速度の点数において濃度依存的に減少していく（それぞれの回帰係数 -0.48 ($p<0.05$)、 -0.54 ($p<0.05$)）。2002年に10歳児を対象にした時と比較すると、相関はやや弱かった。	Wasserman et al. 2007.
横断研究	中国 山西省朔州市 2003年、8~12歳の子供720例	飲料水曝露 <ヒ素濃度> 高濃度曝露群 190 ± 183 µg/L 中濃度曝露群 142 ± 106 µg/L 低濃度曝露群 (コントロール) 2 ± 3 µg/L	ヒ素曝露の知能への影響を調べるために高濃度ヒ素曝露群、中濃度ヒ素曝露群、高濃度フッ化物曝露群に分け、標準化された知能テスト（地方の中国の子供用に修正したレーヴィン漸進的マトリックス検査に基づくテスト）と身体測定を行いコントロールと比較した。知能テストのスコアの平均値は、コントロール 105 ± 15 に対し、中濃度ヒ素曝露群 101 ± 16 ($p<0.05$)、高濃度ヒ素曝露群 95 ± 17 ($p<0.01$)、高濃度フッ化物曝露群 101 ± 16 ($p<0.05$)。また、コントロールに対し、高濃度フッ化物曝露群は身長が ($p<0.05$)、高濃度ヒ素曝露群は体重が ($p<0.05$)、中濃度ヒ素曝露群は肺活量が下回っていた ($p<0.05$)。	Wang et al. 2007
横断研究	インド 西ベンガル州 1995～1996年に20～40歳だった女性203例と5～15歳のその子供351例	飲料水曝露 <ヒ素濃度> 高濃度曝露群 400 µg/L 低濃度曝露群 (コントロール) <50 µg/L	ヒ素曝露の知能への影響を調べるために、子供の尿中ヒ素濃度を測定し、知能テスト（ウェクスラー児童用知能検査 ver.III 他）を行った。その結果、以下の3種のテストにて、高濃度の曝露がテストの得点減少と相關していた。言語 (0, -0.14, -0.28, P for trend = 0.02)、組合せ (0, -0.16, -0.24, P for trend = 0.03)、絵画完成 (0, -0.15, -0.26, P for trend = 0.02)。得点の減少は、各テストそれぞれで、12 % (95%CI=0.4–24 %)、21 % (95%CI=-0.8–42 %)、13 % (95%CI=0.3–24 %) であった。しかし、この結果が胎児期間中の曝露か、出生後の曝露によるのか、結論が得られなかつた。	von-Ehrenstein 2007

4.4 遺伝毒性

ヒトに対する遺伝子障害性を示すデータは無機ヒ素曝露によるもので (IARC 2004) 、職業的な吸入曝露により染色体異常や小核形成の誘発が示されている (Beckman et al. 1977; Vuyyuri et al. 2006)。

最近、ヒ素化合物による発がん機構は、変異原性や染色体異常などの直接的な遺伝子障害性のみならずエピジェネティックな観点からも多面的に検討されている。ヒトに関しては、DNA methylationによる遺伝子発現調節 (Marsit et al. 2006; Chanda et al. 2006) 、酸化ストレスの誘発による遺伝子障害 (Matsui et al. 1999; An et al. 2004) などの報告がある。

表 4.4-1 遺伝毒性

遺伝毒性

対象集団	曝露状況	概要	文献
スウェーデン 北部Ronnskarの 製錬所 ヒ素曝露労働者	職業性ヒ素中毒 ヒ素の粉塵に曝露	ヒ素曝露労働者と、非曝露の対象より血液試料を採取し、それぞれ819、1,012のリンパ球の染色体を観察した。労働者の71細胞及び対照の13例に染色体異常を認め、異常の頻度は8.7 %と1.3 %で、労働者で有意に高値であった ($p<0.001$)。染色体異常を遺伝子ギャップ、染色分体異常及び染色体異常の3群に分けたところ、労働者群は順に56、12、19細胞、対照群は9、3、1細胞であった ($p<0.001$ 、 $p<0.01$ 、 $p<0.001$)。	Beckman et al. 1977
インド南部ハイ デラバードのガ ラス工場 労働者200例(男 144例、女56例)	職業性ヒ素中毒 ヒ素の粉塵に曝露	ガラス工場従業員200例と、対照のオフィスワーカー165例において、全血中のヒ素濃度を測定した。DNA損傷は血液細胞を使用したコメットアッセイにて評価した。また、口腔細胞を採取し、小核頻度を測定した。平均血中ヒ素濃度は、ガラス工群(56.76 µg/L)が対照群(11.74 µg/L)と比べて有意に高かった($p<0.001$)。DNA損傷レベル及び小核頻度も、ガラス工群が対照群と比べて有意に増加した($p<0.001$)。comet tail-length及び小核頻度と血中ヒ素濃度、喫煙、年齢、曝露歴は有意に関連した($p<0.01$)。	Vuyyuri et al. 2006

DNA methylationによる遺伝子発現調節

対象集団	曝露状況	概要	文献
米国 ニューハンプシ ヤー州 膀胱がん患者 (351名)	飲料水曝露	ヒ素曝露したヒト膀胱がん患者の足爪中のヒ素濃度 ($\geq 0.26\mu\text{g}/\text{g}$) が、がん抑制遺伝子RASSF1A及びPRSS3のプロモーターのメチル化(DNA hypermethylation)に相関することから、ヒ素化合物によるDNAのメチル化が腫瘍形成に寄与すると考えられる。	Marsit et al. 2006
インド 西ベンガル州 皮膚がん患者 (96名)	飲料水曝露 <ヒ素濃度> 飲料水中ヒ素濃度 コントロール群 50 µg/L 以下 曝露群 50~1,000 µg/L	ヒ素曝露皮膚がん患者の血液試料から抽出したDNAを用いがん抑制遺伝子p53及びp16のDNAメチル化を検討した。p53及びp16プロモーターDNAのメチル化は、ヒ素曝露集団(>251)は対照と比べて有意に増加し($p<0.02$ ~ 0.001)、p53では、曝露量依存的に増加する傾向にあった。また、ヒ素誘導性皮膚がん群では非ヒ素皮膚がん群と比べて、p53プロモーターDNAのメチル化が増加する傾向にあった。	Chanda et al. 2006

酸化ストレスの誘発

対象集団	曝露状況	概要	文献
台湾、タイ、日本のヒ素汚染地域 ヒ素関連皮膚がん患者（28例） ヒ素非関連ボーエン病患者（11例）	慢性ヒ素曝露地域 <ヒ素濃度> ヒ素関連皮膚がん中のヒ素濃度 2.72～61.8 ppm	ヒ素関連皮膚がん28例(ボーエン病、ボーエン上皮性悪性腫瘍、ヒ素角化症)の腫瘍組織中の8-OHdGの発現を免疫組織化学的に測定した。8-OHdG陽性率は、ヒ素関連皮膚新生物症例(28例中22例、78%)がヒ素非関連症例(11例中1例、9%)と比べて有意に高かった($p<0.001$)。また8-OHdGはヒ素関連Bowen病部位に隣接した正常組織においても検出された。中性子放射化分析において、ヒ素関連皮膚新生物症例では、脱バラフィンした腫瘍組織にヒ素が検出されたが(5例中4例、80%)、対照症例では検出できなかった。以上より、ヒ素誘導性のヒト皮膚がんには活性酸素種の関与が強く示唆された。	Matsui et al. 1999
中国雲南省 ヒ素汚染地域 外科的切除にて採取されたヒ素関連皮膚がん（28例）、非ヒ素関連皮膚がん（20例）	鉱山によるヒ素汚染地域 <ヒ素濃度> 患者の毛髪中のヒ素濃度 (0.212～1.266 mg As/100 g)	ヒ素曝露下の皮膚がん細胞において、8-OHdGの発現を免疫組織化学的に測定した。腫瘍組織における8-oxodGの発現率は、ヒ素関連皮膚がん群(28例中28例、100%)が非関連がん群(20例中3例)より有意に高かった($p<0.01$)。また、ヒ素関連皮膚がん群では全ての症例において、8-OHdGは腫瘍組織のみではなく、角化症部位及び正常組織にも発現した。	An et al. 2004

4.5 発がん性

ヒ素を含む粉塵に曝露した労働者集団、無機ヒ素を含む治療薬を投与された患者、ヒ素濃度の高い飲料水を飲んだ住民でがんが多発していることから、国際がん研究機関 International Agency for Research on Cancer (IARC) は、ヒ素及びその化合物については、ヒトで十分な証拠があるとしてグループ1（ヒトに対して発がん性のある物質）に分類し、逐次評価を行っている (IARC 1980; 1987; 2004)。3価の無機ヒ素をホーレル水などの治療薬として投与された患者で多くの皮膚がんが発症したと評価し (IARC 1980)、治療薬としてのヒ素投与後、皮膚がんに肝血管肉腫、大腸がん、腎がん、髄膜腫が合併することを追加している (IARC 1987)。

IARCは2004年に飲料水からのヒ素曝露による発がん性の評価をまとめている (IARC 2004)。飲料水中のヒ素が、膀胱がん、肺がん、皮膚がんを引き起こすというに十分なエビデンスがあるとし、いずれのがんも用量依存性が示されている。膀胱がんは、台湾及び中国 (Chen et al. 1985; Chen et al. 1988; Wu et al. 1989; Chen and Wang 1990; Chiang et al. 1993; Guo et al. 1997; Tsai et al. 1999) とチリ (Rivara et al. 1997; Smith et al. 1998) の生態学的研究やコホート研究などを含めて評価を行い、用量の依存性と高濃度曝露での影響を確認している。肺がんは、台湾 (Chen et al. 1988; Wu et al. 1989) やアルゼンチン (Hopenhayn-Rich et al. 1998) の生態学的研究などにより用量依存性が確認できるとし、皮膚がんは、台湾 (Tseng et al. 1968; Guo et al. 2001) の生態学的研究に加え、メキシコの高い罹患率 (Cebrian et al. 1983) やチリでの死亡率増加 (Smith et al. 1998) などの研究を用いて評価を行っている (IARC 2004)。

その他に、ヒ素曝露とセレンとの関係、ヒ素代謝酵素の遺伝子型、台湾の鳥脚病発生地域の尿路上皮がんにおけるヒ素のメチル化の低下 (Huang et al. 2008)、発がんメカニズムとして遺伝毒性などの報告がなされている。

上記の多くは無機ヒ素及びその化合物により汚染された井戸水などの影響から検討された結果であり、高濃度曝露での発がん性は多くの研究で一致した見解であるものの、低濃度での影響濃度に一定の数値を導き出すには至っていない (製品評価技術基盤機構 2008)。最近の Bastrup らの研究でも低濃度のヒ素曝露と発がんリスクの相関はでなかった (Bastrup et al. 2008)。Chu らの膀胱がんのメタアナライシスにおいても、スロープファクターを計算すると、EPA (1.5×10^{-3}) と NEC (8.85×10^{-4}) より低い値 (1.27×10^{-4}) となった (Chu et al. 2006)。

食品に関しては、日本において調理ヒジキからのヒ素摂取量の推定から発がんリスクが許容リスクを上回ることが示されたが (Nakamura et al. 2008)、実際に食品で発がん性を明らかにしたコホート研究や症例対照研究は検索されなかった。

なお、吸入曝露の影響としては、銅製錬工場での症例対照研究、コホート研究で呼吸器がんの過剰死亡が認められている。銅、鉛、亜鉛の製錬所近傍の住民で呼吸器がんの過剰死亡が示唆されている。ヒ素系殺虫剤製造作業者を対象とした 3 つの集団で呼吸器がんの過剰死亡が示されている。ヒ酸鉛の散布作業者でのコホートでは過剰死亡が認められず、曝露レベルが低いためと考

えられている。そのほか、銅鉱、金鉱の採掘労働者でのコホートにおける肺がん、その他の臓器での過剰発がんについて多数報告されている。わが国では、常俊は、宮崎県土呂久鉱山の周辺住民の健康影響について報告している（常俊 2000）。鉱山の操業停止の 15 年後における認定患者の死因は、悪性新生物が 31.8 %、肺がんが 15.9 % であった。操業停止後 35 年では、肺がんは全死亡の 20 %（宮崎県平均の 4.9 倍）、膀胱がんは 2.5 %（宮崎県平均の 6.3 倍）、膀胱以外の泌尿器系のがんは 1.3 %（宮崎県平均の 3.3 倍）であり、肺がん、膀胱がんによる死亡が高率であった。

表 4.5-1 発がん性

研究	対象集団	曝露状況	概要	文献
メタアナライシス	台湾、米国、アルゼンチン、チリ、フィンランドの症例対照研究及びコホート研究	飲料水曝露 <ヒ素濃度> <0.1 µg/L ~ ≥987 µg/L	飲料水中のヒ素濃度と膀胱がんの発生率または死亡率との関係を評価している1970～2005年に英語で発表された症例対照研究及びコホート研究計7研究についてメタアナライシスを行った。リスクは相対リスク、ヒ素曝露は年平均濃度に統一し、研究間に異質性が認められたため、フィンランドの研究を除外して変量効果モデルを使用した。用量反応関係より、最大ヒ素汚染量を10 µg/L とすると、生涯過剰発がんリスクは 2.29×10^{-3} であった。また、得られたスロープファクターは、EPA (1.5×10^{-3}) とNEC (8.85×10^{-4}) より低い値 (1.27×10^{-4}) となった。	Chu et al. 2006
コホート研究	デンマーク 1993～1997 年の登録時 年齢中央値 56歳 56,378例	飲料水曝露 <ヒ素濃度> 平均値1.2 µg/L (0.05～25.3 µg/L)	1993～1997年に登録したデンマークに居住する56,378例（男26,876例、女29,502例、登録時年齢中央値56歳）を対象に、1970～2003年における個々のヒ素曝露を推定し、がんの発生リスクを検討した。平均ヒ素曝露濃度は1.2 µg/L (0.05～25.3 µg/L) であった。ヒ素曝露と結腸直腸がん($p=0.49$)、肝臓がん($p=0.57$)、肺がん($p=0.78$)、乳がん($p=0.20$)、前立腺がん($p=0.41$)、腎臓がん($p=0.46$)、膀胱がん($p=0.75$)、メラノーマ性皮膚がん($p=0.20$)のリスクには相関を認めなかつたが、非メラノーマ性皮膚がんリスクはヒ素曝露濃度が高くなるにつれて低下した（曝露量1 µg/Lあたりの発生率比0.88、95%CI=0.81～0.94、 $p=0.0004$ ）。	Bastrup et al. 2008
コホート内 症例対照 研究	台湾 鳥脚病 発生地域 Putai群区 3村の住民 1985年1～ 2001年12月 1,078例	飲料水曝露 <ヒ素濃度> ヒ素累積曝露量 高曝露群 >20 mg/L・年 低曝露群 ≤20 mg/L・年	尿路上皮がんの発生率と尿中ヒ素の化学形態との関連性を検討するために、台湾の鳥脚病発生地域の住民を平均12年間追跡し、尿中ヒ素の化学形態分析を行った。その結果、11,655人年で37例が尿路上皮がんと診断された。尿路上皮がん群では未発症例と比較し、MMA(V) の割合が有意に高く DMA(V) が低かった。DMA(V) と罹患率には負の相関関係があり、RRは三分位層で1.0, 0.3, 0.3($p < 0.05$) であった。低曝露の低MMA(V)割合群と比較して高曝露の高MMA(V) 割合群では RR=3.7(95%CI=1.2～11.6)、低曝露の高DMA(V) 割合群と比較し高曝露の低DMA(V)群では4.2(1.3～13.4)であった。これらの結果より、ヒ素高曝露群でヒ素のメチル化が低下すると尿路上皮がん発生率が有意に増加すると結論した。	Huang et al. 2008

5. 毒性試験

5.1 急性毒性試験

5.1.1 無機ヒ素化合物

三酸化二ヒ素の経口投与における半数致死用量 LD₅₀ は、ddY マウスで 26 mg As/kg である (Kaise et al. 1985)。ヒ酸及び亜ヒ酸の LD₅₀ の範囲は、ラットとマウスで 15~175 mg As/kg と報告されている (ATSDR 2007)。

5.1.2 有機ヒ素化合物

ddY マウス雄における経口 LD₅₀ は、MMA 1,800 mg MMA/kg、DMA 1,200 mg DMA/kg、TMAO 10,600 mg TMAO /kg であり (Kaise et al. 1989)、AsBe は 10,000 mg AsBe /kg 以上である (Kaise et al. 1985)。U. S. EPA の報告 (U. S. EPA 2006) に記載されているラットにおける MMA の LD₅₀ は、雄 3,184、雌 2,449、雌雄で 2,833 mg MMA/kg である (Gur and Nyska 1990)。また、ddY マウス雄において、テトラメチルアルソニウムイオダイドとテトラメチルアルソニウムクロライドの LD₅₀ は、それぞれの物質の mg/kg 値として、経口投与で 890 と 580、皮下投与で 175 と 114、静脈投与で 82 と 53 であった (Shiomi et al. 1988)。

ロキサルソンの経口 LD₅₀ は、F344 ラット雄 81 mg/kg、B6C3F1 マウス雌 244 mg/kg、ラットの成長を抑制する最小投与量は急性毒性試験において 32 mg/kg と報告されている (NTP 1989)。

5.2 反復投与毒性試験

5.2.1 無機ヒ素化合物

無機ヒ素化合物の反復投与実験は、マウス、ラット、イヌなどで報告されている (製品評価技術基盤機構 2008)。Carmignani らの報告では As (V) よりも As (III) に毒性が示されている。

As (III) 50 µg/mL を Wistar ラット雄及び NZW ウサギ雌にそれぞれ 18 ヶ月、10 ヶ月間飲水投与したところ、1 回拍出量及び心拍出量の減少、血管抵抗の増加を示した。しかし、As (V) 50 µg/mL を 18 ヶ月間飲水投与した Wistar ラット雄には、心血管の変化は認められなかった (Carmignani et al. 1985)。

5.2.2 有機ヒ素化合物

MMA を F344 ラット雄雌に 50、400、1,300 mg MMA/kg、B6C3F1 マウス雄雌に 10、50、200、400 mg MMA/kg 2 年間混餌投与した。ラット 1,300 mg MMA/kg 群は、高死亡率のため投与量を 53 週に 1,000 mg MMA/kg、60 週に 800 mg MMA/kg に減らした。ラットの 2 年後の生存率は雄 33 % (対照群 58 %)、雌 65 % (対照群 82 %) で、マウスは MMA による死亡は見られなかった。血液及び尿検査に異常は見られなかった。ラットでは雌で腎及び心重量が増加し、雄雌ともに脳重量が減少した、また雌で甲状腺重量が減少した。雄マウスは、心、脾、腎重量が減少。MMA は

主に大腸に働くと毒性が発現した。毒性の強さは、ラット>マウス、雄>雌。食餌中の MMA 慢性投与に対する最大許容量はラット、マウスとともに 400 mg MMA/kg。腸毒性を発現しない量は、ラット及び雌マウスで 50 mg MMA/kg、雄マウスで 200 mg MMA/kg であった (Arnold et al. 2003)。

DMA を F344 ラット雄雌に 0、2、10、40、100 mg DMA/kg、B6C3F1 マウス雄雌に 0、8、40、200、500 mg DMA/kg 2 年間混餌投与した。マウスでは、DMA 投与による腫瘍は認められなかつたが、進行性糸球体腎炎と腎石灰沈着が観察された。膀胱での非新生物病変に基づき、マウスでの NOEL は雄 40 mg DMA/kg、雌 8 mg DMA/kg とした。ラットでは、投与関連死がオスに計 6 例見られた。両性で、尿路上皮変性、壞死、尿路上皮細胞過形成を伴う乳頭腫、がん腫が膀胱に認められた。投与関連非新生物性腎病変は 40 mg DMA/kg、100 mg DMA/kg 群に限られ、それらは壞死、腎盂腎炎、髓質腎石灰沈着と尿細管囊胞性拡張、乳頭上皮層過形成、骨盤部尿路上皮細胞過形成であった。腎臓と膀胱の病変に基づき、非新生物、新生物 NOEL は雄雌ラットで 10 mg DMA/kg と考えられた。 (Arnold et al. 2006)。

ロキサルソンを F344 ラット雄雌に 0、50、100 mg/kg、B6C3F1 マウス雄雌に 0、100、200 mg/kg 2 年間混餌投与した。ラットにおいては、各群の生存率に有意な差は認められなかつたが、雄の方が低かった (雄 コントロール群 24/50; 低用量 18/50; 高用量 18/50、雌 27/50; 35/50; 32/50)。マウスにおいては、雌の方が低く (雄 27/50; 40/50; 33/50、雌 14/50; 18/50; 17/50)、一部は子宮卵巣の感染症で、各用量群の半数以上がこの部分に化膿性炎症を持っていた (NTP 1989)。

5.3 生殖・発生毒性試験

5.3.1 無機ヒ素化合物

無機ヒ素の発達毒性は、ハムスター、マウス、ラット、ウサギにおいて奇形、死亡、生長遅滞などが観察されており、Golub らや Wang と Holladay によりレビューされている (Golub et al. 1998; Wang and Holladay 2006)。ヒ素は容易に胎仔に移行し、培養胚において発達毒性を示す。雌性動物に対し、妊娠期間からヒ素を長期投与すると、胎仔死亡率及び出生後成長遅滞発現率の用量依存的増加が見られている (Golub et al. 1998)。また、母体に対して非毒性レベルの投与であっても、胎仔の脳の発達 (Chattopadhyay et al. 2002) や行動 (Rodriguez et al. 2002) などの影響が報告されている (Wang and Holladay 2006)。

発がん性に関する経胎盤投与実験においては、胎仔における卵巣腫瘍の発生頻度の増加が認められている (Waalkes et al. 2003; Waalkes et al. 2004; Waalkes et al. 2006)。

表 5.3-1 生殖・発生毒性試験

発がん性に関する経胎盤投与実験

動物種	投与期間	投与量	結果	文献
C3H マウス 雌雄児	妊娠 8~18 日	亜ヒ酸 ナトリウム 0、42.5、 85 ppm (飲水)	出生した雌雄児動物は実験期間中無処置に飼育し、雄マウスは74週齢、雌マウスは90週齢に屠殺した。その結果、雄マウスにおいて、肝がん及び良性と悪性を合わせた下垂体腫瘍の発生頻度は対照群に比較して42.5群及び85 ppm群で対有意に増加した。雌マウスにおいて、肺がん及び良性と悪性を合わせた卵巣腫瘍の発生頻度は85 ppm群で有意に増加した。	Waalkes et al. 2003
C3H マウス 雌雄児	妊娠 8~18 日	亜ヒ酸 ナトリウム 0、42.5、 85 ppm (飲水)	出生した雌雄児動物に4~25週齢まで皮膚発がんプロモーターである12-o-tetradecanoyl phorbol-13-acetate (TPA)を塗布投与した実験では、TPA投与にかかわらず、対照群に比較して雄マウスでは肝がんと下垂体腫瘍の有意な増加、雌マウスでは卵巣腫瘍の有意な増加が認められた。しかし、いずれの群においても皮膚腫瘍の発生は見られなかった。	Waalkes et al. 2004
CD1 マウス 雌児	妊娠 8~18 日	亜ヒ酸 ナトリウム 0、85 ppm (飲水)	出生した雌児動物の90週齢時における卵巣、子宮及び下垂体腫瘍の発生頻度が対照群に比較して有意に増加した。	Waalkes et al. 2006

5.3.2 有機ヒ素化合物

Irvine らは、SD ラット及び NZW ウサギを用い、MMA (V) 及び DMA (V) の胎仔発育に及ぼす影響についてレビューしている (Irvine et al. 2006)。ラット及びウサギに対し MMA (V) は各 0、10、100、500 mg/kg/日及び 0、1、3、7、12 mg/kg/日、DMA (V) は各 0、4、12、36 mg/kg/日及び 0、3、12、48 mg/kg/日を、各器官形成期(ラットでは妊娠 6 から 15 日、ウサギでは 7~19 日)を通じて連日経口投与した。ラットでは妊娠 20 日、ウサギでは 29 日に胎仔を摘出して影響を調べた。MMA (V) の母動物及び胎仔に対する毒性は軽度で催奇形性は認められなかった。DMA (V) 高用量投与群では母動物及び胎仔に対する有害事象が認められた。MMA (V) の NOAEL はラット 100 mg/kg/日、ウサギ 7 mg/kg/日、DMA (V) では両種ともに 12 mg/kg/日と算定された。

ジフェニルアルシン酸に関しては、環境省の毒性試験報告書（環境省 2008a）において、ラットは外表系や内臓系、骨格系の奇形や変異の発生率に有意な増加はなく、サルでも形態異常は見られていないことから、催奇性はないものとしている。生殖能においては、ラット 3 mg/kg/日群で交尾率の低下を認めたが、受胎率には影響がなかった。黄体数、着床数及び生存胚数の低下、早期死亡胚数、着床前後ならびに総胚死亡率の増加は雌雄の状態悪化に伴う変化と雌雄生殖器への直接的・間接的な影響によるものと思われた。また、妊娠期及び授乳期に曝露されたラット新生児に対する影響に特筆すべきものはなかった（環境省 2008a）。

5.4 遺伝毒性試験

5.4.1 無機ヒ素及びその代謝物

無機ヒ素は、一般に、突然変異を指標とした試験では陰性であるが、染色体異常を指標にした試験では陽性である。代謝及び体内動態の項に示したように、体内に吸収された無機ヒ素はメチル化代謝過程において多様な中間代謝物を生成することから、それら代謝物を含めた遺伝子障害性が検討され、無機ヒ素よりもその中間代謝物である 3 倍メチルヒ素の方が遺伝子障害性を強く示すことが指摘されている。近年、ヒ素化合物は、突然変異、染色体異常及び DNA 損傷性のみならず、酸化ストレスの誘発あるいは遺伝子発現等の細胞機能調節に影響を与えることが明らかにされた。表 5.4.1-1 にそれらに係わる代表的な報告を示す。

微生物を用いた復帰変異試験や動物細胞の HPRT 遺伝子変異試験等の突然変異を指標とした試験において、無機ヒ素は陰性を示すが、メチルヒ素の 1 つであるジメチルアルシンは酸素存在下で大腸菌に突然変異を誘発する (Yamanaka et al. 1989a)。また、DNA 鎮切断を指標とした遺伝子障害評価において、メチルヒ素化合物は、無機ヒ素と比較して直接的な遺伝子障害性を示す。

(Tezuka et al. 1993; Mass et al. 2001; Andrewes et al. 2003)。一方、染色体異常、姉妹染色体分体交換及び形質転換誘発に関しては、多くの動物細胞において報告されており (ATSDR 2007)、形質転換誘発能は 5 倍無機ヒ素 (ヒ酸) よりも 3 倍無機ヒ素 (亜ヒ酸) の方が強い (Barrett et al. 1989)。また、有機ヒ素においても染色体異常が報告され (Eguchi et al. 1997)、メチルヒ素と無機ヒ素の遺伝子障害性を比較した場合、ヒ酸は 5 倍メチルヒ素より、また、3 倍メチルヒ素は亜ヒ酸より遺伝子障害性が強い (Kligerman et al. 2003)。*in vivo* 試験による遺伝子障害評価では、*in vitro* 試験と比較してデータは少ないものの、無機ヒ素及び有機ヒ素で遺伝子障害性が認められている (Yamanaka et al. 1989b; Tinwell et al. 1991; Das et al. 1993; Brown et al. 1997; Kato et al. 2003)。吸入曝露による検討では、マウスにおいて無機ヒ素は胎仔に染色体異常を誘発することが報告されている (Nagymajtényi et al. 1985)。

最近、ヒ素化合物による発がん機構は、変異原性や染色体異常などの直接的な遺伝子障害性のみならずエピジェネティック、すなわち、遺伝子の変異を伴わない遺伝子発現調節異常等の観点から多面的に検討され、ヒ素化合物はタンパク質への結合による生体機能調節、DNA methylation による遺伝子発現調節、DNA 修復及び酸化ストレスの誘発による遺伝子障害等に寄与する可能性が報告されている (Basu et al. 2001; Kitchin 2001; Hughes 2002; Huang et al. 2004; Hughes and Kitchin 2006; Kitchin and Wallace 2008; Salnikow and Zhitkovich 2008)。

以上のように、動物実験及び *in vitro* 実験において、無機ヒ素の生体内代謝中間体であるメチルヒ素化合物は強力な遺伝子障害作用を有することから、メチル化代謝物が発がん性を示すことが示されている。したがって、無機ヒ素化合物はメチル代謝活性化を介して遺伝子障害を誘発するものと判断できる。加えて、無機及び有機ヒ素化合物は遺伝子障害のみならず遺伝子発現障害など多岐にわたり障害性を示す。

