

## 化学物質・汚染物質専門調査会における審議結果について

### 1. 審議結果

食品安全委員会において自らの判断により食品健康影響評価を行うとした、食品中のヒ素に係る食品健康影響評価（平成 21 年 3 月 19 日第 278 回食品安全委員会決定）及び厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた清涼飲料水の規格基準改正に係るヒ素に関する食品健康影響評価（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号）については、第 11 回（平成 25 年 8 月 30 日）化学物質・汚染物質専門調査会幹事会（座長：圓藤吟史）において審議結果（案）が取りまとめられた。

審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

### 2. 食品中のヒ素及び清涼飲料水「ヒ素」に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

#### 1) 募集期間

平成 25 年 10 月 28 日（月）開催の食品安全委員会（第 492 回会合）の翌日の平成 25 年 10 月 29 日（火）から平成 25 年 11 月 27 日（水）までの 30 日間。

#### 2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

#### 3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、化学物質・汚染物質専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

# 化学物質・汚染物質評価書

## 食品中のヒ素

2013年10月

食品安全委員会

化学物質・汚染物質専門調査会

## 目 次

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| ＜審議の経緯＞                       | 3  |
| ＜食品安全委員会委員名簿＞                 | 3  |
| ＜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＞ | 4  |
| I. 背景                         | 9  |
| II. 評価対象物質の概要                 | 9  |
| 1. 物理化学的特性                    | 9  |
| (1) 金属ヒ素                      | 9  |
| (2) 無機ヒ素化合物                   | 10 |
| (3) 有機ヒ素化合物                   | 12 |
| (4) ヒ素の分析法                    | 17 |
| 2. 主たる用途及び生産量                 | 21 |
| 3. 環境中の分布・動態                  | 22 |
| (1) 大気                        | 22 |
| (2) 土壌                        | 23 |
| (3) 水域・底質・地下水                 | 24 |
| (4) ハウスダスト                    | 24 |
| (5) 生態系におけるヒ素の循環              | 25 |
| 4. 現行規制等                      | 27 |
| III. ヒトにおける曝露                 | 29 |
| 1. 経口曝露                       | 29 |
| (1) 食品からの曝露                   | 29 |
| (2) 経口曝露量の推定                  | 37 |
| 2. 吸入曝露                       | 39 |
| IV. 安全性にかかる知見の概要              | 39 |
| 1. 体内動態                       | 39 |
| (1) 吸収                        | 39 |
| (2) 分布                        | 41 |
| (3) 代謝                        | 42 |
| (4) 排泄                        | 46 |
| 2. 無機ヒ素化合物の影響                 | 47 |
| (1) ヒトにおける影響                  | 47 |
| (2) 実験動物等における影響               | 64 |
| 3. 有機ヒ素化合物の影響                 | 81 |
| (1) ヒトにおける影響                  | 81 |
| (2) 実験動物等における影響               | 82 |
| 4. 人工有機ヒ素化合物の影響               | 88 |
| (1) ヒトにおける影響                  | 88 |
| (2) 実験動物等における影響               | 89 |
| 5. 遺伝毒性                       | 92 |
| (1) ヒトにおける影響                  | 92 |
| (2) 実験動物等における影響               | 98 |

|                                         |     |
|-----------------------------------------|-----|
| 6. 毒性のメカニズム                             | 119 |
| (1) 遺伝子突然変異、染色体異常、DNA 損傷                | 119 |
| (2) DNA 修復の変化                           | 121 |
| (3) DNA メチル化の変化                         | 122 |
| (4) 細胞形質転換                              | 123 |
| (5) 細胞増殖の変化                             | 123 |
| (6) 細胞シグナル伝達の変化                         | 123 |
| (7) ステロイド受容体結合と遺伝子発現の変化                 | 124 |
| (8) 遺伝子増幅                               | 124 |
| (9) 突然変異／遺伝毒性の促進                        | 124 |
| V. 国際機関等の評価                             | 125 |
| 1. 国際がん研究機関 (IARC)                      | 125 |
| 2. FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)         | 126 |
| 3. 世界保健機関 (WHO) 飲料水水質ガイドライン             | 127 |
| 4. 米国環境保護庁 (EPA)                        | 127 |
| 5. 欧州食品安全機関 (EFSA)                      | 129 |
| 6. 日本                                   | 131 |
| (1) 厚生労働省 厚生科学審議会 水質基準の見直し              | 131 |
| (2) 独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO)      | 132 |
| (3) 環境省 中央環境審議会 大気環境部会健康リスク総合専門委員会 (参考) | 132 |
| (4) 日本産業衛生学会 許容濃度等に関する委員会 (参考)          | 132 |
| VI. 食品健康影響評価                            | 133 |
| 1. 体内動態                                 | 133 |
| 2. 毒性                                   | 134 |
| 3. 曝露量                                  | 135 |
| 4. 用量反応評価                               | 135 |
| (1) NOAEL/LOAEL 法、BMD 法の適用              | 135 |
| (2) 非発がん影響                              | 139 |
| (3) 発がん影響                               | 139 |
| (4) 飲料水汚染地域の日無機ヒ素摂取量の推定                 | 143 |
| 5. まとめ及び今後の課題                           | 152 |
| ＜別紙：略号等＞                                | 154 |
| ＜参照＞                                    | 157 |

