

ヒ素の知見に関するポイント

1. 主な曝露源

無機ヒ素：飲料水、ヒジキ、米等

有機ヒ素：海産動物（アルセノベタイン、脂溶性ヒ素化合物）

海藻類、貝類（アルセノシュガー、脂溶性ヒ素化合物）

無機ヒ素の代謝物（モノメチルアルソン酸(MMA)、ジメチルアルシン酸(DMA)等）

- ・ トータルダイエツト調査による日本人の総ヒ素の摂取量（平成 14～18 年度）の平均値 $178 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$
- ・ 食品毎の割合は、魚介類 53.6%、野菜・海藻 35.4%、米 7.1%、その他 3.9%
- ・ 有機ヒ素を含む魚介類や海藻を多く摂取する日本人の総ヒ素摂取量は欧米諸国（ $10\sim 90 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）と比較して高い
- ・ 無機ヒ素の摂取量の推定（H20 調査報告書）では、 $62.8 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ （JECFA の PTWI $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週の半分程度）

2. 体内動態

（1）吸収

無機ヒ素：消化管で 55～87%吸収（ヒト）

有機ヒ素：アルセノベタインは消化管で 100%吸収（ヒト）

アルセノシュガーは海藻（セルロースが多いため分解されにくい）の消化状態によって吸収率が変化

（2）代謝

①化学形態による違い

- ・ 無機ヒ素 — メチル化 → 有機ヒ素（MMA、DMA 等）
- ・ アルセノベタイン → 代謝されずそのまま尿中排泄（ヒト）
- ・ アルセノシュガー → DMA へ代謝（ヒト）

②種差

- ・ ヒ素メチル化代謝能（肝臓のヒ素メチル転移酵素の存在）
 - なし：マーモセット、チンパンジー、モルモット
 - あり：リーサスモンキー、ウサギ、マウス、ラット及びハムスター
- ・ ヒトのヒ素メチル化代謝能は、実験動物と比較して弱い。
- ・ ヒトのヒ素メチル化代謝能に個人差（遺伝子多型）

（3）その他

- ・ 胎盤通過
- ・ 母乳中への分泌は微量

3. 曝露指標

- ・ 尿中ヒ素（一般的に使用、アルセノベタインによる過大評価）
- ・ 毛髪及び爪中ヒ素（蓄積性、外部からの曝露が問題）
- ・ 血中ヒ素（最近の曝露のみを反映）

4. 影響指標

特異的なものはなし

5. 慢性影響

(1) ヒトの疫学研究

○無機ヒ素

影響	対象集団	著者
生殖発生毒性（自然流産、死産、早産のリスク、出生児体重の低下等）	チリ、バングラディッシュ、インド、台湾で飲料水曝露を受けた女性	Hopenhayn-Rich et al.2000, 2003, Ahmad et al.2001, Yang et al.2003, Milton et al.2005, Kwok et al.2006、Von-Ehrensteien 2006, Smith et al.2006, Rahman et al.2007,2009, Cherry et al.2008
神経毒性（認知機能低下）	バングラディッシュ、中国、インドで飲料水曝露を受けた小児	Wasserman et al.2004,2007、Wang et al.2007、von-Ehrenstein 2007
遺伝毒性	染色体異常等	スウェーデン及びインドの工場における吸入曝露を受けた労働者
	DNA methylation による遺伝子発現調節	米国及びインドで飲料水曝露を受けたがん患者
	酸化ストレスの誘発	中国、台湾、タイ、日本の汚染地域住民
発がん性（膀胱がん、肺がん、皮膚がん）	台湾、米国、アルゼンチン、チリ、フィンランド、デンマークで飲料水曝露を受けた住民	Chu et al.2006、Baastrup et al.2008、Huang et al.2008

○有機ヒ素 なし

(2) 動物実験

○反復投与毒性試験

無機ヒ素：ラット及びウザキで心血管系への影響

有機ヒ素：ラットで MMA に腸毒性

ラットで DMA に腎臓と膀胱への影響及び発がん

○生殖・発生毒性試験

無機ヒ素：ハムスター、マウス、ラット、ウサギで奇形及び成長遅滞

有機ヒ素：ラット、ウサギで MMA（V価）及び DMA（V価）に胎仔発育に影響

○遺伝毒性試験

無機ヒ素：突然変異を指標とした試験で陰性

染色体異常を指標とした試験で陽性

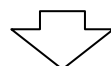
有機ヒ素：メチル化代謝物は *in vivo* 及び *in vitro* 試験で強力な遺伝子障害作用