表 5.4.1-1 遺伝子障害性及び細胞機能調節に関する概要

遺伝毒性試験

in vitro

試験系	試験材料	ヒ素化学形態	結果	文献
遺伝子突然変異試験	<i>E. coli</i> B 株	DMA(V)	DMA(V)を <i>E. coli</i> B 株と 3 時間密封試験管内で反応させると、変異原性が誘発することを明らかにした。これは、DMA(V)の還元代謝物であるガス状のジメチルアルシンと酸素との反応に起因する。	Yamanaka et al. 1989a
	マウス リンパ球細胞 L5178Y/TK (+/-)	As(III) As(V) MMA(III) MMA(V) DMA(III) DMA(V)	無機(As(III)及び As(V))、有機(MMA(III)、MMA(V)、DMA(III)及び DMA(V))の 6 種のヒ素化合物について遺伝子障害性を比較した結果、MMA(III)及び DMA(III)は変異原性を示すことを明らかにした。また、ジメチルヒ素は紡錘体異常を示したことから染色体異数体形成の究極活性種である可能性を示唆し、As(V)は MMA(V)、DMA(V)より、また、MMA(III)、DMA(III)は As(III)より作用が強いことを示した。	Kligerman et al. 2003
DNA 損傷： DNA nicking assay	プラスミド DNA (pBR322) (φX174)	As(III) As(V) MMA(III) MMA(V) DMA(III) DMA(V) TMAO(V)	モノメチルアルシン、ジメチルアルシン及びトリメチルアルシンなどガス状ヒ素のプラスミド (pBR 322 及び φX174) DNA の切断を明らかにした。生体におけるジメチルアルシンの生成について検討した結果、DMA(III)の還元から生成する可能性が示唆された。	Andrewes et al. 2003
	プラスミド DNA (φX174)	MMA(III) DMA(III)	DNA 切断試験において、MMA(III) (30mM) 及び DMA(III) (150 μM) を 37°C、2 時間反応させることで DNA を切断することを明らかにした。	Mass et al. 2001
		As(III) As(V) MMA(V) DMA(V)	DNA 切断試験 (反応液に DNA とヒ素化合物を混合し、37°C、2 時間反応) において、DNA 切断作用は認められなかった。	
DNA 損傷： コメット (SCG) アッセイ	ヒト末梢血 リンパ球	As(III) As(V) MMA(III) DMA(III)	As(III)と比較して MMA(III) で 77 倍、DMA(III) は 386 倍、As(V)と比較して MMA(III) で 54 倍、DMA(III) は 270 倍の DNA 切断作用が認められた。	
DNA 損傷： 一本鎖切断	ヒト肺胞 II型(L-132) 細胞	DMA(V)	10 mM の DMA(V)を曝露することで、DNA 鎖切断の誘発を明らかにした。DMA(V)曝露の初期過程における DNA 付加体の形成による可能性を示唆した。	Tezuka et al. 1993
形質転換 試験	シリアン ハムスター 胎仔細胞	As(III) As(V)	0.8~10 μM の As(III) 及び 10~96 μM の As(V) の曝露が曝露量依存的に形質転換を誘発することを示し、As(III) は As(V) の 10 倍の作用を有することを明らかにした。	Barrett et al. 1989
染色体異常試験	チャイニーズ ハムスター V79 細胞	As(III) As(V) MMA(V) DMA(V) TMAO(V) AsBe AsC	ヒ素化合物を 28 時間曝露させたところ、DMA(V) (7.2mM) 及び TMAO (7.4mM) は四倍体形成、MMA(V) (3.6mM)、DMA(V) 及び TMAO は有糸分裂停止を誘発することを明らかにした。	Eguchi et al. 1997

in vivo

動物種	投与期間	投与量	結果	文献
BALB/c CBA C57BL6 マウス 雄	単回投与	亜ヒ酸ナトリウム 亜ヒ酸カリウム ホーレル水 ~10 mg/kg (腹腔内投与)	投与 24 時間後、マウス骨髄細胞において小核の誘発を明らかにした。	Tinwell et al. 1991
ICR マウス 雄	単回投与	DMA(V) 10.6 mg/kg (尾静脈投与)	GSHとともに DMA(V)を投与。24 時間後、末梢血網状赤血球に小核の誘発を観察した。この誘発は DMA(V)のさらなる還元代謝が寄与すると推定した。	Kato et al. 2003
スイスアルビノ マウス 雄	単回投与	亜ヒ酸ナトリウム 2.5 mg/kg (経口投与)	投与 24 時間後、染色体異常を誘発することを明らかにした。	Das et al. 1993
CFLP マウス	妊娠開始 から 9、10、 11、12 日 に 4 時間	三酸化二ヒ素 28.5 mg/m ³ (吸入曝露)	マウスの胎仔(18 日 f) に染色体異常の誘発を認めた。	Nagymajtényi et al. 1985
ICR マウス	単回投与	DMA(V) 1,500 mg/kg (経口投与)	投与 12 時間後から肺特異的な DNA 損傷を観察した。	Yamanaka et al. 1989b
CD ラット	単回投与	DMA(V) 387 mg/kg (経口投与)	肺特異的な DNA 損傷を観察した。	Brown et al. 1997

その他の細胞機能に係わる障害

タンパク質への結合による細胞機能調節

3 値ヒ素化合物は、タンパク質の SH 基と結合することにより、酵素活性の阻害や細胞障害を引き起こす (Johnstone 1963; Cullen et al. 1984)。

3 値ヒ素化合物は細胞機能の調節（レドックス、DNA 転写、DNA 修復、細胞増殖など）に寄与するタンパク質と結合し、それらの複合的な作用により発がん性を示すと考えられている (Kitchin and Wallance 2008)。

DNA methylationによる遺伝子発現調節

in vitro

試験系	試験材料	ヒ素化学形態	結果	文献
形質転換 試験	F344 ラット 肝上皮細胞 TRL1215	As(III)	0~32 週間の亜ヒ酸曝露により悪性形質転換が認められ、DNA メチル化の低下によるがん遺伝子 (c-myc) の発現上昇による。	Chen et al. 2001

in vivo

動物種	投与期間	投与量	結果	文献
細胞株： F344 ラット肝 上皮細胞 TRL1215	8 週間 18 週間	亜ヒ酸 8 週間曝露群 0、0.5 μM 18 週間曝露群 0、0.125、0.25、 0.5 μM (培養液に溶解 し曝露)	亜ヒ酸を曝露した F344 ラット肝上皮細胞 TRL1215 をヌードマウス(NCr-nu)に植え付け、がん化を検証。 遺伝子プロモーター領域に起こる DNA methylation はその遺伝子発現を抑制することが知られており、S-アデノシルメチオニン(SAM)がメチル供与体として利用される。ヒ素化合物のメチル化代謝過程においても SAM が用いられるので、無機ヒ素曝露による SAM の枯渇が DNA メチレーションを抑制 (DNA hypomethylation) し、遺伝子発現を上昇させると考えられている。	Zhao et al. 1997
129/SvJ マウス	48 週間	亜ヒ酸 45 ppm (飲料水より経 口投与)	異常な遺伝子発現、広範な DNA 低メチル化 (DNA hypomethylation) 、ER-a 遺伝子プロモーターの DNA 低メチル化を引き起こし、これらは肝細胞がん発症の原因となっている。	Chen et al. 2004

DNA 修復への影響

in vitro

試験系	試験材料	ヒ素化学形態	結果	文献
遺伝子 突然変異	<i>E. coli</i> WP2 株	As(III) As(V)	無機ヒ素それ自身は変異原性を示さないが、0.2 mM の亜ヒ酸曝露において紫外線(5.6 J/m ²)による突然変異を増強する。	Rossmann 1981
	マウス 肝がん細胞 (Hepa-1)	As(III)	亜ヒ酸及びベンゾ[a]ピレン(BaP)を 24 時間同時曝露し、影響を検討した。その結果、亜ヒ酸 10 μM、BaP 0.1 μM は、BaP 0.1 μM 単独曝露と比較して BaP-DNA 付加体生成が 18 倍上昇することを明らかにした。	Maier et al. 2002
	チャイニーズ ハムスター V79 細胞	As(III) As(V)	UV(2.5 及び 5.0 J/m ²)照射後、ただちに亜ヒ酸及びヒ酸を 24 時間曝露したところ、突然変異頻度が上昇することを明らかにした。この作用は、ピリミジンダイマーの除去修復に対する無機ヒ素の阻害作用であること (co-mutagenic) を示した。	Okui and Fujiwara 1986
DNA 修復 阻害	チャイニーズ ハムスター V79 細胞	As(III)	亜ヒ酸は他の変異原物質 N-nitroso-N-methylurea (MNU) の遺伝子障害作用を増強する (co-mutagenesis) ことを示した。これは、無機ヒ素による DNA 修復酵素の阻害あるいは遺伝子発現制御によるものと推定した。	Li and Rossmann 1989
	Molt-3 細胞 (ヒト T 細胞 由来)	As(III)	亜ヒ酸自身は DNA 変異原性を持たない。しかし、DNA 修復に重要な酵素ポリ (ADP リボース) ポリメラーゼ (PRAP) の活性を阻害することにより、遺伝的なダメージを寄与していると推定された。	Yager and Wiencke 1997
	精製酵素 ヒト骨肉腫 細胞	As(III) As(V)	精製酵素は mM 単位の曝露でも活性を保っていた。一方、細胞への曝露では μM 単位でも、酵素活性が濃度依存的に阻害された。このことから、亜ヒ酸、ヒ酸の酵素阻害は細胞内のレドックスレベルを変化させることにより生じることが示唆された。	Hu et al. 1998
	ヒト Hela S3 細胞	As(III) MMA(III) DMA(III) MMA(V) DMA(V)	MMA(III)及び DMA(III)は無機ヒ素よりもポリ (ADP リボース) ポリメラーゼ(PARP-1)など DNA 修復酵素を強力に阻害する可能性を示した。	Walter et al. 2007
XPA タンパク質 N末端 37 残基	MMA(III)	MMA(III)は、DNA 除去修復に寄与する複合体(ZnXPAzf) の zinc finger から、Zn(II)を遊離し修復阻害することを示した。これは、MMA(III)の zinc finger 部位での高い-SH 親和性によることを推定した。	Piatek 2008	
CRL2522 包皮線維芽細 胞	As(III) MMA(III) DMA(III)	MMA(III)が DNA 修復の強力な阻害作用を有することを示した。これは、p53 のセリン 15 のリン酸化の阻害を介した p53 の誘導抑制による。	Shen et al. 2007	

酸化ストレスの誘発

in vitro

試験材料	ヒ素化学形態	結果	文献
ヒト肺胞 II 型上皮培養(L-132)細胞	DMA(V)	DMA(V)をのさらなる還元代謝物であるジメチルアルシンと酸素との反応により生成するジメチルヒ素ラジカル及びジメチルヒ素過酸化ラジカルがDNA鎖を切断することを示した。	Yamanaka et al. 1990
フェリチン	DMA(III) DMA(V)	DMA(III)はフェリチンからの鉄の遊離を介し活性酸素種を生成することを明らかにした。	Ahmad et al. 2000
プラスミド DNA (ϕ X174)	MMA(III) DMA(III)	MMA(III) 30 mM、DMA(III)を 22~24 時間曝露。DMA(III)によるプラスミド DNA の切断は、DMA(III)から DMA(V)への酸化に付随して起こる ROS (活性酸素種) の生成に起因する可能性を示した。	Nesnow et al. 2002
ヒトーハムスターハイブリット(AL)細胞	As(III)	亜ヒ酸を 24 時間曝露した結果、細胞内にスーパーオキサイド由来するヒドロキシラジカルの生成を認めた。	Liu et al. 2001
ヒト GM847 繊維芽細胞	As(III)	ヒ素化合物による細胞内レドックスの変化により AP-1 や NF-κBなどの酸化ストレスに影響を受ける転写因子が制御され、これらの作用が、がん関連遺伝子 c-jun や c-fos の転写あるいはアポトーシスの阻害や細胞増殖など多くの遺伝子の発現に寄与することを示した。	Hu et al. 2002
DMI とチミン、カタラーゼを反応	DMI	DNA 塩基の酸化機構の 1 つとして DMA(V)の還元代謝物である DMI(III)と酸素との反応で生成するジメチルヒ素過酸化体が起因する可能性を示した。	Yamanaka et al. 2003
グルタチオン関連酵素との <i>in vitro</i> 反応	As(III) MMA(III)	ヒ素化合物は、グルタチオンの枯渇、グルタチオン還元酵素の阻害により間接的に細胞の酸化ストレスを上昇させる作用があり、これらの作用はヒ素化合物とタンパク質中の SH 基との親和性に起因する。	Chouchane and Snow 2001
B6C3F1 マウス雄より抽出したチオレドキシン還元酵素	As(III) As(V) MMA(III) MMA(V) DMA(III) DMA(V) TMAO	ヒ素化合物によるチオレドキシン還元酵素の阻害が示された。これにより間接的に細胞の酸化ストレスを上昇させる作用が示唆された。	Lin et al. 1999

この他に、Kitchin による発がん性に関してまとめたレビューがある。Kitchin は、DMA(V)のさらなる代謝活性化には酸素が必要であり、このことがヒ素による発がん標的部位が肺、皮膚、膀胱であることと相関する可能性を示した (Kitchin 2001)。

in vivo

動物種	投与期間	投与量	結果	文献
F344 ラット 雄	6 週間	DMA(V) 0、25、50、100 ppm	ラットの肝臓がんを誘発。細胞増殖を刺激し、8-oxodG の增加によるDNAの損傷を引き起こすことを明らかにしている。	Wanibuchi et al. 1997
ddY マウス雄 HR-1 ヘアレス マウス雌	単回投与	As(III) 15.2 mg/kg DMA(V) 10~720 mg/kg (強制経口投与) DMA(V) 400 ppm (飲料水より経口投与)	DMA(V)の経口投与 9 時間後、皮膚、肺、肝臓、膀胱で 8-oxodG の量が顕著に増加した。ヒ素化合物の曝露による発がんの最も有力なメカニズムとして酸化ストレスの誘発が考えられる。	Yamanaka et al. 2001
ddY マウス雄 HR-1 ヘアレス マウス雌	DMA(V) 25 週間 DMI(III) 週に 2 回 25 週間	DMA(V) 400 ppm DMI(III) 2 mg / マウス (飲料水より経口投与)	DMA(V)、DMI(III) を投与すると、肺、皮膚の 8-oxodG の量が顕著に増加した。また、肺がんを引き起こす 4NQO と DMA(V)を同時投与すると、4NQO 単独投与よりもがん化が促進された。	Mizoi et al. 2005
ddY マウス雄	2、4、8、 15、25 週間	DMA(V) 400 ppm (飲料水より経口投与)	DMA(V)投与によるマウスの肺発がんプロモーション作用は肺がんの標的細胞であるクララ細胞での過酸化脂質(4-ヒドロキシノネナール)の特異的な生成に起因することを指摘した。	An et al. 2005
OGG-1 欠損 マウス	72 週間	DMA(V) 400 ppm (飲料水より経口投与)	8-oxodG の除去酵素 (OGG-1) を欠損したマウスに DMA(V)を投与した場合、腫瘍の形成が野生種と比較して有意に増加することを明らかにした。	Kinoshita et al. 2007

遺伝子発現のプロファイリング

in vitro

試験材料	ヒ素化学形態	結果	文献
尿道上皮細胞 SV-HUC-1 と、この 細胞にメチルコラ ントレンでがん化 処理した MC-T2	As(III) MMA(III) DMA(III)	尿道上皮細胞 SV-HUC-1 と、この細胞にメチルコラントレンでがん化処理した MC-T2 に、亜ヒ酸、MMA(III)、DMA(III)を 72 時間曝露し、遺伝子発現をプロファイルした。すべてで遺伝子発現上昇させたのは、NF-κB の活性に関与する <i>IL1R2</i> のみで、発現抑制されるものは 11 遺伝子見つかった。	Su et al. 2006

in vivo

動物種	投与期間	投与量	結果	文献
OGG-1 欠損 マウス	72 週間	DMA(V) 400 ppm (飲料水より経 口投与)	DMA(V)を経口投与した OGG-1 欠損マウスの肺では、Pola1、Cyp7b1、Ndufua1、Mmp13 や細胞増殖、シグナル伝達、生体異物代謝に特異的な遺伝子の発現変動が見つかった。	Kinoshita et al. 2007
K6/ODC マウス	30 日間	亜ヒ酸 0、0.05、0.25、 1、10 ppm (飲料水より経 口投与)	K6/ODC マウスの皮膚で発現している遺伝子をプロファイルした。MAPK、アクチン細胞骨格の調整、Wnt、Jak-Stat、密着結合、Toll 様、ホスファチジルイノシトール、インスリンシグナル伝達経路の発現が変化した。また、がん化や腫瘍進行に関与するサイクリン D1、CLIC4、エフリン A1、STAT3 や DNA メチルトランスフェラーゼ 3a の発現が変化した。	Ahlborn et al. 2008

cDNA マイクロアレイを用い、ヒ素曝露により変動する遺伝子のプロファイルが、*in vivo* 及び *in vitro* で行われた。ヒ素化合物による遺伝子転写の変動は、転写因子へのヒ素化合物の結合、酸化ストレス誘発に起因した転写因子の活性変化、あるいは DNA プロモーター領域のメチル化によると考えられ、細胞増殖因子、DNA 修復酵素、がん抑制遺伝子産物などの合成に影響する。

5.4.2 海産物由来のヒ素化合物

海産物に多く含まれるアルセノシュガーの細胞毒性・遺伝子障害に関する報告は数例しか存在しない。マウスのマクロファージを用いたアルセノシュガーの細胞毒性を検討した結果、アルセノシュガーは μM レベルでは細胞毒性を示さなかつたが、 mM レベルではマクロファージに細胞毒性が認められた ($\text{IC}_{50}=8 \text{ mM}$) (Sakurai et al. 1997)。3 倍及び 5 倍アルセノシュガーの DNA 障害性を比較した場合、3 倍アルセノシュガーはプラスミド DNA を損傷させ、5 倍アルセノシュガーより細胞毒性は高いが (3 倍 : $\text{IC}_{50}=200 \mu\text{M}$ 、5 倍 : $\text{IC}_{50}>6,000 \mu\text{M}$)、MMA (III)、DMA (III) よりも毒性は低く、サルモネラ TA104 に対する変異原性は陰性であった。さらに、生体内における 3 倍アルセノシュガーへの還元には低分子チオール化合物が関与していると考えられる (Andrewes et al. 2004)。一方、ヒト線維芽細胞を用いたヒ素化合物の染色体異常試験が行われたが、染色体異常誘発能は As (III) >As (V) >DMA (V) >MMA (V) >TMAO の順に強く、アルセノシュガー、AsBe、AsC、ヨウ化 TeMA では染色体異常誘発能はより低かった (Oya-Ohta et al. 1996)。一方では、発がん性陽性所見を示す報告もある。大腸がんイニシエーターであるアゾキシメタンを処理したマウスに海藻を摂取させ、腫瘍形成について評価した結果、海藻摂取群において、大腸腺腫の発生率及び個数は増加した (Reddy et al. 1985)。一方、日本人における調理ヒジキからのヒ素摂取量の推定と発がんリスクの検討が行われたが、ヒジキからの無機ヒ素摂取量及び U.S.EPA の無機ヒ素の oral slope factor より、調理ヒジキ摂取による皮膚がんのリスクは 2.4×10^{-4} ($1.6 \times 10^{-6} \sim 7.0 \times 10^{-4}$) と計算された (Nakamura et al. 2008)。

以上のように、海産物由来のヒ素化合物の毒性評価に関しては、きわめて情報が少ない。しかしながら、アルセノシュガーなどの有機ヒ素化合物の主要代謝物が発がん性 DMA (V) であることからも、海産物由来のメチルヒ素化合物の代謝・毒性研究は重要、かつ急務な最重要課題である。

表 5.4.2-1 遺伝子障害性（細胞毒性含む）

試験系	試験材料	ヒ素化学形態	結果	文献
細胞毒性実験	マウス マクロファージ	As(III) アルセノシュガー	マウスのマクロファージを用いたアルセノシュガーの細胞毒性の検討。アルセノシュガーは μM 濃度では細胞毒性を示さない。しかし、 mM 濃度では腹膜マクロファージの生存能を強めるのに対し(5 mM)、肺胞マクロファージに細胞毒性を示す($\text{IC}_{50}=8 \text{ mM}$)。	Sakurai et al. 1997
	サルモネラ TA104	3 値及び 5 値の アルセノシュガー	3 値及び 5 値のアルセノシュガーの毒性の比較。3 値アルセノシュガーはプラスミドを損傷させ、細胞毒性がより高い(3 値: $\text{IC}_{50}=200 \mu\text{M}$ 、5 値: $\text{IC}_{50}>6,000 \mu\text{M}$)。しかし、いずれのアルセノシュガーも 3 値の MMA、DMA よりも毒性は低く、サルモネラ TA104 に対する変異原性は持たない。生体内におけるアルセノシュガーの還元にはチオール化合物が関与していると考えられる。	Andrewes et al. 2004
染色体異常試験	ヒト臍帯線維芽細胞	As(III) As(V) MMA(V) DMA(V) TMAO(V) アルセノシュガー AsC ヨウ化 TeMA	ヒト線維芽細胞を用いたヒ素化合物の染色体異常の誘発についての検討。染色体異常誘発能は As(III)>As(V)>DMAV>MMAV>TMAO で、アルセノシュガー、AsC、AsBe、ヨウ化テトラメチルアルソニウムでは染色体異常誘発能はより低かった。	Oya-Ohta et al. 1996

5.5 発がん性試験

実験動物における発がんに関する主要な知見を表 5.5.1-1 及び 5.5.2-1 に示す。無機ヒ素の気管内投与実験で、呼吸器でのがん、肺腺腫などが見られたことから、実験動物への経気道曝露によってがんを誘発する可能性があると考えられる。また、経胎盤曝露では児動物の肝がん、肺がん、下垂体腫瘍、卵巣腫瘍、子宮腫瘍の発生頻度の有意な増加が見られ、発がん性を示す限られた証拠が存在する。なお、体内へ取り込まれた無機ヒ素はメチル化代謝され多様な中間代謝物を生成するが、それらのうち 5 値有機ヒ素化合物について経口及び経皮投与の発がん性が認められている。3 値有機ヒ素化合物の発がん試験の報告はない。

以上のことから、無機ヒ素化合物については実験動物への発がん性についていくつかの研究が報告されているのみであり、IARC が「無機ヒ素の発がん性は実験動物で限られた証拠がある (IARC 1973)」と結論した時点から状況は変化していない (IARC 2004)。有機ヒ素化合物については、IARC が「有機ヒ素化合物 DMAV の発がん性は実験動物で十分な証拠がある (IARC 2004)」と結論しており、さらに MMA (V) 及び TMAO についても経口投与による発がん促進作用が認められている。経気道と経口・経皮による体内への取り込み経路の違いによる代謝の違いや生体影響の違いについては不明な点があるものの、体内に取り込まれた有機ヒ素化合物が発がん性を示すことから、無機ヒ素化合物の中間代謝物が発がんを引き起こす可能性が示唆される。

5.5.1 無機ヒ素化合物

表 5.5.1-1 無機ヒ素化合物を用いた動物実験に関する概要

気管内投与実験

動物種	投与期間	投与量	結果	文献
シリアン ゴールデン・ ハムスター	15 週間	三酸化二ヒ素 3 g As/kg 週 1 回	6.4 % の動物に喉頭がん、気管がん、気管支がんあるいは肺がんを認めた。なお、対照群には悪性腫瘍の発生は認めなかった。さらに、ヒ素とベンツ[a]ビレンを同時に投与した場合、相乗効果は認められなかった。	Pershagen et al.1984
シリアン ゴールデン・ ハムスター	15 週間	三硫化二ヒ素 ヒ酸カルシウム 3 g As/kg 週 1 回	肺腺腫の発生頻度は対照群、三硫化二ヒ素群、ヒ酸カルシウム群でそれぞれ 0、3.6、11.4 % で、対照群に比較してヒ酸カルシウム群では有意に増加した。なお、対照群及び投与群ともに悪性腫瘍の発生は認められなかった。	Pershagen and Bjorklund 1985
シリアン ゴールデン・ ハムスター	15 週間	三酸化二ヒ素 ヒ酸カルシウム 三硫化二ヒ素 0.25 mg As 週 1 回	投与後無処置に飼育した一生涯試験では、良性と悪性を合わせた肺腫瘍の発生頻度は対照群、三酸化ヒ素群、ヒ酸カルシウム群及び三硫化二ヒ素群でそれぞれ 4.8、5.8、28、4.5 % で、対照群に比較してヒ酸カルシウム群で有意に増加した。肺悪性腫瘍は対照群、三酸化ヒ素群、ヒ酸カルシウム群では 1 例ずつ認められた。	Yamamoto et al.1987

経口投与実験

動物種	投与期間	投与量	結果	文献
K6/ODC トランス ジェニック マウス 雄	5ヶ月	亜ヒ酸 ナトリウム 0、10 ppm (飲水)	対照群及び10 ppm群での皮膚腫瘍の発生頻度はそれぞれ0、15%で、亜ヒ酸ナトリウム投与群で増加傾向を示した。	Chen et al. 2000

5.5.2 有機ヒ素化合物

表 5.5.2-1 有機ヒ素化合物を用いた動物実験に関する概要

経口投与実験 DMA (V)

試験系	動物種	投与期間	投与量	結果	文献
ラット多臓器中期発がん性試験	F344ラット雄	DMBDD 処置 4 週間 →休薬 1 週間 →DMA(V)投与 25 週間	DMA(V) 0、50、100、 200、400 ppm (飲水)	DMA(V)50 ppm から膀胱発がんを促進し、また、肝臓、腎臓では 200 ppm から、さらに甲状腺では 400 ppm で発がん促進作用が認められた。 一方、DMBDD 処置をせずに DMA(V)を 25 週間投与しても、がんの発生は見られなかつた。	Yamamoto et al.1995
ラット膀胱二段階発がんモデル	F344ラット雄	BBN 処置 4 週間 →DMA(V)投与 32 週間	DMA(V) 0、2、10、20、 50、100 ppm (飲水)	DMA(V)10 ppm 群から膀胱腫瘍の発生は有意に増加し、25 ppm 群以上で DMA(V)の膀胱発がん促進作用に有意な差が認められた。	Wanibuchi et al.1996
		DMA(V)投与 8 週間 (BNN 处理なし)	DMA(V) 0、10、25、 100 ppm (飲水)	DMA(V)によって、膀胱上皮の細胞増殖が用量依存性に増加した。	
ラット肝中期発がん性試験(伊東法)	F344ラット雄	DEN 処置 →休薬 2 週間 →DMA(V)投与 6 週間 (DEN 处理後 3 週間目に 肝臓部分切除)	DMA(V) 0、25、50、 100 ppm (飲水)	DMA(V)は、25 ppm から用量反応性に肝前がん病変のマーカーである胎盤型グルタチオン S-トランスフェラーゼ(GST-P)陽性細胞巣の数、面積とともに増加させ、DMA(V)の肝発がん促進作用が認められた。	Wanibuchi et al.1997
		DEN 処置 →休薬 2 週間 →DMA(V)投与 2 週間	DMA(V) 0、10、50 ppm (飲水)	DMA(V)によって、ラット肝臓の細胞増殖の指標であるオルニチンカルボキシラーゼ活性が増加した。	
		DEN 处理 または生食投与 →休薬 2 週間 →DMA(V)投与 2 週間	DMA(V) 0、100 ppm (飲水)	DMA(V)によって、酸化的 DNA 傷害の指標である 8-OHdG が有意に増加した。	
ラット肺中期発がん性試験	F344ラット雄	DHPN 処置 1 週間 →休薬 1 週間 →DMA(V)投与 30 週間	DMA(V) 0、100、200、400 ppm (飲水)	肺腫瘍の発生は各群間に有意な差は認められず、DMA(V)はラット肺発がんに影響を及ぼさなかつた。	Seike et al. 2002
発がん性試験	F344ラット雄	2 年間	DMA(V) 0、12.5、50、 200 ppm (飲水)	50 ppm 群で膀胱がんが 19 %、乳頭腫とあわせた腫瘍では 26 %で、200 ppm 群では膀胱がん、腫瘍がそれぞれ 39 %発生し、12.5 ppm 群と対照群では腫瘍の発生は見られなかつた。これらの結果より、DMA(V)は雄ラット膀胱に発がん性を有することが示された。膀胱以外の臓器では発がん性は認められなかつた。	Wei et al. 1999; Wei et al. 2002
	F344ラット雄	2 年間	DMA(V) 0、2、10、40、 100 ppm (混餌)	雄ラットの膀胱において、乳頭腫は 10 及び 40 ppm 群で 1 例ずつ、がんは 2 及び 100 ppm 群でそれぞれ 1 例と 2 例、雌ラットの 100 ppm 群において乳頭腫とがんがそれぞれ 4 例と 6 例が認められた。なお、雌雄の対照群ともに腫瘍の発生は見られなかつた。また、膀胱以外の臓器では発がん性は認められなかつた。これらの結果より、DMA(V)はラット膀胱に発がん性を有することが示唆された。	Arnold et al. 2006

経口投与実験 DMA (V) (続き)

試験系	動物種	投与期間	投与量	結果	文献
その他	ddY マウス 雄	4NQO 処置 →DMA(V)投与 25 週間	DMA(V) 0、200、400 ppm (飲水)	肺腫瘍発生率は対照群と比較して DMA(V)投与群で増加傾向を示し、肺腫瘍の個数は対照群と比較して 400 ppm 群で有意に増加した。よって DMA(V)は ddY マウスに肺がん促進作用を有することが示唆された。	Yamanaka et al. 1996
	A/J マウス 雄	25 週 50 週	DMA(V) 0、50、200、400 ppm (飲水)	実験開始後 25 週に、肺腫瘍の発生頻度、個数及び大きさは各群間に有意な差はなかったが、実験開始後 50 週に、肺がんの発生頻度は 200 及び 400 ppm 群で対照群に比較して有意に増加した。また、良性と悪性腫瘍を合わせた腫瘍の個数は 400 ppm 群で対照群に比較して有意に増加した。	Hayashi et al. 1998
	K6/ODC トランス ジェニック マウス 雄	5 ヶ月間	DMA(V) 0、10、100 ppm (飲水)	皮膚腫瘍の発生頻度はそれぞれ 0、8、22 % で、統計学的に有意な差はないが増加傾向を示した。	Chen et al. 2000
	p53 ノック アウト マウス 雄 及び 野生型 マウス 雄	80 週間	DMA(V) 0、50、200 ppm (飲水)	DMA(V)投与群ではそれぞれの対照群と比較し、早期から自然発生腫瘍の発生が有意に認められた。また、200 ppm の DMA(V)が投与された p53 ノックアウトマウスでは 1 匹あたりの総腫瘍数、野生型マウスでは 50 及び 200 ppm の DMA(V)投与群で腫瘍の発生頻度と総腫瘍数が、それぞれの対照群に比較して有意に増加していた。腫瘍は、悪性リンパ腫及び白血病、皮下線維肉腫、骨肉腫、肺腫瘍など多くの臓器で認められた。これらの結果より、DMA(V)は p53 ノックアウトマウス及び野生型 C57BL/6J マウスに発がん性を有することが示されたが、臓器特異的なものではなかった。	Salim et al. 2003
	OGG1 ノック アウト マウス 雌雄 及び 野生型 マウス 雌雄	72 週間	DMA(V) 0、200 ppm (飲水)	酸化的 DNA 傷害修復酵素である OGG1 ノックアウトマウスにおける肺腫瘍の発生頻度及び個数は、対照群に比べ DMA(V)投与群で有意に増加した。一方、野生型マウスにおいては、肺腫瘍の発生は見られなかった。これらの結果から、DMA(V)は OGG1 ノックアウトマウスの肺に発がん性を示すことが示唆された。	Kinoshita et al. 2007
	B6C3F1 マウス 雌雄	2 年間	DMA(V) 0、8、40、200、 500 ppm (混餌)	発がん性は見られなかった。	Arnold et al. 2006