## ＜審議の経緯＞

### －清涼飲料水の規格基準改正関連－

|                 |                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------|
| 2003 年 7 月 1 日  | 厚生労働大臣から清涼飲料水中の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第 0701015 号) |
| 2003 年 7 月 3 日  | 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)                                        |
| 2003 年 10 月 8 日 | 追加資料受理                                                      |

### －自ら評価関連－

|                  |                            |
|------------------|----------------------------|
| 2009 年 3 月 19 日  | 食品安全委員会第 278 回会合(自ら評価の決定)  |
| 2009 年 6 月 11 日  | 第 5 回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会     |
| 2009 年 8 月 20 日  | 第 3 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会  |
| 2010 年 1 月 27 日  | 第 4 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会  |
| 2011 年 1 月 19 日  | 第 5 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会  |
| 2011 年 3 月 10 日  | 第 6 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会  |
| 2012 年 2 月 15 日  | 第 7 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会  |
| 2012 年 7 月 4 日   | 第 8 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会  |
| 2013 年 3 月 15 日  | 第 5 回化学物質・汚染物質専門調査会        |
| 2013 年 6 月 25 日  | 第 9 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会  |
| 2013 年 7 月 30 日  | 第 10 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会 |
| 2013 年 8 月 30 日  | 第 11 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会 |
| 2013 年 8 月 30 日  | 第 11 回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会    |
| 2013 年 10 月 28 日 | 第 492 回食品安全委員会(報告)         |

## ＜食品安全委員会委員名簿＞

| (2009 年 6 月 30 日まで) | (2011 年 1 月 6 日まで) |
|---------------------|--------------------|
| 見上 彪(委員長)           | 小泉直子(委員長)          |
| 小泉直子(委員長代理*1)       | 見上 彪(委員長代理*3)      |
| 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**2             | 廣瀬雅雄               |
| 本間清一                | 村田容常               |

(2012 年 6 月 30 日まで)

小泉直子 (委員長)  
熊谷 進 (委員長代理\*4)  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
村田容常

(2012 年 7 月 1 日から)

熊谷 進 (委員長)  
佐藤 洋 (委員長代理)  
山添 康 (委員長代理)  
三森 国敏 (委員長代理)  
石井 克枝  
上安平冽子  
村田 容常

\*1 : 2007 年 2 月 1 日から

\*2 : 2007 年 4 月 1 日から

\*3 : 2009 年 7 月 9 日から

\*4 : 2011 年 1 月 13 日から

#### <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>

(2011 年 9 月 30 日まで)

佐藤 洋\* (座長)  
立松正衛 (座長代理)

青木康展  
安藤正典  
圓藤吟史\*\*  
圓藤陽子  
太田敏博\*  
川村 孝\*  
熊谷嘉人  
渋谷 淳\*

白井智之\*  
津金昌一郎\*  
寺本敬子  
遠山千春\*  
中室克彦  
長谷川隆一\*  
花岡研一\*  
広瀬明彦

村田勝敬\*  
安井明美  
山内 博\*  
山中健三\*  
吉永 淳\*  
鰐淵英機\*

(2012 年 11 月 26 日まで)

佐藤 洋\*、◆ (座長◆)  
長谷川隆一 (座長代理)

青木康展\*  
圓藤吟史\*\*  
圓藤陽子

白井智之\*  
祖父江友孝\*  
田中亮太\*

広瀬明彦\*  
増村健一  
村田勝敬\*

香山不二雄\*  
熊谷嘉人  
渋谷 淳\*

寺本敬子  
遠山千春\*  
中室克彦

安井明美\*  
吉永 淳\*  
鰐淵英機\*\*

※：幹事会

\*：汚染物質部会

◆：2012年6月30日まで

(2013年9月30日まで)

圓藤吟史\* (座長)

長谷川隆一\*\* (座長代理)