①DMA は酸素存在下で大腸菌に突然変異を誘発

②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が示唆（DNA 鎖切断を指標）

③アルセノシュガーに関する知見は少ない

- ・ マウスのマクロファージを用いた試験では、 μM レベルで細胞毒性を示さないが、 mM レベルで細胞毒性が確認
- ・ Ⅲ価はプラスミド DNA を損傷、Ⅴ価より細胞毒性高いが、MMA や DMA より低く、サルモネラに対する変異原性は陰性



無機ヒ素：代謝活性化を介した間接的な遺伝子障害

有機ヒ素：直接的な遺伝子障害

- * 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のみならず、タンパク質への結合による細胞機能調節、DNA のメチル化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

○発がん性試験

無機ヒ素：気管内投与試験で呼吸器のがん、肺腺腫などが観察

経胎盤曝露で仔に肝がん、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

経口及び経皮投与試験で発がん

有機ヒ素：DMA（Ⅴ価）の経口投与試験で膀胱、肝臓、肺などで発がん促進作用が報告

MMA（Ⅴ価）及び TMAO の経口投与試験では相反する結果が報告

3 価有機ヒ素化合物の発がん試験の報告はなし

- ・ IARC(2004)では、DMA（Ⅴ価）の発がん性は実験動物で十分な証拠があると結論、MMA（Ⅴ価）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、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ている。

6. 海外の評価

(1) JECFA

- ・ JECFA(1983)は、Grantham & Jones (1977)のデータから、飲料水中のヒ素濃度 0.1mg/L を超えると毒性兆候が増加する可能性があると考え、飲料水摂取量を 1.5L/日、体重 70kg として PTWI 15 μ g/kg 体重/週を設定
- ・ JECFA(1989)は、シフト[®]の有機ヒ素は無機ヒ素と異なる検討が必要
- ・ 第 72 回 JECFA (2010 年 2 月 16-25 日、ロ-7) で再評価が予定

(2) WHO 飲料水水質ガイドライン(1996)

ガイドライン値 : 10 μ g/L
生涯過剰発がんリスク : 6 $\times 10^{-4}$

(3) US EPA

- ・ US EPA(1998)は、Tseng et al. (1968) の台湾でヒ素で汚染された井戸水の曝露を受けた住民を対象とした横断研究で明らかになった色素沈着過剰と角化症の増加を指標に NOAEL 9 μ g/L (0.8 μ g/kg 体重/日) を算出
- ・ 不確実係数 3 を適用し、RfD 0.3 μ g/kg 体重/日を設定
- ・ 皮膚がんを発症する生涯リスク (経口曝露のユニットリスク) を 3 $\times 10^{-5}$ (体重 60kg と仮定)
- ・ US EPA(2005)は、ラット膀胱腫瘍データを用いて DMA の BMDL₀₁ 70 μ g/kg 体重/日を算出したが、ラットとヒトにおける代謝の違いが認められるため、ヒトの発がんリスク評価における動物データの使用に対して有意な不確実性が存在すると指摘

(4) ATSDR(2007)

- ・ MMA の最小リスクレベル : 10 μ g/kg/日 (雄マウス、進行性糸球体腎症の BMDL₁₀、種間及び種内の可変性の不確実係数 100)
- ・ DMA の最小リスクレベル : 20 μ g/kg/日 (雌マウス、膀胱の尿路上皮空砲化の BMDL₁₀、種間及び種内の可変性の不確実係数 100)

(5) EFSA(2009)

- ・ 無機ヒ素による発がんデータから BMDL₀₁ 0.3~8 μ g/kg 体重/日 (2.1~56 μ g/kg 体重/週) を算出
- ・ データの不確実性を考慮して耐容摂取量の設定は不相当とし、曝露マージン (MOE) により評価
- ・ 有機ヒ素は評価対象外