

(案)

清涼飲料水評価書

マンガン

2011年2月

食品安全委員会

化学物質・汚染物質専門調査会

## 目次

1		
2	<審議の経緯> .....	<u>22</u>
3		
4	<食品安全委員会委員名簿> .....	<u>22</u>
5		
6	<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿> .....	<u>33</u>
7		
8	要 約.....	<u>44</u>
9		
10	I. 評価対象物質の概要.....	<u>55</u>
11	1. 起源・用途.....	<u>55</u>
12	2. 化学名、元素記号、原子量.....	<u>55</u>
13	3. 物理化学的性状.....	<u>55</u>
14	4. 現行規制等.....	<u>66</u>
15	II. 安全性に係る知見の概要.....	<u>66</u>
16	1. 毒性に関する科学的知見.....	<u>66</u>
17	2. 国際機関等の評価.....	<u>2626</u>
18	3. 曝露状況.....	<u>2929</u>
19	III. 食品健康影響評価.....	<u>3030</u>
20		
21	略号.....	<u>3636</u>
22		
23	<参照> .....	<u>3737</u>
24		

1 <審議の経緯>

2003年 7月 1日 厚生労働大臣より清涼飲料水中のホウ素の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受  
 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）  
 2011年 1月 31日 第10回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会  
2011年 2月 21日 第11回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会

2  
3  
4

5 <食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

(2009年7月1日から)	(2011年1月7日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理***）	熊谷 進（委員長代理****）
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
村田容常	村田容常

\* : 2007年2月1日から  
 \*\* : 2007年4月1日から  
 \*\*\* : 2009年7月9日から  
 \*\*\*\* : 2011年1月13日から

6  
7  
8  
9  
10  
11

1 <食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>

2

(2009年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

立松正衛 (座長代理)

3

青木康展\*

白井智之

村田勝敬

安藤正典\*

津金昌一郎

安井明美

圓藤吟史※

寺本敬子

山内 博

圓藤陽子\*

遠山千春

山中健三

太田敏博\*\*

中室克彦\*

吉永 淳

川村 孝

長谷川隆一\*\*

鰐淵英機

熊谷嘉人\*

花岡研一

渋谷 淳\*\*

広瀬明彦\*

※：幹事会

\*：清涼飲料水部会

4

## 要 約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、マンガンの食品健康影響評価を行った。~~評価に用いた試験成績は、急性毒性試験（ラット）、亜急性毒性試験（マウス、ラット）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット）、神経毒性試験（ラット、アカゲザル）生殖・発生毒性試験（マウス、ラット）、遺伝毒性試験等の成績である。~~

マンガンは、ヒトをはじめとする多くの生物にとって必須元素である。マンガン摂取は不足、過剰のどちらの場合も有害な健康影響を生じる可能性があるが、ほとんどの食物にはマンガンが含有されているため、ヒトのマンガン不足は稀にしか起こり得ない。

マンガンのヒトに対する健康影響として、高用量のマンガンを慢性的に摂取していた症例による中枢神経系への影響が認められている。動物実験でもマンガン経口投与による中枢神経系への影響に関する知見が中心であるが、血液系、甲状腺、肝臓、腎臓への影響に関する知見も報告されている。

発がん性については、マンガンのヒトへの発がん性を示す証拠は得られていない。

遺伝毒性に関しては *in vitro* および *in vivo* 試験で陽性の結果が報告されているが、DNA との直接的な相互作用ではなく、DNA 合成や DNA 修復に関与するタンパク質の活性に及ぼす影響に起因していると考えられる。

上記のことから、非発がん毒性に関する耐容一日摂取量（TDI）を算出することが適切であると判断した。

米国医学研究所（Institute of medicine : IOM）~~によるは、食生活調査で特定されたから得られた~~マンガン摂取量の上限値 11 mg/日を成人の耐容上限量 NOAEL とし、~~ている。この値を基に、~~欧米人を対象とした調査である ~~為、ため~~成人の体重を 60 kg と仮定して、マンガンの NOAEL を 0.18 mg/kg 体重/日とすることは妥当であると考えられた。~~また、この値が長期間通常~~の食物を摂取しながら有害な健康影響が認められない多数の大規模母集団から得られた情報を基にしていること及び日本人におけるマンガンの平均摂取量 3.7 mg/日を考慮して、不確実係数を適用することなく、この値を TDI とみなすことができると考えられた。

以上より、マンガンの TDI を 0.18 mg/kg 体重/日と設定した。

~~また、この NOAEL から TDI を求める際の不確実係数としては、絶食での吸収率の増加及び新生児で感受性が高い可能性を考慮した 3 が適当と考えられた。~~

~~したがって、NOAEL の 0.18 mg/kg 体重/日に不確実係数 3 を適用し、マンガンの TDI を 0.06 mg/kg 体重/日と設定した。~~

## 1. 評価対象物質の概要

### 1. 起源・用途

水中のマンガンは、主として地質に起因するが、鉱山廃水、工場排水などの混入が原因となることもある。また、湖沼・貯水池・河川の底層水の溶存酸素が少なくなると底質から溶出してくることもある。

マンガンはステンレス、特殊鋼の脱酸及び添加剤、アルミニウム、銅などの非鉄金属の添加剤及び溶接棒の被覆材として用いられる。塩化マンガンは染色工業、医薬品、塩化物合成の触媒及び塗料乾燥剤等に用いられ、二酸化マンガンは乾電池、酸化剤、フェライト及びマッチ原料等に用いられる。また、過マンガン酸カリウムは、マンガン・鉄・臭気・有機物の除去剤及び漂白剤等として用いられる（[参照1-厚生労働省2003](#)）。

### 2. 化学名、元素記号、原子量

IUPAC

和名：マンガン

英名：manganese

CAS No. : 7439-96-5

元素記号：Mn

原子量：54.94

### 3. 物理化学的性状

名称	マンガン	塩化マンガン	硫酸マンガン	炭酸マンガン	酢酸マンガン	過マンガン酸カリウム
CAS No.	7439-96-5	7773-01-5	7785-87-7	598-62-9	638-38-0	7722-64-7
分子式	Mn	MnCl <sub>2</sub>	MnSO <sub>4</sub>	MnCO <sub>3</sub>	Mn(CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	KMnO <sub>4</sub>
分子量	54.94	125.84	151.00	114.95	173.03	158.00
物理的性状	—	—	—	powder	Brown crystals	—
沸点 (°C)	1962	1190	850 (分解)	—	80	—
融点 (°C)	1244	650	700	—	—	<240 (分解)
密度 (g/cm <sup>3</sup> ) (20°C)	7.21-7.44	2.98	3.25	3.1	1.59	2.70
水溶解度 (g/L)	分解	723 (25°C)	520 (5°C) ~700 (70°C)	—	可溶	63.8 (20°C)

22

23

## 4. 現行規制等

### (1) 法令の規制値等

水質基準値 (mg/L) : 0.05 (マンガンの量に関して)

水質管理目標値 (mg/L) : 0.01 (マンガンの量に関して)

要監視項目指針値 (mg/L) : 0.2 (全マンガン)

その他基準：給水装置の構造及び材質の基準 (mg/L) 0.005

労働安全衛生法；作業環境評価基準 (mg/ m<sup>3</sup>) 0.2

食品衛生法 ミネラルウォーター類 (原水) (mg/L) 2

ミネラルウォーター類、冷凍果実飲料及び原料用果汁  
(mg/L) 0.3

### (2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO (mg/L) : 0.4 (第3版)

EU (mg/L) : 0.05

米国環境保護庁 (EPA) (mg/L) : 0.05 (Secondary Standard)

欧州大気質ガイドライン (µg/m<sup>3</sup>) ([参照2WHO 2000](#)) : 0.15 平均時間1年間

その他基準：Codex Standard for Natural Mineral Waters (mg/L) ; 0.4

## II. 安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン ([参照3WHO 2008](#)、[WHO 2004](#))、EPA/統合リスク情報システム (IRIS) のリスト及び飲料水衛生勧告 ([参照5EPA、61996、EPA 2004](#)) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

なお、本評価書においては、マンガン化合物の重量から換算したマンガン元素としての重量を mg Mn、µg Mn と表記した。

### 1. 毒性に関する科学的知見

#### (1) 体内動態

##### ① 吸収

マンガンの消化管吸収は、通常の生理学的プロセスで制御され、マンガン恒常性維持に役立っている。成人男性ボランティア7名に高繊維質の食事を7週間摂取させた試験における5～7週目の平均マンガン吸収率は7.7±6.3%で、測定可能な量のマンガンは体内に残留しなかった ([Schwartz et al. 1986参照8](#))。マンガンを含む乳児用調合乳を摂取した成人7名においても、平均8.4±4.7%の吸収が観察された ([Sandström et al. 1986参照9](#))。成人男女では、植物性食物からのマンガン吸収は1.4～5.5%で、対照物質の塩化マンガン(II)水溶液からの吸収7.8～10.2%に比べ有意に低かった ([参照10Johnson et al. 1991](#))。マンガン吸収率は幼若動物や乳児の方が高い可能性がある ([Keen et al. 1986参照11](#))。

食物中に繊維、シュウ酸、フィチン酸が含有されていると、マンガン吸収は減少する傾向がある ([Gibson 1994参照12](#))。マンガン吸収と鉄吸収は密接な関連があり、

鉄欠乏性の食事を摂取していると、鉄とマンガン両方の吸収が増加する (Sandström et al. 1986参照9、Thomson et al. 1971~~13~~、Finley 1999~~14~~)。また、マンガン吸収は食物中カルシウム濃度とは反比例の関係にある (Schroeder et al. 1966、McDermott and Kies 1987、Lutz et al. 1993参照15~17)。タンニン等の茶の特定成分も、マンガン吸収を減少させる可能性がある (Freeland-Graves and Llanes 1994参照18)。

食物と水とでマンガン吸収率に大きな差はないが、絶食状態では水からの吸収率が多少増加する (EPA 1996参照5)。

#### a. 成人による調合乳からのマンガン吸収

乳児用調合乳と母乳両方に含まれる成分の中に、マンガンの生物学的利用率に影響を与えるものがあるとみられる。大豆タンパク質由来の調合乳には、高濃度のフィチン酸と植物性タンパク質が含有され、マンガンの生物学的利用率減少に関与している可能性がある。また、鉄強化調合乳による鉄の抑制影響に関する研究で、マンガンの生物学的利用率はさらに減少するようである (Freeland-Graves 1994参照19)。

成人でのマンガン吸収率は母乳では 8.2%で、牛乳の 2.4%、大豆由来調合乳の 0.7%に比べて有意に高かった (Davidsson et al. 1989a参照20)。鉄強化調合乳中のマンガンは 2 価 (Mn(II)) であり、腸内ラクトフェリン受容体による吸収の調節ができないが、母乳中のマンガンは 3 価 (Mn(III)) でラクトフェリンと結合しているため、吸収が調節される (参照5EPA 1996)。母乳中のラクトフェリンや牛乳に多く含まれるカルシウムが吸収率の差に寄与していると推測された (Davidsson et al. 1989a参照20)。

#### b. 乳児でのマンガン吸収

ヒト乳児では、マンガン排泄の主要経路である胆汁排泄系が完全には発達していないため、マンガンの体内負荷量に影響が生じると見られる (Lönnerdal 1994参照21)。母乳と乳児用調合乳の両方を飲んでいる乳児では、マンガンの保持能が高かった (Dörner et al. 1989参照22)。ラットを用いた試験では、幼若動物は成熟動物よりも有意に多量のマンガンを腸管吸収することが示された (Lönnerdal et al. 1987参照23)。また動物試験において、マンガンが血液-脳関門を通過する速度は新生児では成熟動物の 4 倍であることも明らかにされている (Mena 1974参照24)。ヒト乳児におけるマンガン吸収に関するデータはほとんどないが、成人に比べて乳児はマンガンの過負荷に対する防御が不十分であることが示されている。生後 6 週までの乳児では、赤血球中マンガン含有量は成人よりも約 7~9%高かった (Hatano et al. 1985参照25)。新生児は消化管から容易にマンガンを吸収し、しかも吸収したマンガンを排泄しにくい。また、新生児においては、吸収されたマンガンは血液脳関門を容易に通過するというエビデンスがある (参照5EPA 1996)。



## ② 分布

マンガンは身体のあらゆる組織に存在し、ほとんどのヒト組織におけるマンガン濃度は0.1~1  $\mu\text{g Mn/g}$  湿重量の範囲にある。通常、濃度が最も高いのは肝臓、腎臓、膵臓、副腎で、最も低いのは骨と脂肪である ([Tipton and Cook 1963](#)、[Sumino et al. 1975](#) 照 26、27)。また、マンガンは生殖細胞にも存在する ([Reaney et al. 1988](#) 参照 29)。

乳児や幼若動物では、マンガンは脳の特定領域に特異的に蓄積する ([WHO 2004](#))。ラット (雌雄、14日齢) の強制経口投与試験では、マンガンは線条体、視床下部、中脳及び後脳に蓄積し、小脳及び大脳皮質への蓄積はわずかであった ([Kontur and Fechter 1988](#) 参照 28)。また、脳の各部位におけるマンガン濃度はMn(II)として腹腔内投与するよりMn(III)として腹腔内投与した方が高かった。

## ③ 代謝

マンガンは環境中から通常Mn(II)又は4価マンガン (Mn(IV)) として摂取されるが、生体内の種々の酵素中ではMn(III)として存在する可能性が挙げられており ([Leach and Lilburn 1978](#)、[Utter 1976](#)参照30、31)、体内で酸化によりマンガンの価数が増える可能性が示唆されている。また、動物に塩化マンガン投与した試験において、胆汁及び組織中で増加したマンガンのほとんどが電子スピン共鳴法 (ESR) ではシグナルを示さなかった ([Sakurai et al. 1985](#)、[Tichy and Cikrt 1972](#) 参照32、33) ことから、Mn(II)からMn(III)に変化したと見られる。ただし、Mn(II)がタンパク質等の生体分子と錯体を形成した可能性もある。

*in vitro* 試験で、ヒトセルプラスミンがMn(II)をMn(III)へ酸化することが示された。また、*in vitro* 試験でマンガン酸化に伴いマンガンの結合が $\alpha_2$ -マクログロブリンからトランスフェリンにシフトすること、牛の*in vivo* 試験でMn(II)- $\alpha_2$ -マクログロブリンのクリアランスがMn(II)-トランスフェリンのクリアランスより迅速に進行することが示されている ([Gibbons et al. 1976](#) 参照 34)。

ラットの混餌投与試験において、ラット組織中のマンガン濃度は投与したマンガン形態により異なっていた。マンガン濃度は、塩化マンガンや二酸化マンガン投与した動物より、酢酸マンガンや炭酸マンガン投与した動物で有意に高かった ([Komura and Sakamoto 1992a](#) 参照 35)。

## ④ 排泄

マンガンはほぼ全てが糞中に排泄されるが、ごく一部 (0.1~2%) が尿中排泄される ([Davis and Greger 1992](#) 参照 36)。糞中のマンガンは、経口経路での未吸収マンガンと胆汁に排泄されたマンガンからなる。ヒトでは排泄に二相性を示し、半減期はそれぞれ13日、37日である ([Sandström et al. 1986](#) 参照 9、[Davidsson et al. 1989b](#)37)。他に汗、毛髪、母乳が排泄に関与しているという報告もある ([Roels et al. 1992](#) 参照 38)。

## (2) 実験動物等への影響

## ① 急性毒性試験

ラットにおける塩化マンガン水溶液の単回強制経口投与試験では、塩化マンガンの経口半数致死量 (LD<sub>50</sub>) は、雄で342 mg Mn/kg体重、雌で331 mg Mn/kg体重 ([Kostial et al. 1989参照39](#))、酢酸マンガンのLD<sub>50</sub>は1,082 mg Mn/kg体重であった ([Smyth et al. 1969参照40](#))。

なお、ラットにおける硫酸マンガン (1,300 mg Mn/kg体重/日) の14日間混餌投与試験で、死亡は認められていない ([参照41NTP 1993](#))。

## ② 亜急性毒性試験

### a. 13週間亜急性毒性試験(マウス)

B6C3F<sub>1</sub> マウス (雌雄、各投与群 10 匹) における硫酸マンガン(II)一水和物 (0、3,130、6,250、12,500、25,000、50,000 ppm : 3,130、25,000、50,000 ppm は 122、975、1,950 mg Mn/kg 体重/日) の 13 週間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

雄の全投与群と雌の 50,000 ppm 投与群において、有意な体重増加抑制が見られた。雄の 50,000 ppm 投与群では、最終体重が 13%減少し、肝臓の絶対及び相対重量は有意に減少した。50,000 ppm 投与群では雌雄ともに、ヘマトクリット値とヘモグロビン濃度が低下し、赤血球数が有意に減少した。雄の 25,000 ppm 及び 50,000 ppm 投与群では、総白血球数が有意に減少したが、著者らは投与に関連した影響とは結論できないとしている。どの投与群でも臨床症状は見られなかったが、雄の 50,000 ppm 投与群では、前胃上皮の過形成と過角化が観察された。 ([参照41NTP 1993](#))。

表 1 マウス 13 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
硫酸マンガン(II) 一水和物	50,000 ppm (1,950 mg Mn/kg 体重/日)	最終体重 13%減少、肝臓の絶対及び相対重量の減少、ヘマトクリット値とヘモグロビン濃度の減少、赤血球数の減少、前胃上皮の過形成と過角化	体重増加抑制、ヘマトクリット値とヘモグロビン濃度減少、赤血球数の減少
	25,000 ppm (975 mg Mn/kg 体重/日) 以上	総白血球数の減少	毒性所見なし
	3,130 ppm (122 mg Mn/kg 体重/日) 以上	体重増加抑制	毒性所見なし