青木康展\*\*\*  
圓藤陽子  
香山不二雄\*  
熊谷嘉人  
渋谷 淳\*  
白井智之\*

祖父江友孝\*  
田中亮太\*  
寺本敬子  
遠山千春\*  
中室克彦  
広瀬明彦\*

福島哲仁\*  
増村健一\*\*  
村田勝敬\*\*  
安井明美\*  
吉永 淳\*  
鰐淵英機\*\*

※：幹事会

\*：汚染物質部会

\*\*：第9～11回汚染物質部会

<第7回化学物質・汚染物質専門調査会専門参考人>

川村 孝  
花岡研一

山内 博  
山中健三

<第8回化学物質・汚染物質専門調査会専門参考人>

川村 孝  
花岡研一

山中健三

<第9回化学物質・汚染物質専門調査会専門参考人>

高橋和彦  
花岡研一

山中健三

<第 10 回化学物質・汚染物質専門調査会専門参考人>

川村孝

花岡研一

高橋和彦

<第 11 回化学物質・汚染物質専門調査会専門参考人>

川村孝

花岡研一

高橋和彦

## 要 約

食品安全委員会において自らの判断で行う食品健康影響評価及び清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価として、各種試験成績、疫学調査結果等を用いて、食品中のヒ素に係る食品健康影響評価を行った。

評価に用いた試験成績は、無機ヒ素化合物、有機ヒ素化合物及び人工有機ヒ素化合物を被験物質とした体内動態、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖・発生毒性、遺伝毒性等に関するものである。

無機ヒ素曝露による非発がん影響として、ヒ素で汚染された飲料水を長期間摂取した地域における疫学調査では、皮膚病変、発達神経影響及び生殖・発生影響が、飲料水中無機ヒ素濃度依存的に認められている。これらの影響のうち、最も低い濃度で影響がみられたのは皮膚病変であり、最小毒性量 (LOAEL) は  $7.6\sim 125\ \mu\text{g/L}$ 、発生率が 5% 増加するベンチマーク濃度の 95% 信頼下限値 (BMCL<sub>05</sub>) は  $19.5\sim 54.1\ \mu\text{g/L}$  であった。

また、無機ヒ素曝露により、ヒトにおいて発がん (肺癌、膀胱癌等) が認められ、また染色体異常等の遺伝毒性がみられている。無機ヒ素曝露による発がんには遺伝毒性が関与していることが示唆されるが、現在得られている知見からは、ヒ素の直接的な DNA への影響の有無について判断することはできない。また、動物実験 (げっ歯類) のデータからは、ヒ素による発がんメカニズムについて、突然変異誘発など DNA に直接作用し付加体を生成するというよりも、間接的な作用により DNA 損傷が引き起こされることが示唆されている。こういった観点から閾値メカニズムが仮定できる可能性もあるが、現時点においては知見が不足している。

以上より、本専門調査会としては、発がん曝露量における閾値の有無について判断できる状況にないと判断した。

本評価において、上記のヒ素で汚染された飲料水を長期間摂取した疫学調査により飲料水中濃度に食事から摂取する量を加味して算定した無機ヒ素の無毒性量 (NOAEL) (又は LOAEL) 又はベンチマーク用量の 95% 信頼下限値 (BMDL) の値は、皮膚病変で LOAEL  $4.3\sim 5.2\ \mu\text{g/kg}$  体重/日及び BMDL<sub>05</sub>  $4.0\sim 4.2\ \mu\text{g/kg}$  体重/日、神経系 (IQ 低下) への影響で NOAEL  $3.0\sim 4.1\ \mu\text{g/kg}$  体重/日、生殖・発生への影響で NOAEL  $8.8\sim 11.1\ \mu\text{g/kg}$  体重/日、肺癌で NOAEL  $4.1\sim 4.9\ \mu\text{g/kg}$  体重/日並びに膀胱癌で NOAEL  $5.0\sim 12.1\ \mu\text{g/kg}$  体重/日及び BMDL<sub>01</sub>  $9.7\sim 13.5\ \mu\text{g/kg}$  体重/日であった。しかしながら、飲料水濃度をもとにした疫学調査からの NOAEL 又は BMDL の算定において、飲料水濃度からの一日無機ヒ素摂取量推定の際に全体的に摂取量が過小に評価されている可能性があるほか、飲料水からの曝露が高い場合においても、