経口投与実験 MMA (V) 及び TMAO

試験系	動物種	投与期間	投与量	結果	文献
ラット 肝 中期 発がん性 試験	F344 ラット 雄	DEN 処置 →休薬 2 週間 →DMA(V)投与 6 週間 (DEN 处理後 3 週間目に 肝臓部分切除)	DMA(V)、 MMA(V)、TMAO 0、100 ppm (飲水)	対照群に比べ MMA 及び TMAO 群では GST-P 陽性細胞巣の数及び面積が有意 に増加し、ラット肝発がんを促進するこ とが明らかとなった。	Nishikawa et al. 2002
発がん性 試験	F344 ラット 雄	104 週間	MMA(V) 0、50、200 ppm (飲水)	発がんは見られなかった。	Shen et al. 2003
	F344 ラット 雄	2 年間	MMA(V) 0、50、400、1,300、 800 ppm (死亡動物数の急激 な増加に伴い、53 週に 1,000 ppm、 60 週に 800 ppm に 変更) (混餌)	発がんは見られなかった。	Arnold et al. 2003
	F344 ラット 雄	2 年間	TMAO 0、50、200 ppm (飲水)	対照群に比較して 200 ppm で肝腺腫の 発生が有意に増加した。	Shen et al. 2003
	B6C3F1 マウス 雌雄	2 年間	MMA(V) 0、10、50、200、 400 ppm (混餌)	発がん性は見られなかった。	Arnold et al. 2003

経皮投与実験 DMA (V)

試験系	動物種	投与期間	投与量	結果	文献
皮膚 二段階 発がん性 試験	K6/ODC トランス ジェニッ ク マウス 雄	DMBA 処置 →DMA(V)投与 18 週間	DMA (V) 200 ppm の濃度で 週 2 回クリームに 混ぜて塗布	皮膚発がんプロモーターの TPA と同程 度の皮膚発がん促進作用を示した。非イ ニシエーション群では DMA(V)の有無 にかかわらず、皮膚腫瘍の発生は見られ なかつた。	Morikawa et al. 2000

DMBDD 処置; 実験開始 4 週間にイニシエーション処置として 5 種類の発がん物質 diethylnitrosamine (DEN)、N-butyl-N-(hydroxylbutyl)nitrosamine (BBN)、N-methyl-N-nitrosourea、dihydroxy-di-N-propylnitrosamine (DHPN)、1,2-dimethylhydrazine を飲水投与。

BBN 処置; 実験開始 4 週間にイニシエーション処置として膀胱発がん物質 N-butyl-N-(hydroxylbutyl)nitrosamine (BBN) を飲水投与。

DEN 処置; 実験初日にイニシエーション処置として肝発がん物質 diethylnitrosamine (DEN) を腹腔内単回投与。

DHPN 処置; 実験開始 1 週間にイニシエーション処置として肺発がん物質 dihydroxy-di-N-propylnitrosamine (DHPN) を飲水投与。

DMBA 処置; 実験初日にイニシエーション処置として皮膚発がん物質 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) のアセトン溶液を背部に 1 回塗布 (コントロール群はアセトンのみ)。

6. 国際機関等の評価とその根拠

6.1 水

6.1.1 国内

水道水の水質基準に関する省令に、ヒ素及びその化合物の基準値として、0.01 mg/L 以下であることが定められている（As 換算）（平成 15 年 5 月 30 日厚生労働省令第 101 号）。また、公共用水域の水質汚濁に係わる環境基準として、総ヒ素量 0.01 mg/L という規制がある（昭和 46 年 12 月 28 日環境庁告示 59 号）。WHO の Guidelines for Drinking Water Quality , 2nd edition (WHO 1996) でヒ素の水道水中濃度のガイドラインが 0.01 ppm に設定されたことに伴い、国内でも水道水質基準が 0.01 mg/L 以下に、あわせて水源となる公共用水域の水質汚濁に係わる環境基準も 0.01 mg/L に、それぞれ引き下げられている。

清涼飲料水・ミネラルウォーターについては、成分規格では、検出されないと定められているが、製造基準は 0.05 mg/L 以下とされている（昭和 34 年 12 月 28 日厚生省告示第 370 号）。

6.1.2 国外

世界保健機関 World Health Organization (WHO)

Guidelines for Drinking Water Quality , 2nd edition (WHO 1996) では、ヒ素の水道水中濃度が 0.01 ppm に設定された。皮膚がんになる生涯過剰発がんリスクを 10^{-5} とする濃度は $0.17 \mu\text{g}/\text{L}$ と算出されたが、この値は母集団の疾病発生に寄与する他の要因や考慮の対象とされていない代謝の量-反応関係の違いにより、皮膚がん発生リスクを過大に推定しているとしている。そして、飲料水中のヒ素を減らす目的で、暫定的なガイドライン値を $10 \mu\text{g}/\text{L}$ と定め、この濃度の生涯過剰発がんリスクは 6×10^{-4} であるとしている。

3rd edition (WHO 2004) では、「飲料水中のヒ素はヒトの健康に重大な影響を与えることから、飲料水中のヒ素のプライオリティ（または優先度）は高い。自然水のヒ素濃度は通常 $0.001 \text{ mg} \sim 0.002 \text{ mg}/\text{L}$ であるが、自然起源の発生源をもつ地域では $12 \text{ mg}/\text{L}$ という高濃度事例もある。低濃度領域での実際のリスクには、無視できない不確実な要素が存在し、作用機作に関する入手可能なデータからは、（高濃度域での毒性データを）直線的に外挿するか非直線的に外挿するかを決める生物学的根拠が得られない。ヒ素の発がん性に関するリスク評価には不確実な要素が多いこと、定量限界は $1 \sim 10 \mu\text{g}/\text{L}$ の範囲であること、飲料水よりヒ素を除去することが困難であることから $10 \mu\text{g}/\text{L}$ を暫定基準とし、追記として、この基準値を達成できない国も多いが、その場合はできるだけ低い濃度を保つように努力すべきである。」としている (WHO 2004)。

FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)

1983 年より、食品中のヒ素の許容摂取量を勧告すべく、暫定耐容週間摂取量 Provisional tolerable weekly intake (PTWI) の設定を試みた。Grantham ら (Grantham and Jones 1977) のデータから飲料水中のヒ素濃度が $0.1 \text{ mg As}/\text{L}$ を超えると毒性の兆候が増加する可能性がある

として、飲料水摂取量を 1 日 1.5 L、体重 70 kg として、暫定耐容週間摂取量 Provisional tolerable weekly intake (PTWI) を 0.015 mg As/kg/体重/週と設定した。

$$0.1 \text{ mg As/L} \times 1.5 \text{ L/日} \div 70 \text{ kg/体重} \times 7 \text{ 日/週} = 0.015 \text{ mg As/kg/体重/週}$$

無機ヒ素の PTWI を 0.015 mg As/kg/体重/週とした時点で、実際に疫学調査で毒性影響が認められる摂取量と PTWI との幅が狭いことは明らかであったが、飲料水から高濃度の無機ヒ素に曝露されている人たちのヒ素の摂取量を低減させることを目標に、最大週間摂取量については、引き続き暫定値としたとコメントしている。

米国環境保護庁 Environmental Protection Agency (EPA)

U. S. EPA は、Tseng ら (1968) の台湾におけるヒ素の井戸水汚染の横断研究で明らかになった住民の色素沈着過剰と角化症の増加を指標にして、NOAEL を 9 µg/L (換算値; 0.8 µg As/kg/日) と算出した。これは、実際のヒ素摂取データは不明であったが、日常食である米及びサツマイモからのヒ素摂取量を 2 µg/日と仮定し、求められた。同様に Tseng (1977) の台湾におけるヒ素による鳥脚病の用量依存的増加に関する研究をもとに LOAEL を 170 µg/L (換算値; 14 µg As/kg/日) と算出した (U.S.EPA 1998 の I.A. Reference Dose for Chronic Oral Exposure (RfD) より)。

国際がん研究機関 International Agency for Research on Cancer (IARC)

ヒ素及びヒ素化合物 (IARC 1987) 、飲料水中のヒ素 (IARC 2004) は、IARC の発がん性評価において「グループ 1; ヒトに対して発がん性を示す」と位置づけられている。ヒトにおいて、飲料水中のヒ素が、膀胱がん、肺がん、皮膚がんを引き起こすというに十分なエビデンスがあるとし、いずれのがんも用量依存性が示されている。膀胱がんにおいては、台湾及び中国 (Chen et al. 1985; Chen et al. 1988; Wu et al. 1989; Chen and Wang 1990; Chiang et al. 1993; Guo et al. 1997; Tsai et al. 1999) とチリ (Rivara et al. 1997; Smith et al. 1998) の生態学的研究をもとに他のコホート研究などを含めて評価を行っている。肺がんは、台湾 (Chen et al. 1988; Wu et al. 1989) やアルゼンチン (Hopenhayn-Rich et al. 1998) の生態学的研究などにより用量依存性が確認できる。皮膚がんは、台湾 (Tseng et al. 1968; Guo et al. 2001) の生態学的研究に加え、メキシコの高い罹患率 (Cebrian et al. 1983) やチリの死亡率の増加 (Smith et al. 1998) などの研究が評価に用いられている (IARC 2004)。

6.2 食 品

6.2.1 国 内

日本では、ヒ素は毒性が強く蓄積性があるものとして食品衛生法にヒ素及びその化合物の残留農薬基準、食品の規格基準などが定められている（食品、添加物等の規格基準、昭和 34 年 12 月 28 日 厚生省告示第 370 号）。総ヒ素の食品中の基準値（残留農薬基準値として設定）は作物により異なるが、1.0~3.5 ppm (As₃O₃ 換算) である。作物別に見ると、もも、なつみかん、いちご、ぶどう、ばれいしょ、きゅうり、トマト、ほうれんそうで 1.0 ppm、日本なし、りんご、な

つみかんの外果皮では 3.5 ppm である。ただし、現在日本ではヒ素を含む農薬は使用されていない。食品添加物中の不純物の基準では、食用色素に含まれる不純物では 2 ppm 以下、摂取量の多い添加物では 1~2 ppm 以下、摂取量の少ない添加物では 4~5 ppm 以下と定められている（いずれも AsO₃ 換算）。

土壤中のヒ素濃度の規制は、水田を対象に水稻の成育障害防止の観点から 15 ppm で、これを超える場合には汚染の防止及び除去等の対策がとられている（農用地の土壤の汚染防止等に関する法律、昭和 45 年 12 月 25 日 法律 139 号）。

ヒ素及びその化合物の飼料中の基準値は、農林水産省の通知として配合飼料及び乾牧草等（稻わらを除く）2 ppm、稻わら、魚粉、肉粉、肉骨粉 7 ppm が設定されている（農林水産省 2009）。

独立行政法人製品評価技術基盤機構 National Institute of Technology and Evaluation (NITE) では、ヒトの健康に対するリスク評価を行っている。ヒ素及び無機ヒ素化合物の経口曝露におけるリスクは、EPA や ATSDR が採用している台湾での疫学データ (Tseng et al.1968; 1977) から得られる NOAEL 換算値 0.8 µg As/kg/日を体重 1 kg あたりの 1 日経口摂取量で除した MOE を算出することで評価を行っている。結果、経口摂取の場合、MOE は 1.1 となり、不確実係数積 10 よりも小さく、現時点ではヒトの健康に悪影響を及ぼすことが示唆された（製品評価技術基盤機構 2008）。

6.2.2 国 外

コーデックス委員会 Codex Alimentarius Commission (CAC)

コーデックス委員会は 1999 年の第 31 回食品添加物・汚染物質委員会 Codex Committee on Food Additives and Contaminants (CCFAC) において以下の理由から基準値の検討を中断した。
①ヒ素利用の減少、排出源対策の進展により環境中の濃度が減少、②一部の地域や食品を除き、食品からの無機態のヒ素の摂取による PTWI の超過は認められない、③飲料水を除くヒ素の摂取は有機態のヒ素の寄与が大きい、④食品に含まれるヒ素の化学的な形態や形態別の毒性の明確化、形態別の分析法が開発されるまでは、最大基準値をどの形態に適用すべきかの十分な根拠がない、⑤将来、無機態のヒ素の規制値は毒性の面から 3 倍及び 5 倍のヒ素について設定する必要がある等である。

<コーデックス規格>

コーデックス規格は、食用油脂 [CODEX STAN19-1981]、ファットスプレッド [CODEX STAN256-2007]、ブレンディッドスプレッド [CODEX STAN256-2007]、動物脂 [CODEX STAN211-1999]、精製オリーブ油 [CODEX STAN33-1981]、バージンオリーブ油 [CODEX STAN33-1981]、オリーブの搾りカス油 [CODEX STAN33-1981]、植物油原油 [CODEX STAN210-1999]、食用植物油 [CODEX STAN210-1999] はいずれもヒ素として 0.1 mg/kg、ミネラルウォーター [CODEX STAN108-1981] は 0.01 mg/kg、食塩 [CODEX STAN150-1985] は

0.5 mg/kg である。

なお、マーガリン [CODEX STAN 32-1981] 、マイナリン [油脂含有率がマーガリンの 1/2] [CODEX STAN 135-1981] は、ファットスプレッド及びブレンディッドスプレッド規格に変更となっている。

FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)

魚の消費量の多い地域及び民族集団の有機ヒ素摂取量は約 0.05 mg/kg 体重/日となっており、この集団におけるヒ素による疾病報告はないが、海産物中の自然由来の有機ヒ素摂取とヒトの健康影響についてさらなる疫学調査をおこなうこととしている (WHO 1989) 。

米国環境保護庁 Environmental Protection Agency (EPA)

食品中に残留する農薬として、MMA は纖維を取っていない綿実 0.7 ppm、綿の外皮 0.9 ppm、果実、柑橘類 0.35 ppm [U. S. EPA 2005j 40 CFR 180.289] 、DMA は纖維を取っていない綿実 2.8 ppm [U. S. EPA 2005i 40 CFR 180.311] と定めている。2006 年、MSMA、DSMA、CAMA、DMA (カコジル酸 cacodylic acid) 及び cacodylic acid, sodium salt の農薬再登録審査を行ない、MSMA、DSMA 及び CAMA の MMA グループの ARfD はイヌにおける慢性毒性の NOAEL 10 mg/kg をもとに 0.1 mg /kg、RfD はラットにおける慢性毒性の NOAEL 3.2 mg/kg をもとに 0.03 mg/kg/日とした。DMA 及び cacodylic acid, sodium salt は DMA グループとして、ARfD はラットにおける発生毒性の NOAEL 12 mg/kg をもとに得られた 0.12 mg /kg、RfD はラットにおける膀胱上皮の再生増殖での BMDL10 0.92 mg/kg/日をもとにして得られた 0.014 mg/kg/日であった (U.S.EPA 2006)。

EPA では発がん性に対し、線形多段階モデルを用いた発がん性パラメータである発がんスロープファクター Cancer Slope Factor (CSF) を使用して評価を行っており、皮膚がんの経口スロープファクターを $1.5 \text{ (mg/kg/日)}^{-1}$ としている。この値を用い、日本人において、調理ヒジキからのヒ素摂取量の推定と発がんリスクの検討が行われた。ヒジキからの無機ヒ素摂取量及び EPA の無機ヒ素の経口スロープファクターより、調理ヒジキ摂取による皮膚がんのリスクは 2.4×10^{-4} ($1.6 \times 10^{-6} \sim 7.0 \times 10^{-4}$) と計算され、測定の誤差を考慮しても許容リスク ($10^{-5} \sim 10^{-6}$) を上回る値であった (Nakamura et al. 2008)。なお、U.S.EPA の Integrated Risk Information System (IRIS) では、無機ヒ素化合物 [7440-38-2] は「分類 A; 発がん性物質」 (U.S.EPA 1998) 、カコジル酸 [75-60-5] は「分類 D; ヒト発がん性が分類できない」 (U.S.EPA 1996) としている。

米国毒性物質疾病登録機関 The Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)

毒性評価として、Toxicological Profile for Arsenic (2007) に最小残留基準 Minimal Risk Level (MRL)を設定した。ヒトの経口摂取に係わる MRL は以下の通りである。

ヒ素に汚染された醤油の 2~3 週間摂取による日本人の胃腸障害及び顔面浮腫の研究をもとに、LOAEL を 0.05 mg/kg/日と判断し、短期経口摂取における MRL を 0.005 mg As/kg/日とした。また、台湾におけるヒ素汚染井戸水を摂取した住民の横断研究から、色素沈着と角化症の増加を

指標にして、NOAEL を 0.0008 mg As/kg/日と判断し、長期経口摂取における MRL を 0.0003 mg As /kg/日とした (ATSDR 2007)。

英國

1959 年に制定された食品中のヒ素規制 The Arsenic in Food Regulations 1959 (59/831)により、ヒ素は一般的な食品中で 1 mg/kg 以下であることが規定されている（改訂 60/2261、73/1052、82/1727、90/2486、91/1476、92/1971、95/3124、98/1398）。

オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 Food Standards Australia New Zealand (FSANZ)

総ヒ素として穀類 1 mg/kg、無機ヒ素として甲殻類、魚類 2 mg/kg、軟体動物、海藻（食用ケルプ） 1 mg/kg と定めている (FSANZ 2006)。

6.3 大 気

6.3.1 国 内

現在、産業衛生に関する規制以外に基準はないが、環境省で検討中である。ちなみに、環境省から発表されている「平成 19 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果について」では平成 19 年度のヒ素及びその化合物の年平均値は 2.0 ng/m³ であり、微量である（環境省 2008）。

6.3.2 国 外

世界保健機関 World Health Organization (WHO)

WHO のヒ素ワーキンググループ (1981) は、ヒ素の累積曝露量と肺がん発生の相対リスクに直線関係があると仮定し、リスク評価を行っている。米国ワシントン州 Tacoma の製錬所従業員を対象とした研究 (Pinto et al. 1977) をもとに、肺がんの生涯リスクを大気中ヒ素 1 µg/ m³当たり 7.5×10^{-3} と算出した。次に The WHO air quality guidelines for Europe (WHO Regional Office for Europe 1987) にて、米国モンタナ州 Anaconda の製錬所従業員の研究 (Lee-Feldstein 1983) から曝露レベル別ユニットリスクを幾何平均して生涯平均 1 µg/m³ 曝露のユニットリスクを 4.0×10^{-3} としている。その後、ヒ素ワーキンググループ (1997) は、Tacoma の製錬所従業員の研究 (Viren and Silvers 1994) のユニットリスク 1.28×10^{-3} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) ⁻¹ と Rönnskär の銅製錬所従業員の研究 (Lee-Feldstein 1983) のユニットリスク 0.89×10^{-3} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) ⁻¹ に U.S. EPA の推定値をあわせて、複合総合ユニットリスクを 1.43×10^{-3} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) ⁻¹ とした。

The WHO air quality guidelines for Europe, 2nd edition (WHO Regional Office for Europe 2000) ではこの評価が採用され、ヒ素の肺がんの 1 µg/m³ に対するユニットリスクを 1.5×10^{-3} とした。これは 10 万人に 1 人の過剰生涯リスクが 6.6 ng/m³ であることを意味している。

米国環境保護庁 Environmental Protection Agency (EPA)

U.S.EPA は、直線外挿モデルを用いて無機ヒ素の吸入曝露 1 µg/ m³ に対するユニットリスクを

求めた。Brown と Chu (1983a; 1983b; 1983c) 、Lee-Feldstein (1983) 、Higgins ら (1982) の米国モンタナ州 Anaconda の研究より幾何平均ユニットリスクを 2.56×10^{-3} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) $^{-1}$ 、Enterline と Marsh (1982) の米国ワシントン州 Tacoma の研究より 7.19×10^{-3} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) $^{-1}$ とし、幾何平均を求めて 4.29×10^{-3} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) $^{-1}$ と見積っている (U.S.EPA 1998 の II.C.2. Dose-Response Data for Carcinogenicity, Inhalation Exposure より)。

生殖発生毒性では、Cal/EPA は、CFLP マウスに妊娠 9~12 日に三酸化二ヒ素を 1 日 4 時間吸入曝露させた実験で、 $260 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($200 \mu\text{g As}/\text{m}^3$) 群で児動物の体重低下、胎内での発育遅滞、先天性の骨格奇形が認められ (Nagymajtényi et al. 1985) 、この濃度を LOAEL と判断し、Chronic REL を $30 \text{ ng As}/\text{m}^3$ と設定している (Cal/EPA 2000)。

6.4 労働環境

6.4.1 国 内

労働安全衛生法ならびに特定化学物質障害予防規則ではヒ素及びその化合物を、名称等を表示すべき有害物に指定し、安衛令別表第 3 の第 2 類物質、特化則第 2 条第 5 号に規定する管理第 2 類物質、管理濃度として $0.003 \text{ mg}/\text{m}^3$ が定められている。また、日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会では、ヒ素及びヒ素化合物において、「第 1 群：ヒトに対して発がん性がある」とし (日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会 1997) 、平均相対リスクモデルに従った評価方法で 10^{-3} の過剰発がん生涯リスクレベルに対する評価値を $3 \mu\text{g As}/\text{m}^3$ 、 10^{-4} のそれに対し $0.3 \mu\text{g As}/\text{m}^3$ としている (日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会 2000)。

6.4.2 国 外

欧州委員会 European Commission (EC)

ヒトでの非発がん影響では、欧州委員会ヒ素・カドミウム・ニッケル化合物ワーキンググループ (EC 2000) が、無機ヒ素化合物 $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を吸入した労働者における末梢神経障害 (Blom et al. 1985; Lagerkvist and Zetterlund 1994) 、また三酸化二ヒ素粉塵 $50 \sim 500 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を吸入した労働者でレイノー現象、寒冷試験での血管収縮の増加が認められることから、非がん影響の LOAEL を $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と判断し、非発がん影響の Limit value を $100 \text{ ng}/\text{m}^3$ を算出している。

米国産業衛生専門家会議 American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)

無機ヒ素曝露の時間荷重平均の曝露限界値 Threshold Limit Value time-weighted average (TLV-TWA) として $0.01 \text{ mg}/\text{m}^3$ を勧告し、生物学的曝露指標 Biological Exposure Indices (BEI) に無機ヒ素+メチル化ヒ素濃度として $35 \mu\text{g As}/\text{L}$ を設定している。発がん性に関しては、ヒ素及び無機ヒ素化合物において「A1 ヒトに対して発がん性が確認された物質」としている (ACGIH 2005)。

米国国立労働安全衛生研究所 National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)

無機ヒ素とその化合物は労働現場でヒト発がん物質として取り扱われるべきであり、曝露は可能な限り少なくすべきであり、勧告曝露限界值 recommended exposure limit (REL) は 15 分間のサンプリングでの天井値 (ceiling) 0.002 mg/m^3 としている。

米国労働衛生局 Occupational Safety and Health Administration (OSHA)

曝露許容値 permissible exposure limit (PEL) 8 時間労働の時間加重平均として 0.01 mg/m^3 を定めている。

ドイツ研究振興財団 Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

ヒ素及び無機ヒ素化合物を発がん物質（カテゴリー1）とし、最大許容濃度 Maximale Arbeitsplatz - Konzentration (MAK) は設定していない。生殖細胞変異原性グループは、3A（ヒトまたは動物の生殖細胞で遺伝的損傷を誘発することが示された、あるいは、*in vivo* で哺乳類の体細胞において変異原性に影響を与え、活性型で生殖細胞に達することが示された物質）としている。また、生物学的耐用量 Biological tolerance values (BAT) として作業終了時で尿中ヒ素濃度（無機ヒ素+メチル化ヒ素） $50 \mu\text{g As/L}$ を設定している。

アルシンに対し、EPA は、動物での非発がん影響について、アルシンの吸入による非がん影響の中で最も低い濃度で認められたマウス、ラット、シリアンゴールデンハムスターでの溶血反応や赤血球形態異常の増加、脾臓重量の増加をエンドポイントとして Reference concentration (RfC) を設定している。Hong ら (Hong et al. 1989)、Blair ら (Blair et al. 1990a; 1990b) の 13 週間の吸入曝露実験の結果から、これらの影響の NOAEL を 0.08 mg/m^3 と判断して、ヒ化水素の RfC を 50 ng/m^3 と算出した。無機ヒ素としての RfC は設定されていない (U.S.EPA 1994)。ACGIH は、発がん物質として TLV-TWA 0.005 ppm (0.016 mg/m^3) を勧告している。NIOSH は、発がん物質として 15 分間のサンプリングでの天井値 (ceiling) 0.002 mg/m^3 としている。OSHA は PEL を 0.05 ppm 、DFG は MAK を 0.05 ppm (0.16 mg/m^3) としている。

7. まとめ

ヒ素は自然界に広く分布し、水環境では主として無機ヒ素の形態で存在する。食品、特に海産物中には無機及び多種類の有機ヒ素化合物が含まれ、その化学形態及び含有量は生物種によって異なる。ヒジキなどの一部の褐藻類は例外的に無機ヒ素が多く含まれる。他の海産植物はアルセノシュガー、海産動物は AsBe などの有機ヒ素化合物が主に含まれる。海産物を好む日本人は総ヒ素の摂取量が多いが、無機ヒ素の摂取量は多くないと推定される。摂取された無機ヒ素は生体内でメチル化され、主として DMA (V) として尿中排泄される。アルセノシュガーは DMA (V) に代謝されて尿中排泄されるが、AsBe はその大部分が代謝されずに摂取後速やかに尿中に排泄される。ヒ素の毒性に関しては、高濃度の無機ヒ素に汚染された飲料水摂取による慢性毒性、生殖・発生毒性及び発達障害、遺伝毒性、発がん性が疫学調査で示されているが、低濃度摂取でのリスクは明確ではなく、自然食品による影響はケルプサプリメントの事例報告などに限られている。一方、動物実験においては、無機ヒ素よりも代謝物である DMA (V) やその関連物質で、より強い遺伝毒性が示され、発がん性が認められている。

生物及び食品中のヒ素の化学形態と含有量

海洋生態系において、海水中の無機ヒ素は、植物プランクトン (Shibata et al 1996) や海藻 (Lunde 1973) 、微生物 (花岡 2010) に取り込まれて濃縮有機化される。そのため、様々な化学形態の有機ヒ素化合物が海産動植物中に存在する。ヒジキを含む褐藻類ヒバマタ目ホンダワラ科に限っては特異的に無機ヒ素の割合が 60%程度と高いが、海産植物である海藻類の主要な化学形態はアルセノシュガーであり (Francesconi and Edmonds 1997) 、総ヒ素濃度も高い (Uneyama et al. 2007)。一方、海産動物の主要な化学形態は AsBe であり (Edmonds et al. 1977; Hanaoka et al. 1988; Francesconi and Edmonds 1994; Francesconi and Edmonds 1997; Shiomi 1994) 、エビやホラガイ等からは AsBe の前駆体と考えられている AsC なども検出されている (Francesconi and Edmonds 1994)。また、ムラサキイガイやホタテなど植物プランクトンあるいは藻類を餌とする様々な二枚貝 (Shibata and Morita 1992) 、巻貝 (Morita and Shibata 1987) 、さらには植物プランクトンを食べる動物プランクトンにはアルセノシュガーが認められている (Shibata et al. 1996; Edmonds et al. 1997)。現在、海産動植物中の水溶性ヒ素化合物に関しては前述のように明らかになりつつあるが、脂溶性ヒ素化合物に関しては情報が限られている。また、海産動植物を食する場合、部位や調理方法によりヒ素の摂取量が異なることにも注意を要する。魚の目周辺や体表面部に無機ヒ素由来のヒ素が多く集まることや (Lunde 1977) 、カツオの目の視神経などに高濃度のヒ素が認められている (黒岩ら 1999)。そして、鮮度の高い魚ほど AsBe の割合が高く、冷凍食品、保存食品の順に割合が低下することが報告されている (Velez et al. 1995; 1996)。ヒジキに関しては、十分な水戻しによりヒ素の摂取量は少なくなる (柴田と森田 2000; Hanaoka et al. 2001; 片山ら 2007)。

陸上生態系においては、植物は根から土壤中のヒ素を吸収し、動物は食物からヒ素を吸収すると考えられている。一般的に海洋生物が含有するヒ素濃度は数 ppm から百数十 ppm まで幅があるが、陸上植物に含まれるヒ素濃度には大きな差はなく (Lunde 1973) 、野菜や果実類中に含まれるヒ素濃度は 10 ppb 程度であり、土壤中のヒ素濃度に影響を受けると考えられている (山内と山村 1980) 。ヒ素汚染土壤で育ったキノコからは様々な化学形態のヒ素化合物が検出されており (Byrne et al. 1995) 、1,000 ppm に近い DMA (V) も報告されている (Larsen et al. 1998) 。イネに対するロキサルソンなどのヒ素曝露に関する実験では、茎や葉でヒ素濃度が高くとも米粒中への移行は少ないとの報告がある (Wang et al. 2006) 。また、ヒ素汚染水で育てて非汚染水で炊いた米は DMA を主に含み、ブタでの実験で、バイオアベイラビリティは $33.1 \pm 3.2\%$ と低く、非汚染水で育てて汚染水で炊いた米は無機の As (V) を含みバイオアベイラビリティは $89.4 \pm 9.4\%$ と高くなり、米に含まれるヒ素のバイオアベイラビリティはヒ素の化学形態に依存し、調理する時に使用される水も高く影響を及ぼすと報告されている (Juhasz et al. 2006) 。哺乳動物に関しては、牛肉 24 ppb、豚肉 18 ppb、鶏肉 34 ppb と報告されている (山内と山村 1980) 。米国で家禽の添加物として使用されているロキサルソンは大部分が未変化体で排泄されると報告されているが (Morrison 1969) 、微量でも血管新生を促すことが示され、がんの発現との関係が考えられるため問題視されている (Basu 2008) 。