### b. 24日間亜急性毒性試験(ラット)

CD ラット (雌雄、各投与群雄 5 匹、雌 1 匹) における塩化マンガン(II)四水和物 (0、1、10、20 mg Mn/kg 体重/日) の出生直後から 24 日齢までの強制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 2 に示す。

1 10 mg Mn/kg 体重/日以上 of 投与群で、視床下部のドーパミンレベルが有意に  
 2 減少、20 mg Mn/kg 体重/日投与群で視床下部のモノアミンオキシダーゼ活性が  
 3 有意に増加し、チロシンヒドロキシラーゼ活性が有意に減少した ([Deskin et al.](#)  
 4 [1980 参照 42](#))。

6 表 2 ラット 24 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雌雄
塩化マンガン(II) 四水和物	20 mg Mn/kg 体重/日	視床下部のモノアミンオキシダーゼ活性の増加、チロ シンヒドロキシラーゼ活性の減少
	10 mg Mn/kg 体重/日 以上	視床下部のドーパミンレベル減少

9 **c. 8 週間亜急性毒性試験(ラット)**

10 Fischer ラット (雄) における炭酸マンガン (55 mg Mn/kg 体重/日) の 8 週  
 11 間混餌投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 3 に示す。

12 投与群において、ヘマトクリット値とヘモグロビン濃度が有意に減少した  
 13 ([Miller et al. 2006 参照 43](#))。

15 表 3 ラット 8 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
炭酸マンガン	55 mg Mn/kg 体重/日	ヘマトクリット値とヘモグロビン濃度の減少

18 **d. 13 週間亜急性毒性試験(ラット)**

19 F344/N ラット (雌雄、各投与群 10 匹) における硫酸マンガン(II)一水和物 (0、  
 20 1,600、3,130、6,250、12,500、25,000 ppm : 1,600 ppm は雄 33、雌 40 mg Mn/kg  
 21 体重/日、6,250 ppm は雄 130、雌 155 mg Mn/kg 体重/日、25,000 ppm は雌 618  
 22 mg Mn/kg 体重/日) の 13 週間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた  
 23 毒性所見を表 4 に示す。

24 雄の 3,130 ppm 以上の投与群にわずかな体重増加抑制が、雌の 6,250 ppm 以  
 25 上の投与群に有意な体重増加抑制が見られた。雄の全投与群と雌の 25,000 ppm  
 26 投与群では、肝臓の絶対及び相対重量が有意に減少した。雌の全投与群では肺の  
 27 絶対及び相対重量も有意に減少した。雄では、全投与群で総白血球数に変化は見  
 28 られなかったが、好中球数が有意に増加し、6,250 ppm 以上の投与群でリンパ球  
 29 数が有意に減少した。一方、雌では 6,250 ppm 以上投与群でリンパ球数の減少  
 30 により総白血球数が有意に減少した。雄の 6,250 ppm 以上投与群で、ヘマトク  
 31 リット値と赤血球数がわずかだが有意に増加した。著者らは、これらの変化がマ  
 32 ンガンに由来するかどうかは明確でないとしている。どの投与群においても、病  
 33 理組織学的変化、臨床症状は見られなかった ([参照 41NTP 1993](#))。

1

表4 ラット13週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
硫酸マンガン(II) 一水和物	25,000 ppm (雌; 618 mg Mn/kg 体重/日)	—	肝臓の絶対及び相対重量の減少
	6,250 ppm (雄; 130 mg Mn/kg 体重/日、 雌; 155 mg Mn/kg 体重/日) 以上	ヘマトクリット値と赤血球数の増加 リンパ球数の減少	有意な体重増加抑制 リンパ球数の減少による総白血球数の減少
	1,600 ppm (雄; 33 mg Mn/kg 体重/日、 雌; 40 mg Mn/kg 体重/日) 以上	好中球数増加 肝臓の絶対及び相対重量の減少	肺の絶対及び相対重量の減少

2

3

## ③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

## a. 2年間慢性毒性／発がん性併合試験(マウス)

B6C3F<sub>1</sub>マウス(雌雄、各投与群70匹)における硫酸マンガン(II)一水和物(0、1,500、5,000、15,000 ppm : 5,000 ppmは雌64 mg Mn/kg体重/日、15,000 ppmは雄585、雌731 mg Mn/kg体重/日)の2年間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表5に示す。

雌の全投与群において最終体重が対照群に比べ用量依存的に減少した。雄の15,000 ppm投与群と雌の5,000 ppm以上の投与群で、甲状腺濾胞拡張が有意に多かった。また、雄の15,000 ppm投与群と雌の全投与群で、甲状腺濾胞上皮の限局性過形成の発生頻度が有意に増加した。濾胞性甲状腺腫が15,000 ppm投与群の雄6%、雌10%に発生したが、対照群に比べて有意差はなかった。雌雄の15,000 ppm投与群で、前胃扁平上皮限局性過形成の発生頻度が有意に増加した。

濾胞性甲状腺腫の発生頻度のわずかな増加と、甲状腺濾胞上皮過形成の発生頻度の有意な増加に基づき、著者らは、B6C3F<sub>1</sub>マウスにおける硫酸マンガン(II)一水和物の発がん性に対する不確かな(equivocal)証拠があるとしている。(参照 [41NTP 1993](#))。

20

21

表5 マウス2年間慢性毒性／発がん性併合試験

試験物質	投与群	雄	雌
硫酸マンガン(II) 一水和物	15,000 ppm (雄; 585 mg Mn/kg 体重/日、 雌; 731 mg Mn/kg 体重/日)	甲状腺の濾胞上皮過形成と濾胞拡張の発生頻度増加、前胃扁平上皮限局性過形成の発生頻度増加	前胃扁平上皮限局性過形成の発生頻度増加
	5,000 ppm (雌; 64 mg Mn/kg 体重/日) 以上	毒性所見なし	甲状腺濾胞拡張の発生頻度増加
	1,500 ppm 以上	毒性所見なし	用量依存的な最終体重減少、甲状腺濾胞上皮限局性過形成の発生頻度増加

22

23

## b. 2年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)

F344/Nラット(雌雄、各投与群70匹)における硫酸マンガン(II)一水和物(0、1,500、5,000、15,000 ppm:雄0、20、65、200 mg Mn/kg/日、雌0、23、75、232 mg Mn/kg/日<sup>1)</sup>)の2年間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表6に示す。

雄の15,000 ppm投与群では、最終体重が対照群に比べ10%低く、腎症及び腎不全により生存率が有意に減少し、慢性進行性腎症が重症化した。一方、雌では、最高用量の15,000 ppm投与群でも影響が見られなかった。雌雄とも、背景データに比べて、腫瘍発生の有意な増加は見られなかった。

著者らは、15,000 ppmまでの硫酸マンガン(II)一水和物の雌雄F344/Nラットにおける発がん性の証拠はないとしている(参照44NTP 1993)。

表6 ラット2年間慢性毒性／発がん性併合試験

試験物質	投与群	雄	雌
硫酸マンガン(II)一水和物	15,000 ppm (雄; 200 mg Mn/kg 体重/日、 雌; 232 mg Mn/kg 体重/日)	最終体重10%減少、腎症及び腎不全による生存率の減少、慢性進行性腎症重症化	毒性所見なし

## c. 65週間慢性毒性試験(ラット)

SDラット(雄、各投与群12匹)における塩化マンガン(II)四水和物(0、1,000 ppm:0、40 mg Mn/kg 体重/日 WHO換算)の65週間飲水投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表7に示す。

運動レベルの増加及びドーパミン作動性機能の一時的な向上が観察された(Nachtman et al. 1986参照44)。

表7 ラット65週間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雄
塩化マンガン(II)四水和物	1,000 ppm (40 mg Mn/kg 体重/日)	運動レベルの増加及び、ドーパミン作動性機能の一時的な向上

## ④ 神経毒性試験

### a. 20日間発達神経毒性試験(ラット)

SDラット新生児(雌雄、各投与群10~12匹)におけるマンガン(0、50、250、500 µg Mn/日:0、0.7、3.8、7.5 mg Mn/kg 体重/日)の出生後1~20日における飲水投与試験が行われた。マンガンは、児の嗜好に合わせて10%シヨ

<sup>1</sup> NTP 1993には、硫酸マンガン一水和物1日当たり投与量は、雄は60、200、615 mg/kg 体重/日、雌は70、230、715 mg/kg 体重/日と記載されている。

1 糖液に塩化マンガンを混ぜて調整した。各投与群で認められた毒性所見を表 8  
2 に示す。

3 投与による体重、飼料摂取量への影響は認められなかった。出生後 14 日に 500  
4  $\mu\text{g Mn/日}$ 投与群で脳及び小腸のマンガン濃度に有意な増加が見られ、出生後 21  
5 日に 250、500  $\mu\text{g Mn/日}$ 投与群で腎臓のマンガン濃度に有意な減少が見られた  
6 が、出生後 40 日にはいずれの臓器でも投与による有意差は見られなかった。出  
7 生後 6 日に実施した立ち直り試験(Righting test)<sup>2</sup>では、250、500  $\mu\text{g Mn/日}$ 投  
8 与群で反射時間の遅延が認められたが、有意ではなかった。出生後 10 日に実施  
9 した嗅覚に基づく帰巣能試験では、500  $\mu\text{g Mn/日}$ 投与群で帰巣時間の有意な遅  
10 延が見られた。また出生後 32 日に実施した受動的回避試験では、電気ショック  
11 の回数に用量依存的な増加が見られた。一方、線条体ドーパミンレベルに用量依  
12 存的な減少が見られ、500  $\mu\text{g Mn/日}$ 投与群で 50%減少した ([Tran et al. 2002a](#)  
13 [参照 45](#))。

14  
15 表 8 ラット 20 日間発達神経毒性試験

試験物質	投与群	雌雄
塩化マンガン	500 $\mu\text{g Mn/日}$ (7.5 mg Mn/kg 体重/日)	嗅覚弁別による帰巣時間の遅延 (出生後 10 日)、線 条体ドーパミンレベル 50%減少
	50 $\mu\text{g Mn/日}$ (0.7 mg Mn/kg 体重/日) 以 上	受動回避試験での電気ショック回数用量依存的増 加、線条体ドーパミンレベル用量依存的な減少 (出 生後 32 日)

16  
17 また、上記試験の SD ラット新生児 (雄、各投与群 8 匹) について成熟期 (出  
18 生後 50~64 日) に行動学的試験を行い、出生後 65 日の線条体ドーパミンレ  
19 ベルを測定した。250、500  $\mu\text{g Mn/日}$ 投与群では、線条体ドーパミンレベルに有意  
20 な減少が見られたが、Burrowing detour 試験及び受動回避試験では、統計学的  
21 に有意な能力減少は見られなかった ([Tran et al. 2002b](#) [参照 46](#))。

#### 22 23 24 b. 21 日間発達神経毒性試験(ラット)

25 SD ラット新生児 (雄、各投与群 8~9 匹) における塩化マンガン (0、250、  
26 750  $\mu\text{g/匹/日}$  : 0、4.4、13.1 mg Mn/kg 体重/日) の出生後 1~21 日の飲水投与  
27 試験が行われた。塩化マンガンは、10%ショ糖液に混ぜて調整した。各投与群  
28 で認められた毒性所見を表 9 に示す。

29 自発運動を評価したところ、高用量群で新生児期 (出生後 10~14 日) に負の  
30 走地性に対する影響が見られ、成熟期 (出生後 90 日) に有意な神経化学的影響  
31 (線条体におけるドーパミン [輸送体トランスポーター](#) の減少) が見られた。また、  
32 高用量群の成熟期 (出生後 90 日) にコカイン 10 mg/kg 体重を腹腔内投与した  
33 場合、自発運動の増加が見られたが、コカイン 20 mg/kg 体重を腹腔内投与した

<sup>2</sup> 動物を仰向けにケージに置き、回転後四肢全てが接地するのに要する時間を測定する。

1 場合、逆に自発運動の減少が見られた([Reichel et al. 2006 参照 47](#))。

3 表 9 ラット 21 日間発達神経毒性試験

試験物質	投与群	雄
塩化マンガン	750 µg/匹/日 (13.1 mg Mn/kg 体重/日)	新生児期：負の走地性に影響 成熟期（出生後 90 日）：神経化学的影響（線条体におけるドーパミントランスポーター輸送体の減少）、コカインで誘導される自発運動反応に影響

4  
5 同様に高用量の塩化マンガン曝露がドーパミントランスポーター輸送体に与  
6 える影響について検討した試験として、SD ラット新生児（性別不明、各投与群  
7 10 匹）における塩化マンガン（750 µg Mn/匹/日）の出生後 21 日間（出生後 1  
8 ～21 日）における飲水投与試験があり、出生後 90 日には投与群の線条体と側坐  
9 核でドーパミントランスポーター輸送体タンパク質発現とドーパミン取り込み  
10 の減少が見られている ([McDougall et al. 2008 参照 48](#))。

### 13 c. 30 日間亜急性毒性試験(ラット)

14 albino ラット（雌雄、各投与群 9～10 匹）における塩化マンガン(II)四水和物  
15 の 30 日間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 10 に示  
16 す。

17 ラットを迷路で 10 日間訓練した後、塩化マンガン(II)四水和物（0、20、50  
18 mg/kg 餌/日：0、5.6、13.9 mg Mn/kg 体重/日）を 30 日間混餌投与し、再び 10  
19 日間の迷路試験を行った群をそれぞれ G1、G2、G3 とした。一方、ラット（性  
20 別不明、各投与群 12 匹）に塩化マンガン(II)四水和物（20、50 mg/kg 餌/日：5.6、  
21 13.9 mg Mn/kg 体重/日）を 30 日間混餌投与後に 10 日間迷路訓練をし、引き続  
22 き 90 日間通常の餌を与えた後、迷路試験を行った群をそれぞれ G4、G5 とした。  
23 G2 と G3 の動物は、迷路訓練で習得した技術を半分程度失い、G3 の動物は攻撃  
24 性を増していた。塩化マンガン(II)四水和物投与後に訓練した G4 と G5 の動物  
25 は、全く迷路を覚えられなかった ([Shukakidze et al. 2003 参照 49](#))。

26 著者らは、LOAEL を 5.6 mg Mn/kg 体重/日としている ([Shukakidze et al.  
27 2003 参照 49](#))。

29 表 10 ラット 30 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雌雄	
		迷路訓練実施時期	
		塩化マンガン(II) 四水和物投与前	塩化マンガン(II) 四水和物投与後
塩化マンガン(II)	50 mg/kg 餌/日	攻撃性増加	-

四水和物	(13.9 mg Mn/kg 体重/日)		
	20 mg/kg 餌/日 (5.6 mg Mn/kg 体重/日) 以上	習得技術半分喪失	迷路の学習不可(行動障害)

#### d. 44 日間亜急性毒性試験(ラット)

SDラット(雄、各投与群4匹)における塩化マンガン(0、150 mg Mn/kg体重/日)の出生後から44日間の飲水投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表11に示す。

150 mg Mn/kg体重/日投与15~20日目に運動失調及び硬直した不安定な足取り姿勢が観察され、15日目に線条体と視床下部のホバニリン酸濃度が減少したが、60日目には回復した([Kristensson et al. 1986参照50](#))。

表 11 ラット 44 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
塩化マンガン(II)	150 mg Mn/kg 体重/日	運動失調、硬直した不安定な足取り姿勢

#### e. 10 週間亜急性毒性試験(ラット)

Wistar ラット(雄、各投与群 16 匹)における塩化マンガン(II)四水和物(0、15、59 mg/kg 体重/日(0、6.5、25.9 mg Mn/kg 体重/日))の10週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表12に示す。

迷路試験(空間学習と記憶試験)、オープンフィールド試験(運動能力)等を用いて行動影響を調べた。低用量群、高用量群ともに、短期と長期の空間記憶能と自発的オープンフィールド活性は減少し、音響驚愕反応の回数は連係するプレパルス抑制とともに減少した。感覚誘発電位の潜時は延長され、持続時間は短縮された([Vezér et al. 2005、Vezér et al. 2007参照51、52](#))。

表 12 ラット 10 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
塩化マンガン(II) 四水和物	15 mg/kg 体重/日 (6.5 mg Mn/kg 体重/日) 以上	空間記憶能と自発的オープンフィールド活性の減少、音響驚愕反応の回数減少、感覚誘発電位の潜時延長と持続時間短縮

#### f. 21 週間亜急性毒性試験(ラット)

SDラット(雄、各投与群15匹)に塩化マンガン(0、137.5 mg Mn/kg 体重/日)を2週間飲水投与した後、塩化マンガン投与群を2群にわけ、引き続き塩化マンガン(275、550 mg Mn/kg 体重/日)を19週間飲水投与する試験が行わ



れた。各投与群で認められた毒性所見を表 13 に示す。

各群の半数の動物はメタクリレート製の円筒容器に毎日 2 時間拘束してストレスを与えた。大脳と小脳のマンガン濃度は塩化マンガン投与群で有意に増加し、体重と摂餌量は有意に減少した ( $p < 0.05$ )。拘束ストレスを受けた高用量群では、オープンフィールドでの活動が有意に減少した ( $p < 0.05$ )。高用量群では、ストレスの有無に関わらず空間学習能力が減少した ([Torrente et al. 2005 参照 53](#))。

表 13 ラット 21 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
塩化マンガン	137.5 mg Mn/kg 体重/日 × 2 週間 550 mg Mn/kg 体重/日 × 19 週間	空間学習能力減少 拘束ストレス有: オープンフィールドでの活動減少
	137.5 mg Mn/kg 体重/日 × 2 週間 275 mg Mn/kg 体重/日 × 19 週間 以上	体重・摂餌量減少