食事由来の曝露の寄与が比較的大きい事例が散見されることから、その結果には無視できない誤差が伴っていると考えられた。

他方、我が国において、事故や汚染による過剰な曝露ではなく、通常の生活を送っている場合の推定無機ヒ素摂取量は、数種の陰膳調査による平均値で 0.130~0.674  $\mu\text{g/kg}$  体重/日であった。そのうち食品安全委員会（2013）が行った調査では平均値 0.315  $\mu\text{g/kg}$  体重/日、95 パーセンタイル値 0.754  $\mu\text{g/kg}$  体重/日とのデータがある。

本評価で算定した NOAEL 又は BMDL の値と、推定無機ヒ素摂取量にはそれぞれに不確実性があると考えられるが、両者はかけ離れたものではない。そのため、日本人における一部の高曝露者では今回算定した NOAEL 又は BMDL を超える無機ヒ素を摂取している可能性がある。

ヒ素汚染地域の飲料水中ヒ素濃度から総無機ヒ素摂取量を推定することの妥当性と、その推定値に基づく用量反応性評価の結果を飲料水からの摂取がほとんどない我が国のヒ素曝露状況の評価に適用することの妥当性については検討が必要であり、NOAEL 又は BMDL を算定して耐容一日摂取量（TDI）やユニットリスクを判定する詳細なリスク評価を食品健康影響評価として実施するには解明しなければならない課題は多い。例えば、飲料水汚染地域と我が国との食生活、環境、衛生状態、医療体制及びライフスタイルの違いに伴う様々な要因による影響が、無機ヒ素曝露による健康影響の発現の違いに関連している可能性がある。また、無機ヒ素曝露でみられる健康影響に対する喫煙や他の化合物の寄与については不明な点が多い。

有害性評価に必要な発がんメカニズムなどについての知見が不足し、また、曝露量評価の不確実性が高い場合には、最新の科学的知見に基づく食品健康影響評価によっても解明できない要因がまだ多く含まれており、その結果、推定と現実との間の乖離がもたらされたと考えるべきである。有害性評価結果と現在の我が国の状況とが食い違う場合には、現実の状況を踏まえることが必要である。

したがって、今後、曝露量評価や用量反応データを裏付けるための、我が国における曝露実態及び食事由来のヒ素曝露を明らかにした上で、通常の生活での曝露レベルの集団を対象とした疫学調査及び毒性メカニズムに関する研究が必要である。また、有機ヒ素については、食品健康影響評価に資する有機ヒ素に関する毒性学的な影響に係るデータが不足していることから、更なるデータの蓄積が必要である。

## I. 背景

食品安全委員会では、リスク管理機関から評価要請を受けて食品健康影響評価を行うほか、自らの判断で食品健康影響評価を行う役割を有している。

この評価の候補案件については、国民の健康への影響が大きいと考えられるもの、危害要因等の把握の必要性が高いもの及び評価ニーズが特に高いと判断されるものの中から、食品健康影響評価の優先度が高いと考えられるものを企画等専門調査会が選定し、国民からの意見・情報の募集等を行った上で、食品安全委員会が決定している。

「食品中のヒ素（有機ヒ素、無機ヒ素）」については、2003年に厚生労働大臣から、清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質としてヒ素の食品健康影響評価の要請がなされていた。ヒ素は様々な食品にも含まれているので、食品全体を対象として評価を行う必要があること、ヒ素の形態別の評価を実施する必要があること等の理由から、2009年3月19日の第278回委員会会合において、自ら食品健康影響評価を行うことを決定し、調査審議を開始することとされたものである。

## II. 評価対象物質の概要

ヒ素は、「砒素」や「ひ素」などの表記を用いることがあるが、本評価書では「ヒ素」と表記することとする。

### 1. 物理化学的特性

ヒ素は半金属であり、単体状態のヒ素（金属ヒ素）のほか、環境中では通常他の元素と結合した化合物として存在する（ATSDR 2007）。ヒ素化合物は、炭素とヒ素の直接結合を持つ有機ヒ素化合物とそれ以外の化合物である無機ヒ素化合物とに分類される。本評価書では、単体状態のヒ素を金属ヒ素と表記し、無機ヒ素化合物については表2の名称、有機ヒ素化合物については表3の略称等を用いることとする。また、3価のヒ素をAs(III)、5価のヒ素をAs(V)と表記する。

また、本評価書では、ヒ素化合物の重量から換算したヒ素元素としての重量を  $\mu\text{g As}$  と表記する。

#### （1）金属ヒ素

ヒ素は元素周期表で第15族に属し、化学的性質はリンに類似している（EFSA 2009）。常温の空気中では変化しない。黄色、灰色及び黒色の3種の同素体がある（岩波理化学辞典 1998）。主な金属ヒ素の物理化学的特性を表1に示す（NCBI 2004; NIH 1994; The Merck Index 2006; 岩波理化学辞典 1998）。