ヒ素の化学形態別分析における留意点

前述のように生物や食品に含まれるヒ素の化学形態と含有量の報告が多くなされているが、分析方法の相違や検出限界に留意する必要がある。ヒ素の化学形態別分析法としては従来、水素化物発生－液体窒素捕集－原子吸光光度法が用いられてきた (Yamato 1988; 山内 1995)。この方法は、無機ヒ素、モノメチルヒ素、ジメチルヒ素、トリメチルヒ素の分析には便利な方法であるが、As (III) や As (V) など 3 値と 5 値の分別や、TMAO、AsBe、AsC の分別はできない。近年、LC-ICP-MS による化学形態別分析が盛んに行われ、多くの生物に存在する化学形態や濃度が報告されている。しかし、生体中ヒ素を測定するにあたり、前処理法や分離条件を確立することは容易ではない。また、海藻や一部の海産生物に多く存在するアルセノシュガー (柴田と森田 2000) の大部分、或いは海産魚類の脂溶性ヒ素化合物 (Taleshi et al. 2008) は市販の標準がなく、実際の環境試料から抽出、精製、同定作業を行って標準物質を持たないと確実な分析ができない状況にあり、化学形態の監視体制はまだ不十分な状況と言える。

日本人におけるヒ素の推定摂取量と食品群からの摂取割合

海産物を摂食する食習慣を持つ日本国民は総ヒ素摂取量が多く、1 人当たりの推定 1 日摂取量は、トータルダイエット調査(厚生労働省)によると平成 14~18 年度平均で $178 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ である。食品群からの摂取割合は、魚介類から 53.6 %、野菜・海藻から 35.4 %、米から 7.1 % で、90 % 近くを魚介類と海藻等が占める。このトータルダイエット調査の結果を元に、厚生労働省による

ヒジキの1日摂取量とFSAが調査した水戻し後の最大無機ヒ素濃度などの値を用いて無機ヒ素の摂取量を推定すると、合計は $62.8 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ で、WHOの基準 $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週から体重 50 kg として算出した $107 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 以下となる。陰膳方式の調査でも無機ヒ素の割合は低い値となっている (Mohri et al. 1990; Yamauchi et al. 1992)。

ヒ素の生体内運命

無機ヒ素は、生体内に吸収された後にメチル化代謝され、主として DMA (V) として尿中に排泄される。ヒジキ加工食品 8 食分 ($825 \mu\text{g As}$) 摂取後の尿中ヒ素の形態別分析とその経時的变化を観察した結果、As (V)、As (III)、MMA (V)、DMA (V) はヒジキ摂取後それぞれ 4、 6.5 、 13 、 17.5 時間でピーク濃度に達し、50 時間で全体の 28% (それぞれ 11.2 、 31.8 、 40.9 、 $104.0 \mu\text{g}$) が尿中排泄された (Nakajima et al. 2006)。ヒ素のメチル化機序は、3 値から 5 値へのヒ素の酸化に伴いメチル基が導入される酸化的メチル化反応や 3 値ヒ素ーグルタチオン複合体の形成を介したメチル化反応が報告されている。いずれも S-アデノシル-L-メチオニン (SAM) がメチル供与体となり、3 値ヒ素メチル転移酵素 (AS3MT) をはじめとするメチル転移酵素による触媒反応であると考えられている (Thomas et al. 2007)。その過程で生じる活性酸素による酸化ストレスの誘発 (Hu et al. 2002)、DMA (III) のさらなる還元代謝過程でのフリーラジカル生成 (Yamanaka et al. 1990; Kitchin 2001)、ジメチルヒ素と生体内含硫化合物との反応によるジメチルチオアルシン酸生成の可能性 (Yoshida et al. 2003; Raml et al. 2007; Naranmandura et al. 2007) などが指摘されており、無機ヒ素化合物の代謝過程の多様な中間代謝物の生成による細胞毒性や発がん性との関連が問題視されている。そして、AS3MTにおいては、動物での種差やヒトでの遺伝子多型の相違が報告されている (Lindberg et al. 2007; Hernández et al. 2008)。

一般に、AsBe はその大部分が代謝されず摂取後速やかに尿中排泄されるが、アルセノシュガーは一部の動物で DMA (V)、ジメチルアルセノエタノール (DMAE) などに代謝変換され、尿中排泄されることが知られている (Ma and Le 1998; Francesconi et al. 2002; Heinrich-Ramm et al. 2002)。日本人男性 210 人の HPLC-ICP-MS による尿中ヒ素の形態別分析では、総ヒ素濃度 (中央値) $141.3 \mu\text{g As/L}$ のうち、AsBe $61.3 \mu\text{g As/L}$ 、DMA (V) $42.6 \mu\text{g As/L}$ と高く、AsBe と DMA (V) は海産物を好む人の方がより高値であり、イタリアや米国の研究に比べても高値であることが示されている (Hata et al. 2007)。

ヒトや動物におけるヒ素の毒性

ヒ素の経口摂取による中毒事例に関しては、急性中毒では和歌山のカレー事件、亜急性中毒では森永ヒ素ミルク事件などの中毒事件が例として挙げられる。疫学調査は無機ヒ素に汚染された飲料水による報告が主であり、食品での慢性中毒の明確な事例はないと判断されるが、ケルプサプリメントに関しては問題提示されている。飲料水の無機ヒ素汚染が原因で起こるような慢性ヒ素中毒の最小影響量 $700\sim1,400 \mu\text{g}/\text{日}$ が数年間継続した場合、最初の症状が腹部・躯幹部に色素

沈着と色素脱失が雨滴状に認められ、ついで、手掌や足底部に角化症（5～6年）が発症するとU.S.EPAはしている。Tsengの報告でも太陽を浴びない体の部分に色素沈着や角化が起こることが特徴的と述べている（Tseng 1977）。なお、1日の曝露量が3,000～5,000 µg/日と高い場合には、段階的な症状の出現ではなく、色素沈着や色素脱失と同時期に角化症が発症する。また、ヒ素化合物は胎盤を通過し、胎児へ移行することが報告されており（Lindgren et al. 1984; Concha et al. 1998）、自然由来の無機ヒ素による飲料水汚染で、自然流産、死産、早産のリスク（Ahmad et al. 2001; Hopenhayn-Rich et al. 2003; Milton et al. 2005; von Ehrenstein et al. 2006; Cherry et al. 2008）や出生時体重の低下（Hopenhayn-Rich et al. 2003; Yang et al. 2003; Huyck et al. 2007; Rahman et al. 2009）が報告されている。妊娠時から出生後の累積曝露の影響として乳児の生存率低下や幼児及び児童の知的機能への影響が報告されている（Wasserman et al. 2004; Wasserman et al. 2007; Wang et al. 2007; von-Ehrenstein et al. 2007）。遺伝毒性に関しては、DNA methylationによる遺伝子発現調節（Marsit et al. 2006; Chanda et al. 2006）、酸化ストレスの誘発による遺伝子障害（Matsui et al. 1999; An et al. 2004）などの報告がなされている。発がん性に関しては、ヒ素汚染飲料水などによる高濃度曝露では一致した見解があるものの、用量依存性があり、低濃度曝露における発がんリスクとの相関は明らかになっていない（Baanstrup et al. 2008）。

動物実験において無機ヒ素の遺伝毒性のデータは限られており、無機ヒ素に汚染された飲料水による疫学研究から無機ヒ素に発がん性があると考えられていたが、発がん性についてはいくつかの研究が報告されているのみで、IARCが「無機ヒ素の発がん性は実験動物で限られた証拠がある（IARC 1973）」と結論した時点から状況は変化していない（IARC 2004）。近年、無機ヒ素よりもその代謝物である DMA (V) に変異原性（Yamanaka et al. 1989）、DNA鎖切断（Tezuka et al. 1993）、4倍体形成（Eguchi et al. 1997）などの遺伝毒性が示された。発がん性試験においても、イニシエーション処置による中期発がん性試験でプロモーターとして働くことが認められ（Yamanaka et al. 1996; Wanibuchi et al. 1996; Wanibuchi et al. 1997）、膀胱がんにおいては単独でも2年間の発がん性試験で発がん性を示した（Wei et al. 1999; Wei et al. 2002）。IARCは「有機ヒ素化合物 DMA (V) の発がん性は実験動物で十分な証拠がある（IARC 2004）」と結論しており、さらに MMA (V) 及び TMAO についても経口投与による発がん促進作用が認められている（Nishikawa et al. 2002）。体内に取り込まれた有機ヒ素化合物が発がん性を示すことから、無機ヒ素化合物の中間代謝物が発がんを引き起こす可能性が示唆される。また、3価メチルヒ素が遺伝子障害性を強く示すことが *in vitro* の実験で指摘されている（Walter et al. 2007）。

海産物由来の AsBe、AsC、アルセノシュガーについては、染色体異常誘発能が低いことが示されている（Oya-Ohta et al. 1996）。これらの遺伝毒性については、未解明の部分が多く研究課題と認識されている。ヒ素摂取量の90%近くを魚介類や海藻類が占める日本人にとって、食品中に含まれるヒ素のリスク評価を行うには海産物由来のヒ素やその代謝物の毒性に関する評価を行う

必要がある。しかし、必ずしもアルセノシュガーの形態別分析が十分な状態ではなく、さらに、それらのヒ素の生体内運命や毒性評価は現在研究が行われているところである。また、脂溶性ヒ素化合物についても研究の端緒が開かれた段階で、今後の研究発展が期待される。これらの分野の更なる研究の充実と内外における科学的に信頼性が担保される情報の継続的な収集は必要とされる。

文 献

1. 一般情報

- A1S0456 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) . Toxicological Profile for Arsenic. AT, NE. Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2000.
- A1S0457 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) . Toxicological Profile for Arsenic [Internet]. AT, NE. Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2007 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.atsdr.cdc.gov/substances/toxsubstance.asp?toxicid=3>.
- A1S0001 Andreae MO. Distribution and speciation of arsenic in natural waters and some marine algae. Deep Sea Res 1978;25:391-402.
- A1S0002 Andreae MO. Biotransformation of arsenic in the marine environment. In: Lederer WH, Fensterheim RJ Chemical Manufacturers Association (U.S.); United States. National Bureau of Standards. Arsenic-Industrial, Biomedical, Environmental Perspectives. New York: Van Nostrand Reinhold Co. Inc; 1983:378-391.
- A1S0003 Benramdane L, Bressolle F, Vallon JJ. Arsenic speciation in humans and food products: a review. J Chromatogr Sci. 1999 Sep;37(9):330-44.
- A1S0004 Bhumbla DK, Keefer RF. Arsenic mobilization and bioavailability in soils. In: Nriagu JO, editors. Arsenic in the Environment Part I: Cycling and Characterization. New York: John Wiley & Sons; 1994:51-82.
- A1S0005 Branch S, Ebdon L, Ford M, Foulkes M, O'Neill P. Determination of arsenic in samples with high chloride content by inductively coupled plasma mass spectrometry. J Anal At Spectrom 1991;6:151-4.
- A1S0006 Butte W, Heinzow B. Pollutants in house dust as indicators of indoor contamination. Rev Environ Contam Toxicol. 2002;175:1-46.
- A1S0007 Byrne AR, Slejkovec Z, Stijve T, Fay L, Gossler W, Gailer J, et al. Arsenobetaine and other arsenic species in mushrooms. Appl Organomet Chem. 1995;9(4):305-313.
- A1S0008 Carapella SC. Arsenic and arsenic alloys. In: Kroschwitz JI, Howe-Grant M, editors. Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology. 4th ed. Vol. 3. New York: John Wiley & Sons; 1992:624-633.
- A1S0009 Chatterjee A, Shibata Y, Yoshinaga J, Morita M. Application of a nitrogen microwave-induced plasma mass spectrometer as an element-specific detector for arsenic speciation analysis. J Anal At Spectrom 1999;14:1853-1859.
- A1S0010 Chatterjee A, Shibata Y, Yoshinaga J, Morita M. Estimation of arsenobetaine in the NIES candidate certified reference material no.18 human urine by HPLC-ICP-MS using different chromatographic conditions. Appl Organomet Chem 2001;15:306-14.
- A1S0011 Cheng CN, Focht DD. Production of arsine and methylarsines in soil and in culture. Appl Environ Microb. 1979;38(3):494-498.
- A1S0012 Chilvers DC, Peterson PJ. Global cycling of arsenic. In: Hutchinson TC, Meema KM, eds. Lead, mercury, cadmium and arsenic in the environment. Chichester, New York: John Wiley & Sons 1987:279-301.
- A1S0013 Cullen WR, Reimer KJ. Arsenic speciation in the environment. Chem Rev 1989;89(4):713-764.
- A1S0014 Falk H, Geerling R, Hattendorf B, Krengel-Rothensee K, Schmidt KP. Capabilities and limits of ICP-MS for direct determination of element traces in saline solutions. Fresenius J Anal Chem 1997;359:352-6.
- A1S0015 Francesconi KA, Edmonds JS. Biotransformation of arsenic in the marine environment. In: Nriagu JO, editors. Arsenic in the Environment Part I: Cycling and Characterization. New York: John Wiley & Sons; 1994:221-261.
- A1S0016 Grantham DA, Jones JF. Arsenic contamination of water wells in Nova Scotia. Journal of American Water Works Association 1977;69:653-657.

<文献 1. 一般情報>

- A1S0017 Hanaoka K, Gossler W, Irgolic KJ, Ueno S, Kaise T. Occurrence of arsenobetaine and arsenocholine in micro-suspended particles. *Chemosphere*. 1997a;35(11):2463-2469.
- A1S0018 Hanaoka K, Kaise T, Kai N, Kawasaki Y, Miyasita H, Kakimoto K, et al. Arsenobetaine-decomposing Ability of Marine Microorganisms Occurring in Particles Collected at Depths of 1100 and 3500 Meters. *Appl Organometal Chem*. 1997b;11(4):265-271.
- A1S0019 Hanaoka K, Tagawa S, Kaise T. Conversion of arsenobetaine to dimethylarsinic acid by arsenobetaine-decomposing bacteria isolated from coastal sediment. *Appl Organometal Chem*. 1991;5(5):435-438.
- A1S0020 Hanaoka K, Tagawa S, Kaise T. Arsenobetaine and its fate in marine ecosystems. In: Pandali SG, editors. *Trends in Comparative Biochemistry & Physiology, Research Trends*; 1993:319-334.
- A1S0021 Hanaoka K, Tagawa S, Kaise T. The fate of organoarsenic compounds in marine ecosystems. *Appl Organometal Chem*. 1992;6(2):139-146.
- A1S0022 Inoue Y, Date Y, Sakai T, Shimizu N, Yoshida K, Chen H, et al. Identification and quantification by LC-MS and LC-ICP MS of arsenic species in urine of rats chronically exposed to dimethylarsinic acid (DMAA). *Appl Organometal Chem* 1999;13:81-8.
- A1S0023 Inoue Y, Date Y, Yoshida K, Chen H, Endo G. Speciation of arsenic compounds in the urine of rats orally exposed to dimethylarsinic acid ion chromatography with ICP-MS as an element-selective detector. *Appl Organometal Chem* 1996;10:707-11.
- A1S0458 International Agency for Research on Cancer (IARC) . Some Metals and Metallic Compounds, Summary of Data Reported and Evaluation, Arsenic and arsenic compounds, Lead and lead compounds, IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 23 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1980 [updated 1998 Apr. 7; cited 2009 Mar 23].
Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol23/volume23.pdf>.
- A1S0459 International Agency for Research on Cancer (IARC) . Summaries & Evaluations, Arsenic and Arsenic Compounds (Group 1), Arsenic and arsenic compounds, Supplement 7 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1987 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.inchem.org/documents/iarclsuppl7/arsenic.html>
- A1S0460 International Agency for Research on Cancer (IARC) . Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Volume 84 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2004 [cited 2009 Mar 23].
Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol84/index.php>.
- A1S0024 Kaise T, Sakurai T, Saitoh T, Matsubara C, Takada-Oikawa N, Hanaoka K. Biotransformation of arsenobetaine to trimethylarsine oxide by marine microorganisms in a gill of clam *Meretrix Lusoria*. *Chemosphere*. 1998;37(3):443-449.
- A1S0025 Koch I, Feldmann J, Wang L, Andrewes P, Reimer KJ, Cullen WR. Arsenic in the Meager Creek hot springs environment, British Columbia, Canada. *Sci Total Environ*. 1999;236(1-3):101-117.
- A1S0026 Larsen EH, Hansen M, Gossler W. Speciation and health risk considerations of arsenic in the edible mushroom *Laccaria amethystina* collected from contaminated and uncontaminated locations. *Appl Organometal Chem*. 1998;12(4):285-291.
- A1S0027 Lunde G. Separation and analysis of organic-bound and inorganic arsenic in marine organisms. *J Sci Food Agric* 1973;24(9):1021-7.
- A1S0028 Maher W, Butler E. Arsenic in the marine environment. *Appl Organometal Chem*. 1988;2(3):191-214.
- A1S0029 Makris KC, Quazi S, Punamiya P, Sarkar D, Datta R. Fate of arsenic in swine waste from concentrated animal feeding operations. *J Environ Qual*. 2008;37(4):1626-33.

- A1S0030 McSheehy S, Szpunar J, Lobinski R, Haldys V, Tortajada J, Edmonds JS. Characterization of arsenic species in kidney of the clam *Tridacna derasa* by multidimensional liquid chromatography-ICPMS and electrospray time-of-flight tandem mass spectrometry. *Anal Chem.* 2002 May 15;74(10):2370-8.
- A1S0031 Morrison JL. Distribution of arsenic from poultry litter in broiler chickens, soil, and crops. *J Agr Food Chem* 1969;17:1288-1290.
- A1S0032 Mukai H, Ambe Y, Muku T, Takeshita K, Fukuma T. Seasonal variation of methylarsenic compounds in airborne particulate matter. *Nature.* 1986;324:239-241.
- A1S0033 Nakamura M, Matsuzono Y, Tanaka S, Hashimoto Y. Chemical form of arsenic compounds and distribution of their concentrations in the atmosphere. *Appl Organomet Chem* 1990;4(3):223-230.
- A1S0034 Nam SH, Masamba WRL, Montaser A. Helium inductively coupled plasma-mass spectrometry: studies of matrix effects and the determination of arsenic and selenium in urine. *Spectrochim Acta Part B At Spectrosc* 1994;49:1325-34.
- A1S0444 National Center for Biotechnology Information (NCBI). PubChem Substance[Internet]. 2004 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pc substance>.
- A1S0446 National Institutes of Health (NIH) . Hazardous Substances Data Bank (HSDB) [Internet]. Maryland: United States Department of Health and Human Services. 1994 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>.
- A1S0035 Neff JM. Ecotoxicology of arsenic in the marine environment. *Environ Toxicol Chem* 1997;16:917-27.
- A1S0036 Nriagu JO, Pacyna JM. Quantitative assessment of worldwide contamination of air, water and soils by trace metals. *Nature.* 1988 May 12;333(6169):134-9.
- A1S0445 O'Neil MJ, Heckelman PE, Koch C, Roman KJ, editors. *The Merck Index*. 14th ed. Merck and Co;2006.
- A1S0037 Oremland RS, Stoltz JF. The ecology of arsenic. *Science.* 2003;300:939-44.
- A1S0038 Pacyna JM. Atmospheric emissions of arsenic, cadmium, lead and mercury from high temperature processes in power generation and industry. In: Hutchinson TC, Meema KM, editors. *Lead, Mercury, Cadmium and Arsenic in Environment*. New York: John Wiley & Sons. 1987:69-87.
- A1S0039 Pacyna JM, Scholtz MT, Li Y. Global budget of trace metal sources. *Environ Rev* 1995;3(2):145-159.
- A1S0040 Pongratz R. Arsenic speciation in environmental samples of contaminated soil. *Sci Total Environ.* 1998;224(1-3):133-141.
- A1S0041 Pruszkowski E, Neubauer K, Thomas R. An overview of clinical applications by inductively coupled plasma mass spectrometry. *At Spectrosc* 1998;19:111-5.
- A1S0042 Raber G, Khoomrung S, Taleshi MS, Edmonds JS, Francesconi KA. Identification of arsenolipids with GC/MS. *Talanta.* 2009 May 15;78(3):1215-8.
- A1S0043 Ridley WP, Dizikes LJ, Wood JM. Biomethylation of toxic elements in the environment. *Science* 1977;197(4301):329-32.
- A1S0044 Schroeder WH, Dobson M, Kane DM, Johnson ND. Toxic trace elements associated with airborne particulate matter: a review. *Japca* 1987;37(11):1267-85.
- A1S0045 Stoltz JF, Perera E, Kilonzo B, Kail B, Crable B, Fisher E, et al. Biotransformation of 3-nitro-4-hydroxybenzene arsonic acid (roxarsone) and release of inorganic arsenic by *Clostridium* species. *Environ Sci Technol.* 2007;41(3):818-23.
- A1S0046 Suzuki Y, Shimoda Y, Endo Y, Hata A, Yamanaka K, Endo G. Rapid and effective speciation analysis of arsenic compounds in human urine using an anion-exchange column by HPLC-ICP-MS. *J Occup Health.* 2009;51:in press.

<文献 1. 一般情報>

- A1S0047 Szpunar J, Lobinski R. Speciation in the environmental field; trends in analytical chemistry. *Fresenius J Anal Chem* 1999;363:550-7.
- A1S0048 Taleshi MS, Jensen KB, Raber G, Edmonds JS, Gunnlaugsdottir H, Francesconi KA. Arsenic-containing hydrocarbons: natural compounds in oil from the fish capelin, *Mallotus villosus*. *Chem Commun (Camb)*. 2008(39):4706-7.
- A1S0049 Tsuji JS, Van Kerkhove MD, Kaetzel RS, Scrafford CG, Mink PJ, Barraj LM, et al. Evaluation of exposure to arsenic in residential soil. *Environ Health Perspect*. 2005;113(12):1735-40.
- A1S0452 United States Environmental Protection Agency (U.S.EPA) . Revised Reregistration Eligibility Decision for MSMA, DSMA, CAMA, and Cacodylic Acid [Internet]. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 2006 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/organic_arsenicals_red.pdf.
- A1S0050 Walsh PR, Duce RA, Fasching JL. Considerations of the enrichment, sources, and flux of arsenic in the troposphere. *J Geophys Res* 1979;84(4C):1719-1726.
- A1S0051 Wang FM, Chen ZL, Zhang L, Gao YL, Sun YX. Arsenic uptake and accumulation in rice (*Oryza sativa* L.) at different growth stages following soil incorporation of roxarsone and arsanilic acid. *Plant Soil*. 2006;285:359-367.
- A1S0052 Wedepohl KH. The composition of the upper earth's crust and the natural cycles of selected metals. Metals in natural raw materials. Natural Resources. In: Merian E, ed. Metals and Their Compounds in the Environment: Occurrence, Analysis and Biological Relevance. Weinheim, VCH. 1991:3-17.
- A1S0053 Welch AH, Lico MS, Hughes JL. Arsenic in ground water of the western United States. *Ground Water* 1988;26(3):333-47.
- A1S0054 Wolz S, Fenske RA, Simcox NJ, Palcisko G, Kissel JC. Residential arsenic and lead levels in an agricultural community with a history of lead arsenate use. *Environ Res* 2003;93(3):293-300.
- A1S0461 World Health Organization (WHO). Food Additives Series 24. Arsenic [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, IPCS International Programme on Chemical Safety; 1989 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v024je08.htm>.
- A1S0462 World Health Organization (WHO). Environmental health criteria 224. Arsenic and Arsenic Compounds [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, IPCS International Programme on Chemical Safety; 2001[cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc224.htm>.
- A1S0055 Yamato N. Concentrations and chemical species of arsenic in human urine and hair. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1988 May;40(5):633-40.
- A1S0056 Yoshinaga J, Chatterjee A, Shibata Y, Morita M, Edmonds JS. Human urine certified reference material for arsenic speciation. *Clin Chem*. 2000 Nov;46(11):1781-6.
- A1S0057 Yoshinaga J, Shibata Y, Horiguchi T, Morita M. NIES Certified Reference Materials for Arsenic Speciation. *Accred Qual Assur*. 1997;2:154-156.
- A1S0058 Zoorob GK, McKiernan JW, Caruso JA. ICP-MS for elemental speciation studies. *Mikrochim Acta* 1998;128:145-68.
- A1S0496 荒木 俊, 沼田 真, 和田 攻 編. 環境科学辞典. 東京: 東京化学同人; 1985.
- A1S0059 井上嘉則, 吉田香, 黒田孝一, 圓藤吟史. LC/ICP-MS による生体試料中ヒ素化合物の化学形態別定量: ヒ素の代謝研究への応用. *Biomed Res Trace Elements* 2001;12:11-23.
- A1S0060 岩崎克己. わが国における CCA 木材保存剤の開発とその処理木材市場の盛衰と技術的背景. *木材保存* 2003;29:192-216.
- A1S0061 大木 章. 生体および環境中のヒ素の分析. ぶんせき. 2004(349):27-32.

<文献 1. 一般情報>

- A1S0447 科学技術振興機構. 日本化学物質辞書データーベース (日化辞 Web)[Internet]. 埼玉: 独立行政法人科学技術振興機構. 2005 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://nikkajiweb.jst.go.jp/nikkaji_web/pages/top.html.
- A1S0450 化学大辞典編集委員会. 化学大辞典 4. 東京: 共立出版; 1963.
- A1S0062 金森 悟. 物質の分布とそれをもたらす要因—非金属. In: 堀部純男, 坪田博行, 松尾禎士, 北野 康, 土屋瑞樹, 三宅泰雄, 他. 海水の化学. 神奈川: 東海大学出版会; 1970;10:297-330.
- A1S0463 経済産業省, 環境省. 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量の対象化学物質別集計結果〈排出年度:平成15年度〉[Internet]. 2005 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/todokedegaisanshutudata.htm. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/1-1.pdf)
- A1S0464 経済産業省, 環境省. 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量の対象化学物質別集計結果〈排出年度:平成18年度〉[Internet]. 2008a [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h18kohyo/shukeikekka.htm. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h18kohyo/pdf/1-1.pdf)
- A1S0465 経済産業省, 環境省. 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果〈排出年度:平成18年度〉[Internet]. 2008b [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h18kohyo/shukeikekka.htm. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h18kohyo/pdf/3-1.pdf)
- A1S0063 酒井徹志, 伊達由紀子, 井上嘉則. 酸性移動相を用いる陽イオン交換クロマトグラフィー-ICP-MSによる環境及び生体試料中のヒ素の化学形態別一斉分析(特集 水質試験方法'99). 工業用水. 1999;493:9-14.
- A1S0064 酒井徹志, 伊達由紀子, 井上嘉則. LC/ICP-MSによる環境試料中微量元素のスペシエーション; ヒ素、セレン、アンチモンを中心に. Biomed Res Trace Elements 2001;12:33-47.
- A1S0065 柴田康行. ヒ素の化学形態別分析法. 水環境学会誌 1997;20:443-6.
- A1S0066 柴田康行, 森田昌敏. 環境中ヒ素の化学形態(海洋環境を中心に). Biomed Res Trace Elements 2000;11:1-24.
- A1S0448 製品評価技術基盤機構. 化学物質総合検索システム[Internet]. 東京: 独立行政法人製品評価技術基盤機構. 2005 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.safe.nite.go.jp/japan/sougou/Top.do>.
- A1S0453 製品評価技術基盤機構. 化学物質の初期リスク評価書 硒素及びその無機化合物[Internet]. 東京: 独立行政法人製品評価技術基盤機構. 2008 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.safe.nite.go.jp/risk/riskhykdl01.html>. (http://www.safe.nite.go.jp/risk/files/pdf_hyoukasyo/252riskdoc.pdf)
- A1S0067 田尾博明. クロマトグラフィー/誘導結合プラズマ質量分析法による微量元素のスペシエーション. 分析化学 1997;46:239-63.
- A1S0068 辰巳健一, 中埜渡丈嘉, 成田隆広, 真柄泰基, 橋治国. 豊平川における砒素化合物の動態. 水環境学会誌. 2002;25(5):289-296.
- A1S0069 千葉啓子, 高田礼子, 片桐裕史, 山内博. 飲泉に用いる温泉中ヒ素の毒性学的な考察. 臨床環境医学. 2008;17(1):47-53.
- A1S0454 石油天然ガス・金属鉱物資源機構. Virtual 金属資源情報センター 鉱物資源マテリアルフロー[Internet]. 神奈川: 独立行政法人石油天然ガス・金属鉱物資源機構. 2006 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.jogmec.go.jp/mric_web/jouhou/material_flow_frame.html. (http://www.jogmec.go.jp/mric_web/jouhou/material/2006/As.pdf)

- A1S0455 石油天然ガス・金属鉱物資源機構. Virtual 金属資源情報センター 鉱物資源マテリアルフロー [Internet]. 神奈川: 独立行政法人石油天然ガス・金属鉱物資源機構. 2007 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.jogmec.go.jp/mric_web/jouhou/material_flow_frame.html. (http://www.jogmec.go.jp/mric_web/jouhou/material/2007/As.pdf)
- A1S0070 西村雅吉. 物質の動き. 環境化学 (改訂版) . 美華房; 1998:72.
- A1S0466 日本地質学会環境地質研究委員会編. 臭素をめぐる環境問題 : 自然地質・人工地質の有害性と無害性. 東海大学出版会; 1998.
- A1S0071 萩原良巳, 萩原清子, 山村尊房, 酒井 彰, Hoque BA, 畠山満則, 他. バングラデシュにおける飲料水ヒ素汚染に関する社会環境調査. 京都大学防災研究所年報 2004;47(B):15-30.
- A1S0449 長倉三郎, 井口洋夫, 江沢 洋, 岩村 秀, 佐藤文隆, 久保亮五 編. 岩波理化学辞典 第5版. 岩波書店; 1998.
- A1S0072 花岡研一. 海洋生態系におけるヒ素化合物の動態に関する研究. 日本水産学会誌. 2004;70(3):284-287.
- A1S0451 花岡研一. In: レアメタル便覧. 東京: 丸善; 2010:in press.
- A1S0467 米国学術研究会議編. 環境汚染物質の生体への影響 16. 久永 明・石西 伸 訳. 東京化学同人; 1985:15.
- A1S0468 松尾博士監修. 地球化学. 講談社サイエンティフィク;1991.
- A1S0073 山内 博. 無機ヒ素暴露の生物学的モニタリングに関する研究. 日本衛生学雑誌 1995;49:973-83.
- A1S0074 山内 博, 山村行夫. 食品中の3価ヒ素、5価ヒ素、メチルヒ素について. 日本公衆衛生雑誌 1980;27(12):647-53.