#### g. 4 ヶ月間亜急性毒性試験(アカゲザル)

アカゲザルの乳児 (雄、各投与群 8 匹) を 3 群に分け、それぞれに市販の牛乳由来の乳児用調合乳 (17.59 mg Mn/kg 体重/日: 対照群)、大豆由来の乳児用調合乳 (107.5 mg Mn/kg 体重/日: I 群) 及び塩化マンガン(II)を添加した大豆由来の乳児用調合乳 (328 mg Mn/kg 体重/日: II 群) を 4 ヶ月間経口投与する試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 14 に示す。

I 群、II 群ともに、対照群に比べ、肉眼観察による運動機能の成熟度、成長、脳脊髄液中のドーパミンやセロトニン代謝物の濃度、認知機能試験のパフォーマンスに差はなかったが、1 ヶ月目と 1.5 ヶ月目の間に遊び活動の減少、4 ヶ月目に睡眠中の活動減少が見られた ([Golub et al. 2005 参照 54](#))。

表 14 アカゲザル 4 ヶ月間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
塩化マンガン(II)	107.5 mg Mn/kg 体重/日以上	遊び活動の減少、睡眠中活動の減少

#### h. 18 ヶ月間慢性毒性試験(アカゲザル)

アカゲザル(雄、各投与群 4 匹)における塩化マンガン(II)四水和物 (0、25 mg/kg 体重/日 (0、6.9 mg Mn/kg 体重/日)) の 18 か月間飲水投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 15 に示す。

筋力減少及び下肢の硬直が観察された。剖検の結果、黒質ニューロンに色素脱失が観察され、を伴うニューロン神経変性が認められた ([Gupta et al. 1980 参照 55](#))。

表 15 アカゲザル 18 ヶ月間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雄
塩化マンガン(II) 四水和物	25 mg/kg 体重/日 (6.9 mg Mn/kg 体重/日)	筋力減少、下肢の硬直、黒質ニューロンの色素脱失を伴うニューロン、神経変性

## ⑤ 免疫毒性試験

NTP によるマウス/ラットの 13 週間亜急性毒性試験 (②d. 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) 参照) において、白血球数等にわずかな影響が見られたが、免疫系との関連は明らかにされていない (参照 41NTP 1993)。

## ⑥ 生殖・発生毒性試験

## a. 生殖毒性試験(マウス)

Swiss マウス (雌雄、各投与群雌 15 匹、雄 14 匹) に塩化マンガン(II)四水和物 (1,000、2,000、4,000、8,000 mg/L : 雄 48、76、154、309 mg Mn/kg 体重/日、雌 44、83、158、277 mg Mn/kg 体重/日) を交配前 12 週間飲水投与し、投与群の雌雄をそれぞれ非投与動物と交配して生殖への影響 (受精率、着床率、生存胎児数及び吸収胚数) を調べる試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 16 に示す。

投与による体重への影響は見られなかったが、全投与群で飲水量は有意に減少した。雄の 8,000 mg/L 投与群では受精率が有意に減少した ( $p < 0.05$ )。雌の 8,000 mg/L 投与群では着床率、生存胎児数が有意に減少した。また、雌の 4,000 mg/L 以上投与群で卵巣重量が、雌の 1,000 mg/L 以上投与群で子宮重量が有意に増加した (Elbetieha et al. 2001 参照 57)。

表 16 マウス生殖毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
塩化マンガン(II) 四水和物	8,000 mg/L (雄 ; 309 mg Mn/kg 体重/日、 雌 ; 277 mg Mn/kg 体重/日)	受精率減少	着床率減少、生存胎児数減少
	4,000 mg/L (雄 ; 154 mg Mn/kg 体重/日、 雌 ; 158 mg Mn/kg 体重/日) 以上	—	卵巣重量増加
	1,000 mg/L (雄 ; 48 mg Mn/kg 体重/日、 雌 ; 44 mg Mn/kg 体重/日) 以上	飲料水減少	飲料水減少、子宮重量増加

### b. 生殖毒性試験(マウス)

CD-1 マウス (雄、各投与群 12 匹) における酢酸マンガン (II) 四水和物 (0、7.5、15.0、30.0 mg/kg 体重/日 (0、2.4、4.8、9.6 mg Mn/kg 体重/日)) の 43 日間飲水投与試験が行われた。また、CD-1 マウス (雄、各投与群 16 匹) に酢酸マンガン (II) 四水和物 (30.0 mg/kg 体重/日) を 43 日間飲水投与し、[未処理無処置](#)の雌と交配させて生殖機能への影響を調べる試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 17 に示す。

生殖関連器官の重量は、30.0 mg/kg 体重/日投与群で精巣上体重量が有意に増加した ( $p < 0.05$ ) 以外、対照群と差が見られなかった。精子運動性は用量依存的に減少し、15.0、30.0 mg/kg 体重/日投与群では統計学的に有意に減少した ( $p < 0.001$ )。また、精巣及び精巣上体尾部における精子数も用量依存的に減少し、15.0、30.0 mg/kg 体重/日投与群での精巣における減少はいずれも統計学的に有意だった ( $p < 0.01$ )。病理組織学的検査では有意な変化は見られなかった。

30.0 mg/kg 体重/日投与群の雄の受精率は 81%、対照群の雄の受精率は 94% だったが、他の生殖パラメーターに有意な差は認められなかった。

著者らはこれらの試験の結果、マンガン投与による影響は精子運動性の減少と精子数減少に現れたが、生殖機能とこれら精子指標の変化との関連性は見い出せなかったとしている ([Ponnappakkam et al. 1995 参照 58](#))。

表 17 マウス生殖毒性試験

試験物質	投与群	雄
酢酸マンガン(II) 四水和物	30 mg/kg 体重/日 (9.6 mg Mn/kg 体重/日) 以上	精巣上体重量の用量依存的な増加
	15 mg/kg 体重/日 (4.8 mg Mn/kg 体重/日) 以上	精子運動性の用量依存的な減少、精巣及び精巣上体尾部における精子数の用量依存的な減少

### c. 発生毒性試験(ラット)

SPRD ラット (雌、各投与群 15~21 匹) における塩化マンガン(II) (0、25、50、75 mg/kg 体重/日 (0、11、22、33 mg Mn/kg 体重/日)) の全妊娠期間にわたる飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 18 に示す。

母動物では、全投与群で[肝組織中の](#)シトクロム P450 濃度とアニリン-p-ヒドロオキシダーゼ活性が増加したが、他に有意な影響は認められなかった。75 mg/kg 体重/日投与群で着床後損失が増加し、児動物において骨と内臓の発達に遅延が生じ、内反足等の外表奇形の発生頻度が有意に増加した ([Szakmáry et al. 1995 参照 59](#))。

表 18 ラット発生毒性試験

試験物質	投与群	母動物	児動物
------	-----	-----	-----

塩化マンガン(II) )	75 mg/kg 体重/日 (33 mg Mn/kg 体重/日)	着床後損失増加	骨と内臓の発達遅延、 外表奇形の発生頻度増加
	25 mg/kg 体重/日 (11 mg Mn/kg 体重/日) 以上	肝組織中のシトクロム P450 濃度とアニリン-p-ヒドロオキシ シダーゼ活性の増加	

#### d. 発生毒性試験(ラット)

ラット(系統不明、雌、動物数不明)における塩化マンガン(II)四水和物(10、20 mg/kg 体重/日(2.8、5.6 mg Mn/kg 体重/日))の妊娠前15~20日間から妊娠期間を経て授乳期間の出産後1ヶ月間にわたる飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表19に示す。

それぞれの雌から生まれた児動物(性別不明、各投与群12匹)について、母乳で飼育され40日齢に達した時点で、種々の脳部位の神経細胞とグリア細胞の形態を観察し、各部位のマンガン濃度との関係を調べた。

10、20 mg/kg 体重/日投与群ともに、対照群と比べて大脳皮質でのみマンガン濃度の統計学的に有意な増加が認められた。全ての脳部位で、神経細胞ニューロンの約7~10%程度に明確で有意な変化が認められ、損傷を受けたニューロン神経細胞は濃縮型と膨化張型に分かれた。どの部位でも、正常ニューロン細胞と損傷ニューロン細胞の神経細胞総数に、対照群と投与群で差は認められなかった。全ての脳部位で、グリア細胞数の有意な用量依存的増加が認められ、特に側坐核ではグリオーシスが顕著であった([Lazrishvili et al. 2009 参照60](#))。

表19 ラット発生毒性試験

試験物質	投与群	児動物
塩化マンガン(II) 四水和物	10 mg/kg 体重/日 (2.8 mg Mn/kg 体重/日) 以上	大脳皮質マンガン濃度増加、全脳部位で、神経細胞7~10%に変化、グリア細胞数の用量依存的増加、側坐核で顕著なグリオーシス

#### ⑦ 遺伝毒性試験

##### a. *in vitro* 試験

細菌を用いた遺伝子突然変異試験は、標準的な手法では陰性結果が得られているが、TA102株や大腸菌KMBL3865株、及び特殊な処理条件下では陽性の結果が報告されている。哺乳類細胞を用いた*in vitro*試験はいずれも陽性である。*in vitro*遺伝毒性試験についてまとめた結果を表20に示す。マンガンイオンは、マグネシウムイオンを必要とする多くの酵素に拮抗的に作用し、DNA合成酵素に対しては塩基の対合の正確性を低くすることが知られている([Zakour and Glickman 1984 参照64](#))。したがって、*in vitro*試験で観察された遺伝毒性は、DNAとの直接的な相互作用ではなく、DNA合成やDNA修復に関与するタンパ

ク質の活性に及ぼす影響に起因していると考えられる。

表 20 マンガン *in vitro* 遺伝毒性試験結果

試験物質	試験の種類 (名称)	対象	試験結果		著者名、発行年
			代謝活性 有	代謝活性 無	
原核生物：					
MnSO <sub>4</sub>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA97、TA98、TA100、 TA1535、TA1537	—	—	Mortelmans, <sup>5</sup> 1986 (参照 61)
MnSO <sub>4</sub>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA97	No data	+*	Pagano and Zeiger, <sup>5</sup> 1992(参照 62)
MnCl <sub>2</sub>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA102	No data	+	DeMeo et al., 1991(参照 63)
MnSO <sub>4</sub>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA97、TA98、TA100、 TA1535、TA1537	—	—	NTP, <sup>5</sup> 1993 (参照 41、NTP 1993)
MnCl <sub>2</sub>	<i>lacI</i> 遺伝子突然変異試験	<i>Escherichia coli</i> KMBL3865	No data	+	Zakour and Glickman, <sup>5</sup> 1984 (参照 64)
哺乳類細胞：					
MnCl <sub>2</sub>	復帰突然変異試験	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	No data	+	Oberley et al., <sup>5</sup> 1982(参 照 65)
MnCl <sub>2</sub>	DNA 損傷試験 (コメットアッセイ)	ヒトリンパ球	—	+	DeMeo et al., <sup>5</sup> 1991(参照 63)
MnSO <sub>4</sub>	染色体異常試験/姉妹染色分体交換試験 (SCE)	CHO 細胞	+ (SCE)	+	NTP, <sup>5</sup> 1993 (参照 41)
MnCl <sub>2</sub>	染色体異常試験	ヒトリンパ球	No data	+	Lima et al., <sup>5</sup> 2008 (参照 66)
	DNA 損傷試験(コメットアッセイ)	ヒトリンパ球	No data	+	

4 +：陽性 —：陰性

5 \*：マグネシウムイオン、リン酸イオンを除いた条件で処理

### 7 b. *in vivo* 試験

8 ラット (雄) における塩化マンガン (0.014 mg Mn/kg 体重/日) の 180 日間  
9 経口投与試験で、骨髄細胞にも精原細胞にも有意な染色体損傷は見られなかった  
10 (Dikshith and Chandra 1978 参照 67)。一方、インドで実施された Swiss マ  
11 ウス (雄) を用いた硫酸マンガンの高用量 (103~610 mg MnSO<sub>4</sub>/kg 体重) で  
12 の経口投与試験では、骨髄細胞の染色体異常の頻度及び小核に有意な増加が見ら  
13 れている (Joardar and Sharma 1990 参照 68)。 *in vivo* 遺伝毒性試験データを

1 表 21 にまとめて示す。

2  
3 表 21 マンガン *in vivo* 遺伝毒性試験結果

試験物質	試験の種類 (名称)	対象	試験結果	著者名、発行年
MnCl <sub>2</sub>	染色体異常試験	ラット骨髄細胞、精原細胞	－ (強制経口投与、6ヶ月)	Dikshith and Chandra, 1978 (参照 67)
MnSO <sub>4</sub>	染色体異常試験	マウス骨髄細胞	+ (強制経口投与、3週間)	Joardar and Sharma, 1990 (参照 68)
	小核試験	マウス骨髄細胞	+ (強制経口投与、2回)	

4 + : 陽性 - : 陰性

5  
6  
7 (3) ヒトへの影響

8 マンガンは、ヒトを始めとする多くの生物にとっての必須元素であり、マンガン  
9 スーパーオキシドジスムターゼ (MnSOD) のようにマンガンが不可欠な酵素もあ  
10 れば、キナーゼやデカルボシキラーゼのようにマンガンで活性化される酵素もある。  
11 マンガン摂取が不足しても過剰でも、有害な健康影響を生じる可能性がある。一般  
12 的なほとんどの食物にはマンガンが含有されているので、ヒトのマンガン不足はま  
13 れにしか起こりえない。一方、試験的にマンガン欠乏飼料を摂餌させた動物で、新  
14 生児の成長障害、骨格異常、生殖機能欠陥、運動失調、脂質と炭水化物の代謝傷害  
15 が見られている (WHO 2004 参照 4、Hurley and Keen 198769)。

16 「日本人の食事摂取基準 (2010 年版)」においては、日本人におけるマンガンの  
17 摂取量については、算定値として成人男性で 3.8±0.8 mg/日 (報告数 9)、成人女  
18 性で 3.8±1.4 mg/日 (報告数 10) とされ、~~する算定値及び陰膳法で収集した成人~~  
19 ~~の食事 (病院食を除く) の分析に基づくマンガン摂取量は 3.6±1.1 mg/日 (報告数~~  
20 ~~19) と報告されている (参照 103)。~~我が国では、「日本人の食事摂取基準 (2010  
21 年版)」においては、~~これらの値の~~平均値 (3.7mg/日) をマンガン摂取量の代表値  
22 として採用し、マンガンの目安量を成人男性で 4.0 mg/日、成人女性で 3.5 mg/日  
23 に設定している。また、~~成人の~~耐容上限量を 11 mg/日に設定している (厚生労働  
24 省 2010)。また、~~EPA は、~~心配せずに摂食可能なマンガン量を 10 mg Mn/日とし  
25 ている (参照 5 EPA 1996)。

26  
27 全米研究評議会 (NRC) の食品栄養審議会は、成人のマンガン推定安全必須食  
28 事摂取量 (ESADDI) を 2~5 mg Mn/日と決定した (参照 70 NRC 1989)。下限値  
29 は、摂取量 2.5 mg Mn/日以上で均衡値または正のバランスが取れたという研究報  
30 告 (McLeod and Robinson 1972 参照 74) に基づいている。上限値は、NRC が偶  
31 発的な摂取にも安全とみなした 10 mg Mn/日という値からさらに安全性を高めて  
32 設定されている。

1 NRC が決定した ESADDI では低すぎるとみなす栄養学者もあり、  
2 Freeland-Graves らはヒト研究の総説に基づき、成人の ESADDI を 3.5~7 mg Mn/  
3 日とした ([Greger 1999 参照 82](#))。食習慣は近年変化し、穀物は少なくなり肉や精  
4 製食品を大量に摂取していると記載されており、その結果、個々人のマンガン摂取  
5 量が減少しマンガン不足になるとみられている。

6 WHO は成人の摂食に関する研究をまとめて、1日あたりの平均マンガン消費量  
7 を 2.0~8.8 mg Mn/日とした。マンガンバランスの研究から、WHO は成人の必須  
8 摂取量を 2~3 mg Mn/日、完全に安全な摂取量を 8~9 mg Mn/日と結論している  
9 ([参照 83 IOM 2001](#))。

10 米国、英国、オランダの標準的な献立で評価すると、1日あたりの平均マンガン  
11 摂取量は 2.3~8.8 mg Mn/日だが、野菜中心の献立では通常の摂取量が 10 mg Mn/  
12 日を超える場合もあり得る。実際の摂取量が多いにも関わらず、菜食主義者の食事  
13 ではマンガンの生物学的利用率が減少し、実際に吸収される量は減少する ([参照  
14 4 WHO 2004](#))。

15 以上をまとめて、EPA は適切なマンガン基準用量を 10 mg Mn/日とし、成人体  
16 重 70 kg より 0.14 mg Mn/kg 体重/日を算出している ([参照 5 EPA 1996](#))。

17  
18 経口摂取では、マンガンは最も低毒性の元素の一つと見なされている。高用量の  
19 マンガンを経口摂取した例が数例あり、神経機能障害が報告されているが、定量的  
20 及び定性的な摂取データが不足しているので、直接的な原因は立証できていない。  
21 ミネラルサプリメントを数年間大量に服用し、マンガン中毒の症状を呈した症例が  
22 ある ([Banta and Markesbery 1977 参照 74](#))。また、1.8 mg Mn/kg 体重/日の過マ  
23 ンガン酸カリウムを 4 週間摂取し、9 か月後にパーキンソン病様の症状を呈した症  
24 例が報告されている ([Holzgraefe et al. 1986 参照 75](#))。

25  
26 飲料水を介してマンガンを慢性的に摂取していたボストンの子供の事例がある。  
27 EPA 基準値は 0.05 ppm であるが、この 10 歳児は、マンガン量が 1.21 ppm の井  
28 戸水を 5 年間摂取していた。血中マンガン濃度、血清マンガン濃度ともに参照正常  
29 値より高かったが、健康診断及び脳の MRI 検査で異常は認められず、全体的な認  
30 識能力は高かった。一方、視覚的記憶及び言語記憶のスコアが極めて低く、優れた  
31 成績や行動の割に傾聴能力が低く指示に従うことが困難という教師の指摘があっ  
32 た ([Woolf et al. 2002 参照 76](#))。