表 1 金属ヒ素の物理化学的特性

| 物質名                  | ヒ素<br>arsenic                                          |                  |      |
|----------------------|--------------------------------------------------------|------------------|------|
|                      | 黄色ヒ素                                                   | 灰色ヒ素             | 黒色ヒ素 |
| IUPAC 名              | arsenic                                                |                  |      |
| CAS 登録番号             | 7440-38-2                                              |                  |      |
| 化学式                  | As                                                     |                  |      |
| 構造式                  | As                                                     |                  |      |
| 分子量                  | 74.9216                                                |                  |      |
| 形状                   | 立方晶系結晶                                                 | 三方晶系結晶           | 無定形  |
| 色調                   | 黄色                                                     | 金属光沢のある灰色        | 黒色   |
| 臭い                   | ニンニク臭                                                  | —                | —    |
| 融点 (°C)              | —                                                      | 818 (36 atm)     | —    |
| 沸点 (°C)              | —                                                      | 615 (昇華点)        | —    |
| 密度 (m <sup>3</sup> ) | 1.97                                                   | 5.778 (25°C/4°C) | 4.73 |
| 溶解度                  | 二硫化炭素: 可溶<br>80 µg/g (20°C)                            | 水: 不溶            | —    |
| 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、透明ろう状で柔らかい。紫外線照射により灰色ヒ素となる。 |                  |      |

(NCBI 2004; NIH 1994; The Merck Index 2006; 岩波理化学辞典 1998 より引用)

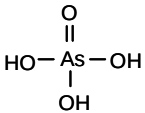
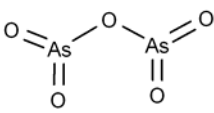
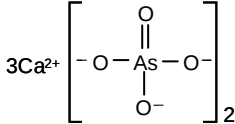
## (2) 無機ヒ素化合物

無機ヒ素化合物のうち、主として製造・使用されるのは三酸化二ヒ素である（石油天然ガス・金属鉱物資源機構 2011）。三酸化二ヒ素は、水に溶解すると弱酸の亜ヒ酸（ $\text{H}_3\text{AsO}_3$ ）になり、食品、生体内では溶解して存在する。そのため、この評価書では、亜ヒ酸として評価する。

主な無機ヒ素化合物の物理化学的特性を表 2 に示す（NCBI 2004; NIH 1994; The Merck Index 2006; 岩波理化学辞典 1998）。

表 2 主な無機ヒ素化合物の物理化学的特性

| 価数                      | 3 価                                                                                                                                                                       |             |                |                                                                                      |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 物質名                     | 三酸化二ヒ素<br>Diarsenic trioxide<br>(無水亜ヒ酸)                                                                                                                                   |             |                | アルシン<br>Arsine<br>(ヒ化水素)                                                             |
|                         | アルセノ<br>ライト                                                                                                                                                               | クロード<br>タイト | 無定形            |                                                                                      |
| IUPAC 名                 | arsenic(3+); oxygen(2-)                                                                                                                                                   |             |                | arsane                                                                               |
| CAS 登録番号                | 1327-53-3                                                                                                                                                                 |             |                | 7784-42-1                                                                            |
| 化学式                     | As <sub>2</sub> O <sub>3</sub>                                                                                                                                            |             |                | AsH <sub>3</sub>                                                                     |
| 構造式                     |                                                                                          |             |                |     |
| 分子量                     | 197.84                                                                                                                                                                    |             |                | 77.95                                                                                |
| 形状                      | 立方晶系<br>結晶                                                                                                                                                                | 単斜晶形<br>結晶  | 菱形 8 面の<br>非晶形 | 気体                                                                                   |
| 色調                      | 白色                                                                                                                                                                        | 無色          | 無色             | 無色                                                                                   |
| 臭い                      | 無臭                                                                                                                                                                        | —           | —              | 不快なニンニク臭                                                                             |
| 融点 (°C)                 | 275                                                                                                                                                                       | 313         | —              | -117                                                                                 |
| 沸点 (°C)                 | 465                                                                                                                                                                       | —           | —              | -62.5                                                                                |
| 密度 (g/cm <sup>3</sup> ) | 3.86                                                                                                                                                                      | 3.74        | —              | 3,186 µg/L (gas)                                                                     |
| 溶解度                     | 水: 20.5 g/L (25°C)、17 g/L (16°C)<br>冷水: ゆっくり溶ける<br>15 parts の沸騰水、希塩酸、水酸化アルカリ液、炭酸塩溶液: 可溶<br>アルコール、クロロフォルム、エーテル: 実質的に不溶<br>グリセリン: 可溶<br>クロードタイト<br>希酸、アルカリ: 可溶<br>エタノール: 不溶 |             |                | 水: 0.28 g/L (20°C)<br>過マンガン酸カリウム溶液や臭素水中に吸収される。                                       |
| その他                     | —                                                                                                                                                                         |             |                | 空気中で酸化されて As <sub>2</sub> O <sub>2</sub> を生ずる。300°C でヒ素と水素に分解する。<br>蒸気密度 2.7 (air=1) |