2. 国内の曝露状況

- A1S0084 Andrewes P, Demarini DM, Funasaka K, Wallace K, Lai VW, Sun H, et al. Do arenosugars pose a risk to human health? The comparative toxicities of a trivalent and pentavalent arenosugar. Environ Sci Technol. 2004 Aug 1;38(15):4140-8.
- A1S0085 Basu P, Ghosh RN, Grove LE, Klei L, Barchowsky A. Angiogenic Potential of 3-Nitro-4-Hydroxy Benzene Arsonic Acid (Roxarsone). Environ Health Perspect 2008;116(4):520-3.
- A1S0473 Canadian Food Inspection Agency (CFIA). Inorganic Arsenic and Hijiki Seaweed Consumption [Internet]. 2001 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.inspection.gc.ca/english/fssa/concen/specif/arsenice.shtml>.
- A1S0086 Edmonds JS, Francesconi KA, Cannon JR, Raston CL, Skelton BW, White AH. Isolation, crystal structure and synthesis of arsenobetaine, the arsenical constituent of the western rock lobster *Panulirus longipes cygnus* George. Tetrahedron Lett. 1977;18(18):1543-1546.
- A1S0087 Edmonds JS, Francesconi KA, Healy PC, White AH. Isolation and crystal structure of an arsenic-containing sugar sulphate from the kidney of the giant clam, *Tridacna maxima*. X-Ray crystal structure of (2S)-3-[5-deoxy-5-(dimethylarsinoyl)-D-ribofuranosyloxy]-2-hydroxypropyl hydrogen sulphate. J Chem Soc Perkin Trans 1. 1982;2989-2993.
- A1S0088 Edmonds JS, Shibata Y, Francesconi KA, Yoshinaga J, Morita M. Arsenic lipids in the digestive gland of the western rock lobster *Panulirus cygnus*: an investigation by HPLC ICP-MS. Sci Total Environ. 1992;122(3):321-335.
- A1S0089 Edmonds JS, Shibata Y, Francesconi KA, Rippingale RJ, Morita M. Arsenic Transformations in Short Marine Food Chains studied by HPLC-ICP MS. Appl Organometal Chem. 1997;11(6):281-287.
- A1S0474 Food Standards Agency(FSA). Agency advises against eating hijiki seaweed [Internet]. 2004 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.food.gov.uk/news/pressreleases/2004/jul/hijikipr>
- A1S0015 Francesconi KA, Edmonds JS. Biotransformation of arsenic in the marine environment. In: Nriagu JO, editors. Arsenic in the Environment Part I: Cycling and Characterization. New York: John Wiley & Sons; 1994:221-261.

<文献 2. 国内の曝露状況>

- A1S0090 Francesconi KA, Edmonds JS. Arsenic and Marine Organisms. *Adv Inorg Chem.* 1997;44:147-189.
- A1S0091 Hanaoka K, Ohno H, Wada N, Ueno S, Goessler W, Kuehnelt D, et al. Occurrence of organo-arsenicals in jellyfishes and their mucus. *Chemosphere.* 2001b;44:743-749.
- A1S0092 Hanaoka K, Yamamoto H, Kawashima K, Tagawa S, Kaise T. Ubiquity of arsenobetaine in marine animals and degradation of arsenobetaine by sedimentary microorganisms. *Appl Organometal Chem.* 1988;2(4):371-376.
- A1S0093 Hanaoka K, Yosida K, Tamano M, Kuroiwa T, Kaise T, Maeda S. Arsenic in the prepared edible brown alga hijiki, *Hizikia fusiforme*. *Appl Organomet Chem* 2001a;15:561-5.
- A1S0094 Hirata S, Toshimitsu H, Aihara M. Determination of arsenic species in marine samples by HPLC-ICP-MS. *Anal Sci.* 2006;22(1):39-43.
- A1S0095 Horiguchi S, Teramoto K, Kurono T, Ninomiya K. The arsenic, copper, lead, manganese and zinc contents of daily foods and beverages in Japan and the estimate of their daily intake. *Osaka City Medical Journal.* 1978;24(1):131-141.
- A1S0096 Hulle MV. Fractionation of indium and speciation of arsenic in body fluids and tissues after exposure[Internet]. 2004 [cited 2009 Mar 23].
Available from: <https://biblio.ugent.be/input?func=downloadFile&fileOId=491720>.
- A1S0097 Juhasz AL, Smith E, Weber J, Rees M, Rofe A, Kuchel T, et al. *In Vivo Assessment of Arsenic Bioavailability in Rice and Its Significance for Human Health Risk Assessment.* *Environ Health Perspect* 2006;114(12):1826-31.
- A1S0098 Kaise T, Ochi T, Oya-Ohta Y, Hanaoka K, Sakurai T, Saitoh T, et al. Cytotoxicological aspects of organic arsenic compounds contained in marine products using the mammalian cell culture technique. *Appl Organometal Chem.* 1998;12(2):137-143.
- A1S0099 Katano S, Matsuo Y, Hanaoka Ki. Arsenic compounds accumulated in pearl oyster *Pinctada fucata*. *Chemosphere.* 2003;53(3):245-251.
- A1S0100 Kraus T, Quidenus G, Schaller KH. Normal values for arsenic and selenium concentrations in human lung tissue. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2000 Apr;38(3):384-9.
- A1S0101 Landsberger S, Wu D. The impact of heavy metals from environmental tobacco smoke on indoor air quality as determined by Compton suppression neutron activation analysis. *Sci Total Environ.* 1995 Dec 1;173-174:323-37.
- A1S0102 Locatelli C, Torsi G. A new voltammetric method for the simultaneous monitoring of heavy metals in sea water, sediments, algae and clams: application to the Goro Bay ecosystem. *Environ Monit Assess.* 2002;75(3):281-292.
- A1S0103 Lunde G. Occurrence and transformation of arsenic in the marine environment. *Environ Health Perspect* 1977;19:47-52.
- A1S0029 Makris KC, Quazi S, Punamiya P, Sarkar D, Datta R. Fate of arsenic in swine waste from concentrated animal feeding operations. *J Environ Qual.* 2008;37(4):1626-33.
- A1S0104 McSheehy S, Szpunar J. Speciation of arsenic in edible algae by bi-dimensional size-exclusion anion exchange HPLC with dual ICP-MS and electrospray MS/MS detection. *J Anal At Spectrom.* 2000;15:79-87.
- A1S0105 Mohri T, Hisanaga A, Ishinishi N. Arsenic intake and excretion by Japanese adults: a 7-day duplicate diet study. *Food Chem Toxicol* 1990;28(7):521-9.
- A1S0106 Morita M, Shibata Y. Speciation of arsenic compounds in marine life by high performance liquid chromatography combined with inductively coupled argon plasma atomic emission spectrometry. *Anal Sci* 1987;3:575-7.
- A1S0107 Morita M, Shibata Y. Isolation and identification of arsено-lipid from a brown alga, *Undaria pinnatifida*(Wakame). *Chemosphere.* 1988;17(6):1147-1152.

<文献 2. 国内の曝露状況>

- A1S0031 Morrison JL. Distribution of arsenic from poultry litter in broiler chickens, soil, and crops. *J Agr Food Chem* 1969;17:1288-1290.
- A1S0108 Ninh TD, Nagashima Y, Shiomi K. Water-Soluble and Lipid-Soluble Arsenic Compounds in Japanese Flying Squid *Todarodes pacificus*. *Agric Food Chem*. 2007;55(8):3196-3202.
- A1S0109 Norman JA, Pickford CJ, Sanders TW, Waller M. Human intake of arsenic and iodine from seaweed-based food supplements and health foods available in the UK. *Food Addit Contam*. 1988;5(1):103-109.
- A1S0110 Rumpler A, Edmonds JS, Katsu M, Jensen KB, Goessler W, Raber G, et al. Arsenic-containing long-chain fatty acids in cod-liver oil: a result of biosynthetic infidelity? *Angew Chem Int Ed Engl*. 2008;47(14):2665-7.
- A1S0111 Sakurai T, Kaise T, Ochi T, Saitoh T, Matsubara C. Study of *in vitro* cytotoxicity of a water soluble organic arsenic compound, arseenosugar, in seaweed. *Toxicology*. 1997 Oct 19;122(3):205-12.
- A1S0112 Shibata Y, Morita M. Characterization of organic arsenic compounds in bivalves. *Appl Organomet Chem* 1992;6:343-9.
- A1S0113 Shibata Y, Sekiguchi M, Otsuki A, Morita M. Arsenic Compounds in Zoo- and Phyto-plankton of Marine Origin. *Appl Organometal Chem*. 1996;10(9):713-719.
- A1S0114 Shinagawa A, Shiomi K, Yamanaka H, Kikuchi T. Selective determination of inorganic arsenic (III), (V) and organic arsenic in marine organisms. *Nippon Suisan Gakkai Shi* 1983;49:75-8.
- A1S0115 Shiomi K. Arsenic in marine organisms: chemical forms and toxicological aspects. In: Nriagu JO, editors. *Arsenic in the Environment part II: Human Health and Ecosystem Effects*. New York: John Wiley & Sons; 1994:261-282.
- A1S0116 Smith CJ, Livingston SD, Doolittle DJ. An international literature survey of IARC Group I carcinogens reported in mainstream cigarette smoke. *Food Chem Toxicol*. 1997 Oct-Nov;35(10-11):1107-30.
- A1S0045 Stoltz JF, Perera E, Kilonzo B, Kail B, Crable B, Fisher E, et al. Biotransformation of 3-nitro-4-hydroxybenzene arsonic acid (roxarsone) and release of inorganic arsenic by *Clostridium* species. *Environ Sci Technol*. 2007;41(3):818-23.
- A1S0048 Taleshi MS, Jensen KB, Raber G, Edmonds JS, Gunnlaugsdottir H, Francesconi KA. Arsenic-containing hydrocarbons: natural compounds in oil from the fish capelin, *Mallotus villosus*. *Chem Commun (Camb)*. 2008(39):4706-7.
- A1S0117 Uneyama C, Toda M, Yamamoto M, Morikawa K. Arsenic in various foods: cumulative data. *Food Addit Contam*. 2007;24(5):447-534.
- A1S0470 United States Environmental Protection Agency (U.S.EPA) . Integrated Risk Information System (IRIS). Arsenic, inorganic (CASRN 7440-38-2) [Internet]. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 1998 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.epa.gov/iris/subst/0278.htm>.
- A1S0118 Velez D, Ybanez N, Montoro R. Percentages of Total Arsenic Represented by Arsenobetaine Levels of Manufactured Seafood Products. *J Agr Food Chem* 1995;43(5):1289-1294.
- A1S0119 Velez D, Ybanez N, Montoro R. Monomethylarsonic and Dimethylarsinic Acid Contents in Seafood Products. *J Agr Food Chem* 1996;44(3):859-864.
- A1S0471 Wallinga D. Playing Chicken: Avoiding Arsenic in Your Meat. Minneapolis, MN: Institute for Agriculture and Trade Policy[Internet]. 2006 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.iatp.org/iatp/publications.cfm?accountID=421&refID=80529>
- A1S0461 World Health Organization (WHO). Food Additives Series 24. Arsenic [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, IPCS International Programme on Chemical Safety; 1989 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v024je08.htm>.

<文献 2. 国内の曝露状況>

- A1S0120 Yamauchi H, Takahashi K, Mashiko M, Saitoh J, Yamamura Y. Intake of different chemical species of dietary arsenic by the Japanese, and their blood and urinary arsenic levels. *Appl Organomet Chem* 1992;6(4):383-8.
- A1S0121 Yasui A, Tsutsumi C, Toda S. Selective determination of inorganic arsenic (III), (V) and organic arsenic in biological materials by solvent extraction-atomic absorption spectrophotometry. *Agric Biol Chem* 1978;42:2139-45.
- A1S0122 安野哲子, 伊藤弘一, 萩原輝彦, 広門雅子, 船山惠一, 鈴木助治, 他. 食品用天然着色料中の重金属及びヒ素含有量. 東京都立衛生研究所研究年報. 1998;49:162-167.
- A1S0123 池辺克彦, 田中之雄, 田中涼一. 食品中の重金属に関する研究 (VIII) ーいわゆる健康食品中の各種重金属含有量ー. 大阪府立公衆衛生研究所研究報告 食品衛生. 1983;14:83-86.
- A1S0124 石崎睦雄. 市販食品中ヒ素濃度と日本人のヒ素摂取量. 日本衛生学雑誌. 1979;34(4):605-611.
- A1S0125 大島晴美, 上野英二, 斎藤 眞, 松本 浩. 玄米および魚介類中カドミウム、鉛、水銀、ヒ素、セレン、マンガン、銅および亜鉛の分析における誘導結合プラズマ質量分析法と原子吸光光度法の比較. 食品衛生学雑誌. 2004;45(5):270-276.
- A1S0126 小沢 茂, 山口道子, 斎藤 讲. いわゆる健康食品の検査結果について. 群馬県衛生環境研究所年報. 1994;26:129-136.
- A1S0500 小野塚春吉, 江波戸豊秀, 雨宮 敬, 水石和子, 小野恭司, 藤井 孝, 他. 玄米と精米中のカドミウム、銅、ヒ素の含有濃度比較. 東京衛研年報. 2000;51:150-154.
- A1S0501 小野塚春吉, 雨宮 敬, 水石和子, 小野恭司, 伊藤弘一. 「清浄地域」で栽培された米中のカドミウム、銅、ヒ素濃度. 東京衛研年報. 2001;52:123-128.
- A1S0127 小野塚春吉, 雨宮 敬, 水石和子, 小野恭司, 伊藤弘一, 真木俊夫. 都内搬入米におけるカドミウム、銅、ヒ素の含有量について (第 3 報) : 1999 年から 2002 年までの試験成績の概要. 東京健安研セ年報 2003;54:151-155.
- A1S0128 貝瀬利一, 貫山道子, 高木英美子, 井上 茂, 渡辺貞夫, 渡辺重信, 他. 食品中の重金属含有量調査 (第 3 報) ー肉、卵および乳製品についてー. 神奈川県衛生研究所研究報告 1985;15:62.
- A1S0129 柿本幸子, 池辺克彦, 堀 伸二郎. 水素化物発生装置を用いた ICP-MS によるヒ素分析法の検討及び玄米、魚介類中ヒ素含量の測定. 大阪府立公衆衛生研究所研究報告 2001;39:83-87.
- A1S0130 片山眞之, 片山洋子, 山口容子, 村上 香, 平田静子. 乾燥ヒジキ (*Saecassum fusiforme* (Harvey) Setchell) の調理前水浸漬処理について. 第 13 回ヒ素シンポジウム講演要旨集 2007;32-33.
- A1S0131 加藤陽康, 丸山吉正, 田村征男, 宮部正樹. 食品中の残留農薬について. 名古屋市衛生研究所報. 2000;46:20-22.
- A1S0132 川又秀一, 山浦由郎, 和田正道. いわゆる健康食品の衛生学的調査. 長野県衛生公害研究所研究報告. 1986;9:33-35.
- A1S0469 環境省. 平成 14 年度地下水質測定結果ー参考資料 6 最高濃度検出井戸の汚染原因と対策等 水環境部行政資料 [Internet]. 2002 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.env.go.jp/water/chikasui/>. (http://www.env.go.jp/water/chikasui/hokoku_h14/ref06.pdf)
- A1S0133 久保倉宏一, 藤本 喬, 古野善久, 小田隆弘, 権藤勝善. 福岡市に流通する温州みかんのヒ素と鉛について. 福岡市保健環境研究所報 1984;9:86-90.
- A1S0134 黒岩貴芳, 高津章子, 内海 昭. カツオの目組織を中心としたヒ素化学形態分析. 第 9 回ヒ素シンポジウム講演要旨集 1999;82-3.
- A1S0475 厚生労働省. ヒジキ中のヒ素に関する Q&A. 厚生労働省ホームページ. 平成 16 年 7 月 30 日 [Internet]. 2004 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/topics/2004/07/tp0730-1.html>
- A1S0472 厚生労働省. トータルダイエット調査. In:農林水産省. 食品安全に関するリスクプロファイルシート. 作成日 (更新日) : 平成 21 年 3 月 6 日 [Internet]. 2009 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/pdf/chem_as.pdf.
- A1S0136 佐藤四郎, 勝岡真由美, 小畠順一, 石川雅章, 永野隆夫. 原子吸光光度法による医薬品等のヒ素試験法の検討 (第二法) ー生薬中のヒ素ー. 静岡県環境衛生科学研究所報告. 1994;36:77-79.

<文献 2. 国内の曝露状況>

- A1S0137 佐野 健, 松田恵理子, 小沢喬志郎, 今野 宏. 秋田県内産食品の成分調査 一魚介類の栄養成分、無機質成分、ビタミン及び脂肪酸の含有量調査について（II）一. 秋田県衛生科学研究所報. 1991;35:83-85.
- A1S0138 塩見一雄. 海産生物に含まれるヒ素の化学形・毒性・代謝. 食品衛生学雑誌. 1992;33(1):1-10.
- A1S0066 柴田康行, 森田昌敏. 環境中ヒ素の化学形態（海洋環境を中心に）. Biomed Res Trace Elements 2000;11:1-24.
- A1S0139 食品環境部. 魚介類中の重金属含有量調査結果（平成元～6 年度）. 広島市衛生研究所年報. 1995a;14:96-98.
- A1S0140 食品環境部. 平成 6 年度広島湾内産かきの重金属試験結果. 広島市衛生研究所年報. 1995b;14:95.
- A1S0141 食品環境部. 平成 7 年度広島湾内産かきの重金属試験結果. 広島市衛生研究所年報. 1996;15:71.
- A1S0142 食品部. 健康食品中の汚染物質実態調査（第 3 報）. 栃木県衛生研究所報. 1988;18:102-104.
- A1S0143 鈴木 隆, 武田明治, 内山 充. 市販果実かん詰中のスズ、ヒ素のバックグラウンド調査結果について. 衛生試験所報告. 1981;99:125-127.
- A1S0144 鈴木 隆, 武田明治, 内山 充. 市販ドレッシング中のスズ、ヒ素、及び鉛のバックグラウンド調査結果について. 衛生試験所報告. 1982;100:188-190.
- A1S0145 鈴木 隆, 辰濃 隆, 新山和人, 内山 充. 食品中の有害金属の定量（第 11 報）即席離乳食中の鉛、カドミウム、ヒ素及びスズについて. 衛生試験所報告. 1983;101:132-135.
- A1S0146 鈴木 仁, 藤沼賢司, 勝木康隆, 斎藤和夫, 安田和男. 缶詰食品中の金属含有量調査. 東京衛研年報. 1998;49:129-134.
- A1S0147 高木美美子, 貫山道子, 井上 茂, 貝瀬利一, 渡辺貞夫, 渡辺重信, 他. 食品中の重金属含有量調査（第 1 報）一魚介類について. 神奈川県衛生研究所研究報告. 1985;15:55-58.
- A1S0148 田中之雄, 田中涼一, 東 強, 松原 肇. 有害重金属の化学形と毒性に関する一考察 一漢方薬“牛黃清心丸”を例として. 大阪府立公衆衛生研究所研究報告 食品衛生. 1991;22:33-37.
- A1S0149 千葉 恵, 加藤丈夫, 三島靖子, 今野純夫, 関 俊彦, 角田 行, 他. 健康食品の衛生学的調査 一エキス類及び胚芽類について. 仙台市衛生研究所報. 1982;12:160-167.
- A1S0150 寺崎由美子, 庄野節子, 光武隆久, 川原田 優. 極早生みかんのヒ素及び鉛について. 佐賀県衛生研究所報. 1991;17:30-31.
- A1S0151 中里光男, 観 公子, 永山敏廣, 田端節子, 山嶋裕季子, 安田和夫. 原料生薬に含まれる有害物質の実態調査（第 4 報）一タイソウについて. 東京都立衛生研究所研究年報 2001;52:48-52.
- A1S0476 農林水産省. 国産農産物の鉛、ヒ素及び水銀の含有実態調査の中間とりまとめ結果について[Internet]. 2006 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.maff.go.jp/j/press/arc/0603.html>. (http://www.maff.go.jp/j/press/cont2/pdf/20060310press_2b.pdf)
- A1S0152 萩原輝彦, 安野哲子, 鎌田国宏. 天然添加物中の無機ヒ素分析. 日本食品化学学会誌. 2003;10(1):51-54.
- A1S0153 広島紀以子, 松本久美子, 高畠寿太郎, 三島靖子, 関 敏彦, 角田 行, 他. 輸入食品の理化学的検査（第 3 報）一びん詰め、缶詰、食肉、乳製品中の残留農薬および重金属の分析一. 仙台市衛生研究所報 1988;18:258-262.
- A1S0154 廣中博見, Ahmad SA. バングラデシュ国の砒素汚染対策への技術協力について I バングラデシュ産米の砒素濃度. 福岡市保健環境研究所報. 2000;25:149-153.
- A1S0467 米国学術研究会議編. 環境汚染物質の生体への影響 16. 久永 明・石西 伸 訳. 東京化学同人; 1985;15.
- A1S0477 三菱化学安全科学研究所. ひじきに含まれるヒ素の評価基礎資料調査報告書. 内閣府食品安全委員会. 平成 18 年度食品安全確保総合調査. 2007.
- A1S0155 山嶋裕季子, 小林千種, 大野郁子, 宮川弘之, 田口信夫, 中里光男, 他. オイスターソースの衛生化学的調査. 東京衛研年報. 2001;52:73-77.
- A1S0157 渡辺貞夫, 貫山道子, 高木美美子, 井上 茂, 貝瀬利一, 渡辺重信, 他. 食品中の重金属含有量調査（第 3 報）一野菜、果実、穀類および豆類について. 神奈川県衛生研究所研究報告 1985;15:59-61.

3. 代謝（生体内運命）

- A1S0457 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) . Toxicological Profile for Arsenic [Internet]. AT, NE. Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2007 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.atsdr.cdc.gov/substances/toxsubstance.asp?toxicid=3>.
- A1S0165 Aposhian HV, Gurzau ES, Le XC, Gurzau A, Healy SM, Lu X, et al. Occurrence of monomethylarsonous acid in urine of humans exposed to inorganic arsenic. *Chem Res Toxicol.* 2000 Aug;13(8):693-7.
- A1S0166 Brune D, Nordberg G, Wester PO. Distribution of 23 elements in the kidney, liver and lungs of workers from a smeltery and refinery in North Sweden exposed to a number of elements and of a control group. *Sci Total Environ.* 1980 Sep;16(1):13-35.
- A1S0167 Buchet JP, Lauwerys R, Roels H. Urinary excretion of inorganic arsenic and its metabolites after repeated ingestion of sodium metaarsenite by volunteers. *Int Arch Occup Environ Health.* 1981;48(2):111-8.
- A1S0168 Challenger F. Biological methylation. *Adv Enzymol Relat Subj Biochem.* 1951;12:429-91.
- A1S0170 Conklin SD, Ackerman AH, Fricke MW, Creed PA, Creed JT, Kohan MC, et al. *In vitro* biotransformation of an arsanosugar by mouse anaerobic cecal microflora and cecal tissue as examined using IC-ICP-MS and LC-ESI-MS/MS. *Analyst.* 2006 May;131(5):648-55.
- A1S0171 Feldmann J, John K, Pengprecha P. Arsenic metabolism in seaweed-eating sheep from Northern Scotland. *Fresenius J Anal Chem.* 2000 Sep;368(1):116-21.
- A1S0172 Francesconi KA, Tanggaard R, McKenzie CJ, Goessler W. Arsenic metabolites in human urine after ingestion of an arsanosugar. *Clin Chem.* 2002 Jan;48(1):92-101.
- A1S0173 Goering PL, Aposhian HV, Mass MJ, Cebrian M, Beck BD, Waalkes MP. The enigma of arsenic carcinogenesis: role of metabolism. *Toxicol Sci.* 1999 May;49(1):5-14.
- A1S0174 Hata A, Endo Y, Nakajima Y, Ikebe M, Ogawa M, Fujitani N, et al. HPLC-ICP-MS speciation analysis of arsenic in urine of Japanese subjects without occupational exposure. *J Occup Health.* 2007 May;49(3):217-23.
- A1S0175 Hayakawa T, Kobayashi Y, Cui X, Hirano S. A new metabolic pathway of arsenite: arsenic-glutathione complexes are substrates for human arsenic methyltransferase Cyt19. *Arch Toxicol.* 2005 Apr;79(4):183-91.
- A1S0176 Heinrich-Ramm R, Mindt-Prufert S, Szadkowski D. Arsenic species excretion after controlled seafood consumption. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2002 Oct 5;778(1-2):263-73.
- A1S0177 Hernandez A, Xamena N, Sekaran C, Tokunaga H, Sampayo-Reyes A, Quinteros D, et al. High arsenic metabolic efficiency in *AS3MT₂₈₇Thr* allele carriers. *Pharmacogenet Genomics.* 2008b Apr;18(4):349-55.
- A1S0178 Hernandez A, Xamena N, Surralles J, Sekaran C, Tokunaga H, Quinteros D, et al. Role of the *Met₂₈₇Thr* polymorphism in the *AS3MT* gene on the metabolic arsenic profile. *Mutat Res.* 2008a;637(1-2):80-92.
- A1S0179 Hu Y, Jin X, Snow ET. Effect of arsenic on transcription factor AP-1 and NF-kappaB DNA binding activity and related gene expression. *Toxicol Lett.* 2002 Jul 7;133(1):33-45.
- A1S0180 Hughes MF, Kenyon EM, Edwards BC, Mitchell CT, Thomas DJ. Strain-dependent disposition of inorganic arsenic in the mouse. *Toxicology.* 1999 Sep 20;137(2):95-108.
- A1S0181 Kitchin KT. Recent advances in arsenic carcinogenesis: modes of action, animal model systems, and methylated arsenic metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2001 May 1;172(3):249-61.
- A1S0182 Lerman S, Clarkson TW. The metabolism of arsenite and arsenate by the rat. *Fundam Appl Toxicol.* 1983 Jul-Aug;3(4):309-14.
- A1S0183 Lindberg AL, Goessler W, Grander M, Nermell B, Vahter M. Evaluation of the three most commonly used analytical methods for determination of inorganic arsenic and its metabolites in urine. *Toxicol Lett.* 2007 Feb 5;168(3):310-8.

<文献 3. 代謝（生体内運動）>

- A1S0184 Liu YT, Chen Z. A retrospective lung cancer mortality study of people exposed to insoluble arsenic and radon. *Lung Cancer*. 1996 Mar;14 Suppl 1(1):S137-48.
- A1S0185 Ma M, Le XC. Effect of arsanosugar ingestion on urinary arsenic speciation. *Clin Chem*. 1998 Mar;44(3):539-50.
- A1S0186 Mandal BK, Ogra Y, Suzuki KT. Identification of dimethylarsinous and monomethylarsonous acids in human urine of the arsenic-affected areas in West Bengal, India. *Chem Res Toxicol*. 2001 Apr;14(4):371-8.
- A1S0187 Marafante E, Vahter M, Envall J. The role of the methylation in the detoxication of arsenate in the rabbit. *Chem Biol Interact*. 1985 Dec 31;56(2-3):225-38.
- A1S0188 Nakajima Y, Endo Y, Inoue Y, Yamanaka K, Kato K, Wanibuchi H, et al. Ingestion of Hijiki seaweed and risk of arsenic poisoning. *Appl Organomet Chem* 2006;20:557-64.
- A1S0189 Naranmandura H, Suzuki N, Iwata K, Hirano S, Suzuki KT. Arsenic metabolism and thioarsenicals in hamsters and rats. *Chem Res Toxicol*. 2007 Apr;20(4):616-24.
- A1S0190 Raml R, Rumpler A, Goessler W, Vahter M, Li L, Ochi T, et al. Thio-dimethylarsinate is a common metabolite in urine samples from arsenic-exposed women in Bangladesh. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007 Aug 1;222(3):374-80.
- A1S0191 Rose M, Lewis J, Langford N, Baxter M, Origgi S, Barber M, et al. Arsenic in seaweed--forms, concentration and dietary exposure. *Food Chem Toxicol*. 2007 Jul;45(7):1263-7.
- A1S0192 Thomas DJ, Li J, Waters SB, Xing W, Adair BM, Drobna Z, et al. Arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase and the methylation of arsenicals. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2007 Jan;232(1):3-13.
- A1S0193 Vahter M. Biotransformation of trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice and rats. *Environ Res*. 1981 Aug;25(2):286-93.
- A1S0194 Vahter M. Genetic polymorphism in the biotransformation of inorganic arsenic and its role in toxicity. *Toxicol Lett*. 2000 Mar 15;112-113:209-17.
- A1S0195 Vahter M, Marafante E. Intracellular interaction and metabolic fate of arsenite and arsenate in mice and rabbits. *Chem Biol Interact*. 1983;47(1):29-44.
- A1S0196 Yamanaka K, Hoshino M, Okamoto M, Sawamura R, Hasegawa A, Okada S. Induction of DNA damage by dimethylarsine, a metabolite of inorganic arsenics, is for the major part likely due to its peroxy radical. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990 Apr 16;168(1):58-64.
- A1S0197 Yoshida K, Kuroda K, Zhou X, Inoue Y, Date Y, Wanibuchi H, et al. Urinary sulfur-containing metabolite produced by intestinal bacteria following oral administration of dimethylarsinic acid to rats. *Chem Res Toxicol*. 2003 Sep;16(9):1124-9.
- A1S0478 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. 発がん物質の過剰発がん生涯リスクレベルに対応する評価暫定値（2000）の提案理由（ヒ素およびヒ素化合物）. *産業衛生学雑誌*. 2000;42:186-92.
- A1S0198 福井昭三, 平山晃久, 野原基司, 阪上嘉彦. 数種の海産食品中のヒ素の存在形態とそれら食品摂取後の尿中ヒ素代謝物について. *食品衛生学雑誌*. 1981;22(6):513-9.
- A1S0199 山内 博, 山村行夫. 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*. 1979;21:47-54.
- A1S0200 Marafante E, Bertolero F, Edel J, Pietra R, Sabbioni E. Intracellular interaction and biotransformation of arsenite in rats and rabbits. *Sci Total Environ*. 1982 May;24(1):27-39.