33  
34 日本では、高濃度のマンガン (約 28 mg Mn/L<sup>3</sup>) と高濃度の亜鉛を含有する飲  
35 料水を摂取していた人々に認められた有害影響に関する疫学研究がある。混入した  
36 マンガンは、飲料水用の井戸近くに埋められていた 400 個の乾電池に由来してい  
37 る。検査した 25 名のうち 16 名に、嗜眠、筋緊張、振戦、精神障害等の中毒症状  
38 が見られている。最も深刻な影響は高齢者に現れ、3 名が死亡 (1 名は自殺) したが、

<sup>3</sup> 有害影響発覚 1 ヶ月後の測定値 14 mg Mn/L から当時の 28 mg Mn/L が外挿された。

1 解剖した1名の肝臓のマンガン濃度は通常の2~3倍近く、同時に亜鉛濃度も増加  
2 していた。若者には深刻な影響はあまり見られず、1~6歳の子どもには影響は生  
3 じなかった ([Kawamura et al. 1941 参照77](#))。しかし、汚染井戸水のマンガン濃  
4 度は推定値であった上、被験者は高濃度の亜鉛も同時に摂取している。WHOは、  
5 症状の発現と進行が迅速で、マンガンを汚染された井戸水の浄化前に一部の患者が  
6 回復したことから、症状発現の一因として他の化学物質の摂取も考えられるとして  
7 いる ([参照4WHO 2004](#))。

8  
9 ギリシャでは、10年以上の長期にわたり、高齢者の飲料水を介したマンガン摂取  
10 と神経学的影響との相関を調べる疫学研究が行われている。地理的に異なる3か所  
11 が選定されたが、これら地域の天然井戸水のマンガン濃度は、対照地域が3.6~14.6  
12  $\mu\text{g Mn/L}$ 、試験地域が81~253  $\mu\text{g Mn/L}$  及び1,800~2,300  $\mu\text{g Mn/L}$  であった。著  
13 者らは、飲料水中マンガンの増加と、慢性マンガン中毒の神経症状を示す高齢  
14 者数の増加及び毛髪中マンガンの増加は、関連があるとしている ([Kondakis et](#)  
15 [al. 1989 参照78](#))。

16 上記被験者について、食事を介したマンガン摂取量について、追加研究がされて  
17 いる。野菜の摂取が多いという理由で、独自に10~15  $\text{mg Mn/日}$ が推定されたが  
18 ~~(参照79)~~、その後、その値は5~6  $\text{mg Mn/日}$ に抑えられた~~(参照80)~~。WHOは、  
19 食事を介したマンガン摂取量や飲水量があいまいで、経口経路の全マンガン摂取量  
20 を決定できないので、これら一連の研究によりヒトのマンガンの毒性を用量依存的に  
21 究明することは不可能であるとしている ([参照4WHO 2004](#))。

22  
23 ドイツ北部の田園地帯で長期間行われた飲料水摂取の研究では、0.3  $\text{mg Mn/L}$  以  
24 上のマンガン濃度でも神経学的影響は認められなかった。神経学的検査では、マン  
25 ガン濃度が0.3~2.16  $\text{mg Mn/L}$  の井戸水を10~40年間摂取した40歳以上の中高  
26 年者(平均年齢57.5歳)41名に、有意な影響は認められなかった。対照群74名  
27 (平均年齢56.9歳)が摂取した飲料水のマンガン濃度は、0.05  $\text{mg Mn/L}$  未満だっ  
28 った。両群の被験者は無作為に選ばれ、年齢、性別、食習慣及び薬物摂取に関しマッ  
29 チングされていた ([Vieregge et al. 1995 参照81](#))。しかし、この研究も他の曝露  
30 経路や摂取源からのデータが欠如している上、井戸水のマンガン濃度にも大きな変  
31 動が見られた。

32  
33 典型的な西洋型食生活の被験者と菜食主義被験者の調査により、平均的な成人の  
34 マンガン摂取量として0.7~10.9  $\text{mg Mn/日}$ が示されている ([Greger 1999 参照82](#))。  
35 このデータを基に、IOMは成人の耐容上限量を11  $\text{mg Mn/日}$ としている。一方、  
36 サプリメントとして15  $\text{mg Mn/日}$ のマンガンを124日間服用した女性47名では、  
37 服用開始後25日から血清中マンガンの濃度が有意に増加した。しかし、89日目にリ  
38 ンパ球のMnSOD活性が有意に増加した以外は、有害影響は認められなかった  
39 ([Davis and Greger 1992 参照36](#))。

40 耐容上限量の11  $\text{mg Mn/日}$ のマンガンを含む食事を摂食している人にマンガン



1 摂取による有害影響が認められないことから、IOM ([IOM 2001 参照83](#)) が 11 mg  
2 Mn/日を NOAEL としている、WHO は記載している ([参照4WHO 2004](#))。

3  
4 バングラデシュのAraihazarに居住し、平均マンガン濃度793  $\mu\text{g Mn/L}$ と平均ヒ素  
5 濃度3  $\mu\text{g As/L}$ の掘り抜き井戸水を摂取していた142名の10歳児を対象に、知的機能  
6 を調べる横断研究が実施された。摂取井戸水のマンガン濃度を基準として、ほぼ同  
7 数の児童からなる4つのグループに分けた。マンガン濃度が200  $\mu\text{g Mn/L}$ 未満（平均  
8 103  $\mu\text{g Mn/L}$ ）の井戸水を摂取していた児童38名をグループ1、マンガン濃度が200  
9  $\mu\text{g Mn/L}$ 以上500  $\mu\text{g Mn/L}$ 未満（平均440  $\mu\text{g Mn/L}$ ）の井戸水を摂取していた児童  
10 45名をグループ2、マンガン濃度が500  $\mu\text{g Mn/L}$ 以上1,000  $\mu\text{g Mn/L}$ 未満（平均801  
11  $\mu\text{g Mn/L}$ ）の井戸水を摂取していた児童31名をグループ3、マンガン濃度が1,000  $\mu\text{g}$   
12  $\text{Mn/L}$ 以上（平均1,923  $\mu\text{g Mn/L}$ ）の井戸水を摂取していた児童28名をグループ4と  
13 した。10歳児の1日の全水分摂取量は、2004年にIOM ([IOM 2004参照84](#)) が報告  
14 している9～13歳児の摂取量（男児では2.4 L、女児では2.1 L）を使用し、各グルー  
15 プの平均マンガン濃度から、グループ1、2、3、4の一日あたりのマンガン摂取量（井  
16 戸水由来のみ）として、男児がそれぞれ0.25、1.06、1.92、4.37<sup>4</sup> mg Mn/日、女児  
17 がそれぞれ0.21、0.93、1.68、3.82<sup>5</sup> mg Mn/日と算出された。母親の教育程度や知  
18 性を含む社会人口学的要因で調整後、グループ1とグループ4では、フルスケールIQ  
19 テスト、行動試験、言語試験のいずれの試験のスコアにも有意差が見られ、グルー  
20 プ4の方が能力は劣っていた。グループ2とグループ3は平均してグループ1より能力  
21 が劣っていたが、グループ2とグループ3の平均は、グループ1と統計学的な有意差  
22 を示さなかった。グループ4の井戸水を摂取した子供達は実施した知能能力試験全  
23 種類で有意な能力減少を示し、井戸水のマンガン濃度と知的スコアには負の相関が  
24 見られた ([Wasserman et al. 2006参照85](#))。

25  
26 カナダの都市部で家族と一緒に居住する6歳児の症例が報告されている。一家は  
27 2000年から、6月の週末及び7月、8月の期間を近隣のコテージで過ごし、その際に  
28 利用した井戸水のマンガン濃度は2000年～2003年が1.7～2.4 mg Mn/L、2004年が  
29 1.7～2.2 mg Mn/Lであった。2005年に都市水道水が引かれてからは、井戸水は洗  
30 濯と料理にしか使用しなかった。一家は、カナダの平均的な家族に比べて野菜を多  
31 く摂取しており、特にマンガン高含有である緑色葉野菜とパイナップルを摂取して  
32 いた。姉は乳糖不耐症のため豆乳を摂取していた。6歳児は2004年8月に、異食症、  
33 情緒不安定となり、その後月単位で行動上の症状や言語障害等の神経症状が進行し  
34 した。MRI検査の結果、6歳児の大脳基底核にマンガンの蓄積が確認され、全血のマ  
35 ンガン濃度も39.7  $\mu\text{g Mn/L}$ と高濃度であり、コバルト濃度上昇及び重度の鉄欠乏症  
36 も観察された。肝臓のマンガン濃度も高かったが、肝機能は正常だった。2005年3  
37 ～6月の間に検査された他の家族の血中濃度は1.9～2.8  $\mu\text{g Mn/L}$ で、標準値より高

4 原著の通り記載。

5 原著の通り記載。

1 値であった。著者らは、女兒の症状について、マンガンだけでなくコバルトや鉄の  
2 代謝異常も原因の一つに考えられるとしている。また、個人のマンガン曝露量につ  
3 いて、バイオマーカーとして全血中濃度を用いているが、同日中3回の測定でも0.6  
4 ~2.4  $\mu\text{g Mn/L}$ と幅があり、その限界についても指摘している ([Sahni et al. 2007](#)  
5 [参照86](#))。

6  
7 カナダのケベックに居住する9~13歳の少年24名と少女22名を対象として、毛  
8 髪中の高マンガン濃度と特定の行動評価項目の関連性に関する予備研究が実施さ  
9 れた。彼らが居住する地域では、2箇所の井戸から飲料水が供給されており、マン  
10 ガン濃度が0.61 mg Mn /Lの井戸をW1とし、0.16 mg Mn /Lの井戸をW2とした。  
11 髪の中のマンガン濃度はW1の水を摂取していた子供達で有意に高く ( $p < 0.05$ )、  
12 年齢、性別、親の収入に関する調整後も反抗行動や多動性が有意に多く見られた  
13 とされている ( $p < 0.05$ ) ([Bouchard et al. 2007c](#)[参照87](#))。

14  
15 バングラデシュにおける幼児の高死亡率について、マンガンを高濃度含有する地  
16 域の上水道との関連が報告されている。バングラデシュの Araihasar に居住する  
17 18~70歳の11,749名に対しヒ素についての縦断研究 (HEALS) を実施し、その  
18 母集団のうち6,707名の女性について出産歴の調査と研究地域の井戸水のマンガ  
19 ン濃度の測定も行った。1歳未満の幼児3,824名の84%が直接または母体を介し  
20 て平均マンガン濃度0.4 mg Mn/L (0~8.61 mg Mn/L) の水を摂取しており、平均  
21 マンガン摂取量0.26 mg Mn/kg 体重/日が算出されている。出産時に同じ井戸水を  
22 摂取していた女性から生まれた3,837名の子供のうち、335名が1歳になる前に死  
23 亡した。飲料水中のマンガン濃度が高くなると幼児の死亡率が高くなると見られる  
24 が、母体を介する曝露は母乳経路と子宮内曝露があり複雑である。著者らはこの影  
25 響をマンガンだけの影響と推測することはできないとしている ([Hafeman et al.](#)  
26 [2007](#) [参照88](#))。

27  
28 2003年4月~2004年1月に、イランのテヘランに居住する271組の健常人カ  
29 ップルから生まれた生存児について、出産後24時間以内の母親の全血中及び出産  
30 直後の臍帯血中マンガン濃度と子宮内発育遅延との関係が調査された。新生児271  
31 例のうち40例が子宮内発育遅延と診断され、残り231例は妊娠期間に相当する大  
32 きさ (AGA) と診断された。母親の全血中マンガン平均濃度は、発育遅延ケース  
33 が16.7  $\mu\text{g Mn/L}$ で、AGAケースの19.1  $\mu\text{g Mn/L}$ より有意に低かったが、母親の  
34 全血中マンガン平均濃度と出生時児体重には有意な相関性は見られなかった。一方、  
35 臍帯血中マンガン平均濃度は、発育遅延ケースが44.7  $\mu\text{g Mn/L}$ で、AGAケースの  
36 38.2  $\mu\text{g Mn/L}$ より有意に高く、さらに[臍帯血中マンガン平均濃度/母親の全血中  
37 マンガン平均濃度]も、発育遅延ケースが2.7で、AGAケースの2.1より有意に高  
38 く、臍帯血中マンガン平均濃度及び[臍帯血中マンガン平均濃度/母親の全血中マン  
39 ガン平均濃度]は、それぞれ出生時児体重と有意な負の関連が見られた。著者らは、  
40 調査集団では臍帯血中のマンガン濃度が増加すると子宮内発育遅延リスクが増加

1 | したとしている ([Vigeh et al. 2008 参照-89](#))。

2  
3 | 吸入により高濃度のマンガン化合物(通常酸化マンガン)に慢性的に職業曝露さ  
4 | れた場合、マンガン中毒といわれる廃疾性神経症状に陥る可能性がある。マンガン  
5 | 中毒は進行性の疾患で初期症状は比較的穏やかだが、徐々に脱力、ぎこちない歩行、  
6 | 微小な振戦を伴い、場合によっては精神障害も生じる。パーキンソン病と似た症状  
7 | のため、“パーキンソン病様症候群”とも呼ばれているが、病理組織学的には脳にお  
8 | ける損傷部位が異なっており、マンガン曝露では淡蒼球や尾状核に損傷が認められ  
9 | るが、パーキンソン病では黒質やレヴィー小体に損傷が認められている ([Perl and](#)  
10 | [Olanow 2007 参照-112](#))。

11  
12 | 吸入されたマンガンは、たとえ不溶性の二酸化マンガンであっても嗅上皮から脳  
13 | 線条体へ逆方向に輸送されることが、動物実験で明らかにされている ([Gianutsos](#)  
14 | [et al. 1997 参照-90](#)、[Roels et al. 199794](#))。嗅神経末端を介してマンガンが取り込  
15 | まれる際 ([Bench et al. 2001](#)、[Brenneman et al. 2000](#)、[Tjälve et al. 1996](#)、[Vitarella](#)  
16 | [et al. 2000 参照-92~95](#))、星状膠細胞を損傷する可能性がある ([Henriksson and](#)  
17 | [Tjälve 2000 参照-96](#))。経口摂取されたマンガンは、他のすべての金属と同様に脈  
18 | 絡叢で血液から濾過されている ([Zheng et al. 1991 参照-97](#)、[Ingersoll et al.](#)  
19 | [199598](#))。吸入曝露では、中枢神経系や脳の特定領域に直接マンガンが輸送される  
20 | ことになるので、安全用量が経口摂取よりもかなり低い値となる理由の説明となる  
21 | ([Wang et al. 1989 参照-99](#))。

## 22 23 24 | 2. 国際機関等の評価 (表 22)

### 25 | (1) International Agency for Research on Cancer (IARC)

26 | IARC はマンガンの発がん性分類は行っていない。

### 27 28 | (2) Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA)

29 | 評価書なし

### 30 31 | (3) WHO 飲料水水質ガイドライン 第 3 版 一次及び二次追補包括版 ([参照-3WHO](#) 32 | [2008](#)) 及び第 3 版根拠文書 ([参照-4WHO 2004](#))

33 | マンガンの生理的必要量は種差が大きいので、動物データ、とりわけげっ歯類の  
34 | データはヒトのリスク評価に適切ではない。

35 | IOM の食品栄養委員会は、マンガンの適正摂取量 (AI) を成人女性については  
36 | 1.8 mg Mn/日、成人男性については 2.3 mg Mn/日と決定しているが、生後 6 ヶ月  
37 | までの乳児は 0.003 mg Mn/日で、年齢が上がるにつれその値は増加している ([参](#)  
38 | [照-83IOM 2001](#))。

39 | 典型的な西洋型食生活と菜食主義者の食生活を調べた結果、平均成人のマンガン  
40 | 摂取量は 0.7~10.9 mg/日であることがわかった ([Greger 1999 参照-82](#))。IOM

(2001)は、食生活調査で特定されたマンガン摂取量の上限値 11 mg/日を NOAEL とみなした(参照 [83IOM 2001](#)) が、この量のマンガンが食事に含まれていても過剰曝露に相当するわけではない。

NOAEL 11 mg/日を成人体重 60 kg<sup>6</sup>で除した換算値は 0.18 mg Mn/kg 体重/日であり、マンガンは水からの生物学的利用率が高いことを見込んだ不確実係数 3 を適用して TDI を 0.06 mg Mn/kg 体重/日 (小数第 2 位に端数処理) と算出した。

#### 〔参考〕

マンガンの場合は、飲料水への割り当てを 20%とし、成人体重 60 kg、飲水量を 1 日 2 L として、暫定的ガイドライン値 0.4 mg Mn/L を導出した。

このガイドライン値はヒト経口研究から導かれているので、動物データのようにヒトへ外挿する必要はない。また、データベース全体を眺めても、0.4 mg Mn/L という健康基準のガイドライン値は安全レベルにあるといえ、公衆衛生保全には十分である。

ただし、飲料水にマンガンが含まれていると、マンガンが給水本管に沈着し水の変色の原因となる場合があり、消費者にとって不快の原因となることに注目しておきたい。この場合、通常 0.05 mg Mn/L 以下だと消費者は許容できるが、地域ごとにその値は異なるとみられる。

#### (4) EPA/IRIS

EPA/IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する経口参照用量 (経口 RfD) として慢性非発がん性の情報を提供している。また、もう一方で、発がん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口曝露によるリスクについての情報を提供している (参照 [5EPA 1996](#))。

##### ① 経口 RfD (参照 [5EPA 1996](#))

臨界影響	用量*	不確実係数	修正係数	参照用量 (RfD)
中枢神経系への影響： ヒト慢性経口データ (参照 <a href="#">70NRC 1989</a> 、 <a href="#">Freeland-Graves72 et al.、</a> <a href="#">731987、WHO 1973</a> )	NOAEL (食物)： 0.14 mg Mn/kg 体重 /日 LOAEL: なし	1**	1***	1.4×10 <sup>-1</sup> mg Mn/kg 体重/日