| 価数                      | 5 価                                                                               |                                                                                   |                                                                                     |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 物質名                     | ヒ酸<br>Arsenic acid                                                                | 五酸化二ヒ素<br>Arsenic pentoxide                                                       | ヒ酸カルシウム<br>Calcium arsenate                                                         |
| IUPAC 名                 | arsoric acid                                                                      | —                                                                                 | —                                                                                   |
| CAS 登録番号                | 7778-39-4                                                                         | 1303-28-2                                                                         | 7778-44-1                                                                           |
| 化学式                     | AsH <sub>3</sub> O <sub>4</sub>                                                   | As <sub>2</sub> O <sub>5</sub>                                                    | As <sub>2</sub> Ca <sub>3</sub> O <sub>8</sub>                                      |
| 構造式                     |  |  |  |
| 分子量                     | 141.94                                                                            | 229.84                                                                            | 398.07                                                                              |
| 形状                      | 吸湿性結晶 (1/2 水和物)                                                                   | 無定形の塊又は粉末                                                                         | 非結晶性粉末                                                                              |
| 色調                      | 白色半透明 (1/2 水和物)                                                                   | 白色                                                                                | 白色                                                                                  |
| 臭い                      | —                                                                                 | —                                                                                 | 無臭                                                                                  |
| 融点 (°C)                 | 35                                                                                | —                                                                                 | (分解する)                                                                              |
| 沸点 (°C)                 | 160 (1/2 水和物)                                                                     | —                                                                                 | —                                                                                   |
| 密度 (g/cm <sup>3</sup> ) | 2.2                                                                               | 4.32                                                                              | 3.620                                                                               |
| 溶解度                     | 水: 590 g/L、<br>3,020,000 µg/L (12.5 °C、1/2 水和物)<br>水、アルコール、グリセリン:<br>易溶 (1/2 水和物) | 水: 658 g/L (20 °C)、2,300 g/L (20 °C)<br>エタノール: 可溶<br>酸、アルカリ: 可溶                   | 水: 0.13 g/L (25 °C)<br>希酸: 可溶<br>有機溶媒: 不溶                                           |
| その他                     | 水和物としてのみ存在。<br>溶液中でのみ存在。<br>水和物は、160 °C 以上で水分子を失う。                                | 300 °C で分解                                                                        | —                                                                                   |

(NCBI 2004; NIH 1994; The Merck Index 2006; 岩波理化学辞典 1998 より引用)

### (3) 有機ヒ素化合物

#### ①動植物中に存在する有機ヒ素化合物

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及びテトラメチルヒ素化合物が存在する。主な有機ヒ素化合物の物理化学的特性を表 3 に示す (NCBI 2004; NIH 1994; The Merck Index 2006; 化学大辞典 1963)。