4. 疫学調査及び中毒事例

- A1S0456 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) . Toxicological Profile for Arsenic. AT, NE. Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2000.
- A1S0252 Ahmad SA, Sayed MH, Barua S, Khan MH, Faruquee MH, Jalil A, et al. Arsenic in drinking water and pregnancy outcomes. *Environ Health Perspect*. 2001 Jun;109(6):629-31.
- A1S0253 Amster E, Tiwary A, Schenker MB. Case report: potential arsenic toxicosis secondary to herbal kelp supplement. *Environ Health Perspect* 2007;115(4):606-8.
- A1S0254 An Y, Gao Z, Wang Z, Yang S, Liang J, Feng Y, et al. Immunohistochemical analysis of oxidative DNA damage in arsenic-related human skin samples from arsenic-contaminated area of China. *Cancer Lett*. 2004 Oct 8;214(1):11-8.
- A1S0255 Baastrup R, Sorensen M, Balstrom T, Frederiksen K, Larsen CL, Tjonneland A, et al. Arsenic in drinking-water and risk for cancer in Denmark. *Environ Health Perspect* 2008;116(2):231-7.
- A1S0256 Beckman G, Beckman L, Nordenson I. Chromosome aberrations in workers exposed to arsenic. *Environ Health Perspect*. 1977 Aug;19:145-6.
- A1S0257 Bencko V, Symon K. Health aspects of burning coal with a high arsenic content. I. Arsenic in hair, urine, and blood in children residing in a polluted area. *Environ Res* 1977;13(3):378-85.
- A1S0258 Cebrian ME, Albores A, Aguilar M, Blakely E. Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico. *Hum Toxicol*. 1983 Jan;2(1):121-33.
- A1S0259 Chanda S, Dasgupta UB, Guhamazumder D, Gupta M, Chaudhuri U, Lahiri S, et al. DNA hypermethylation of promoter of gene p53 and p16 in arsenic-exposed people with and without malignancy. *Toxicol Sci*. 2006 Feb;89(2):431-7.
- A1S0260 Chen CJ, Chuang YC, Lin TM, Wu HY. Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease-endemic area in Taiwan: high-arsenic artesian well water and cancers. *Cancer Res*. 1985 Nov;45(11 Pt 2):5895-9.
- A1S0169 Chen CJ, Wang CJ. Ecological correlation between arsenic level in well water and age-adjusted mortality from malignant neoplasms. *Cancer Res*. 1990 Sep 1;50(17):5470-4.
- A1S0261 Chen CJ, Wu MM, Lee SS, Wang JD, Cheng SH, Wu HY. Atherogenicity and carcinogenicity of high-arsenic artesian well water. Multiple risk factors and related malignant neoplasms of blackfoot disease. *Arteriosclerosis*. 1988 Sep-Oct;8(5):452-60.
- A1S0262 Cherry N, Shaikh K, McDonald C, Chowdhury Z. Stillbirth in rural Bangladesh: arsenic exposure and other etiological factors: a report from Gonoshasthaya Kendra. *Bull World Health Organ*. 2008;86(3):172-177.
- A1S0263 Chiang HS, Guo HR, Hong CL, Lin SM, Lee EF. The incidence of bladder cancer in the black foot disease endemic area in Taiwan. *Br J Urol* 1993;71(3):274-8.
- A1S0264 Chu HA, Crawford-Brown DJ. Inorganic arsenic in drinking water and bladder cancer: a meta-analysis for dose-response assessment. *Int J Environ Res Public Health* 2006;3(4):316-22.
- A1S0265 Concha G, Vogler G, Lezcano D, Nermell B, Vahter M. Exposure to inorganic arsenic metabolites during early human development. *Toxicol Sci*. 1998a Aug;44(2):185-90.
- A1S0266 Concha G, Vogler G, Nermell B, Vahter M. Low-level arsenic excretion in breast milk of native Andean women exposed to high levels of arsenic in the drinking water. *Int Arch Occup Environ Health*. 1998b;71(1):42-46.
- A1S0267 Fangstrom B, Moore S, Nermell B, Kuenstl L, Goessler W, Grander M, et al. Breast-feeding protects against arsenic exposure in Bangladeshi infants. *Environ Health Perspect*. 2008;116(7):963-9.
- A1S0268 Guo HR, Chiang HS, Hu H, Lipsitz SR, Monson RR. Arsenic in drinking water and incidence of urinary cancers. *Epidemiology* 1997;8(5):545-50.
- A1S0269 Guo HR, Yu HS, Hu H, Monson RR. Arsenic in drinking water and skin cancers: cell-type specificity (Taiwan, ROC). *Cancer Causes Control* 2001;12(10):909-16.

<文献 4. 痘学調査及び中毒事例>

- A1S0498 Health and Safety Executive(HSE). Inorganic arsenic compounds. Toxicity Review 16. London: HSE Books; 1986.
- A1S0270 Hopenhayn-Rich C, Ferreccio C, Browning SR, Huang B, Peralta C, Gibb H, et al. Arsenic exposure from drinking water and birth weight. *Epidemiology*. 2003 Sep;14(5):593-602.
- A1S0271 Hopenhayn-Rich C, Browning SR, Hertz-Pannier I, Ferreccio C, Peralta C, Gibb H. Chronic arsenic exposure and risk of infant mortality in two areas of Chile. *Environ Health Perspect*. 2000 Jul;108(7):667-73.
- A1S0272 Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Smith AH. Lung and kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Cordoba, Argentina. *Int J Epidemiol* 1998;27(4):561-9.
- A1S0273 Huang YK, Huang YL, Hsueh YM, Yang MH, Wu MM, Chen SY, et al. Arsenic exposure, urinary arsenic speciation, and the incidence of urothelial carcinoma: a twelve-year follow-up study. *Cancer Causes Control* 2008;19(8):829-39.
- A1S0274 Huyck KL, Kile ML, Mahiuddin G, Quamruzzaman Q, Rahman M, Breton CV, et al. Maternal arsenic exposure associated with low birth weight in Bangladesh. *J Occup Environ Med*. 2007;49(10):1097-1104.
- A1S0458 International Agency for Research on Cancer (IARC) . Some Metals and Metallic Compounds, Summary of Data Reported and Evaluation, Arsenic and arsenic compounds, Lead and lead compounds, IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 23 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1980 [updated 1998 Apr. 7; cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol23/volume23.pdf>.
- A1S0459 International Agency for Research on Cancer (IARC) . Summaries & Evaluations, Arsenic and Arsenic Compounds (Group 1), Arsenic and arsenic compounds, Supplement 7 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1987 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.inchem.org/documents/arc/suppl7/arsenic.html>
- A1S0460 International Agency for Research on Cancer (IARC) . Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Volume 84 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2004 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol84/index.php>.
- A1S0275 Ishii K, Tamaoka A, Otsuka F, Iwasaki N, Shin K, Matsui A, et al. Diphenylarsinic acid poisoning from chemical weapons in Kamisu, Japan. *Ann Neurol* 2004;56(5):741-5.
- A1S0276 Kwok RK, Kaufmann RB, Jakariya M. Arsenic in drinking-water and reproductive health outcomes: a study of participants in the Bangladesh Integrated Nutrition Programme. *J Health Popul Nutr*. 2006;24(2):190-205.
- A1S0277 Lindgren A, Danielsson BR, Dencker L, Vahter M. Embryotoxicity of arsenite and arsenate: distribution in pregnant mice and monkeys and effects on embryonic cells *in vitro*. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1984 Apr;54(4):311-20.
- A1S0278 Marsit CJ, Karagas MR, Danaee H, Liu M, Andrew A, Schned A, et al. Carcinogen exposure and gene promoter hypermethylation in bladder cancer. *Carcinogenesis*. 2006;27(1):112-6.
- A1S0279 Matsui M, Nishigori C, Toyokuni S, Takada J, Akaboshi M, Ishikawa M, et al. The role of oxidative DNA damage in human arsenic carcinogenesis: detection of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in arsenic-related Bowen's disease. *J Invest Dermatol*. 1999 Jul;113(1):26-31.
- A1S0280 Milton AH, Smith W, Rahman B, Hasan Z, Kulsum U, Dear K, et al. Chronic arsenic exposure and adverse pregnancy outcomes in Bangladesh. *Epidemiology*. 2005;16(1):82-6.
- A1S0281 Nakamura Y, Narukawa T, Yoshinaga J. Cancer risk to Japanese population from the consumption of inorganic arsenic in cooked hijiki. *J Agric Food Chem*. 2008 Apr 9;56(7):2536-40.

<文献 4. 痘学調査及び中毒事例>

- A1S0479 National Academy of Science(NAS). Late effect of exposure to arsenic. In: Arsenic. Committee on Medical and Biologic Effects of Environmental Pollutants, editors. Washington, DC: Division of medical sciences assembly of life sciences national research council; 1977:186-7.
- A1S0282 Rahman A, Vahter M, Ekstrom EC, Rahman M, Golam Mustafa AH, Wahed MA, et al. Association of arsenic exposure during pregnancy with fetal loss and infant death: a cohort study in Bangladesh. *Am J Epidemiol.* 2007;165(12):1389-96.
- A1S0283 Rahman A, Vahter M, Smith AH, Nermell B, Yunus M, El Arifeen S, et al. Arsenic exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study in Bangladesh. *Am J Epidemiol.* 2009;169(3):304-312.
- A1S0284 Rahman M, Tondel M, Ahmad SA, Axelson O. Diabetes mellitus associated with arsenic exposure in Bangladesh. *Am J Epidemiol.* 1998 Jul 15;148(2):198-203.
- A1S0285 Rivara MI, Cebrian M, Corey G, Hernandez M, Romieu I. Cancer risk in an arsenic-contaminated area of Chile. *Toxicol Ind Health* 1997;13(2-3):321-38.
- A1S0286 Roth F. [After-effects of chronic arsenism in Moselle wine makers.]. *Dtsch Med Wochenschr* 1957;82(6):211-7.
- A1S0287 Smith AH, Goycolea M, Haque R, Biggs ML. Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 1998;147(7):660-9.
- A1S0288 Smith AH, Marshall G, Yuan Y, Ferreccio C, Liaw J, von Ehrenstein O, et al. Increased mortality from lung cancer and bronchiectasis in young adults after exposure to arsenic *in utero* and in early childhood. *Environ Health Perspect.* 2006;114(8):1293-6.
- A1S0499 The Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and Environment(CSTEE). Opinion on: Position Paper on: Ambient Air Pollution by Arsenic Compounds[Internet]. 2001 [cited 2009 Mar 23]. Available from:
http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sct/docshtml/sct_out106_en.print.htm
- A1S0289 Tsai SM, Wang TN, Ko YC. Mortality for certain diseases in areas with high levels of arsenic in drinking water. *Arch Environ Health.* 1999 May-Jun;54(3):186-93.
- A1S0290 Tseng WP. Effects and dose-response relationships of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ Health Perspect.* 1977 Aug;19:109-19.
- A1S0291 Tseng WP, Chu HM, How SW, Fong JM, Lin CS, Yeh S. Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *J Natl Cancer Inst.* 1968 Mar;40(3):453-63.
- A1S0292 Vahter ME. Health effects of early life exposure to arsenic. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;102(2):204-11.
- A1S0293 von Ehrenstein OS, Guha Mazumder DN, Hira-Smith M, Ghosh N, Yuan Y, Windham G, et al. Pregnancy outcomes, infant mortality, and arsenic in drinking water in West Bengal, India. *Am J Epidemiol.* 2006;163(7):662-9.
- A1S0294 von Ehrenstein OS, Poddar S, Yuan Y, Mazumder DG, Eskenazi B, Basu A, et al. Children's intellectual function in relation to arsenic exposure. *Epidemiology.* 2007;18(1):44-51.
- A1S0295 Vuyyuri SB, Ishaq M, Kuppala D, Grover P, Ahuja YR. Evaluation of micronucleus frequencies and DNA damage in glass workers exposed to arsenic. *Environ Mol Mutagen.* 2006 Aug;47(7):562-70.
- A1S0296 Walkin O, Douglas DE. Letter: Health food supplements prepared from kelp- a source of elevated urinary arsenic. *Can Med Assoc J* 1974;111(12):1301-2.
- A1S0297 Wang SX, Wang ZH, Cheng XT, Li J, Sang ZP, Zhang XD, et al. Arsenic and fluoride exposure in drinking water: children's IQ and growth in Shanyin county, Shanxi province, China. *Environ Health Perspect.* 2007;115(4):643-7.

<文献 4. 痘学調査及び中毒事例>

- A1S0298 Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Factor-Litvak P, Kline J, et al. Water arsenic exposure and intellectual function in 6-year-old children in Araihazar, Bangladesh. Environ Health Perspect. 2007;115(2):285-9.
- A1S0299 Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Factor-Litvak P, van Geen A, et al. Water arsenic exposure and children's intellectual function in Araihazar, Bangladesh. Environ Health Perspect. 2004;112(13):1329-33.
- A1S0300 Wu MM, Kuo TL, Hwang YH, Chen CJ. Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular diseases. Am J Epidemiol. 1989 Dec;130(6):1123-32.
- A1S0301 Yang CY, Chang CC, Tsai SS, Chuang HY, Ho CK, Wu TN. Arsenic in drinking water and adverse pregnancy outcome in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. Environ Res. 2003;91(1):29-34.
- A1S0302 井上尚英, 森 晃爾, 藤代一也. 臨床医からみた産業中毒例(3) 硒素中毒. 産業医学ジャーナル. 1987;10(6):45-49.
- A1S0303 北村直次, 粕山敏明. 森永ドライミルク M.F.による砒素中毒について(1)M.F.印粉乳中の砒素含有量に就いて. 岡山県衛生研究所年報. 1955;6:42-43.
- A1S0453 製品評価技術基盤機構. 化学物質の初期リスク評価書 砒素及びその無機化合物[Internet]. 東京: 独立行政法人 製品評価技術基盤機構. 2008 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.safe.nite.go.jp/risk/riskhykdl01.html>
(http://www.safe.nite.go.jp/risk/files/pdf_hyoukasyo/252riskdoc.pdf)
- A1S0304 田中英夫, 大島 明. 森永ひ素ミルク中毒被害者の青年・中年期(27歳~49歳)における死亡の解析. 日本公衛誌 2007;54(4):236-245.
- A1S0305 常俊義三. 環境汚染による砒素暴露の人体影響. Biomed Res Trace Elements 2000;11:54-63.
- A1S0306 中嶋義明, 圓藤吟史, 井上嘉則, 雪田清廣, 圓藤陽子. 化学兵器処理作業者のバイオロジカルモニタリング. 日本職業・災害医学会会誌. 2006;54(1):29-33.
- A1S0478 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. 発がん物質の過剰発がん生涯リスクレベルに対応する評価暫定値(2000)の提案理由(ヒ素およびヒ素化合物). 産業衛生学雑誌. 2000;42:186-92.
- A1S0307 濱本英次. 粉乳による乳児砒素中毒症. 日医新報. 1955;1649:3-12.
- A1S0308 山内 博, 木下純子, 永井尚子, 島崎久美子, 笠松美恵. 尿中砒素濃度からみた重症度分類および砒素曝露とDNA損傷評価に関する研究. 和歌山における毒物混入事件に関する臨床報告. 2002;32-49.

5. 毒性試験

- A1S0457 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) . Toxicological Profile for Arsenic [Internet]. AT, NE. Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2007 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.atsdr.cdc.gov/substances/toxsubstance.asp?toxicid=3>.
- A1S0335 Ahlbom GJ, Nelson GM, Ward WO, Knapp G, Allen JW, Ouyang M, et al. Dose response evaluation of gene expression profiles in the skin of K6/ODC mice exposed to sodium arsenite. Toxicol Appl Pharmacol. 2008 Mar 15;227(3):400-16.
- A1S0336 Ahmad S, Kitchin KT, Cullen WR. Arsenic species that cause release of iron from ferritin and generation of activated oxygen. Arch Biochem Biophys. 2000 Oct 15;382(2):195-202.
- A1S0337 An Y, Kato K, Nakano M, Otsu H, Okada S, Yamanaka K. Specific induction of oxidative stress in terminal bronchiolar Clara cells during dimethylarsenic-induced lung tumor promoting process in mice. Cancer Lett. 2005 Dec 8;230(1):57-64.
- A1S0084 Andrewes P, Demarini DM, Funasaka K, Wallace K, Lai VW, Sun H, et al. Do arsanosugars pose a risk to human health? The comparative toxicities of a trivalent and pentavalent arsanosugar. Environ Sci Technol. 2004 Aug 1;38(15):4140-8.

<文献 5. 毒性試験>

- A A1S0338 Andrewes P, Kitchin KT, Wallace K. Dimethylarsine and trimethylarsine are potent genotoxins *in vitro*. *Chem Res Toxicol.* 2003 Aug;16(8):994-1003.
- A1S0339 Arnold LL, Eldan M, Nyska A, van Gemert M, Cohen SM. Dimethylarsinic acid: results of chronic toxicity/oncogenicity studies in F344 rats and in B6C3F1 mice. *Toxicology.* 2006 Jun 1;223(1-2):82-100.
- A1S0340 Arnold LL, Eldan M, van Gemert M, Capen CC, Cohen SM. Chronic studies evaluating the carcinogenicity of monomethylarsonic acid in rats and mice. *Toxicology.* 2003 Aug 28;190(3):197-219.
- A1S0341 Barrett JC, Lamb PW, Wang TC, Lee TC. Mechanisms of arsenic-induced cell transformation. *Biol Trace Elem Res.* 1989 Jul-Sep;21:421-9.
- A1S0342 Basu A, Mahata J, Gupta S, Giri AK. Genetic toxicology of a paradoxical human carcinogen, arsenic: a review. *Mutat Res.* 2001 May;488(2):171-94.
- 1S0343 Brown JL, Kitchin KT, George M. Dimethylarsinic acid treatment alters six different rat biochemical parameters: relevance to arsenic carcinogenesis. *Teratog Carcinog Mutagen.* 1997;17(2):71-84.
- A1S0344 Carmignani M, Boscolo P, Castellino N. Metabolic fate and cardiovascular effects of arsenic in rats and rabbits chronically exposed to trivalent and pentavalent arsenic. *Arch Toxicol Suppl.* 1985;8:452-5.
- A1S0345 Chattopadhyay S, Bhaumik S, Nag Chaudhury A, Das Gupta S. Arsenic induced changes in growth development and apoptosis in neonatal and adult brain cells *in vivo* and in tissue culture. *Toxicol Lett* 2002;128(1-3):73-84.
- A1S0346 Chen H, Liu J, Zhao CQ, Diwan BA, Merrick BA, Waalkes MP. Association of *c-myc* overexpression and hyperproliferation with arsenite-induced malignant transformation. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2001 Sep 15;175(3):260-8.
- A1S0347 Chen H, Li S, Liu J, Diwan BA, Barrett JC, Waalkes MP. Chronic inorganic arsenic exposure induces hepatic global and individual gene hypomethylation: implications for arsenic hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis.* 2004;25(9):1779-86.
- A1S0348 Chen Y, Megosh LC, Gilmour SK, Sawicki JA, O'Brien TG. K6/ODC transgenic mice as a sensitive model for carcinogen identification. *Toxicol Lett.* 2000 Jul 27;116(1-2):27-35.
- A1S0349 Chouchane S, Snow ET. *In vitro* effect of arsenical compounds on glutathione-related enzymes. *Chem Res Toxicol.* 2001 May;14(5):517-22.
- A1S0350 Cullen WR, McBride BC, Reglinski J. The reaction of methylarsenicals with thiols: Some biological implications. *J Inorg Biochem* 1984;21:179-194.
- A1S0351 Das T, Roychoudhury A, Sharma A, Talukder G. Modification of clastogenicity of three known clastogens by garlic extract in mice *in vivo*. *Environ Mol Mutagen.* 1993;21(4):383-8.
- A1S0352 Eguchi N, Kuroda K, Endo G. Metabolites of arsenic induced tetraploids and mitotic arrest in cultured cells. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1997 Feb;32(2):141-5.
- A1S0353 Golub MS, Macintosh MS, Baumrind N. Developmental and reproductive toxicity of inorganic arsenic: animal studies and human concerns. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 1998 Jul-Sep;1(3):199-241.
- A1S0480 Gur E, Nyska A . Acute oral toxicity in rat with Target MSMA. 6.6. LSRI Project No. PAL/024/MSMA. Unpublished. 1990:55.
- A1S0354 Hayashi H, Kanisawa M, Yamanaka K, Ito T, Udaka N, Ohji H, et al. Dimethylarsinic acid, a main metabolite of inorganic arsenics, has tumorigenicity and progression effects in the pulmonary tumors of A/J mice. *Cancer Lett.* 1998 Mar 13;125(1-2):83-8.
- A1S0179 Hu Y, Jin X, Snow ET. Effect of arsenic on transcription factor AP-1 and NF-kappaB DNA binding activity and related gene expression. *Toxicol Lett.* 2002 Jul 7;133(1):33-45.

<文献 5. 毒性試験>

- A1S0355 Hu Y, Su L, Snow ET. Arsenic toxicity is enzyme specific and its affects on ligation are not caused by the direct inhibition of DNA repair enzymes. *Mutat Res.* 1998 Sep 11;408(3):203-18.
- A1S0356 Huang C, Ke Q, Costa M, Shi X. Molecular mechanisms of arsenic carcinogenesis. *Mol Cell Biochem.* 2004 Jan;255(1-2):57-66.
- A1S0357 Hughes MF. Arsenic toxicity and potential mechanisms of action. *Toxicol Lett.* 2002 Jul 7;133(1):1-16.
- A1S0358 Hughes MF, Kitchin KT. Arsenic, Oxidative Stress, and Carcinogenesis. In: Singh KK, editors. *Oxidative stress, disease and cancer.* New York: Imperial Press; 2006. 825-850.
- A1S0460 International Agency for Research on Cancer (IARC) . Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Volume 84 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2004 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol84/index.php>.
- A1S0359 Irvine L, Boyer IJ, DeSesso JM. Monomethylarsonic acid and dimethylarsinic acid: developmental toxicity studies with risk assessment. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2006 Feb;77(1):53-68.
- A1S0360 Johnstone MR. Sulphydryl agents; Arsenicals. In: Hochster RM, Quastel JH, editors. *Metabolic inhibitors : a comprehensive treatise.* New York: Academic Press. 1963;2:99-118.
- A1S0361 Kaise T, Watanabe S, Itoh K. The acute toxicity of arsenobetaine. *Chemosphere* 1985;14(9):1327-1332.
- A1S0362 Kaise T, Yamauchi H, Horiguchi Y, Tani T, Watanabe S, Hirayama T, et al. A comparative study on acute toxicity of methylarsonic acid, dimethylarsinic acid and trimethylarsine oxide in mice. *Appl Organomet Chem* 1989;3(3):273-277.
- A1S0363 Kato K, Yamanaka K, Hasegawa A, Okada S. Active arsenic species produced by GSH-dependent reduction of dimethylarsinic acid cause micronuclei formation in peripheral reticulocytes of mice. *Mutat Res.* 2003 Aug 5;539(1-2):55-63.
- A1S0364 Kinoshita A, Wanibuchi H, Morimura K, Wei M, Nakae D, Arai T, et al. Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in *Ogg1*-deficient mice. *Cancer Sci.* 2007 Jun;98(6):803-14.
- A1S0181 Kitchin KT. Recent advances in arsenic carcinogenesis: modes of action, animal model systems, and methylated arsenic metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2001 May 1;172(3):249-61.
- A1S0365 Kitchin KT, Wallace K. The role of protein binding of trivalent arsenicals in arsenic carcinogenesis and toxicity. *J Inorg Biochem.* 2008 Mar;102(3):532-9.
- A1S0366 Kligerman AD, Doerr CL, Tennant AH, Harrington-Brock K, Allen JW, Winkfield E, et al. Methylated trivalent arsenicals as candidate ultimate genotoxic forms of arsenic: induction of chromosomal mutations but not gene mutations. *Environ Mol Mutagen.* 2003;42(3):192-205.
- A1S0367 Li JH, Rossman TG. Inhibition of DNA ligase activity by arsenite: a possible mechanism of its comutagenesis. *Mol Toxicol.* 1989;2(1):1-9.
- A1S0368 Lin S, Cullen WR, Thomas DJ. Methylarsenicals and arsinothiols are potent inhibitors of mouse liver thioredoxin reductase. *Chem Res Toxicol.* 1999 Oct;12(10):924-30.
- A1S0369 Liu SX, Athar M, Lippai I, Waldren C, Hei TK. Induction of oxyradicals by arsenic: implication for mechanism of genotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Feb 13;98(4):1643-8.
- A1S0370 Maier A, Schumann BL, Chang X, Talaska G, Puga A. Arsenic co-exposure potentiates benzo[a]pyrene genotoxicity. *Mutat Res.* 2002 May 27;517(1-2):101-11.
- A1S0371 Mass MJ, Tennant A, Roop BC, Cullen WR, Styblo M, Thomas DJ, et al. Methylated trivalent arsenic species are genotoxic. *Chem Res Toxicol.* 2001 Apr;14(4):355-61.

<文献 5. 毒性試験>

- A1S0372 Mizoi M, Takabayashi F, Nakano M, An Y, Sagesaka Y, Kato K, et al. The role of trivalent dimethylated arsenic in dimethylarsinic acid-promoted skin and lung tumorigenesis in mice: tumor-promoting action through the induction of oxidative stress. *Toxicol Lett.* 2005 Aug 14;158(2):87-94.
- A1S0373 Morikawa T, Wanibuchi H, Morimura K, Ogawa M, Fukushima S. Promotion of skin carcinogenesis by dimethylarsinic acid in *keratin (K6)/ODC* transgenic mice. *Jpn J Cancer Res.* 2000 Jun;91(6):579-81.
- A1S0374 Nagymajtenyi L, Selypes A, Berencsi G. Chromosomal aberrations and fetotoxic effects of atmospheric arsenic exposure in mice. *J Appl Toxicol.* 1985 Apr;5(2):61-3.
- A1S0375 Nakamura K, Hisaeda Y, Pan L, Yamauchi H.. Detoxification system for inorganic arsenic: transformation of As₂O₃ into TMAO by vitamin B₁₂ derivatives and conversion of TMAO into arsenobetaine. *Chem Commun (Camb).* 2008;41:5122-5124.
- A1S0376 Nesnow S, Roop BC, Lambert G, Kadiiska M, Mason RP, Cullen WR, et al. DNA damage induced by methylated trivalent arsenicals is mediated by reactive oxygen species. *Chem Res Toxicol.* 2002 Dec;15(12):1627-34.
- A1S0377 Nishikawa T, Wanibuchi H, Ogawa M, Kinoshita A, Morimura K, Hiroi T, et al. Promoting effects of monomethylarsonic acid, dimethylarsinic acid and trimethylarsine oxide on induction of rat liver preneoplastic glutathione S-transferase placental form positive foci: a possible reactive oxygen species mechanism. *Int J Cancer.* 2002 Jul 10;100(2):136-9.
- A1S0378 Okui T, Fujiwara Y. Inhibition of human excision DNA repair by inorganic arsenic and the co-mutagenic effect in V79 Chinese hamster cells. *Mutat Res.* 1986 Oct;172(1):69-76.
- A1S0379 Oya-Ohta Y, Kaise T, Ochi T. Induction of chromosomal aberrations in cultured human fibroblasts by inorganic and organic arsenic compounds and the different roles of glutathione in such induction. *Mutat Res.* 1996 Oct 25;357(1-2):123-9.
- A1S0380 Pershagen G, Bjorklund NE. On the pulmonary tumorigenicity of arsenic trisulfide and calcium arsenate in hamsters. *Cancer Lett.* 1985 May;27(1):99-104.
- A1S0381 Pershagen G, Nordberg G, Bjorklund NE. Carcinomas of the respiratory tract in hamsters given arsenic trioxide and/or benzo[a]pyrene by the pulmonary route. *Environ Res.* 1984 Aug;34(2):227-41.
- A1S0382 Piatek K, Schwerdtle T, Hartwig A, Bal W. Monomethylarsonous acid destroys a tetrathiolate zinc finger much more efficiently than inorganic arsenite: mechanistic considerations and consequences for DNA repair inhibition. *Chem Res Toxicol.* 2008 Mar;21(3):600-6.
- A1S0383 Reddy BS, Numoto S, Choi CI. Effect of dietary *Laminaria angustata* (brown seaweed) on azoxymethane-induced intestinal carcinogenesis in male F344 rats. *Nutr Cancer.* 1985;7(1-2):59-64.
- A1S0384 Rodriguez VM, Carrizales L, Mendoza MS, Fajardo OR, Giordano M. Effects of sodium arsenite exposure on development and behavior in the rat. *Neurotoxicol Teratol.* 2002;24(6):743-50.
- A1S0385 Rossman TG. Enhancement of UV-mutagenesis by low concentrations of arsenite in *E. coli*. *Mutat Res.* 1981 May;91(3):207-11.
- A1S0111 Sakurai T, Kaise T, Ochi T, Saitoh T, Matsubara C. Study of *in vitro* cytotoxicity of a water soluble organic arsenic compound, arseenosugar, in seaweed. *Toxicology.* 1997 Oct 19;122(3):205-12.
- A1S0386 Salim EI, Wanibuchi H, Morimura K, Wei M, Mitsuhashi M, Yoshida K, et al. Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in p53 heterozygous knockout and wild-type C57BL/6J mice. *Carcinogenesis.* 2003 Feb;24(2):335-42.
- A1S0387 Salnikow K, Zhitkovich A. Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: nickel, arsenic, and chromium. *Chem Res Toxicol.* 2008 Jan;21(1):28-44.