\* 食物中マンガンのヒト慢性摂取の NOAEL 10 mg Mn/日は、複数の研究の混合データに基づく。成人の体重 70 kg として、表中の NOAEL を導出。

\*\* 長期間通常の食物を摂取し有害な健康影響は見られない多数の大規模母集団から得られた情報を基にして、マンガンの RfD は決定された。生理機能が損なわれない限り、食物中のマンガン量が変動しても体内負荷は一定に保たれるように、ヒトは効率的にマンガンの恒常性維持を行う。ヒト母集団の様々な断面で慢性 NOAEL

<sup>6</sup> Food and Nutrition Board/Institute of Medicine (FNB/IOM 2001) (参照 [83IOM 2001](#)) では、成人体重を 70 kg とし、換算 NOAEL 0.16 mg Mn/kg 体重/日を算出している。

1 を提供する情報にマンガンの必須性も加味して、不確実係数は1とした。

2 \*\*\* 食物中マンガンへの曝露評価では修正係数は1だが、飲料水中または土壌中マンガンへの曝露評価では修  
3 正係数は3が推奨される。理由として4点挙げられる。

4 i) 基本的に食物と水とでマンガン吸収率に差はないが、絶食した場合は水からの吸収率が増加する。

5 ii) マンガンを2 mg/L含有する飲料水を生涯摂取した場合に、有害影響の可能性が提唱された ([Kondakis et al.](#)  
6 [1989参照78](#))。

7 iii) 母乳よりかなり高マンガン濃度に調整された調合乳を与えられた乳児に懸念が見られる。

8 iv) 新生児は消化管から非常に簡単にマンガンを吸収し、吸収したマンガンは排泄しにくく、逆に血液脳関門  
9 を非常に簡単に通過するという証拠がいくつかあるが、これらは調合乳中のマンガンはイオン型も物理的状態  
10 も母乳とは異なっていることに関係している。

## 11 12 ② 発がん性 (参照5EPA 1996)

13 EPAは、既存の動物試験はマンガンの発がん性を評価するのに不十分であるとし  
14 て、マンガンの発がん性をD (ヒトの発がん性について分類できない) に分類し  
15 ている。また、マンガンのヒトにおける発がんデータはない。

## 16 17 (5) ~~厚生労働省我が国における水質基準の見直しの際の評価(参照1)~~

18 我が国における水質基準の見直しの際の評価の概要は以下の通り。

19  
20 IOM(2001)は、必要量の最高推定値を考慮したマンガンの一日適切摂取量(AI)  
21 を成人女性で1.8 mg、成人男性で2.3 mgと定めている。

22 典型的な西洋型食生活と菜食主義者の食生活を調べた結果、平均的成人のマンガン  
23 摂取量は0.7~10.9 mg/日であった ([参照82Greger 1999](#))。範囲を上回ったマン  
24 ガン摂取量11 mg/日がGreger (1999)によって食事調査を用いて確認され、IOM  
25 (2001)によってNOAELとされた。AI値はNOAELよりずっと低い値であること  
26 が推定され、暫定的な指針値がこのNOAELを用いて計算可能である。

27 WHOの飲料水水質ガイドライン第2版(1996)に従い、上記NOAEL 11 mg/日  
28 に不確実係数:3(マンガンの生物利用性が増加する可能性を考慮)を適用してTDI  
29 0.073 mg/kg体重/日を求め、飲料水の寄与率20%(必須元素であることや経口摂取  
30 による毒性が弱いことによる)を使って指針値を求めると健康影響上の評価値は  
31 0.4 mg/Lと見積もることができる。

32 マンガンはごく微量でも遊離塩素で酸化されて二酸化マンガンとなり、マンガ  
33 イオン量の300~400倍の色素を呈することから、黒い水の原因となる。このこと  
34 から、毒性で問題となるレベルの濃度よりも利水障害の観点からの閾値が低く、基  
35 本的には、平成4年の生活環境審議会水道部会水質専門委員会の評価値を維持し、  
36 黒水障害の発生を防止する観点から0.05 mg/L以下とすることが適当である。

37  
38

表 22 WHO 等によるマンガンの TDI 法によるリスク評価

	根拠	NOAEL (mg/kg 体重/日)	不確実係数	TDI (mg/kg 体重/日)
WHO/DWGL 第3版(一次及び 二時追補包括版) (2008)	生活調査で特定されたマンガ ン摂取量の上限値 (参照 <a href="#">83IOM 2001</a> )	0.18	3 (水からの生物学 的利用率が高い ことを見込んで)	0.06
EPA/IRIS (2004)	中枢神経系への影響： ヒト慢性経口データ ( <a href="#">NRC 1989</a> 、 <a href="#">Freeland-Graves et al. 1987</a> 、 <a href="#">WHO 1973</a> 参照 <a href="#">70</a> 、 <a href="#">72</a> 、 <a href="#">73</a> )	0.14	1	0.14
水道水	生活調査で特定されたマンガ ン摂取量の上限値 (参照 <a href="#">83IOM 2001</a> )	11 (mg/日)	3	0.073

### 3. 曝露状況

平成20年度水道統計 ([参照100日本水道協会 2010](#)) におけるマンガン及びその化合物の水道水の検出状況 (表23) から、各測定地点における最高値別で見ると、原水においては、水道法水質基準値 (0.05 mg/L) の1,000%超過箇所が63箇所あった。また、浄水においては、80%超過90%以下の箇所が1箇所、70%超過80%以下の箇所が2箇所あったが、ほとんどが10%以下 (5,064/5,250地点) であった。

1 | 表 23 水道水での検出状況（日本水道協会 2010 参照 100）

浄水／原水の別	水源種別	測定地点数	基準値に対する度数分布表										
			10%以下	10%超過 20%以下	20%超過 40%以下	40%超過 60%以下	60%超過 80%以下	80%超過 100%以下	100%超過 200%以下	200%超過 400%以下	400%超過 600%以下	600%超過 1000%以下	1,000%超過
			～ 0.005 mg/L	～ 0.010 mg/L	～ 0.020 mg/L	～ 0.030 mg/L	～ 0.040 mg/L	～ 0.050 mg/L	～ 0.100 mg/L	～ 0.200 mg/L	～ 0.300 mg/L	～ 0.500 mg/L	0.501 ～ mg/L
原水	全体	5,169	3,300	234	284	196	159	123	348	266	114	82	63
	表流水	1,014	337	91	130	85	75	49	116	86	33	8	4
	ダム湖沼	290	31	13	22	33	16	26	77	42	11	13	6
	地下水	3,047	2,277	112	111	65	55	40	112	113	53	58	51
	その他	818	655	18	21	13	13	8	43	25	17	3	2

(平成 20 年度調査結果)

2  
3  
4

浄水／原水の別	水源種別	測定地点数	基準値に対する度数分布表										
			10%以下	10%超過 20%以下	20%超過 30%以下	30%超過 40%以下	40%超過 50%以下	50%超過 60%以下	60%超過 70%以下	70%超過 80%以下	80%超過 90%以下	90%超過 100%以下	100%超過
			～ 0.005 mg/L	～ 0.010 mg/L	～ 0.015 mg/L	～ 0.020 mg/L	～ 0.025 mg/L	～ 0.030 mg/L	～ 0.035 mg/L	～ 0.040 mg/L	～ 0.045 mg/L	～ 0.050 mg/L	0.051 ～
浄水	全体	5,250	5,064	116	34	25	4	3	1	2	1	0	0
	表流水	956	930	19	4	2	1	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	274	264	4	4	2	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	2,781	2,651	81	22	18	3	2	1	2	1	0	0
	その他	1,239	1,219	12	4	3	0	1	0	0	0	0	0

(平成 20 年度調査結果)

5  
6  
7  
8  
9

### Ⅲ. 食品健康影響評価

10 マンガンは、ヒトを始めとする多くの生物にとって必須元素である。マンガン摂取  
11 は不足、過剰のどちらの場合も有害な健康影響を生じる可能性があるが、ほとんどの  
12 食物にはマンガンが含有されているので、ヒトのマンガン不足は稀にしか起こり得な  
13 い。

14 マンガンは消化管から吸収されるが、~~幼若動物や乳児で吸収率が高い可能性がある。~~  
15 マンガンは身体のあらゆる組織に存在するが、通常、濃度が最も高いのは肝臓、腎臓、  
16 脾臓、副腎で、最も低いのは骨と脂肪である。~~乳児や幼若動物では、マンガンは脳の~~

1 ~~特定領域（線条体、視床下部、中脳、後脳）に特異的に蓄積する。~~

2 マンガンが神経毒性をもつことは、マンガン化合物に吸入経路で職業曝露された労働者に対する知見でよく知られている。井戸水の飲用によりマンガンに経口曝露された成人に関する疫学研究では、神経系への影響が報告されているものとされていないものがある。最近の研究では、井戸水を通してマンガンに経口曝露された児童において、神経系の障害が報告されている。

7 発がん性については、マンガンのヒトへの発がん性を示す証拠は得られていない。IARC はマンガンの発がん性を評価しておらず、EPA はマンガンについて、ヒトへの発がん性について分類できないとしている。

10 遺伝毒性については、観察された遺伝毒性の要因としては、DNA合成酵素などの細胞複製に関与する酵素類の活性に対するマンガンイオンの影響で間接的に生じた可能性が高いと考えられることから、閾値が存在すると判断される。

13 上記のことから、マンガンについては、非発がん毒性に関する耐容一日摂取量 (TDI) を算出することが適切であると判断された。

15 マンガンの必要摂取量は種差が大きいいため、ヒトのデータを用いて評価を行った。

16 バングラデシュにおいてマンガン濃度が高い井戸水を飲用している 10 歳児 142 名を対象とした調査では、母親の教育程度や知性を含む社会人口学的要因を調整後、飲用した井戸水のマンガン濃度と知的スコアが負の相関を示し、影響を及ぼさない井戸水中濃度は 801  $\mu\text{g/L}$  と考えられた。しかし、この調査では、井戸水以外の曝露源からのマンガン摂取量が報告されていないため、定量的な評価に用いることは不適切と考えられた。

23 IOM は、典型的な西洋型食生活の被験者と菜食主義被験者を対象とした食生活調査から得られた平均的な成人のマンガン摂取量 0.7~10.9 mg Mn/日を基に、IOM は様々な文献レビューをもとに、食生活調査で特定されたマンガン摂取量の上限値 11 mg/日を成人の NOAEL とみなし、これを耐容上限量としている。この値を基に、欧米人を対象とした調査であるため成人の体重を 60 kg として、マンガンの NOAEL を 0.18 mg/kg 体重/日とすることは妥当であると考えられた。また、この値が長期間通常の食物を摂取しながら有害な健康影響が認められない多数の大規模母集団から得られた情報を基にしていること及び日本人におけるマンガンの平均摂取量 3.7 mg/日を考慮して、不確実係数を適用することなく、この値を TDI とみなすことができると考えられた。

33 ~~また、この NOAEL から TDI を求める際の不確実係数としては、陰膳法で収集した成人の食事（病院食を除く）の分析に基づくマンガンの摂取量を 3.6 $\pm$ 1.1 mg/日（報告数 19）とまとめている~~

36 ~~食物と水とでマンガンの吸収率に差はないが、絶食した場合は水からの吸収率が増加すること、新生児は消化管から非常に簡単にマンガンを吸収し、吸収したマンガンは排泄しにくく、逆に血液脳関門を非常に簡単に通過するという証拠がいくつかあることを考慮した 3 が妥当と考えられた。~~

40 ~~したがって、NOAEL の 0.18 mg/kg 体重/日に不確実係数 3 を適用し、マンガンの~~



1 | ~~TDI を 0.06 mg/kg 体重/日 と算出した。~~

2 |  
 3 | 以上より、マンガンの TDI は、~~を~~ NOAEL 0.18 mg/kg 体重/日 ~~を根拠に不確実係数~~  
 4 | ~~3 を適用して 0.06 mg/kg 体重/日 と設定した。~~

5 |  
 6 |  
 7 | TDI 0.06-18 mg/kg 体重/日 (マンガンとして)

8 | (TDI 設定根拠) 疫学調査

9 | (NOAEL 設定根拠所見) 成人の食生活調査に基づく耐容上限摂取レベル

10 | (NOAEL) 0.18 mg/kg 体重/日

11 | (不確実係数) ~~3 (絶食での吸収率の増加及び新生児で感受性が~~  
 12 | ~~高い可能性) 適用なし~~

13 |  
 14 | [参考]

15 | マンガンの水質基準値の上限である濃度 0.05 mg/L の水を体重 50 kg の人が 1 日  
 16 | あたり 2 L 摂水した場合、1 日あたり体重 1 kg の摂取量は、2.0 µg/kg 体重/日 と考え  
 17 | られる。この値は、TDI 0.06-18 mg/kg 体重/日の ~~約 390~~ 分の 1 である。  
 18 |  
 19 |  
 20 |  
 21 |

1

表 24 各試験における NOAEL 等

番号	動物種・系統・性別・動物数/群	試験種	エンドポイント	NOAEL ↓ (mg Mn/kg 体重 /日)	LOAEL ↓ (mg Mn/kg 体 重/日)	備考
亜 a.	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄雌各 10	13 週間混餌 投与	雄：体重増加抑制			硫酸マン ガン(II)一 水和物
亜 b.	ラット CD 雄 5、雌 1	24 日間強制 経口投与 溶媒：5%シ ョ糖水溶液	視床下部のドーパミ ンレベル減少			塩化マン ガン(II)四 水和物
亜 c.	ラット Fischer 雄	8 週間混餌 投与	ヘマトクリット値と ヘモグロビン値の減 少			炭酸マン ガン
亜 d.	ラット E334/N 雄雌各 10	13 週間混餌 投与	雄：好中球数の増加、 肝臓の絶対及び相対 重量の減少			硫酸マン ガン(II)一 水和物
慢 a.	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄雌各 70	2 年間慢性 毒性/発がん 性併合試験	雌：用量依存的な最終 体重減少、甲状腺濾胞 上皮 <u>限局性</u> 過形成の 発生頻度の増加			硫酸マン ガン(II)一 水和物
慢 b.	ラット F344/N 雌雄各 70	2 年間慢性 毒性/発がん 性併合試験	雄：最終体重 10%減 少、腎症及び腎不全に よる生存率の減少、慢 性進行性腎症重症化			硫酸マン ガン(II)一 水和物
慢 c.	ラット SD 雄各 12	65 週間飲水 投与	運動レベルの増加及 びドーパミン作動性 機能の一時的な向上 (40)			塩化マン ガン(II)四 水和物
神 a.	ラット SD 新生児 各 10~12	20 日間飲水 投与	受動回避試験での電 気ショック回数用量 依存的増加・線条体ド ーパミンレベル用量 依存的な減少（出生後 32）(0.7)、			塩化マン ガン
神 b.	ラット SD 雄新生児 各 8-9	21 日間飲水 投与	<u>新生児期：負の走地性 に影響</u> <u>成熟期（出生後 90 日）：神経化学的影響 （線条体におけるド ーパミントランスポ ーターの減少）、コカ インで誘導される自 発運動反応に影響新 生児期に負の走地性 に影響、成熟期（出生 後 90）にコカインで誘 導される運動反応と 神経化学的に影響 (13.1)</u>			塩化マン ガン

神 c.	ラット Albino 新生児 投与前訓練：各9-12、 投与後訓練各12	30日間混餌 投与	投与前訓練：習得技術 半分喪失(5.6-) 投与後訓練：行動障害 (5.6-)		5.6[A]	塩化マン ガン(II)四 水和物
神 d.	ラット SD	44日間飲水 投与	運動失調、硬直した不 安定な足取り姿勢 (150)			塩化マン ガン(II)
神 e.	ラット Wistar 雄各16	10週間飲水 投与	空間記憶能と自発的 オープンフィールド 活性の減少、音響驚愕 反応の回数減少、感覚 誘発電位の潜時延長 と持続時間短縮(6.5-)			塩化マン ガン(II)四 水和物
神 f.	ラット SD 雄各15	21(2+19) 週間飲水投 与	体重・摂餌量の減少 (76-)			塩化マン ガン
神 g.	アカゲザル 雄乳児各8	4ヶ月間飲 水投与	遊び活動の減少、睡眠 中活動の減少(107.5-)			塩化マン ガン(II)
神 h.	アカゲザル 雄各4	18ヶ月間飲 水投与	<del>筋力減少、下肢の硬 直、黒質の色素脱失を 伴うニューロン変性 筋力減少、下肢の硬 直、黒質ニューロンの 色素脱失、神経変性</del> (6.9)			塩化マン ガン(II)四 水和物
生 a.	マウス Swiss 雌各15、雄 各14	交配前12週 間飲水投与	雌：子宮重量の増加 (44-)			塩化マン ガン(II)四 水和物
生 b.	マウス CD-1 ①雄各12、 ②雄各16	43日間飲水 投与	精子運動性の用量依 存的な減少、精巣精子 数の用量依存的な減 少(4.8-)			酢酸マン ガン
生 c.	ラット SPRD 各15-21	全妊娠期飲 水投与	母親動物：肝組織中の シトクロムP450濃度 とアニリン-p-ヒドロ オキシダーゼ活性の 増加(11-)			塩化マン ガン(II)
生 d.	ラット 系統不明 児動物各12	妊娠前15～ 20日間から 妊娠期間を 経て出産後 1ヶ月間飲 水投与	大脳皮質マンガン濃 度増加、全脳部位で、 神経細胞7～10%に変 化、グリア細胞数の 用量依存的増加、側坐 核で顕著なグリオ シス(2.8-)			塩化マン ガン(II) 四水和物
ヒ ①	ヒト ボストン 10歳男児 1名	症例研究 汚染井戸水 5年間摂取	神経心理学的所見 (0.06)			マンガン