表3 主な有機ヒ素化合物の物理化学的特性

|                         | モノメチルアル<br>ソン酸<br><br>Monomethyl<br>arsonic acid<br><br>MMA(V)                                    | モノメチル<br>亜ヒ酸<br><br>Methyl<br>arsonous acid<br><br>MMA(III) | ジメチル<br>アルシン酸<br>(カコジル酸)<br><br>Dimethyl arsenic<br>acid<br>(Cacodylic acid)<br><br>DMA(V)          | ジメチル亜ヒ酸<br><br>Dimethyl<br>arsinous acid<br><br>DMA(III) | トリメチル<br>アルシンオキシド<br><br>Trimethyl<br>arsine oxide<br><br>TMAO                                        |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IUPAC 名                 | methylarsonic<br>acid                                                                             | methylarsonous<br>acid                                      | dimethylarsinic<br>acid                                                                             | dimethylarsinous<br>acid                                 | dimethylarsoryl<br>methane                                                                            |
| CAS 登録番号                | 124-58-3                                                                                          | —                                                           | 75-60-5                                                                                             | —                                                        | 4964-14-1                                                                                             |
| 化学式                     | CH <sub>3</sub> AsO <sub>3</sub>                                                                  | CH <sub>3</sub> AsO <sub>2</sub>                            | C <sub>2</sub> H <sub>7</sub> AsO <sub>2</sub>                                                      | C <sub>2</sub> H <sub>7</sub> AsO                        | C <sub>3</sub> H <sub>9</sub> AsO                                                                     |
| 構造式                     | $\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{CH}_3-\text{As}=\text{O} \\   \\ \text{OH} \end{array}$ | —                                                           | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3-\text{As}=\text{O} \\   \\ \text{OH} \end{array}$ | —                                                        | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3-\text{As}=\text{O} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ |
| 分子量                     | 139.97                                                                                            | 123.95                                                      | 138.00                                                                                              | 122.00                                                   | 136.03                                                                                                |
| 形状                      | 単斜晶形結晶、<br>槍型プレート状<br>(無水アルコール<br>より)                                                             | —                                                           | 三斜晶系結晶                                                                                              | —                                                        |                                                                                                       |
| 色調                      | 白色                                                                                                | —                                                           | 無色                                                                                                  | —                                                        |                                                                                                       |
| 臭い                      | —                                                                                                 | —                                                           | 無臭                                                                                                  | —                                                        |                                                                                                       |
| 融点 (°C)                 | 161                                                                                               | —                                                           | 195-196                                                                                             | —                                                        |                                                                                                       |
| 沸点 (°C)                 | —                                                                                                 | —                                                           | >200                                                                                                | —                                                        |                                                                                                       |
| 密度 (g/cm <sup>3</sup> ) | —                                                                                                 | —                                                           | —                                                                                                   | —                                                        |                                                                                                       |
| 溶解度                     | 水: 256 g/L<br>(20°C)<br>エタノール: 可<br>溶                                                             | —                                                           | 水: 2,000 g/L (25°C)<br>酢酸: 可溶<br>エタノール: 可溶<br>ジエチルエーテル:<br>不溶                                       | —                                                        |                                                                                                       |
| その他                     | 酸味<br>強二塩基酸                                                                                       | —                                                           | —                                                                                                   | —                                                        |                                                                                                       |

|                         |                                                                                                                        |                                                                                                                                |                                                                                                            |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         | アルセノベタイン<br><br>Arsenobetaine<br><br>AsBe                                                                              | アルセノコリン<br><br>Arsenocholine<br><br>AsC                                                                                        | テトラメチルアルソニウム<br><br>Tetramethyl arsonium<br><br>TeMA                                                       |
| IUPAC 名                 | 2-<br>trimethylarsoniumy<br>l acetate                                                                                  | 2-<br>hydroxyethyl<br>(trimethyl)<br>arsanium                                                                                  | tetramethylarsanium                                                                                        |
| CAS 登録番号                | 64436-13-1                                                                                                             | 39895-81-3                                                                                                                     | —                                                                                                          |
| 化学式                     | C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> AsO <sub>2</sub>                                                                        | C <sub>5</sub> H <sub>14</sub> AsO                                                                                             | C <sub>4</sub> H <sub>12</sub> As                                                                          |
| 構造式                     | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3-\text{As}^+-\text{CH}_2\text{COO}^- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3-\text{As}^+-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3-\text{As}^+-\text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ |
| 分子量                     | 178.06                                                                                                                 | 165.09                                                                                                                         | 135.06                                                                                                     |
| 形状                      | —                                                                                                                      | —                                                                                                                              | —                                                                                                          |
| 色調                      | —                                                                                                                      | —                                                                                                                              | —                                                                                                          |
| 臭い                      | —                                                                                                                      | —                                                                                                                              | —                                                                                                          |
| 融点 (°C)                 | —                                                                                                                      | —                                                                                                                              | —                                                                                                          |
| 沸点 (°C)                 | —                                                                                                                      | —                                                                                                                              | —                                                                                                          |
| 密度 (g/cm <sup>3</sup> ) | —                                                                                                                      | —                                                                                                                              | —                                                                                                          |
| 溶解度                     | —                                                                                                                      | —                                                                                                                              | —                                                                                                          |
| その他                     | 酸に難溶性                                                                                                                  | —                                                                                                                              |                                                                                                            |