<文献 5. 毒性試験>

- A1S0388 Seike N, Wanibuchi H, Morimura K, Nishikawa T, Kishida H, Nakae D, et al. Lack of promoting effect due to oral administration of dimethylarsinic acid on rat lung carcinogenesis initiated with *N*-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine. *Cancer Lett.* 2002 Jan 25;175(2):113-9.
- A1S0389 Shen J, Liu J, Xie Y, Diwan BA, Waalkes MP. Fetal onset of aberrant gene expression relevant to pulmonary carcinogenesis in lung adenocarcinoma development induced by *in utero* arsenic exposure. *Toxicol Sci.* 2007 Feb;95(2):313-20.
- A1S0390 Shen J, Wanibuchi H, Salim EI, Wei M, Doi K, Yoshida K, et al. Induction of glutathione *S*-transferase placental form positive foci in liver and epithelial hyperplasia in urinary bladder, but no tumor development in male Fischer 344 rats treated with monomethylarsonic acid for 104 weeks. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2003 Dec 15;193(3):335-45.
- A1S0391 Shiomi K, Horiguchi Y, Kaise T. Acute toxicity and rapid excretion in urine of tetramethylarsonium salts found in some marine animals. *Appl Organomet Chem.* 1988;2(4):385-389.
- A1S0392 Su PF, Hu YJ, Ho IC, Cheng YM, Lee TC. Distinct gene expression profiles in immortalized human urothelial cells exposed to inorganic arsenite and its methylated trivalent metabolites. *Environ Health Perspect.* 2006 Mar;114(3):394-403.
- A1S0393 Tezuka M, Hanioka K, Yamanaka K, Okada S. Gene damage induced in human alveolar type II (L-132) cells by exposure to dimethylarsinic acid. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993 Mar 31;191(3):1178-83.
- A1S0497 The National Toxicology Program(NTP). Toxicology and carcinogenesis studies of roxarsone (CAS NO. 121-19-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice[Internet]. 1989 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr345.pdf.
- A1S0394 Tinwell H, Stephens SC, Ashby J. Arsenite as the probable active species in the human carcinogenicity of arsenic: mouse micronucleus assays on Na and K arsenite, orpiment, and Fowler's solution. *Environ Health Perspect.* 1991 Nov;95:205-10.
- A1S0452 United States Environmental Protection Agency (U.S.EPA) . Revised Reregistration Eligibility Decision for MSMA, DSMA, CAMA, and Cacodylic Acid [Internet]. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 2006 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/organic_arsenicals_red.pdf.
- A1S0395 Waalkes MP, Liu J, Ward JM, Powell DA, Diwan BA. Urogenital carcinogenesis in female CD1 mice induced by *in utero* arsenic exposure is exacerbated by postnatal diethylstilbestrol treatment. *Cancer Res.* 2006 Feb 1;66(3):1337-45.
- A1S0396 Waalkes MP, Ward JM, Diwan BA. Induction of tumors of the liver, lung, ovary and adrenal in adult mice after brief maternal gestational exposure to inorganic arsenic: promotional effects of postnatal phorbol ester exposure on hepatic and pulmonary, but not dermal cancers. *Carcinogenesis.* 2004 Jan;25(1):133-41.
- A1S0397 Waalkes MP, Ward JM, Liu J, Diwan BA. Transplacental carcinogenicity of inorganic arsenic in the drinking water: induction of hepatic, ovarian, pulmonary, and adrenal tumors in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2003 Jan 1;186(1):7-17.
- A1S0398 Walter I, Schwerdtle T, Thuy C, Parsons JL, Dianov GL, Hartwig A. Impact of arsenite and its methylated metabolites on PARP-1 activity, PARP-1 gene expression and poly(ADP-ribosylation) in cultured human cells. *DNA Repair (Amst).* 2007 Jan 4;6(1):61-70.
- A1S0399 Wang A, Holladay SD. Reproductive and developmental toxicity of arsenic in rodents: a review. *Int J Toxicol.* 2006;25(5):319-331.
- A1S0400 Wanibuchi H, Hori T, Meenakshi V, Ichihara T, Yamamoto S, Yano Y, et al. Promotion of rat hepatocarcinogenesis by dimethylarsinic acid: association with elevated ornithine decarboxylase activity and formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in the liver. *Jpn J Cancer Res.* 1997 Dec;88(12):1149-54.

<文献 5. 毒性試験>

- A1S0401 Wanibuchi H, Yamamoto S, Chen H, Yoshida K, Endo G, Hori T, et al. Promoting effects of dimethylarsinic acid on *N*-butyl-*N*(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced urinary bladder carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis*. 1996 Nov;17(11):2435-9.
- A1S0402 Wei M, Wanibuchi H, Morimura K, Iwai S, Yoshida K, Endo G, et al. Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in male F344 rats and genetic alterations in induced urinary bladder tumors. *Carcinogenesis*. 2002 Aug;23(8):1387-97.
- A1S0403 Wei M, Wanibuchi H, Yamamoto S, Li W, Fukushima S. Urinary bladder carcinogenicity of dimethylarsinic acid in male F344 rats. *Carcinogenesis*. 1999 Sep;20(9):1873-6.
- A1S0404 Yager JW, Wiencke JK. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase by arsenite. *Mutat Res.* 1997 Jun;386(3):345-51.
- A1S0405 Yamamoto A, Hisanaga A, Ishinishi N. Tumorigenicity of inorganic arsenic compounds following intratracheal instillations to the lungs of hamsters. *Int J Cancer*. 1987 Aug 15;40(2):220-3.
- A1S0406 Yamamoto S, Konishi Y, Matsuda T, Murai T, Shibata MA, Matsui-Yuasa I, et al. Cancer induction by an organic arsenic compound, dimethylarsinic acid (cacodylic acid), in F344/DuCrj rats after pretreatment with five carcinogens. *Cancer Res.* 1995 Mar 15;55(6):1271-6.
- A1S0407 Yamanaka K, Hasegawa A, Sawamura R, Okada S. Dimethylated arsenics induce DNA strand breaks in lung via the production of active oxygen in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989b Nov 30;165(1):43-50.
- A1S0196 Yamanaka K, Hoshino M, Okamoto M, Sawamura R, Hasegawa A, Okada S. Induction of DNA damage by dimethylarsine, a metabolite of inorganic arsenics, is for the major part likely due to its peroxy radical. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990 Apr 16;168(1):58-64.
- A1S0408 Yamanaka K, Mizoi M, Tachikawa M, Hasegawa A, Hoshino M, Okada S. Oxidative DNA damage following exposure to dimethylarsinous iodide: the formation of *cis*-thymine glycol. *Toxicol Lett.* 2003 Jul 20;143(2):145-53.
- A1S0409 Yamanaka K, Ohba H, Hasegawa A, Sawamura R, Okada S. Mutagenicity of dimethylated metabolites of inorganic arsenics. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1989a Oct;37(10):2753-6.
- A1S0410 Yamanaka K, Ohtsubo K, Hasegawa A, Hayashi H, Ohji H, Kanisawa M, et al. Exposure to dimethylarsinic acid, a main metabolite of inorganic arsenics, strongly promotes tumorigenesis initiated by 4-nitroquinoline 1-oxide in the lungs of mice. *Carcinogenesis*. 1996 Apr;17(4):767-70.
- A1S0411 Yamanaka K, Takabayashi F, Mizoi M, An Y, Hasegawa A, Okada S. Oral exposure of dimethylarsinic acid, a main metabolite of inorganic arsenics, in mice leads to an increase in 8-Oxo-2'-deoxyguanosine level, specifically in the target organs for arsenic carcinogenesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 Sep 14;287(1):66-70.
- A1S0412 Zhao CQ, Young MR, Diwan BA, Coogan TP, Waalkes MP. Association of arsenic-induced malignant transformation with DNA hypomethylation and aberrant gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Sep 30;94(20):10907-12.
- A1S0481 環境省. ジフェニルアルシン酸等のリスク評価中間報告書[Internet]. 2008a [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.env.go.jp/press/press.php?serial=9545> より http://www.env.go.jp/press/file_view.php?serial=11141&hou_id=9545.
- A1S0453 製品評価技術基盤機構. 化学物質の初期リスク評価書 硒素及びその無機化合物[Internet]. 東京: 独立行政法人製品評価技術基盤機構. 2008 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.safe.nite.go.jp/risk/riskhykdl01.html>. (http://www.safe.nite.go.jp/risk/files/pdf_hyoukasyo/252riskdoc.pdf)

6. 国際機関等の評価とその根拠

- A1S0457 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) . Toxicological Profile for Arsenic [Internet]. AT, NE. Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2007 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.atsdr.cdc.gov/substances/toxsubstance.asp?toxicid=3>.
- A1S0493 American Conferences of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). TLVs and BEIs. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists; 2005
- A1S0433 Blair PC, Thompson MB, Bechtold M, Wilson RE, Moorman MP, Fowler BA. Evidence for oxidative damage to red blood cells in mice induced by arsine gas. *Toxicology*. 1990a Jul;63(1):25-34.
- A1S0434 Blair PC, Thompson MB, Morrissey RE, Moorman MP, Sloane RA, Fowler BA. Comparative toxicity of arsine gas in B6C3F₁ mice, Fischer 344 rats, and Syrian golden hamsters: system organ studies and comparison of clinical indices of exposure. *Fundam Appl Toxicol*. 1990b May;14(4):776-87.
- A1S0435 Blom S, Lagerkvist B, Linderholm H. Arsenic exposure to smelter workers. Clinical and neurophysiological studies. *Scand J Work Environ Health*. 1985;11(4):265-269.
- A1S0487 Brown CC, Chu KC. Approaches to epidemiologic analysis of prospective and retrospective studies: Example of lung cancer and exposure to arsenic. In: Risk Assessment Proc. SIMS Conf. on Environ. Epidemiol. June 28-July 2, 1982, Alta, VT. SIAM Publications. 1983a. (U.S.EPA 1998 より引用)
- A1S0436 Brown CC, Chu KC. Implications of the multistage theory of carcinogenesis applied to occupational arsenic exposure. *J Natl Cancer Inst* 1983b;70(3):455-63.
- A1S0437 Brown CC, Chu KC. A new method for the analysis of cohort studies: implications of the multistage theory of carcinogenesis applied to occupational arsenic exposure. *Environ Health Perspect* 1983c;50:293-308.
- A1S0488 California Environmental Protection Agency (Cal/EPA). Chronic Toxicity summary, Arsenic and Arsenic Compounds [Internet]. Sacramento, CA: California Environmental Protection Agency; 2000 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://oehha.ca.gov/air/chronic_rels/pdf/arsenics.pdf.
- A1S0258 Cebrian ME, Albores A, Aguilar M, Blakely E. Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico. *Hum Toxicol*. 1983 Jan;2(1):121-33.
- A1S0260 Chen CJ, Chuang YC, Lin TM, Wu HY. Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease-endemic area in Taiwan: high-arsenic artesian well water and cancers. *Cancer Res*. 1985 Nov;45(11 Pt 2):5895-9.
- A1S0169 Chen CJ, Wang CJ. Ecological correlation between arsenic level in well water and age-adjusted mortality from malignant neoplasms. *Cancer Res*. 1990 Sep 1;50(17):5470-4.
- A1S0261 Chen CJ, Wu MM, Lee SS, Wang JD, Cheng SH, Wu HY. Atherogenicity and carcinogenicity of high-arsenic artesian well water. Multiple risk factors and related malignant neoplasms of blackfoot disease. *Arteriosclerosis*. 1988 Sep-Oct;8(5):452-60.
- A1S0263 Chiang HS, Guo HR, Hong CL, Lin SM, Lee EF. The incidence of bladder cancer in the black foot disease endemic area in Taiwan. *Br J Urol* 1993;71(3):274-8.
- A1S0438 Enterline PE, Marsh GM. Cancer among workers exposed to arsenic and other substances in a copper smelter. *Am J Epidemiol* 1982;116(6):895-911.
- A1S0485 Food Standards Australia New Zealand (FSANZ). Standard1.4.1 contaminants and natural toxicants[Internet]. 2006 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.foodstandards.gov.au/_srcfiles/Standard_1_4_1_Contaminants_v109.pdf.
- A1S0016 Grantham DA, Jones JF. Arsenic contamination of water wells in Nova Scotia. *Journal of American Water Works Association* 1977;69:653-657.
- A1S0268 Guo HR, Chiang HS, Hu H, Lipsitz SR, Monson RR. Arsenic in drinking water and incidence of urinary cancers. *Epidemiology* 1997;8(5):545-50.

<文献 6. 国際機関等の評価とその根拠>

- A1S0269 Guo HR, Yu HS, Hu H, Monson RR. Arsenic in drinking water and skin cancers: cell-type specificity (Taiwan, ROC). *Cancer Causes Control* 2001;12(10):909-16.
- A1S0489 Higgins I, Welch K, Burchfield C. Mortality of Anaconda smelter workers in relation to arsenic and other exposures. University of Michigan, Dept. Epidemiology, Ann Arbor, MI. 1982. (U.S.EPA 1998 より引用)
- A1S0439 Hong HL, Fowler BA, Boorman GA. Hematopoietic effects in mice exposed to arsine gas. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1989 Jan;97(1):173-82.
- A1S0272 Hoppenhayn-Rich C, Biggs ML, Smith AH. Lung and kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Cordoba, Argentina. *Int J Epidemiol* 1998;27(4):561-9.
- A1S0459 International Agency for Research on Cancer (IARC) . Summaries & Evaluations, Arsenic and Arsenic Compounds (Group 1), Arsenic and arsenic compounds, Supplement 7 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1987 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.inchem.org/documents/irc/suppl7/arsenic.html>
- A1S0460 International Agency for Research on Cancer (IARC) . Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Volume 84 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2004 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol84/index.php>.
- A1S0440 Lagerkvist BJ, Zetterlund B. Assessment of exposure to arsenic among smelter workers: a five-year follow-up. *Am J Ind Med*. 1994;25(4):477-488.
- A1S0441 Lee-Feldstein A. Arsenic and respiratory cancer in humans: follow-up of copper smelter employees in Montana. *J Natl Cancer Inst* 1983;70(4):601-10.
- A1S0374 Nagymajtenyi L, Selypes A, Berencsi G. Chromosomal aberrations and fetotoxic effects of atmospheric arsenic exposure in mice. *J Appl Toxicol*. 1985 Apr;5(2):61-3.
- A1S0281 Nakamura Y, Narukawa T, Yoshinaga J. Cancer risk to Japanese population from the consumption of inorganic arsenic in cooked hijiki. *J Agric Food Chem*. 2008 Apr 9;56(7):2536-40.
- A1S0442 Pinto SS, Enterline PE, Henderson V, Varner MO. Mortality experience in relation to a measured arsenic trioxide exposure. *Environ Health Perspect* 1977;19:127-30.
- A1S0285 Rivara MI, Cebrian M, Corey G, Hernandez M, Romieu I. Cancer risk in an arsenic-contaminated area of Chile. *Toxicol Ind Health* 1997;13(2-3):321-38.
- A1S0287 Smith AH, Goycolea M, Haque R, Biggs ML. Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 1998;147(7):660-9.
- A1S0289 Tsai SM, Wang TN, Ko YC. Mortality for certain diseases in areas with high levels of arsenic in drinking water. *Arch Environ Health*. 1999 May-Jun;54(3):186-93.
- A1S0290 Tseng WP. Effects and dose-response relationships of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ Health Perspect*. 1977 Aug;19:109-19.
- A1S0291 Tseng WP, Chu HM, How SW, Fong JM, Lin CS, Yeh S. Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *J Natl Cancer Inst*. 1968 Mar;40(3):453-63.
- A1S0494 United States Environmental Protection Agency (U.S.EPA) . Integrated Risk Information System (IRIS). Arsine (CASRN 7784-42-1) [Internet]. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 1994 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0672.htm>.
- A1S0486 United States Environmental Protection Agency (U.S.EPA) . Integrated Risk Information System (IRIS). Cacodylic acid (CASRN 75-60-5) [Internet]. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 1996 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0587.htm>.

<文献 6. 国際機関等の評価とその根拠>

- A1S0470 United States Environmental Protection Agency (U.S.EPA) . Integrated Risk Information System (IRIS). Arsenic, inorganic (CASRN 7440-38-2) [Internet]. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 1998 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.epa.gov/iris/subst/0278.htm>.
- A1S0452 United States Environmental Protection Agency (U.S.EPA) . Revised Reregistration Eligibility Decision for MSMA, DSMA, CAMA, and Cacodylic Acid [Internet]. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 2006 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/organic_arsenicals_red.pdf.
- A1S0443 Viren JR, Silvers A. Unit risk estimates for airborne arsenic exposure: an updated view based on recent data from two copper smelter cohorts. *Regul Toxicol Pharmacol* 1994;20(2):125-38.
- A1S0490 World Health Organization (WHO). Air quality guidelines for Europe. Copenhagen, Denmark: World Health Organization Regional Office for Europe; 1987. WHO Regional Publication, Europeans Series, No. 23
- A1S0482 World Health Organization (WHO). Guidelines for drinking-water quality, 2nd Edition [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1996. Volume 2 - Health criteria and other supporting information, Inorganic constituents and physical parameters, 13.4 Arsenic [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq2v1/en/index1.html.
- A1S0491 World Health Organization (WHO). Air quality guidelines for Europe. 2nd Edition [Internet]. Copenhagen, Denmark: World Health Organization Regional Office for Europe; 2000. WHO Regional Publication, Europeans Series, No. 91, 6. Inorganic pollutants, 6.1 Arsenic [updated 2005 Feb. 15; cited 2009 Mar 23]. Available from: [http://www.euro.who.int/air/Activities/20050104_1_\(http://www.euro.who.int/document/aiq/6_1_arsenic.pdf\)](http://www.euro.who.int/air/Activities/20050104_1_(http://www.euro.who.int/document/aiq/6_1_arsenic.pdf))
- A1S0483 World Health Organization (WHO). Guidelines for drinking-water quality. 3rd Edition [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004. Chapter 12, Chemical fact sheets, 12.8 Arsenic; p.306 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq3rev/en/index.html. (http://www.who.int/entity/water_sanitation_health/dwq/GDW12rev1and2.pdf)
- A1S0300 Wu MM, Kuo TL, Hwang YH, Chen CJ. Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular diseases. *Am J Epidemiol*. 1989 Dec;130(6):1123-32.
- A1S0492 環境省. 平成 19 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果について－表 8 繼続測定地点における年平均値の推移[Internet]. 2008b [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.env.go.jp/air/osen-monitoring/mon_h19/index.html より
http://www.env.go.jp/air/osen-monitoring/mon_h19/tab7_8.html#tab8.
- A1S0448 製品評価技術基盤機構. 化学物質総合検索システム[Internet]. 東京: 独立行政法人製品評価技術基盤機構. 2005 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.safe.nite.go.jp/japan/sougou/Top.do>.
- A1S0453 製品評価技術基盤機構. 化学物質の初期リスク評価書 硒素及びその無機化合物[Internet]. 東京: 独立行政法人 製品評価技術基盤機構. 2008 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.safe.nite.go.jp/risk/riskhykdl01.html>. (http://www.safe.nite.go.jp/risk/files/pdf_hyoukasyo/252riskdoc.pdf)
- A1S0495 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. 許容濃度等の勧告. 産業衛生学雑誌. 1997;39(4):129-149.
- A1S0478 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. 発がん物質の過剰発がん生涯リスクレベルに対応する評価暫定値 (2000) の提案理由 (ヒ素およびヒ素化合物). 産業衛生学雑誌. 2000;42:186-92.
- A1S0484 農林水産省. 食品安全に関するリスクプロファイルシート. 作成日 (更新日) : 平成 21 年 3 月 6 日 [Internet]. 2009 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/pdf/chem_as.pdf.

7.まとめ

- A1S0252 Ahmad SA, Sayed MH, Barua S, Khan MH, Faruquee MH, Jalil A, et al. Arsenic in drinking water and pregnancy outcomes. *Environ Health Perspect.* 2001 Jun;109(6):629-31.
- A1S0254 An Y, Gao Z, Wang Z, Yang S, Liang J, Feng Y, et al. Immunohistochemical analysis of oxidative DNA damage in arsenic-related human skin samples from arsenic-contaminated area of China. *Cancer Lett.* 2004 Oct 8;214(1):11-8.
- A1S0085 Basu P, Ghosh RN, Grove LE, Klei L, Barchowsky A. Angiogenic Potential of 3-Nitro-4-Hydroxy Benzene Arsonic Acid (Roxarsone). *Environ Health Perspect* 2008;116(4):520-3.
- A1S0255 Bastrup R, Sorensen M, Balstrom T, Frederiksen K, Larsen CL, Tjonneland A, et al. Arsenic in drinking-water and risk for cancer in Denmark. *Environ Health Perspect* 2008;116(2):231-7.
- A1S0007 Byrne AR, Slejkovec Z, Stijve T, Fay L, Gossler W, Gailer J, et al. Arsenobetaine and other arsenic species in mushrooms. *Appl Organomet Chem.* 1995;9(4):305-313.
- A1S0259 Chanda S, Dasgupta UB, Guhamazumder D, Gupta M, Chaudhuri U, Lahiri S, et al. DNA hypermethylation of promoter of gene p53 and p16 in arsenic-exposed people with and without malignancy. *Toxicol Sci.* 2006 Feb;89(2):431-7.
- A1S0262 Cherry N, Shaikh K, McDonald C, Chowdhury Z. Stillbirth in rural Bangladesh: arsenic exposure and other etiological factors: a report from Gonoshasthaya Kendra. *Bull World Health Organ.* 2008;86(3):172-177.
- A1S0265 Concha G, Vogler G, Lezcano D, Nermell B, Vahter M. Exposure to inorganic arsenic metabolites during early human development. *Toxicol Sci.* 1998 Aug;44(2):185-90.
- A1S0086 Edmonds JS, Francesconi KA, Cannon JR, Raston CL, Skelton BW, White AH. Isolation, crystal structure and synthesis of arsenobetaine, the arsenical constituent of the western rock lobster *Panulirus longipes cygnus* George. *Tetrahedron Lett.* 1977;18(18):1543-1546.
- A1S0089 Edmonds JS, Shibata Y, Francesconi KA, Rippingale RJ, Morita M. Arsenic Transformations in Short Marine Food Chains studied by HPLC-ICP MS. *Appl Organometal Chem.* 1997;11(6):281-287.
- A1S0352 Eguchi N, Kuroda K, Endo G. Metabolites of arsenic induced tetraploids and mitotic arrest in cultured cells. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1997 Feb;32(2):141-5.
- A1S0172 Francesconi KA, Tanggaard R, McKenzie CJ, Goessler W. Arsenic metabolites in human urine after ingestion of an arsenosugar. *Clin Chem.* 2002 Jan;48(1):92-101.
- A1S0015 Francesconi KA, Edmonds JS. Biotransformation of arsenic in the marine environment. In: Nriagu JO, editors. *Arsenic in the Environment Part I: Cycling and Characterization.* New York: John Wiley & Sons; 1994:221-261.
- A1S0090 Francesconi KA, Edmonds JS. Arsenic and Marine Organisms. *Adv Inorg Chem.* 1997;44:147-189.
- A1S0092 Hanaoka K, Yamamoto H, Kawashima K, Tagawa S, Kaise T. Ubiquity of arsenobetaine in marine animals and degradation of arsenobetaine by sedimentary microorganisms. *Appl Organometal Chem.* 1988;2(4):371-376.
- A1S0093 Hanaoka K, Yosida K, Tamano M, Kuroiwa T, Kaise T, Maeda S. Arsenic in the prepared edible brown alga hijiki, *Hizikia fusiforme*. *Appl Organomet Chem* 2001;15:561-5.
- A1S0174 Hata A, Endo Y, Nakajima Y, Ikebe M, Ogawa M, Fujitani N, et al. HPLC-ICP-MS speciation analysis of arsenic in urine of Japanese subjects without occupational exposure. *J Occup Health.* 2007 May;49(3):217-23.
- A1S0176 Heinrich-Ramm R, Mindt-Prufert S, Szadkowski D. Arsenic species excretion after controlled seafood consumption. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2002 Oct 5;778(1-2):263-73.
- A1S0178 Hernandez A, Xamena N, Surralles J, Sekaran C, Tokunaga H, Quinteros D, et al. Role of the *Met₂₈₇Thr* polymorphism in the *AS3MT* gene on the metabolic arsenic profile. *Mutat Res.* 2008;637(1-2):80-92.

<文献 7.まとめ>

- A1S0270 Hopenhayn-Rich C, Ferreccio C, Browning SR, Huang B, Peralta C, Gibb H, et al. Arsenic exposure from drinking water and birth weight. *Epidemiology*. 2003 Sep;14(5):593-602.
- A1S0179 Hu Y, Jin X, Snow ET. Effect of arsenic on transcription factor AP-1 and NF-kappaB DNA binding activity and related gene expression. *Toxicol Lett*. 2002 Jul 7;133(1):33-45.
- A1S0274 Huyck KL, Kile ML, Mahiuddin G, Quamruzzaman Q, Rahman M, Breton CV, et al. Maternal arsenic exposure associated with low birth weight in Bangladesh. *J Occup Environ Med*. 2007;49(10):1097-1104.
- A1S0460 International Agency for Research on Cancer (IARC) . Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Volume 84 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2004 [cited 2009 Mar 23].
Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol84/index.php>.
- A1S0097 Juhasz AL, Smith E, Weber J, Rees M, Rofe A, Kuchel T, et al. *In Vivo* Assessment of Arsenic bioavailability in rice and Its significance for human health risk assessment. *Environ Health Perspect* 2006;114(12):1826-31.
- A1S0181 Kitchin KT. Recent advances in arsenic carcinogenesis: modes of action, animal model systems, and methylated arsenic metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2001 May 1;172(3):249-61.
- A1S0026 Larsen EH, Hansen M, Gossler W. Speciation and health risk considerations of arsenic in the edible mushroom *Laccaria amethystina* collected from contaminated and uncontaminated locations. *Appl Organomet Chem*. 1998;12(4):285-291.
- A1S0183 Lindberg AL, Goessler W, Grander M, Nermell B, Vahter M. Evaluation of the three most commonly used analytical methods for determination of inorganic arsenic and its metabolites in urine. *Toxicol Lett*. 2007 Feb 5;168(3):310-8.
- A1S0277 Lindgren A, Danielsson BR, Dencker L, Vahter M. Embryotoxicity of arsenite and arsenate: distribution in pregnant mice and monkeys and effects on embryonic cells *in vitro*. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1984 Apr;54(4):311-20.
- A1S0027 Lunde G. Separation and analysis of organic-bound and inorganic arsenic in marine organisms. *J Sci Food Agric* 1973;24(9):1021-7.
- A1S0103 Lunde G. Occurrence and transformation of arsenic in the marine environment. *Environ Health Perspect*. 1977;19:47-52.
- A1S0185 Ma M, Le XC. Effect of arsanosugar ingestion on urinary arsenic speciation. *Clin Chem*. 1998 Mar;44(3):539-50.
- A1S0278 Marsit CJ, Karagas MR, Danaee H, Liu M, Andrew A, Schned A, et al. Carcinogen exposure and gene promoter hypermethylation in bladder cancer. *Carcinogenesis*. 2006;27(1):112-6.
- A1S0279 Matsui M, Nishigori C, Toyokuni S, Takada J, Akaboshi M, Ishikawa M, et al. The role of oxidative DNA damage in human arsenic carcinogenesis: detection of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in arsenic-related Bowen's disease. *J Invest Dermatol*. 1999 Jul;113(1):26-31.
- A1S0280 Milton AH, Smith W, Rahman B, Hasan Z, Kulsum U, Dear K, et al. Chronic arsenic exposure and adverse pregnancy outcomes in bangladesh. *Epidemiology*. 2005;16(1):82-6.
- A1S0105 Mohri T, Hisanaga A, Ishinishi N. Arsenic intake and excretion by Japanese adults: a 7-day duplicate diet study. *Food Chem Toxicol*. 1990;28(7):521-9.
- A1S0106 Morita M, Shibata Y. Speciation of arsenic compounds in marine life by high performance liquid chromatography combined with inductively coupled argon plasma atomic emission spectrometry. *Anal Sci*. 1987;3:575-7.
- A1S0031 Morrison JL. Distribution of arsenic from poultry litter in broiler chickens, soil, and crops. *J Agr Food Chem* 1969;17:1288-1290.