ヒ ②	成人	マンガン摂取上限値 11mg/日、体重 60kg	マンガン摂取上限値 (11 mg/日)	成人体重 60 kg として算 出：0.18[W]		マンガン
ヒ ③	3つのヒトデ ータの総合	適切マンガ ン基準用量 11mg/日、体 重 70kg	適切マンガ ン基準用 量 (0.14)	0.14[E]		マンガン
ヒ ④	ヒト バングラデ シュ 10 歳児 142 名	汚染井戸水 摂取、知的機 能横断的研 究	有意差なし (グループ 3)、フルスケール IQ テスト、行動試験、言 語試験スコアで能力 減少 (グループ 4)	グループ 3(男児 1.92 mg Mn/日、 女児 1.68 mg Mn/日)		マンガン
ヒ ⑤	ヒト カナダ 6 歳 女児 症例 1 名	症例研究 汚染井戸水 6 年間摂取	行動障害、言語障害 (0.103)			マンガン
ヒ ⑥	ヒト バングラデ シュ 1 歳未 満幼児 3,824 名	縦断的研究	高死亡率 (0.26)		0.26	マンガン

1 亜：亜急性毒性試験、慢：慢性毒性及び発がん性試験、神：神経毒性試験、生：生殖・発生毒性試験、ヒ：ヒト  
2 への影響

3 [A]：著者、[E]：EPA、[W]：WHO

4

**本評価書中で使用した略号については次にならった**

AGA	妊娠期間に相当する大きさ
EPA	米国環境保護庁
ESADDI	推定安全必須食事摂取量
ESR	電子スピン共鳴法
F344 ラット	Fischer344 ラット
IARC	国際がん研究機関
IOM	米国医学研究所
IRIS	統合リスク情報システム
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
MnSOD	マンガンスーパーオキシドジスムターゼ
Mn(II)	2 価マンガン
Mn(III)	3 価マンガン
Mn(IV)	4 価マンガン
NOAEL	無毒性量
NRC	全米研究評議会
RfD	参照用量
SD ラット	Sprague-Dawley ラット
SCE	姉妹染色分体交換
TDI	耐容一日摂取量

1

2

## 1 &lt;参照&gt;

2 [ATSDR, Addendum to the ATSDR Toxicological Profile for Manganese September 21,](#)  
3 [2010](#)

4  
5 [ATSDR, Toxicological Profile for manganese. U.S. Department of Health and Human](#)  
6 [Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.](#)  
7 [2008.](#)

8  
9 [Avila DS, Gubert P, Fachinetto R, Wagner C, Aschner M, Rocha JB. et al. Involvement of](#)  
10 [striatal lipid peroxidation and inhibition of calcium influx into brain slices in](#)  
11 [neurobehavioral alterations in a rat model of short-term oral exposure to manganese.](#)  
12 [Neurotoxicology. 2008 Nov; 29\(6\):1062-8.](#)

13  
14 [Banta RG, Markesbery WR. Elevated manganese levels associated with dementia and](#)  
15 [extrapyramidal signs. Neurology. 1977; 27:213-216.](#)

16  
17 [Bench G, Carlsen TM, Grant PG, Wollett Jr. JS, Martinelli RE, Lewis JL. et al. Olfactory](#)  
18 [bulb uptake and determination of biotransfer factors in the California ground squirrel](#)  
19 [\(Spermophilus beecheyi\) exposed to manganese and cadmium in environmental](#)  
20 [habitats. Environmental Science and Technology. 2001; 35:270-7.](#)

21  
22 [Bouchard M, Laforest F, Vandelac L, Bellinger D, Mergler D. Hair manganese and](#)  
23 [hyperactive behaviors: Pilot study of school-age children exposed through tap water.](#)  
24 [Environ Health Perspect. 2007c; 115:122-127.](#)

25  
26 [Brenneman KA, Wong BA, Buccellato MA, Costa ER, Gross EA, Dorman DC. Direct](#)  
27 [olfactory transport of inhaled manganese \(54MnCl2\) to the rat brain: Toxicokinetic](#)  
28 [investigations in a unilateral nasal occlusion model. Toxicology and Applied](#)  
29 [Pharmacology. 2000; 169:238-248.](#)

30  
31 [Dörner K, Dziadzka S, Hohn A, Sievers E, Oldigs HD, Schulz-Lell G. et al. Longitudinal](#)  
32 [manganese and copper balances in young infants and preterm infants fed on breastmilk](#)  
33 [and adapted cow's milk formulas. British Journal of Nutrition. 1989; 61:559-572.](#)

34  
35 [Davidsson L, Cederblad A, Lönnerdal B, Sandström B. Manganese absorption from](#)  
36 [human milk, cow's milk, and infant formulas in humans. American Journal of Diseases](#)  
37 [in Children. 1989a\); 43\(7\):823-827.](#)

38  
39 [Davidsson L, Cederblad A, Lönnerdal B, Sandström B. Manganese retention in man: A](#)  
40 [method for estimating manganese absorption in man. American Journal of Clinical](#)

1 Nutrition. 1989b); 49:170-179.

2  
3 Davis CD, Greger JL. Longitudinal changes of manganese-dependent superoxide  
4 dismutase and other indexes of manganese and iron status in women. American Journal  
5 of Clinical Nutrition. 1992; 55:747-752.

6  
7 De Méo M, Laget M, Castegnaro M, Duménil. Genotoxic activity of potassium  
8 permanganate in acidic solutions. Mutat Res. 1991; 260:295-306.

9  
10 Deskin R, Bursian SJ, Edens FW. Neurochemical alterations induced by manganese  
11 chloride in neonatal rats. Neurotoxicology. 1980; 2:65-73.

12  
13 Dikshith TS, Chandra SV. Cytological studies in albino rats after oral administration of  
14 manganese chloride. Bull Environ Contam Toxicol. 1978; 19:741-746.

15  
16 Elbetieha A, Bataineh H, Darmani H, Al-Hamood MH. Effects of long-term exposure to  
17 manganese chloride on fertility of male and female mice. Toxicol Lett. 2001; 8;  
18 119(3):193-201.

19  
20 Finley JW. Manganese absorption and retention by young women is associated with  
21 serum ferritin concentration. American Journal of Clinical Nutrition. 1999; 70:37-43.

22  
23 Freeland-Graves J. Derivation of manganese estimated safe and adequate daily dietary  
24 intakes. In: Mertz, W., C.O. Abernathy and S.S. Olin, eds., Risk Assessment of Essential  
25 Elements. Washington, D.C.: ILSI Press. 1994; 237-252.

26  
27 Freeland-Graves JH, Bales CW, Behmardi F. Manganese requirements of humans. In:  
28 Nutritional Bioavailability of Manganese, C. Kies, ed. American Chemical Society,  
29 Washington, DC. 1987; 90-104.

30  
31 Freeland-Graves JH, Llanes C. Models to study manganese deficiency. In:  
32 Klimis-Tavantzis, D.J., ed., Manganese in Health and Disease. Boca Raton, FL: CRC  
33 Press, Inc. 1994; 59-86.

34  
35 Gianutsos G, Morrow GR, Morris JB. Accumulation of manganese in rat brain following  
36 intranasal administration. Fundamental and Applied Toxicology. 1997; 37:102-105.

37  
38 Gibbons RA, Dixon SN, Hallis K, Russel AM, Sansom BF, Symonds HW. Manganese  
39 metabolism in cows and goats. Biochim Biophys Acta. 1976; 444:1-10.

40

- 1 [Gibson RS. Content and bioavailability of trace elements in vegetarian diets. American](#)  
2 [Journal of Clinical Nutrition. 1994; 59\(suppl\):1223S-1232S.](#)  
3
- 4 [Golub MS, Hogrefe CE, Germann SL, et al. Neurobehavioral evaluation of rhesus monkey](#)  
5 [infants fed cow's milk formula, soy formula, or soy formula with added manganese.](#)  
6 [Neurotoxicol Teratol. 2005; 27\(4\):615-627.](#)  
7
- 8 [Greger JL. Nutrition versus toxicology of manganese in humans: Evaluation of potential](#)  
9 [biomarkers. NeuroToxicology. 1999; 20:205-212.](#)  
10
- 11 [Gupta SK, Murthy RC, Chandra SV. Neuromelanin in manganese-exposed primates.](#)  
12 [Toxicology Letters. 1980; 6:17-20.](#)  
13
- 14 [Hafeman D, Factor-Litvak P, Cheng Z, et al. Association between manganese exposure](#)  
15 [through drinking water and infant mortality in Bangladesh. Environ Health Perspect.](#)  
16 [2007; 115:1107-1112.](#)  
17
- 18 [Hatano S, Aihara K, Nishi Y, Usui T. Trace elements \(copper, zinc, manganese, and](#)  
19 [selenium\) in plasma and erythrocytes in relation to dietary intake during infancy.](#)  
20 [Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 1985; 4:87-92.](#)  
21
- 22 [Henriksson J, Tjälve H. Manganese taken up into the CNS via the olfactory pathway in](#)  
23 [rats affects astrocytes. Toxicological Sciences. 2000; 55:392-8.](#)  
24
- 25 [Holzgraefe M, Poser W, Kijewski H, Beuche W. Chronic enteral poisoning caused by](#)  
26 [potassium permanganate: A case report. Journal of Toxicology and Clinical Toxicology.](#)  
27 [1986; 24:235-244](#)  
28
- 29 [Hurley LS, Keen CL. Manganese. In: Mertz W, ed. Trace Elements in Human and Animal](#)  
30 [Nutrition, Vol. 1. 5th ed. New York, NY, Academic Press. 1987; 185-223.](#)  
31
- 32 [Ingersoll RT, Montgomery Jr. EB, Aposhian HV. Central nervous system toxicity of](#)  
33 [manganese. I. Inhibition of spontaneous motor activity in rats after intrathecal](#)  
34 [administration of manganese chloride. Fundamental and Applied Toxicology. 1995;](#)  
35 [27:106-113.](#)  
36
- 37 [IOM Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium,](#)  
38 [Chloride, and Sulfate. Washington, DC:National Academy Press. 2004.](#)  
39
- 40 [IOM. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic,](#)



1 [boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon,](#)  
2 [vanadium and zinc. A report of the Panel on Micronutrients, Subcommittees on Upper](#)  
3 [Reference levels of Nutrients and of Interpretation and Use of Dietary Reference](#)  
4 [Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference](#)  
5 [Intakes. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Washington, DC: National](#)  
6 [Academy Press \(prepublication version, downloaded on 01/25/2001 from the Internet at:](#)  
7 [http://www.nap.edu/openbook\).](#) 2001.

8  
9 [Joardar M, Sharma A. Comparison of clastogenicity of inorganic manganese](#)  
10 [administered in cationic and anionic forms in vivo. Mutat Res. 1990; 240:159-163.](#)

11  
12 [Johnson PE, Lykken GI, Korynta ED. Absorption and biological half-life in humans of](#)  
13 [intrinsic <sup>54</sup>Mn tracers from foods of plant origin. Journal of Nutrition. 1991;](#)  
14 [121:711-717.](#)

15  
16 [Kawamura CL, Ikuta H, Fukuzimi S, Yamada R, Tsubaki S, Kodama T. et al. Intoxication](#)  
17 [by manganese in well water. Kitasato Archives of Experimental Medicine. 1941;](#)  
18 [18:145-169.](#)

19  
20 [Keen CL, Bell JG, Lönnerdal B. The effect of age on manganese uptake and retention](#)  
21 [from milk and infant formulas in rats. Journal of Nutrition. 1986; 116:395-402.](#)

22  
23 [Komura J, Sakamoto M. Disposition, behavior, and toxicity of methylcyclopentadienyl](#)  
24 [manganese tricarbonyl in the mouse. Arch Environ Contam Toxicol. 1992a; 23:473-475.](#)

25  
26 [Kondakis XG, Makris N, Leotsinidis M, Prinou M, Papapetropoulos T. Possible health](#)  
27 [effects of high manganese concentration in drinking water. Archives of Environmental](#)  
28 [Health. 1989; 44:175-178.](#)

29  
30 [Kondakis, X.G. Professor, University of Patras, Greece. Letter to S. Velazquez, US EPA,](#)  
31 [Cincinnati, OH. 1990. August 23.](#)

32  
33 [Kondakis, X.G. Professor, University of Patras, Greece. Letter to S. Velazquez, US EPA,](#)  
34 [Cincinnati, OH. 1993. June 7.](#)

35  
36 [Kontur PJ, Fechter LD. Brain regional manganese levels and monoamine metabolism in](#)  
37 [manganese-treated neonatal rats. Neurotoxicology and Teratology. 1988; 10:295-303.](#)

38  
39 [Kostial K, Blanusa M, Malijkovic T, Kello D, Rabar I, Stara JF. Effect of a metal mixture](#)  
40 [in diet on the toxicokinetics and toxicity of cadmium, mercury, and manganese in rats.](#)

1 Toxicology and Industrial Health. 1989; 5:685-698.

2  
3 Kristensson K, Eriksson H, Lundh B, Plantin LO, Wachtmeister L, Azazi M. et al. Effects  
4 of manganese chloride on the rat developing nervous system. Acta Pharmacol Toxicol.  
5 1986; 59:345-348.

6  
7 Lönnerdal B, Keen CL, Bell JG, Sandström, B. Manganese uptake and retention:  
8 Experimental animal and human studies. In: Kies, C., ed., Nutritional Bioavailability of  
9 Manganese. American Chemical Society, Washington, D.C. 1987; 9-20.

10  
11 Lönnerdal B. Manganese nutrition of infants. In: Klimis-Tavantzis, D.J., ed., Manganese  
12 in Health and Disease. CRC Press, Boca Raton, FL. 1994; 175-191.

13  
14 Lazrishvili IL, Shukakidze AA, Chkhartishvili NN, Bikashvili TZ. Morphological changes  
15 and manganese content in the brains of rat pups subjected to subchronic poisoning with  
16 manganese chloride. Neurosci Behav Physiol. 2009 Jan; 39(1):7-12.

17  
18 Leach RM, Lilburn MS. Manganese metabolism and its function. World Rev Nutr Diet.  
19 1978; 32:123-134.

20  
21 Lima PDL, Vasconcellos MC, Bahia MO, Montenegro RC, Pessoa CO, Costa-Lotufo LV. et  
22 al. Genotoxic and cytotoxic effects of manganese chloride in cultured human  
23 lymphocytes treated in different phases of cell cycle. Toxicol In Vitro. 2008;  
24 22(4):1032-1037.

25  
26 Lutz TA, Schroff A, Scharrer E. Effect of calcium and sugars on intestinal manganese  
27 absorption. Biological Trace Element Research. 1993; 39:221-227.

28  
29 McDermott SD, Kies C. Manganese usage in humans as affected by use of calcium  
30 supplements. In: Kies, C., ed., Nutritional Bioavailability of Manganese. American  
31 Chemical Society, Washington, D.C. 1987; 146-151.

32  
33 McDougall SA, Reichel CM, Farley CM, Flesher MM, Der-Ghazarian T, Cortez AM,  
34 Wacan JJ, Martinez CE, Varela FA, Butt AE, Crawford CA. Postnatal manganese  
35 exposure alters dopamine transporter function in adult rats: Potential impact on  
36 nonassociative and associative processes. Neuroscience. 2008 Jun 23; 154(2):848-60.