<文献 7.まとめ>

- A1S0188 Nakajima Y, Endo Y, Inoue Y, Yamanaka K, Kato K, Wanibuchi H, et al. Ingestion of Hijiki seaweed and risk of arsenic poisoning. *Appl Organomet Chem* 2006;20:557-64.
- A1S0377 Nishikawa T, Wanibuchi H, Ogawa M, Kinoshita A, Morimura K, Hiroi T, et al. Promoting effects of monomethylarsonic acid, dimethylarsinic acid and trimethylarsine oxide on induction of rat liver preneoplastic glutathione S-transferase placental form positive foci: a possible reactive oxygen species mechanism. *Int J Cancer*. 2002 Jul 10;100(2):136-9.
- A1S0189 Naranmandura H, Suzuki N, Iwata K, Hirano S, Suzuki KT. Arsenic metabolism and thioarsenicals in hamsters and rats. *Chem Res Toxicol*. 2007 Apr;20(4):616-24.
- A1S0379 Oya-Ohta Y, Kaise T, Ochi T. Induction of chromosomal aberrations in cultured human fibroblasts by inorganic and organic arsenic compounds and the different roles of glutathione in such induction. *Mutat Res*. 1996 Oct 25;357(1-2):123-9.
- A1S0283 Rahman A, Vahter M, Smith AH, Nermell B, Yunus M, El Arifeen S, et al. Arsenic exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study in Bangladesh. *Am J Epidemiol*. 2009;169(3):304-312.
- A1S0190 Raml R, Rumpler A, Goessler W, Vahter M, Li L, Ochi T, et al. Thio-dimethylarsinate is a common metabolite in urine samples from arsenic-exposed women in Bangladesh. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007 Aug 1;222(3):374-80.
- A1S0112 Shibata Y, Morita M. Characterization of organic arsenic compounds in bivalves. *Appl Organomet Chem* 1992;6:343-9.
- A1S0113 Shibata Y, Sekiguchi M, Otsuki A, Morita M. Arsenic Compounds in Zoo- and Phyto-plankton of Marine Origin. *Appl Organometal Chem*. 1996;10(9):713-719.
- A1S0115 Shiomi K. Arsenic in marine organisms: chemical forms and toxicological aspects. In: Nriagu JO, editors. *Arsenic in the Environment part II: Human Health and Ecosystem Effects*. New York: John Wiley & Sons; 1994:261-282.
- A1S0048 Taleshi MS, Jensen KB, Raber G, Edmonds JS, Gunnlaugsdottir H, Francesconi KA. Arsenic-containing hydrocarbons: natural compounds in oil from the fish capelin, *Mallotus villosus*. *Chem Commun (Camb)*. 2008(39):4706-7.
- A1S0393 Tezuka M, Hanioka K, Yamanaka K, Okada S. Gene damage induced in human alveolar type II (L-132) cells by exposure to dimethylarsinic acid. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993 Mar 31;191(3):1178-83.
- A1S0192 Thomas DJ, Li J, Waters SB, Xing W, Adair BM, Drobna Z, et al. Arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase and the methylation of arsenicals. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2007 Jan;232(1):3-13.
- A1S0290 Tseng WP. Effects and dose-response relationships of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ Health Perspect*. 1977 Aug;19:109-19.
- A1S0117 Uneyama C, Toda M, Yamamoto M, Morikawa K. Arsenic in various foods: cumulative data. *Food Addit Contam*. 2007;24(5):447-534.
- A1S0118 Velez D, Ybanez N, Montoro R. Percentages of Total Arsenic Represented by Arsenobetaine Levels of Manufactured Seafood Products. *J Agr Food Chem* 1995;43(5):1289-1294.
- A1S0119 Velez D, Ybanez N, Montoro R. Monomethylarsonic and Dimethylarsinic Acid Contents in Seafood Products. *J Agr Food Chem* 1996;44(3):859-864.
- A1S0293 von Ehrenstein OS, Guha Mazumder DN, Hira-Smith M, Ghosh N, Yuan Y, Windham G, et al. Pregnancy outcomes, infant mortality, and arsenic in drinking water in West Bengal, India. *Am J Epidemiol*. 2006;163(7):662-9.
- A1S0294 von Ehrenstein OS, Poddar S, Yuan Y, Mazumder DG, Eskenazi B, Basu A, et al. Children's intellectual function in relation to arsenic exposure. *Epidemiology*. 2007;18(1):44-51.

<文献 7. まとめ>

- A1S0398 Walter I, Schwerdtle T, Thuy C, Parsons JL, Dianov GL, Hartwig A. Impact of arsenite and its methylated metabolites on PARP-1 activity, PARP-1 gene expression and poly(ADP-ribosylation) in cultured human cells. *DNA Repair (Amst)*. 2007 Jan 4;6(1):61-70.
- A1S0051 Wang FM, Chen ZL, Zhang L, Gao YL, Sun YX. Arsenic uptake and accumulation in rice (*Oryza sativa* L.) at different growth stages following soil incorporation of roxarsone and arsanilic acid. *Plant Soil*. 2006;285:359-367.
- A1S0297 Wang SX, Wang ZH, Cheng XT, Li J, Sang ZP, Zhang XD, et al. Arsenic and fluoride exposure in drinking water: children's IQ and growth in Shanyin county, Shanxi province, China. *Environ Health Perspect*. 2007;115(4):643-7.
- A1S0400 Wanibuchi H, Hori T, Meenakshi V, Ichihara T, Yamamoto S, Yano Y, et al. Promotion of rat hepatocarcinogenesis by dimethylarsinic acid: association with elevated ornithine decarboxylase activity and formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in the liver. *Jpn J Cancer Res*. 1997 Dec;88(12):1149-54.
- A1S0401 Wanibuchi H, Yamamoto S, Chen H, Yoshida K, Endo G, Hori T, et al. Promoting effects of dimethylarsinic acid on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced urinary bladder carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis*. 1996 Nov;17(11):2435-9.
- A1S0298 Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Factor-Litvak P, Kline J, et al. Water arsenic exposure and intellectual function in 6-year-old children in Araihazar, Bangladesh. *Environ Health Perspect*. 2007;115(2):285-9.
- A1S0299 Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Factor-Litvak P, van Geen A, et al. Water arsenic exposure and children's intellectual function in Araihazar, Bangladesh. *Environ Health Perspect*. 2004;112(13):1329-33.
- A1S0402 Wei M, Wanibuchi H, Morimura K, Iwai S, Yoshida K, Endo G, et al. Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in male F344 rats and genetic alterations in induced urinary bladder tumors. *Carcinogenesis*. 2002 Aug;23(8):1387-97.
- A1S0403 Wei M, Wanibuchi H, Yamamoto S, Li W, Fukushima S. Urinary bladder carcinogenicity of dimethylarsinic acid in male F344 rats. *Carcinogenesis*. 1999 Sep;20(9):1873-6.
- A1S0196 Yamanaka K, Hoshino M, Okamoto M, Sawamura R, Hasegawa A, Okada S. Induction of DNA damage by dimethylarsine, a metabolite of inorganic arsenics, is for the major part likely due to its peroxy radical. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990 Apr 16;168(1):58-64.
- A1S0409 Yamanaka K, Ohba H, Hasegawa A, Sawamura R, Okada S. Mutagenicity of dimethylated metabolites of inorganic arsenics. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1989 Oct;37(10):2753-6.
- A1S0410 Yamanaka K, Ohtsubo K, Hasegawa A, Hayashi H, Ohji H, Kanisawa M, et al. Exposure to dimethylarsinic acid, a main metabolite of inorganic arsenics, strongly promotes tumorigenesis initiated by 4-nitroquinoline 1-oxide in the lungs of mice. *Carcinogenesis*. 1996 Apr;17(4):767-70.
- A1S0055 Yamato N. Concentrations and chemical species of arsenic in human urine and hair. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1988 May;40(5):633-40.
- A1S0120 Yamauchi H, Takahashi K, Mashiko M, Saitoh J, Yamamura Y. Intake of different chemical species of dietary arsenic by the Japanese, and their blood and urinary arsenic levels. *Appl Organomet Chem* 1992;6(4):383-8.
- A1S0301 Yang CY, Chang CC, Tsai SS, Chuang HY, Ho CK, Wu TN. Arsenic in drinking water and adverse pregnancy outcome in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Environ Res*. 2003;91(1):29-34.
- A1S0197 Yoshida K, Kuroda K, Zhou X, Inoue Y, Date Y, Wanibuchi H, et al. Urinary sulfur-containing metabolite produced by intestinal bacteria following oral administration of dimethylarsinic acid to rats. *Chem Res Toxicol*. 2003 Sep;16(9):1124-9.
- A1S0130 片山眞之, 片山洋子, 山口容子, 村上 香, 平田静子. 乾燥ヒジキ (*Saecassum fusiforme* (Harvey) Setchell) の調理前水浸漬処理について. 第13回ヒ素シンポジウム講演要旨集 2007:32-33.

<文献 7.まとめ>

- A1S0134 黒岩貴芳, 高津章子, 内海 昭. カツオの目組織を中心としたヒ素化学形態分析. 第 9 回ヒ素シンポジウム講演要旨集 1999:82-3.
- A1S0472 厚生労働省. トータルダイエット調査. In:農林水産省. 食品安全に関するリスクプロファイルシート. 作成日（更新日）：平成 21 年 3 月 6 日 [Internet]. 2009 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/pdf/chem_as.pdf.
- A1S0066 柴田康行, 森田昌敏. 環境中ヒ素の化学形態（海洋環境を中心に）. Biomed Res Trace Elements 2000;11:1-24.
- A1S0451 花岡研一. In: レアメタル便覧. 東京：丸善; 2010:in press.
- A1S0073 山内 博. 無機ヒ素暴露の生物学的モニタリングに関する研究. 日本衛生学雑誌. 1995;49:973-83.
- A1S0074 山内 博, 山村行夫. 食品中の 3 値ヒ素、5 値ヒ素、メチルヒ素について. 日本公衆衛生雑誌 1980;27(12):647-53.

付 錄

付録1 國際評価機関等の評価書（規制及びガイドライン）

国際機関関係

・世界保健機関 World Health Organization (WHO)

ホームページ <http://www.who.int/>

< Water >

1. WHO. Guidelines for drinking-water quality. 3rd Edition [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004. Chapter 12, Chemical fact sheets, 12.8 Arsenic; p.306 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq3rev/en/index.html. (http://www.who.int/entity/water_sanitation_health/dwq/GDW12rev1and2.pdf)
2. WHO. Arsenic in drinking-water. Background document for preparation of WHO Guidelines for drinking-water quality [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/arsenic/en/.
3. WHO. Guidelines for drinking-water quality, 2nd Edition [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1996. Volume 2 - Health criteria and other supporting information, Inorganic constituents and physical parameters, 13.4 Arsenic [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq2v1/en/index1.html.

< Air >

4. WHO. Air quality guidelines for Europe. Copenhagen, Denmark: World Health Organization Regional Office for Europe; 1987. WHO Regional Publication, Europeans Series, No. 23
5. WHO. Air quality guidelines for Europe. 2nd Edition [Internet]. Copenhagen, Denmark: World Health Organization Regional Office for Europe; 2000. WHO Regional Publication, Europeans Series, No. 91, 6. Inorganic pollutants, 6.1 Arsenic [updated 2005 Feb. 15; cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.euro.who.int/air/Activities/20050104_1. (http://www.euro.who.int/document/aiq/6_1_arsenic.pdf)

< 国際化学物質安全性計画 International Programme on Chemical Safety (IPCS) >

6. WHO. Environmental health criteria 224. Arsenic and Arsenic Compounds [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, IPCS International Programme on Chemical Safety; 2001 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc224.htm>.
7. WHO. Food Additives Series 24. Arsenic [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, IPCS International Programme on Chemical Safety; 1989 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v024je08.htm>.
8. WHO. Food Additives Series 18. Arsenic [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, IPCS International Programme on Chemical Safety; 1983 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v18je17.htm>.
9. WHO. Environmental health criteria 18. Arsenic [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, IPCS International Programme on Chemical Safety; 1981 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc018.htm>.

・国際連合食糧農業機関 Food and Agriculture Organization (FAO)

ホームページ <http://www.fao.org/>

・コーデックス委員会 Codex Alimentarius Commission (CAC)

ホームページ <http://www.codexalimentarius.net/>

1. Codex Alimentarius Commission. Joint FAO/WHO Food Standards Programme. Twenty-first Session. Rome, Italy: Codex Alimentarius Commission; 1995 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.codexalimentarius.net/download/report/385/al95_29e.pdf.

< CODEX STAN >

- [CODEX STAN 19-1981] CODEX STANDARD FOR EDIBLE FATS AND OILS NOT COVERED BY INDIVIDUAL STANDARDS
http://www.codexalimentarius.net/download/standards/74/CXS_019e.pdf
- [CODEX STAN 256-2007] STANDARD FOR FAT SPREADS AND BLENDED SPREADS
http://www.codexalimentarius.net/download/standards/10742/CXS_256e.pdf
- [CODEX STAN 211-1999] CODEX STANDARD FOR NAMED ANIMAL FATS
http://www.codexalimentarius.net/download/standards/337/CXS_211e.pdf
- [CODEX STAN33-1981] CODEX STANDARD FOR OLIVE OILS AND OLIVE POMACE

OILS

- http://www.codexalimentarius.net/download/standards/88/CXS_033e.pdf
- [CODEX STAN210-1999] CODEX STANDARD FOR NAMED VEGETABLE OILS
http://www.codexalimentarius.net/download/standards/336/CXS_210e.pdf
- [CODEX STAN 108-1981] CODEX STANDARD FOR NATURAL MINERAL WATERS
http://www.codexalimentarius.net/download/standards/223/CXS_108e.pdf
- [CODEX STAN150-1985] CODEX STANDARD FOR FOOD GRADE SALT
http://www.codexalimentarius.net/download/standards/3/CXS_150e.pdf
- [CODEX STAN 32-1981] CODEX STANDARD FOR MARGARINE
http://siweb.dss.go.th/standard/Fulltext/codex/CXS_032E.pdf
- [CODEX STAN 135-1981] CODEX STANDARD FOR MINARINE
http://siweb.dss.go.th/standard/Fulltext/codex/CXS_135E.pdf

・FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)

ホームページ <http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/>

1. WHO. Food Additives Series 24. Arsenic [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, IPCS International Programme on Chemical Safety; 1989 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v024je08.htm>
2. WHO. Food Additives Series 18. Arsenic [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, IPCS International Programme on Chemical Safety; 1983 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v18je17.htm>.

・国際がん研究機関 International Agency for Research on Cancer (IARC)

ホームページ <http://www.iarc.fr/>

1. IARC. Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Volume 84 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2004 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol84/index.php>.
2. IARC. Summaries & Evaluations, Arsenic and Arsenic Compounds (Group 1), Arsenic and arsenic compounds, Supplement 7 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1987 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.inchem.org/documents/iarcsuppl7/arsenic.html>.
3. IARC. Some Metals and Metallic Compounds, Summary of Data Reported and Evaluation, Arsenic and arsenic compounds, Lead and lead compounds, IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 23 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1980 [updated 1998 Apr. 7; cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol23/volume23.pdf>.

欧州関係

・欧州委員会 European Commission (EC)

ホームページ <http://europa.eu.int/>

・欧州食品安全機関 European Food Safety Authority (EFSA)

ホームページ <http://www.efsa.eu.int/>

1. EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a Request from the Commission Related to Arsenic as Undesirable Substance in Animal Feed. [Internet]. Washington, DC: Integrated Risk Information System, National Library of Medicine, Environmental Protection Agency; 2005 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS>.

米国関係

- ・米国食品医薬品庁 Food and Drug Administration (FDA)
ホームページ <http://www.fda.gov/>
- ・米国環境保護庁 Environmental Protection Agency (EPA)
ホームページ <http://www.epa.gov/>
 - < United States Environmental Protection Agency (U.S.EPA) >
 1. U.S.EPA. Guidance for Products Containing the Organic Arsenicals [Internet]. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 2009 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.epa.gov/pesticides/reregistration/arsenic_guid_label_table.pdf.
 2. U.S.EPA. Issue Paper: Inorganic Arsenic Slope Factor [Internet]. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 2006 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.physics.harvard.edu/~wilson/arsenic/EPA%20Issue%20Paper.pdf>.
 3. U.S.EPA. Revised Reregistration Eligibility Decision for MSMA, DSMA, CAMA, and Cacodylic Acid [Internet]. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 2006 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.epa.gov/opprrd1/REDs/organic_arsenicals_red.pdf.
([U. S. EPA 2005j 40 CFR 180.289] [U. S. EPA 2005i 40 CFR 180.311]に関する記載)
 4. U.S.EPA. Toxicological review of ingested inorganic arsenic [Internet]. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 2005 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.epa.gov/waterscience/sab/AsDraft_SAB.pdf.
 5. U.S.EPA. Technology Transfer Network Air Toxics Web Site, Arsenic Compounds [Internet]. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 1992 [updated 2000 Apr. 7; cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/arsenic.html>.
 - < Integrated Risk Information System (IRIS) >
 6. U.S.EPA. Integrated Risk Information System (IRIS). Arsenic, inorganic (CASRN 7440-38-2) [Internet]. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 1998 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.epa.gov/iris/subst/0278.htm>.
 7. U.S.EPA. Integrated Risk Information System (IRIS). Cacodylic acid (CASRN 75-60-5) [Internet]. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 1996 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0587.htm>.
 8. U.S.EPA. Integrated Risk Information System (IRIS). Arsine (CASRN 7784-42-1) [Internet]. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 1994 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0672.htm>.
 - < California Environmental Protection Agency (Cal/EPA) >
 - 9. Cal/EPA. Chronic Toxicity summary, Arsenic and Arsenic Compounds [Internet]. Sacramento, CA: California Environmental Protection Agency; 2000 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://oehha.ca.gov/air/chronic_rels/pdf/arsenics.pdf.
- ・米国毒性物質疾病登録機関
The Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)
ホームページ <http://www.atsdr.cdc.gov/>
 - 1. ATSDR. Toxicological Profile for Arsenic [Internet]. AT, NE. Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2007 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.atsdr.cdc.gov/substances/toxsubstance.asp?toxicid=3>.
- ・米国産業衛生専門家会議
American Conferences of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)
ホームページ <http://www.acgih.org/home.htm>
 - 1. ACGIH. Arsenic. Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists; 2004.
 - 2. ACGIH, TLVs and BEIs. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists; 2005.

- ・米国国立労働安全衛生研究所
National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)
ホームページ <http://www.cdc.gov/NIOSH/>
- ・米国労働衛生局
Occupational Safety and Health Administration (OSHA)
ホームページ <http://www.osha.gov/>
 1. OSHA. Safety and Health Topics, Arsenic [Internet]. Washington, DC: Occupational Safety and Health Administration; 2004 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.osha.gov/SLTC/arsenic/index.html>.

その他の国関係

- ・英國環境・食料・農村地域省
Department for Environment, Food and Rural Affairs (DEFRA)
ホームページ <http://www.defra.gov.uk/>
- ・英國食品規格 Food Standards Agency (FSA)
ホームページ <http://www.food.gov.uk/>
 1. FSA. Agency advises against eating hijiki seaweed[Internet]. 2004 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.food.gov.uk/news/pressreleases/2004/jul/hijikipr>.
- ・フランス食品衛生安全庁 Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA)
ホームページ <http://www.afssa.fr/>
- ・ドイツ研究振興財団 Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)
ホームページ <http://www.dfg.de/>
- ・ドイツ連邦リスク評価研究所 Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)
ホームページ <http://www.bfr.bund.de>
- ・カナダ食品検査庁 Canadian Food Inspection Agency (CFIA)
ホームページ <http://www.inspection.gc.ca/>
 1. CFIA. Inorganic Arsenic and Hijiki Seaweed Consumption[Internet]. 2001 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.inspection.gc.ca/english/fssa/concen/specif/arsenice.shtml>.
- ・オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
Food Standards Australia New Zealand (FSANZ)
ホームページ <http://www.foodstandards.gov.au/>
 1. FSANZ. Standard1.4.1 contaminants and natural toxicants[Internet]. 2006 [cited 2009 Mar 23]. Available from:http://www.foodstandards.gov.au/_srcfiles/Standard_1_4_1_Contaminants_v109.pdf.
- ・独立行政法人製品評価技術基盤機構 National Institute of Technology and Evaluation (NITE)
ホームページ <http://www.foodstandards.gov.au/>
 1. 製品評価技術基盤機構. 化学物質の初期リスク評価書 硒素及びその無機化合物[Internet]. 東京: 独立行政法人製品評価技術基盤機構. 2008 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.safe.nite.go.jp/risk/files/pdf_hyoukasyo/252riskdoc.pdf.
 2. 製品評価技術基盤機構. CERI 有害性評価書 硒素及びその無機化合物[Internet]. 東京: 独立行政法人製品評価技術基盤機構. 2008 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.cerij.or.jp/db/sheet/yugai/7440_38_2.pdf

付録2 データベース検索結果

国外文献 (3 ファイルの一括検索)

SYSTEM:OS - DIALOG OneSearch
File 154: MEDLINE(R) 1990-2008/Nov 10

(c) format only 2008 Dialog

File 156: ToxFile 1965-2008/Nov W1

(c) format only 2008 Dialog

File 314: CA SEARCH(R) 1997-2008/UD=14919

(c) 2008 American Chemical Society

*File 314: Use is subject to the terms of your user/customer agreement.

IPCR/8 classification codes now searchable as IC=. See HELP NEWSIPCR.

Set	Items	Description
S1	117711	ARSENIC! OR ARSENI? OR ARSENICALS! OR ARSENE? OR ARSENA? OR ARSENO? OR ARSONATE OR ARSIN? OR ARSAN? OR ARESEVIC? OR MONOARS?N? OR DIARS?N? OR METHYLARS?N? OR MONOMETHYLARS?N? OR DIMETHYLARS?N? OR TRIMETHYLARS?N? OR TETRAMETHYLARS?N? OR TRICHLOROARS?N? OR CLAUDETITE
S2	2492	DIOXOARS?N? OR BISARSENI? OR TRISENOX OR ORTHOARS?N? OR HYDROGENARS?N? OR SCHULTENITE OR TRIFLUOROARS? OR PENTAFLUOROARS? OR RN=(124-58-3+75-60-5+4964-14-1+593-88-4+64436-13-1+3989-5-81-3)
S3	74818	RN=(1303-00-0+1303-28-2+1303-33-9+1327-53-3+7774-41-6+7778-39-4+7778-44-1+7784-34-1+7784-35-2+7784-36-3+7784-38-5+7784-40-9+7784-42-1+7784-46-5+10102-49-5+10102-53-1+10103-61-4+101-24-50-2+13464-36-3+13464-38-5+13768-07-5+22441-45-8+27152-57-4)
S4	33770	S1:S3/2006:2008
S5	11214	(S1:S2 OR AS OR AS2? OR ASIII OR ASV OR ARS?N? OR MMA OR DMA OR TMA OR TEMA OR ASBE OR ASC)/TI AND S4
S6	7410	RD S5 (unique items)
S7	2408	S6 FROM 154
S8	38	S6 FROM 156
S9	4078	S6 FROM 314
S10	3576	S9/NPT
S11	4149591	ABSORP? OR (BIOLOGI? OR BIOLOGY?)(1W)AVAILABILIT? OR BIOAVAILABILI? OR ELIMINAT? OR CLEARAN? OR DISTRIBUT? OR EXCRET? OR METABOLISM?
S12	826	FIRST?(1W)PASS???!(1W)EFFECT?
S13	739087	ADME OR DISPOSIT? OR PHARMACOKINE? OR PHARMACODYNA? OR PHARMACOKINETICS! OR FATE OR FATES OR ACCUMULAT?
S14	644688	FIRST?(1W)PASS??+ABSORP?+ADSOR?
S15	230597	BLOOD(1N)BRAIN? OR FETUS?? OR PLACENT? OR BLOOD-BRAIN BARRIER!
S16	157046	CYTOCHROM? OR P450 OR P0450? OR CYP OR CYP? ?
S17	61706	CYTOCHROME P-450 ENZYME SYSTEM!
S18	111775	HEMODIALY? OR HAEMODIALY? OR DIALY? OR CAPD OR RENAL DIALYSIS!
S19	59121	CEREBROSPI?(2N)FLUID? OR CF/DF
S20	5004480	S11:S19
S21	1544	S7*S20
S22	24	S8*S20
S23	325	S20/TI*S10
S24	1818	S21+S22+S23
S25	411976	(RISK? OR SAFE? OR HEALTH? OR HAZARD?)(4N)(EVALUAT? OR ASSES? OR ESTIMAT?)
S26	1000862	TOXICI? OR TOXICITY! OR POISONI? OR INTOXI?
S27	51578	GENOTOXIC?
S28	364027	MUTAGEN?+MICRNUCL?(3N)(ASSAY?+TEST?)+LD50+LD050+DOMINAN?(2N)LETHA L?+AMES+NOAEL+LOAEL
S29	504654	CARCINOGEN? OR CANCERGEN? OR ONCOGEN? OR DC=C4.(L)CI+(CANCER? OR TUMOR? OR TUMOUR? OR CARCINOM?)(2N)(CAUSE? OR CAUSING? OR INDUC?)
S30	2191411	EPIDEMIOL?+(SIDE+ADVERSE)O(EFFECT+EFFECTS+EVENT?+REACTION?)
S31	49463	TERATOGEN? OR REPROTOXI? OR EMBRYOTOXI? OR FETOTOXI?
S32	218	HERSHBERGER?+HERSH(BERGER?
S33	7299	IMMUNOTOXIC?
S34	167795	LOCALLYMPHO NODE(O)ASSAY?+PHOTOSENSIT?+(ANTIGENIC?+SENSITI?+ASA+PC A+ACA+DTH)(2N)(TEST?+ASSAY?+RESPONS?)
S35	7683	ALLERGENIC?+ALLERGOTOXIC?
S36	104603	NEUROTOXI?
S37	11109	TOXICOKINE?+TOXIC?0KINETIC?
S38	4050757	S25:S37
S39	664	(S7+S8+S10)*S38 NOT S24

← 代謝MEDLINE

← 代謝ToxFile

← 代謝CA SEARCH

Set	Items	Description
S40	412	S39*S7
S41	6	S39*S8
S42	110	S38/TI*S10*S39
S43	528	S40+S41+S42
S44	3540	(S7+S8+S10) NOT (S43+S24)
S45	1766132	(STRUCTUR? OR MORPHOL? OR MORPHOME? OR MEASUR? OR DETERMIN? OR DETECT? OR IDENTI?)/TI
S46	2072613	(PRESEN? OR USE? OR EXPERIEN? OR ENVIRONMEN? OR WATER? OR FOOD? OR VEGETABL? OR DRINK? OR WHO OR REGULAT? OR EXPERIEN? OR APPLICAT?)/TI
S47	986998	S47 986998 (LIMIT? OR PHYSOCHEMI? OR PYSICOCHEMI? OR PROPERT? OR CH- ARACTER?)/TI
S48	143	S43 AND HUMAN
S49	384	S43/HUMAN
S50	413	S48+S49
S51	115	S43 NOT S50
S52	1287	S44*(S45+S46+S47)
S53	159	S52 FROM 154
S54	1	S52 FROM 156
S55	1127	S52 FROM 314
S56	436	S55 AND (EXPOSURE? OR WATER? OR FOOD? OR VEGETABL? OR ENVIRONMEN?)
S57	596	S53+S54+S56
S58	302	S50 FROM 154
S59	1	S50 FROM 156
S60	110	S50 FROM 314
S61	110	S51 FROM 154
S62	5	S51 FROM 156
S63	0	S51 FROM 314

← その他一般MEDLINE
← その他一般ToxFile
← その他一般CA SEARCH

国内文献

医学中央雑誌

<2006-2008>

No.	検索式	件数
#1	ヒ素/TI or 砷素/TI or ヒ素/TI or ヒ酸/TI or 硫酸/ti or アルセノ/TI or アルサニ/TI or アルシン/TI	292
#2	ARSENITI or ARSENE/TI or ARSENA/TI or ARSENO/TI or METHYLARSEN/TI or DIMETHYLARSEN/TI or MONOMETHYLARSEN/TI or MONOARSEN/TI or DIARSEN/TI	85
#3	#1 or #2	303
#4	sh=血液 or sh=尿	50,127
#5	(代謝/TH or 代謝/AL or 吸収/AL or 分布/AL) or 排泄/AL or 生体内運命/AL or 蓄積/AL	72,173
#6	#3 and (#4 or #5)	68 ← 代謝
#7	sh=毒性・副作用 or sh=有害作用 or sh=化学的誘発 or sh=疫学	94,562
#8	毒/AL or (変異/TH or 変異/AL) or (腫瘍/TH or 癌/AL) or (腫瘍過程/TH or 発がん/AL) or (薬物50%致死量/TH or LD50/AL) or (疫学/TH or 疫学/AL) or 次世代影響/AL or 健康影響/AL or 健康被害/AL	291,543
#9	#3 and (#7 or #8) not #6	198
#10	#9 and ck=ヒト	118 ← 毒性 (ヒト)
#11	#9 not #10	80 ← 毒性 (動物)
#12	#3 not (#6 or #9)	37
#13	(食品と飲料/TH or 水/AL or 食物/AL or 食品/AL or 魚介/AL or 貝/AL or 野菜/AL) or (藻類/TH or 藻/AL) or 曝露/AL or 暴露/AL or (環境/TH or 環境/AL) or (環境汚染/TH or 汚染/AL)	145,106
#14	#12 and #13	25 ← その他一般

JSTPlus

検索対象データベース :

JSTPlus (20,409,530件 2008.11.13現在 最新レンジ : 200830) セッション番号 : DA29SKA030

検索条件 :

FILE JSTPlus

L1 SEARCH	(ヒ素+砒素+ひ素+ひ酸+砒酸+ヒ酸+アレセノ+アルサニ)/ti+(arsen?+methylarsen?+dimethylarsen?+monomethylarsen?+monoarsen?+diarsen?)/tien	19,196
L2 SEARCH	L1 and PY>=2006	2,834
L3 SEARCH	L2 and JAPAN/CY	754
L4 SEARCH	(血(4A)濃度+吸収+代謝+排泄+体内変化+体内動態+薬物動+薬物力+組織(4a)(濃度 分布)+(髄液 尿)(3a)(濃度 分布 分析)+分布+移行+濃度測定+bioavailabi+バイオアベイラビ+生体利用+生物利用+adme+disposit+pharmacokine+pharmakodyn+脳閥門+胎盤+乳汁+母乳+人乳+cyt+チトクロ+サイトクロ+シトクロ+p450+p(1w)450+初回(3w)通過+first(2w)pass+透析+人工腎+還流+灌流+灌流+dialy+CAPD)/ti	59 ← 代謝
L5 SEARCH	(toxic+poison+毒性+中毒+LD50+LD(1w)50+薬物 薬剤(1w)依存+変異原+mutagen+carcinogen+発がん+発ガン+発癌+皮膚感作+皮膚光感+抗原性+局所刺激+回復試験+致死量+突然変異+眼粘膜刺激+皮膚刺激+noael+loael+健康被害+有害作用+副作用+化学的誘発+リスク評価)/ti*L3	28
L6 SEARCH	L5 and ヒト/CT	9 ← 毒性 (ヒト)
L7 SEARCH	L5 not L6	19 ← 毒性 (動物)
L8 SEARCH	L3 not (L4+L5)	670
L9 SEARCH	L8 and (水中+海水+井戸水+飲料+食物+食品+魚介+貝+藻+野菜+曝露+暴露+環境+汚染)/ti	241 ← その他一般

平成 20 年度 食品安全確保総合調査報告書
食品中に含まれるヒ素の食品影響評価に関する調査

平成 21 年 3 月

発行 財団法人 国際医学情報センター

〒160-0016 東京都新宿区信濃町 35 番地信濃町煉瓦館 2 階

電話 (03) 5361-7080

FAX (03) 5363-7155

<http://www.imic.or.jp/>