37  
38 McLeod, B.E. and M.F. Robinson MF. Metabolic balance of manganese in young women.  
39 Br. J. Nutr. 1972; 27(1): 221-227

40

- 1 [Mena I. The role of manganese in human disease. Annals of Clinical and Laboratory](#)  
2 [Science. 1974; 4:487-491.](#)  
3
- 4 [Miller KB, Caton JS, Finley JW. Manganese depresses rat heart muscle respiration.](#)  
5 [Biofactors. 2006; 28:33-46.](#)  
6
- 7 [Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Taine B, Zeiger E. Salmonella](#)  
8 [mutagenicity tests: II. Results from testing of 270 chemicals. Environ Mutagen. 1986;](#)  
9 [8:1-26.](#)  
10
- 11 [Nachtman JP, Tubben RE, Commissaris RL. Behavioral effects of chronic manganese](#)  
12 [administration in rats: Locomotor activity studies. Neurobehavioral Toxicology and](#)  
13 [Teratology. 1986; 8:711-715.](#)  
14
- 15 [NRC \(National Research Council\). Recommended Dietary Allowances, 10th ed. Food and](#)  
16 [Nutrition Board, National Research Council, National Academy Press, Washington, DC.](#)  
17 [1989; 230-235.](#)  
18
- 19 [NTP. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Manganese \(II\) Sulfate Monohydrate](#)  
20 [\(CAS No. 10034-96-5\) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice \(Feed Studies\). NTP Tech. Rep.](#)  
21 [Ser. 428. National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC. 1993.](#)  
22
- 23 [Oberley, T.J., C.E. Piper and D.S. McDonald. Mutagenicity of metal salts in the L5178Y](#)  
24 [mouse lymphoma assay. J. Toxicol. Environ. Health. 1982; 9: 367-376](#)  
25
- 26 [Pagano DA, Zeiger E. Conditions for detecting the mutagenicity of divalent metals in](#)  
27 [Salmonella typhimurium. Environ Mol Mutagen. 1992; 19:139-146](#)  
28
- 29 [Perl DP, Olanow CW. The neuropathology of manganese-induced Parkinsonism. J](#)  
30 [Neuropathol Exp Neurol. 2007; 66\(8\):675-682](#)  
31
- 32 [Ponnapakkam TP, Bailey KS, Graves KA, Iszard MB. Assessment of male reproductive](#)  
33 [system in the CD-1 mice following oral manganese exposure. Reprod Toxicol. 2003;](#)  
34 [17\(5\):547-51.](#)  
35
- 36 [Reaney SH, Bench G, Smith DR. Brain accumulation and toxicity of Mn\(II\) and Mn\(III\)](#)  
37 [exposures. Toxicol Sci. 2006; 93\(1\):114-124.](#)  
38
- 39 [Reichel CM, Wacan JJ, Farley CM, Stanley BJ, Crawford CA, McDougall SA. Postnatal](#)  
40 [manganese exposure attenuates cocaine-induced locomotor activity and reduces](#)

1 [dopamine transporters in adult male rats. Neurotoxicol Teratol. 2006 May-Jun; 28\(3\):323-32.](#)

2  
3  
4 [Roels HA, Ghyselen P, Buchet JP, Ceulemans E, Lauwerys RR. Assessment of the permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust. British Journal of Industrial Medicine. 1992; 49:25-34.](#)

5  
6  
7  
8 [Roels HA, Meiers R, Delos M, Ortega I, Lauwerys R, Buchet JP. et al. Influence of the route of administration and the chemical form \(MnCl<sub>2</sub>, MnO<sub>2</sub>\) on the absorption and cerebral distribution of manganese in rats. Archives of Toxicology. 1997; 71:223-230.](#)

9  
10  
11  
12 [Sahni V, Leger Y, Panaro L, Allen M, Giffin S, Fury D. et al. Case report: A metabolic disorder presenting as pediatric manganism. Environ Health Perspect. 2007; 115:1776-1779.](#)

13  
14  
15  
16 [Sakurai H, Nishida M, Yoshimura T, Takada J, Koyama M. Partition of divalent and total manganese in organs and subcellular organelles of MnCl<sub>2</sub>-treated rats studied by ESR and neutron activation analysis. Biochim Biophys Acta. 1985; 841:208-214.](#)

17  
18  
19  
20 [Sandström B, Davidsson L, Cederblad A, Eriksson R, Lönnerdal B. Manganese absorption and metabolism in man. Acta Pharmacology and Toxicology. 1986; 59\(Suppl 7\):60-62.](#)

21  
22  
23  
24 [Schroeder HA, Balassa JJ, Tipton IH. Essential trace metals in man: Manganese. A study in homeostasis. Journal of Chronic Diseases. 1966; 19:545-571.](#)

25  
26  
27 [Schwartz R, Apgar BJ, Wein EM. Apparent absorption and retention of Ca, Cu, Mg, Mn, and Zn from a diet containing bran. American Journal of Clinical Nutrition. 1986; 43:444-455.](#)

28  
29  
30  
31 [Shukakidze AA, Lazriev IL, Mitagvariya N. Behavioral impairments in acute and chronic manganese poisoning in white rats. Neurosci Behav Physiol. 2003; 33\(3\):263-267.](#)

32  
33  
34 [Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA, Nycum JS. Range-finding toxicity data: List VII. American Industrial Hygiene Association Journal. 1969; 30:470-476.](#)

35  
36  
37  
38 [Sumino K, Hayakawa K, Shibata T, Kitamura S. Heavy metals in normal Japanese tissues. Amounts of 15 heavy metals in 30 subjects. Archives of Environmental Health. 1975; 30:487-494.](#)

1 [Szarmáry E, Ungvary G, Hudak A, et al. Developmental effect of manganese in rat and](#)  
2 [rabbit. Cent Eur J Occup Environ Med. 1995; 1:149-159.](#)

3  
4 [Thomson AB, Olatunbosun D, Valverg LS. Interrelation of intestinal transport system for](#)  
5 [manganese and iron. Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 1971; 78:642-655.](#)

6  
7 [Tichy M, Cikrt M. Manganese transfer into the bile in rats. Arch Toxicol. 1972;](#)  
8 [29:51-58.](#)

9  
10 [Tipton IH, Cook MJ. Trace elements in human tissue. Part II. Adult subjects from the](#)  
11 [United States. Health Physics. 1963; 9:103-145.](#)

12  
13 [Tjälve H, Henriksson J, Tallkvist J, Larsson BS, Lindquist NG. Uptake of manganese](#)  
14 [and cadmium from the nasal mucosa into the central nervous system via olfactory](#)  
15 [pathways in rats. Pharmacology and Toxicology. 1996; 79:347-356.](#)

16  
17 [Torrente M, Colomina MT, Domingo JL. Behavioral effects of adult rats concurrently](#)  
18 [exposed to high doses of oral manganese and restraint stress. Toxicology. 2005;](#)  
19 [211\(1-2\):59-69.](#)

20  
21 [Tran TT, Chowanadisai W, Crinella FM, Chicz-DeMet A, Lonnerdal B. Effect of high](#)  
22 [dietary manganese intake of neonatal rats on tissue mineral accumulation, striatal](#)  
23 [dopamine levels, and neurodevelopmental status. Neurotoxicology. 2002a;](#)  
24 [23\(4-5\):635-43.](#)

25  
26 [Tran TT, Chowanadisai W, Lonnerdal B, Le L, Parker M, Chicz-Demet A, Crinella FM.](#)  
27 [Effects of neonatal dietary manganese exposure on brain dopamine levels and](#)  
28 [neurocognitive functions. Neurotoxicology. 2002b; 23\(4-5\):645-51.](#)

29  
30 [US EPA. \(Environmental Protection Agency\), Drinking Water Health Advisory for](#)  
31 [Manganese. US EPA Office of Water\(4304T\), Health and Ecological Criteria Division,](#)  
32 [Washington, DC 20460. 2004](#)

33  
34 [US EPA. \(Environmental Protection Agency\), Integrated Risk Information System \(IRIS\).](#)  
35 [Manganese \(CASRN 7439-96-5\), Reference dose for chronic oral exposure \(RfD\), Last](#)  
36 [revised - 05/01/1996. Carcinogenicity assessment for lifetime exposure, Last revised -](#)  
37 [12/01/1996.](#)

38  
39 [Utter MF. The biochemistry of manganese. Med Clin North Am. 1976; 60:713-727](#)  
40

- 1 [Vezer T, Kurunczi A, Naray M, Papp A, Nagymajtenyi L.. Behavioral effects of](#)  
2 [subchronic inorganic manganese exposure in rats. Am J Ind Med. 2007; 50:841-852.](#)  
3
- 4 [Vezer T, Papp A, Hoyk Z, Varga C, Naray M, Nagymajtenyi L. Behavioral and](#)  
5 [neurotoxicological effects of subchronic manganese exposure in rats. Environ Toxicol](#)  
6 [Pharmacol. 2005; 19:797-810.](#)  
7
- 8 [Vieregge P, Heinzow B, Korf G, Teichert H-M, Schleifenbaum P, Moseinger H-U. Long](#)  
9 [term exposure to manganese in rural well water has no neurological effects. Canadian](#)  
10 [Journal of Neurological Science. 1995; 22:286-289.](#)  
11
- 12 [Vigeh M, Yokoyama K, Ramezanzadeh F, Dahaghin M, Fakhriazad E, Seyedaghamiri Z.](#)  
13 [et al. Blood manganese concentrations and intrauterine growth restriction. Reprod](#)  
14 [Toxicol. 2008 Feb; 25\(2\):219-23.](#)  
15
- 16 [Vitarella D, Wong BA, Moss OR, Dorman DC. Pharmacokinetics of inhaled manganese](#)  
17 [phosphate in male Sprague-Dawley rats following subacute \(14-day\) exposure.](#)  
18 [Toxicology and Applied Pharmacology. 2000; 3:279-285.](#)  
19
- 20 [Wang JD, Chuang CC, Hwang YH, Chiang JR, Lin JM, Chen JS. Manganese induced](#)  
21 [parkinsonism: An outbreak due to unrepaired ventilation control system in a](#)  
22 [ferromanganese smelter. British Journal of Industrial Medicine. 1989; 46:856-859.](#)  
23
- 24 [Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Levy D, Factor-Litvak P. et al. Water](#)  
25 [manganese exposure and children's intellectual function in Araihasar, Bangladesh.](#)  
26 [Environ Health Perspect. 2006; 114\(1\):124-129.](#)  
27
- 28 [WHO. Air Quality Guidelines for Europe. Second edition. 2000](#)  
29
- 30 [WHO. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water](#)  
31 [Quality, Manganese in Drinking-water. WHO/SDE/WSH/03.04/104. 2004](#)  
32
- 33 [WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, Second addendum to Third Edition. 2008](#)  
34
- 35 [WHO. World Health Organization. Trace Elements in Human Nutrition: Manganese.](#)  
36 [Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Service, 532, WHO, Geneva,](#)  
37 [Switzerland. 1973; 34-36.](#)  
38
- 39 [Woolf A, Wright R, Amarasiriwardena C, Bellinger D. A child with chronic manganese](#)  
40 [exposure from drinking water. Environ Health Perspect. 2002; 110\(6\):613-6.](#)

- 1  
2 Zakour RA, Glickman BW. Metal-induced mutagenesis in the lacI gene of Escherichia coli.  
3 Mutat Res. 1984; 126:9-18  
4 -  
5 Zheng W, Perry DF, Nelson DL, Aposhian HV. Choroid plexus protects cerebrospinal fluid  
6 against toxic metals. FASEB Journal. 1991; 5:2188-2193.  
7  
8 厚生労働省. 水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環  
9 境水道部会、水質管理専門委員会 2003  
10  
11 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 (2010 年版). 2010  
12  
13 日本水道協会. 水道統計 平成 20 年度版. 2010  
14  
15  
16  
17 ~~1 厚生労働省. 水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生~~  
18 ~~活環境水道部会、水質管理専門委員会 2003~~  
19  
20 ~~2 WHO. Air Quality Guidelines for Europe, Second edition. 2000~~  
21  
22 ~~3 WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, Second addendum to Third Edition.~~  
23 ~~2008~~  
24  
25 ~~4 WHO. Background document for development of WHO Guidelines for~~  
26 ~~Drinking-water Quality, Manganese in Drinking-water. WHO/SDE/WSH/03.04/104.~~  
27 ~~2004~~  
28  
29 ~~5 US EPA. (Environmental Protection Agency), Integrated Risk Information System~~  
30 ~~(IRIS). Manganese (CASRN 7439-96-5), Reference dose for chronic oral exposure~~  
31 ~~(RfD), Last revised - 05/01/1996. Carcinogenicity assessment for lifetime exposure,~~  
32 ~~Last revised - 12/01/1996.~~  
33  
34 ~~6 US EPA. (Environmental Protection Agency), Drinking Water Health Advisory for~~  
35 ~~Manganese. US EPA Office of Water(4304T), Health and Ecological Criteria Division,~~  
36 ~~Washington, DC 20460. 2004~~  
37  
38 ~~7 ATSDR, Toxicological Profile for manganese. U.S. Department of Health and Human~~  
39 ~~Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.~~  
40 ~~2008.~~  
41  
42 ~~8 Schwartz R, Apgar BJ, Wein EM. Apparent absorption and retention of Ca, Cu, Mg,~~  
43 ~~Mn, and Zn from a diet containing bran. American Journal of Clinical Nutrition.~~  
44 ~~1986; 43:444-455.~~  
45  
46 ~~9 Sandström B, Davidsson L, Cederblad A, Eriksson R, Lönnerdal B. Manganese~~

- 1 absorption and metabolism in man. *Acta Pharmacology and Toxicology*. 1986;  
2 59(Suppl 7):60-62.
- 3 10 Johnson PE, Lykken GI, Korynta ED. Absorption and biological half-life in humans  
4 of intrinsic <sup>54</sup>Mn tracers from foods of plant origin. *Journal of Nutrition*. 1991;  
5 121:711-717.
- 6 11 Keen CL, Bell JG, Lönnerdal B. The effect of age on manganese uptake and retention  
7 from milk and infant formulas in rats. *Journal of Nutrition*. 1986; 116:395-402.
- 8 12 Gibson RS. Content and bioavailability of trace elements in vegetarian diets.  
9 *American Journal of Clinical Nutrition*. 1994; 59(suppl):1223S-1232S.
- 10 13 Thomson AB, Olatunbosun D, Valverg LS. Interrelation of intestinal transport  
11 system for manganese and iron. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1971;  
12 78:642-655.
- 13 14 Finley JW. Manganese absorption and retention by young women is associated with  
14 serum ferritin concentration. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1999; 70:37-43.
- 15 15 Schroeder HA, Balassa JJ, Tipton IH. Essential trace metals in man: Manganese. A  
16 study in homeostasis. *Journal of Chronic Diseases*. 1966; 19:545-571.
- 17 16 McDermott SD, Kies C. Manganese usage in humans as affected by use of calcium  
18 supplements. In: Kies, C., ed., *Nutritional Bioavailability of Manganese*. American  
19 Chemical Society, Washington, D.C. 1987; 146-151.
- 20 17 Lutz TA, Schroff A, Scharrer E. Effect of calcium and sugars on intestinal manganese  
21 absorption. *Biological Trace Element Research*. 1993; 39:221-227.
- 22 18 Freeland-Graves JH, Llanes C. Models to study manganese deficiency. In:  
23 Klimis-Tavantzis, D.J., ed., *Manganese in Health and Disease*. Boca Raton, FL: CRC  
24 Press, Inc. 1994; 59-86.
- 25 19 Freeland-Graves J. Derivation of manganese estimated safe and adequate daily  
26 dietary intakes. In: Mertz, W., C.O. Abernathy and S.S. Olin, eds., *Risk Assessment*  
27 *of Essential Elements*. Washington, D.C.: ILSI Press. 1994; 237-252.
- 28 20 Davidsson L, Cederblad A, Lönnerdal B, Sandström B. Manganese absorption from  
29 human milk, cow's milk, and infant formulas in humans. *American Journal of*  
30 *Diseases in Children*. 1989a); 43(7):823-827.
- 31 21 Lönnerdal B. Manganese nutrition of infants. In: Klimis-Tavantzis, D.J., ed.,  
32 *Manganese in Health and Disease*. CRC Press, Boca Raton, FL. 1994; 175-191.
- 33 22 Dörner K, Dziadzka S, Hohn A, Sievers E, Oldigs HD, Schulz-Lell G. et al.  
34 Longitudinal manganese and copper balances in young infants and preterm infants  
35 fed on breastmilk and adapted cow's milk formulas. *British Journal of Nutrition*.  
36 1989; 61:559-572.



- 1 ~~23~~ Lönnnerdal B, Keen CL, Bell JG, Sandström B. Manganese uptake and retention:  
2 ~~Experimental animal and human studies. In: Kies, C., ed., Nutritional~~  
3 ~~Bioavailability of Manganese. American Chemical Society, Washington, D.C. 1987;~~  
4 ~~9-20.~~
- 5 ~~24~~ Mena I. The role of manganese in human disease. *Annals of Clinical and Laboratory*  
6 ~~Science. 1974; 4:487-491.~~
- 7 ~~25~~ Hatano S, Aihara K, Nishi Y, Usui T. Trace elements (copper, zinc, manganese, and  
8 ~~selenium) in plasma and erythrocytes in relation to dietary intake during infancy.~~  
9 ~~Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 1985; 4:87-92.~~
- 10 ~~26~~ Tipton IH, Cook MJ. Trace elements in human tissue. Part II. Adult subjects from  
11 ~~the United States. Health Physics. 1963; 9:103-145.~~
- 12 ~~27~~ Sumino K, Hayakawa K, Shibata T, Kitamura S. Heavy metals in normal Japanese  
13 ~~tissues. Amounts of 15 heavy metals in 30 subjects. Archives of Environmental~~  
14 ~~Health. 1975; 30:487-494.~~
- 15 ~~28~~ Kontur PJ, Fechter LD. Brain regional manganese levels and monoamine  
16 ~~metabolism in manganese-treated neonatal rats. Neurotoxicology and Teratology.~~  
17 ~~1988; 10:295-303.~~
- 18 ~~29~~ Reaney SH, Bench G, Smith DR. Brain accumulation and toxicity of Mn(II) and  
19 ~~Mn(III) exposures. Toxicol Sci. 2006; 93(1):114-124.~~
- 20 ~~30~~ Leach RM, Lilburn MS. Manganese metabolism and its function. *World Rev Nutr*  
21 ~~Diet. 1978; 32:123-134.(入手不可)~~
- 22 ~~31~~ Utter MF. The biochemistry of manganese. *Med Clin North Am.* 1976; 60:713-727
- 23 ~~32~~ Sakurai H, Nishida M, Yoshimura T, Takada J, Koyama M. Partition of divalent and  
24 ~~total manganese in organs and subcellular organelles of MnCl<sub>2</sub>-treated rats studied~~  
25 ~~by ESR and neutron activation analysis. Biochim Biophys Acta. 1985; 841:208-214.~~
- 26 ~~33~~ Tichy M, Cikrt M. Manganese transfer into the bile in rats. *Arch Toxicol.* 1972;  
27 ~~29:51-58.~~
- 28 ~~34~~ Gibbons RA, Dixon SN, Hallis K, Russel AM, Sansom BF, Symonds HW. Manganese  
29 ~~metabolism in cows and goats. Biochim Biophys Acta. 1976; 444:1-10.~~
- 30 ~~35~~ Komura J, Sakamoto M. Disposition, behavior, and toxicity of  
31 ~~methyleclopentadienyl manganese tricarbonyl in the mouse. Arch Environ Contam~~  
32 ~~Toxicol. 1992a; 23:473-475.~~
- 33 ~~36~~ Davis CD, Greger JL. Longitudinal changes of manganese-dependent superoxide  
34 ~~dismutase and other indexes of manganese and iron status in women. American~~  
35 ~~Journal of Clinical Nutrition. 1992; 55:747-752.~~
- 36 ~~37~~ Davidsson L, Cederblad A, Lönnnerdal B, Sandström B. Manganese retention in man:

- 1 ~~A method for estimating manganese absorption in man. American Journal of Clinical~~  
2 ~~Nutrition. 1989b); 49:170-179.~~
- 3 ~~38 Roels HA, Ghyselen P, Buchet JP, Ceulemans E, Lauwerys RR. Assessment of the~~  
4 ~~permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide~~  
5 ~~dust. British Journal of Industrial Medicine. 1992; 49:25-34.~~
- 6 ~~39 Kostial K, Blanusa M, Malijkovic T, Kello D, Rabar I, Stara JF. Effect of a metal~~  
7 ~~mixture in diet on the toxicokinetics and toxicity of cadmium, mercury, and~~  
8 ~~manganese in rats. Toxicology and Industrial Health. 1989; 5:685-698.~~
- 9 ~~40 Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegall JA, Nycum JS.~~  
10 ~~Range-finding toxicity data: List VII. American Industrial Hygiene Association~~  
11 ~~Journal. 1969; 30:470-476.~~
- 12 ~~41 NTP. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Manganese (II) Sulfate Monohydrate~~  
13 ~~(CAS No. 10034-96-5) in F344/N Rats and B6C3F<sub>1</sub> Mice (Feed Studies). NTP Tech.~~  
14 ~~Rep. Ser. 428. National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC. 1993.~~
- 15 ~~42 Deskin R, Bursian SJ, Edens FW. Neurochemical alterations induced by manganese~~  
16 ~~chloride in neonatal rats. Neurotoxicology. 1980; 2:65-73.~~
- 17 ~~43 Miller KB, Caton JS, Finley JW. Manganese depresses rat heart muscle respiration.~~  
18 ~~Biofactors. 2006; 28:33-46.~~
- 19 ~~44 Nachtman JP, Tubben RE, Commissaris RL. Behavioral effects of chronic~~  
20 ~~manganese administration in rats: Locomotor activity studies. Neurobehavioral~~  
21 ~~Toxicology and Teratology. 1986; 8:711-715.~~
- 22 ~~45 Tran TT, Chowanadisai W, Crinella FM, Chiez-DeMet A, Lonnerdal B. Effect of high~~  
23 ~~dietary manganese intake of neonatal rats on tissue mineral accumulation, striatal~~  
24 ~~dopamine levels, and neurodevelopmental status. Neurotoxicology. 2002a;~~  
25 ~~23(4-5):635-43.~~
- 26 ~~46 Tran TT, Chowanadisai W, Lonnerdal B, Le L, Parker M, Chiez-Demet A, Crinella~~  
27 ~~FM. Effects of neonatal dietary manganese exposure on brain dopamine levels and~~  
28 ~~neurocognitive functions. Neurotoxicology. 2002b; 23(4-5):645-51.~~
- 29 ~~47 Reichel CM, Wacan JJ, Farley CM, Stanley BJ, Crawford CA, McDougall SA.~~  
30 ~~Postnatal manganese exposure attenuates cocaine-induced locomotor activity and~~  
31 ~~reduces dopamine transporters in adult male rats. Neurotoxicol Teratol. 2006~~  
32 ~~May-Jun; 28(3):323-32.~~
- 33 ~~48 McDougall SA, Reichel CM, Farley CM, Flesher MM, Der-Ghazarian T, Cortez AM,~~  
34 ~~Wacan JJ, Martinez CE, Varela FA, Butt AE, Crawford CA. Postnatal manganese~~  
35 ~~exposure alters dopamine transporter function in adult rats: Potential impact on~~  
36 ~~nonassociative and associative processes. Neuroscience. 2008 Jun 23; 154(2):848-60.~~
- 37 ~~49 Shukakidze AA, Lazriev IL, Mitagvariya N. Behavioral impairments in acute and~~  
38 ~~chronic manganese poisoning in white rats. Neurosci Behav Physiol. 2003;~~  
39 ~~33(3):263-267.~~

- 1 ~~50~~ Kristensson K, Eriksson H, Lundh B, Plantin LO, Wachtmeister L, Azazi M. et al.  
2 ~~Effects of manganese chloride on the rat developing nervous system. Acta Pharmacol~~  
3 ~~Toxicol. 1986; 59:345-348.~~
- 4 ~~51~~ Vezér T, Papp A, Hoyk Z, Varga C, Naray M, Nagymajtenyi L. Behavioral and  
5 ~~neurotoxicological effects of subchronic manganese exposure in rats. Environ Toxicol~~  
6 ~~Pharmacol. 2005; 19:797-810.~~
- 7 ~~52~~ Vezér T, Kurunezi A, Naray M, Papp A, Nagymajtenyi L.. Behavioral effects of  
8 ~~subchronic inorganic manganese exposure in rats. Am J Ind Med. 2007; 50:841-852.~~
- 9 ~~53~~ Torrente M, Colomina MT, Domingo JL. Behavioral effects of adult rats concurrently  
10 ~~exposed to high doses of oral manganese and restraint stress. Toxicology. 2005;~~  
11 ~~241(1-2):59-69.~~
- 12 ~~54~~ Golub MS, Hogrefe CE, Germann SL, et al. Neurobehavioral evaluation of rhesus  
13 ~~monkey infants fed cow's milk formula, soy formula, or soy formula with added~~  
14 ~~manganese. Neurotoxicol Teratol. 2005; 27(4):615-627.~~
- 15 ~~55~~ Gupta SK, Murthy RC, Chandra SV. Neuromelanin in manganese-exposed primates.  
16 ~~Toxicology Letters. 1980; 6:17-20.~~
- 17 ~~56~~ Avila DS, Gubert P, Fachinetto R, Wagner C, Asehner M, Rocha JB. et al.  
18 ~~Involvement of striatal lipid peroxidation and inhibition of calcium influx into brain~~  
19 ~~slices in neurobehavioral alterations in a rat model of short-term oral exposure to~~  
20 ~~manganese. Neurotoxicology. 2008 Nov; 29(6):1062-8.~~
- 21 ~~57~~ Elbetieha A, Bataineh H, Darmani H, Al-Hamood MH. Effects of long-term exposure  
22 ~~to manganese chloride on fertility of male and female mice. Toxicol Lett. 2001; 8;~~  
23 ~~119(3):193-201.~~
- 24 ~~58~~ Ponnappakkam TP, Bailey KS, Graves KA, Iszard MB. Assessment of male  
25 ~~reproductive system in the CD-1 mice following oral manganese exposure. Reprod~~  
26 ~~Toxicol. 2003; 17(5):547-51.~~
- 27 ~~59~~ Szakmáry E, Ungvary G, Hudak A, et al. Developmental effect of manganese in rat  
28 ~~and rabbit. Cent Eur J Occup Environ Med. 1995; 1:149-159.~~
- 29 ~~60~~ Lazrshvili IL, Shukakidze AA, Chkhartishvili NN, Bikashvili TZ. Morphological  
30 ~~changes and manganese content in the brains of rat pups subjected to subchronic~~  
31 ~~poisoning with manganese chloride. Neurosci Behav Physiol. 2009 Jan; 39(1):7-12.~~
- 32 ~~61~~ Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Taine B, Zeiger E. Salmonella  
33 ~~mutagenicity tests: II. Results from testing of 270 chemicals. Environ Mutagen.~~  
34 ~~1986; 8:1-26.~~
- 35 ~~62~~ Pagano DA, Zeiger E. Conditions for detecting the mutagenicity of divalent metals in  
36 ~~Salmonella typhimurium. Environ Mol Mutagen. 1992; 19:139-146.~~
- 37 ~~63~~ De Méo M, Laget M, Castegnaro M, Duménil. Genotoxic activity of potassium

- 1 ~~permanganate in acidic solutions. *Mutat Res.* 1991; 260:295-306~~
- 2 ~~64 Zakour RA, Glickman BW. Metal-induced mutagenesis in the lacI gene of~~  
3 ~~*Escherichia coli*. *Mutat Res.* 1984; 126:9-18~~
- 4 ~~65 Oberley, T.J., C.E. Piper and D.S. McDonald. Mutagenicity of metal salts in the~~  
5 ~~L5178Y mouse lymphoma assay. *J. Toxicol. Environ. Health.* 1982; 9: 367-376~~
- 6 ~~66 Lima PDL, Vasconcellos MC, Bahia MO, Montenegro RC, Pessoa CO, Costa-Lotufe~~  
7 ~~LV. et al. Genotoxic and cytotoxic effects of manganese chloride in cultured human~~  
8 ~~lymphocytes treated in different phases of cell cycle. *Toxicol In Vitro.* 2008;~~  
9 ~~22(4):1032-1037.~~
- 10 ~~67 Dikshith TS, Chandra SV. Cytological studies in albino rats after oral administration~~  
11 ~~of manganese chloride. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1978; 19:741-746.~~
- 12 ~~68 Joardar M, Sharma A. Comparison of clastogenicity of inorganic manganese~~  
13 ~~administered in cationic and anionic forms in vivo. *Mutat Res.* 1990; 240:159-163.~~
- 14 ~~69 Hurley LS, Keen CL. Manganese. In: Mertz W, ed. Trace Elements in Human and~~  
15 ~~Animal Nutrition, Vol. 1. 5th ed. New York, NY, Academic Press. 1987; 185-223.~~
- 16 ~~70 NRC (National Research Council). Recommended Dietary Allowances, 10th ed. Food~~  
17 ~~and Nutrition Board, National Research Council, National Academy Press,~~  
18 ~~Washington, DC. 1989; 230-235.~~
- 19 ~~71 McLeod, B.E. and M.F. Robinson. Metabolic balance of manganese in young women.~~  
20 ~~*Br. J. Nutr.* 1972; 27(1): 221-227~~
- 21 ~~72 Freeland-Graves JH, Bales CW, Behmardi F. Manganese requirements of humans.~~  
22 ~~In: Nutritional Bioavailability of Manganese, C. Kies, ed. American Chemical Society,~~  
23 ~~Washington, DC. 1987; 90-104.~~
- 24 ~~73 WHO. World Health Organization. Trace Elements in Human Nutrition: Manganese.~~  
25 ~~Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Service, 532, WHO, Geneva,~~  
26 ~~Switzerland. 1973; 34-36.~~
- 27 ~~74 Banta RG, Markesbery WR. Elevated manganese levels associated with dementia~~  
28 ~~and extrapyramidal signs. *Neurology.* 1977; 27:213-216.~~
- 29 ~~75 Holzgrafe M, Poser W, Kijewski H, Beuche W. Chronic enteral poisoning caused by~~  
30 ~~potassium permanganate: A case report. *Journal of Toxicology and Clinical*~~  
31 ~~*Toxicology.* 1986; 24:235-244~~
- 32 ~~76 Woolf A, Wright R, Amarasiriwardena C, Bellinger D. A child with chronic~~  
33 ~~manganese exposure from drinking water. *Environ Health Perspect.* 2002;~~  
34 ~~110(6):613-6.~~
- 35 ~~77 Kawamura CL, Ikuta H, Fukuzimi S, Yamada R, Tsubaki S, Kodama T. et al.~~  
36 ~~Intoxication by manganese in well water. *Kitasato Archives of Experimental*~~

- 1 ~~Medicine. 1941; 18:145-169.~~
- 2 ~~78 Kondakis XG, Makris N, Leotsinidis M, Prinou M, Papapetropoulos T. Possible~~  
3 ~~health effects of high manganese concentration in drinking water. Archives of~~  
4 ~~Environmental Health. 1989; 44:175-178.~~
- 5 ~~79 Kondakis, X.G. Professor, University of Patras, Greece. Letter to S. Velazquez, US~~  
6 ~~EPA, Cincinnati, OH. 1990. August 23. (入手不可)~~
- 7 ~~80 Kondakis, X.G. Professor, University of Patras, Greece. Letter to S. Velazquez, US~~  
8 ~~EPA, Cincinnati, OH. 1993. June 7. (入手不可)~~
- 9 ~~81 Vieregge P, Heinzow B, Korf G, Teichert H-M, Schleifenbaum P, Moseinger H-U.~~  
10 ~~Long term exposure to manganese in rural well water has no neurological effects.~~  
11 ~~Canadian Journal of Neurological Science. 1995; 22:286-289.~~
- 12 ~~82 Greger JL. Nutrition versus toxicology of manganese in humans: Evaluation of~~  
13 ~~potential biomarkers. NeuroToxicology. 1999; 20:205-212.~~
- 14 ~~83 IOM. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K,~~  
15 ~~arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel,~~  
16 ~~silicon, vanadium and zinc. A report of the Panel on Micronutrients, Subcommittees on~~  
17 ~~Upper Reference levels of Nutrients and of Interpretation and Use of Dietary~~  
18 ~~Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of~~  
19 ~~Dietary Reference Intakes. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine.~~  
20 ~~Washington, DC: National Academy Press (prepublication version, downloaded on~~  
21 ~~01/25/2001 from the Internet at: <http://www.nap.edu/openbook>). 2001.~~
- 22 ~~84 IOM Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Water, Potassium,~~  
23 ~~Sodium, Chloride, and Sulfate. Washington, DC: National Academy Press. 2004. (入~~  
24 ~~手不可)~~
- 25 ~~85 Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Levy D, Factor-Litvak P. et al. Water~~  
26 ~~manganese exposure and children's intellectual function in Arahazar, Bangladesh.~~  
27 ~~Environ Health Perspect. 2006; 114(1):124-129.~~
- 28 ~~86 Sahni V, Leger Y, Panaro L, Allen M, Giffin S, Fury D. et al. Case report: A metabolic~~  
29 ~~disorder presenting as pediatric manganism. Environ Health Perspect. 2007;~~  
30 ~~115:1776-1779.~~
- 31 ~~87 Bouchard M, Laforest F, Vandelaer L, Bellinger D, Mergler D. Hair manganese and~~  
32 ~~hyperactive behaviors: Pilot study of school-age children exposed through tap water.~~  
33 ~~Environ Health Perspect. 2007c; 115:122-127.~~
- 34 ~~88 Hafeman D, Factor-Litvak P, Cheng Z, et al. Association between manganese~~  
35 ~~exposure through drinking water and infant mortality in Bangladesh. Environ~~  
36 ~~Health Perspect. 2007; 115:1107-1112. (入手不可)~~
- 37 ~~89 Vigh M, Yokoyama K, Ramezanzadeh F, Dahaghin M, Fakhriazad E, Seyedaghamiri~~  
38 ~~Z. et al. Blood manganese concentrations and intrauterine growth restriction. Reprod~~  
39 ~~Toxicol. 2008 Feb; 25(2):219-23.~~

- 1 ~~90~~ Gianutsos G, Morrow GR, Morris JB. Accumulation of manganese in rat brain  
2 following intranasal administration. *Fundamental and Applied Toxicology*. 1997;  
3 37:102-105.
- 4 ~~91~~ Roels HA, Meiers R, Delos M, Ortega I, Lauwerys R, Buchet JP. et al. Influence of  
5 the route of administration and the chemical form (MnCl<sub>2</sub>, MnO<sub>2</sub>) on the absorption  
6 and cerebral distribution of manganese in rats. *Archives of Toxicology*. 1997;  
7 71:223-230.
- 8 ~~92~~ Bench G, Carlsen TM, Grant PG, Wollett Jr. JS, Martinelli RE, Lewis JL. et al.  
9 Olfactory bulb uptake and determination of biotransfer factors in the California  
10 ground squirrel (*Spermophilus beecheyi*) exposed to manganese and cadmium in  
11 environmental habitats. *Environmental Science and Technology*. 2001; 35:270-7.
- 12 ~~93~~ Brenneman KA, Wong BA, Buccellato MA, Costa ER, Gross EA, Dorman DC. Direct  
13 olfactory transport of inhaled manganese (54MnCl<sub>2</sub>) to the rat brain: Toxicokinetic  
14 investigations in a unilateral nasal occlusion model. *Toxicology and Applied  
15 Pharmacology*. 2000; 169:238-248.
- 16 ~~94~~ Tjälve H, Henriksson J, Tallkvist J, Larsson BS, Lindquist NG. Uptake of  
17 manganese and cadmium from the nasal mucosa into the central nervous system via  
18 olfactory pathways in rats. *Pharmacology and Toxicology*. 1996; 79:347-356.
- 19 ~~95~~ Vitarella D, Wong BA, Moss OR, Dorman DC. Pharmacokinetics of inhaled  
20 manganese phosphate in male Sprague-Dawley rats following subacute (14-day)  
21 exposure. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2000; 3:279-285.
- 22 ~~96~~ Henriksson J, Tjälve H. Manganese taken up into the CNS via the olfactory pathway  
23 in rats affects astrocytes. *Toxicological Sciences*. 2000; 55:392-8.
- 24 ~~97~~ Zheng W, Perry DF, Nelson DL, Aposhian HV. Choroid plexus protects cerebrospinal  
25 fluid against toxic metals. *FASEB Journal*. 1991; 5:2188-2193.
- 26 ~~98~~ Ingersoll RT, Montgomery Jr. EB, Aposhian HV. Central nervous system toxicity of  
27 manganese. I. Inhibition of spontaneous motor activity in rats after intrathecal  
28 administration of manganese chloride. *Fundamental and Applied Toxicology*. 1995;  
29 27:106-113.
- 30 ~~99~~ Wang JD, Chuang CC, Hwang YH, Chiang JR, Lin JM, Chen JS. Manganese induced  
31 parkinsonism: An outbreak due to unrepaired ventilation control system in a  
32 ferromanganese smelter. *British Journal of Industrial Medicine*. 1989; 46:856-859.
- 33 ~~100~~ 日本水道協会. 水道統計—平成20年度版. 2008—  
34
- 35 ~~111~~ Addendum to the ATSDR Toxicological Profile for Manganese September 21, 2010  
36
- 37 ~~112~~ Perl DP, Olanow CW. The neuropathology of manganese-induced Parkinsonism. *J*  
38 *Neuropathol Exp Neurol*. 2007; 66(8):675-682  
39
- 40 ~~103~~ 白石久二雄. 微量元素の摂取量. *臨床栄養* 1994; 84:381-389 [ 1 ]

1 |