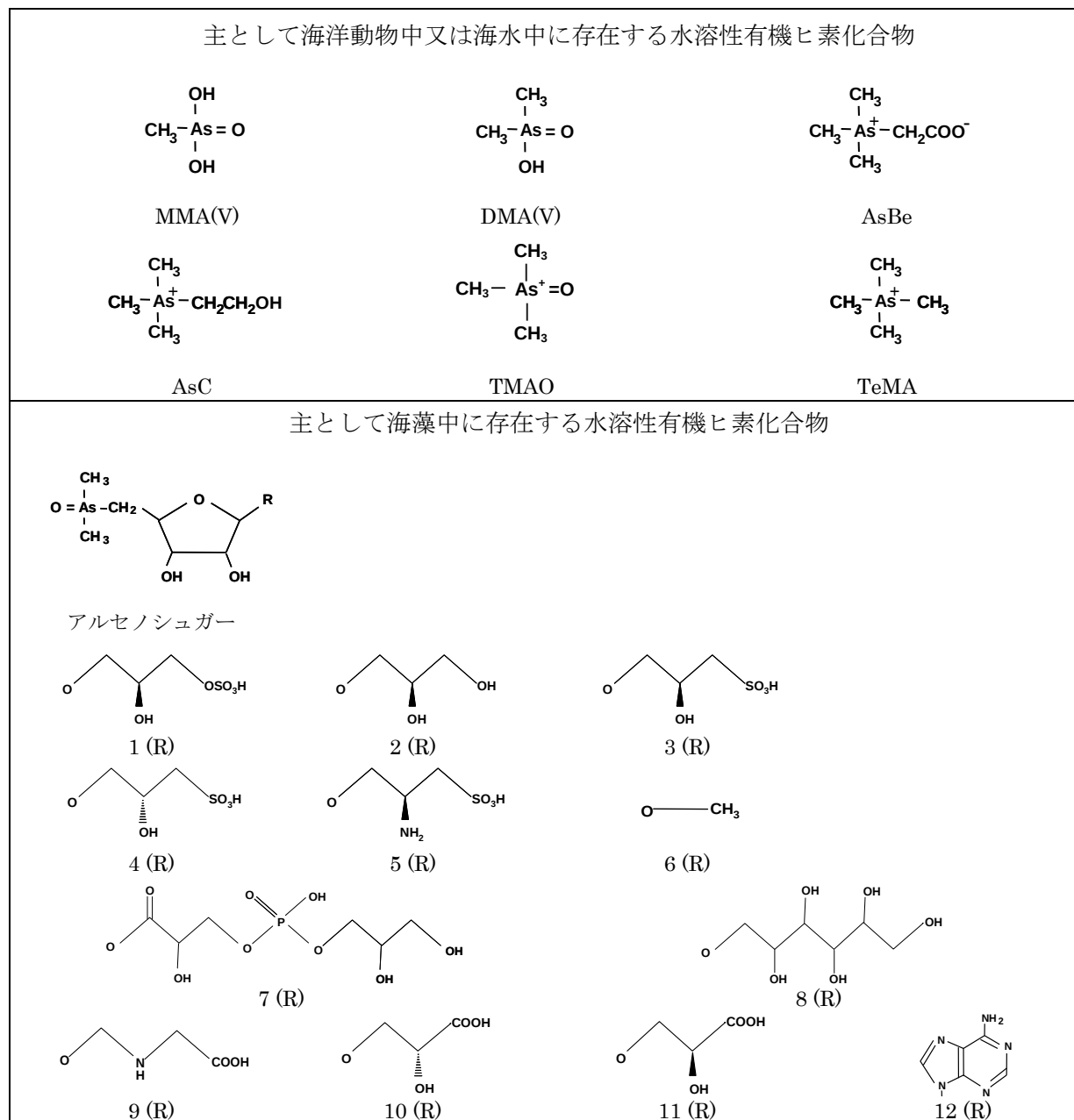
(NCBI 2004; NIH 1994; The Merck Index 2006; 化学大辞典 1963 より引用)

## ②海洋生態系に存在する有機ヒ素化合物

海洋生態系に存在する有機ヒ素化合物の化学形態は多様であり、水溶性有機ヒ素化合物と脂溶性有機ヒ素化合物に大別される。

海洋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、液体クロマトグラフィー原子吸光分析法 (LC-AAS) や LC-誘導結合プラズマ発光分析法 (LC-ICP-AES) が利用されてきたが、近年ではさらに高感度な LC-誘導結合プラズマ質量分析法 (LC-ICP-MS) が開発され、広く利用されている (Inoue et al. 1996)。しかし、日本人の食品由来のヒ素摂取量で上位を占める海洋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情報が蓄積されているものの、未だ不十分な状

況である。海洋生態系に存在する主な有機ヒ素化合物を図 1 に示す(花岡 2011)。  
アルセノシュガーには、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。



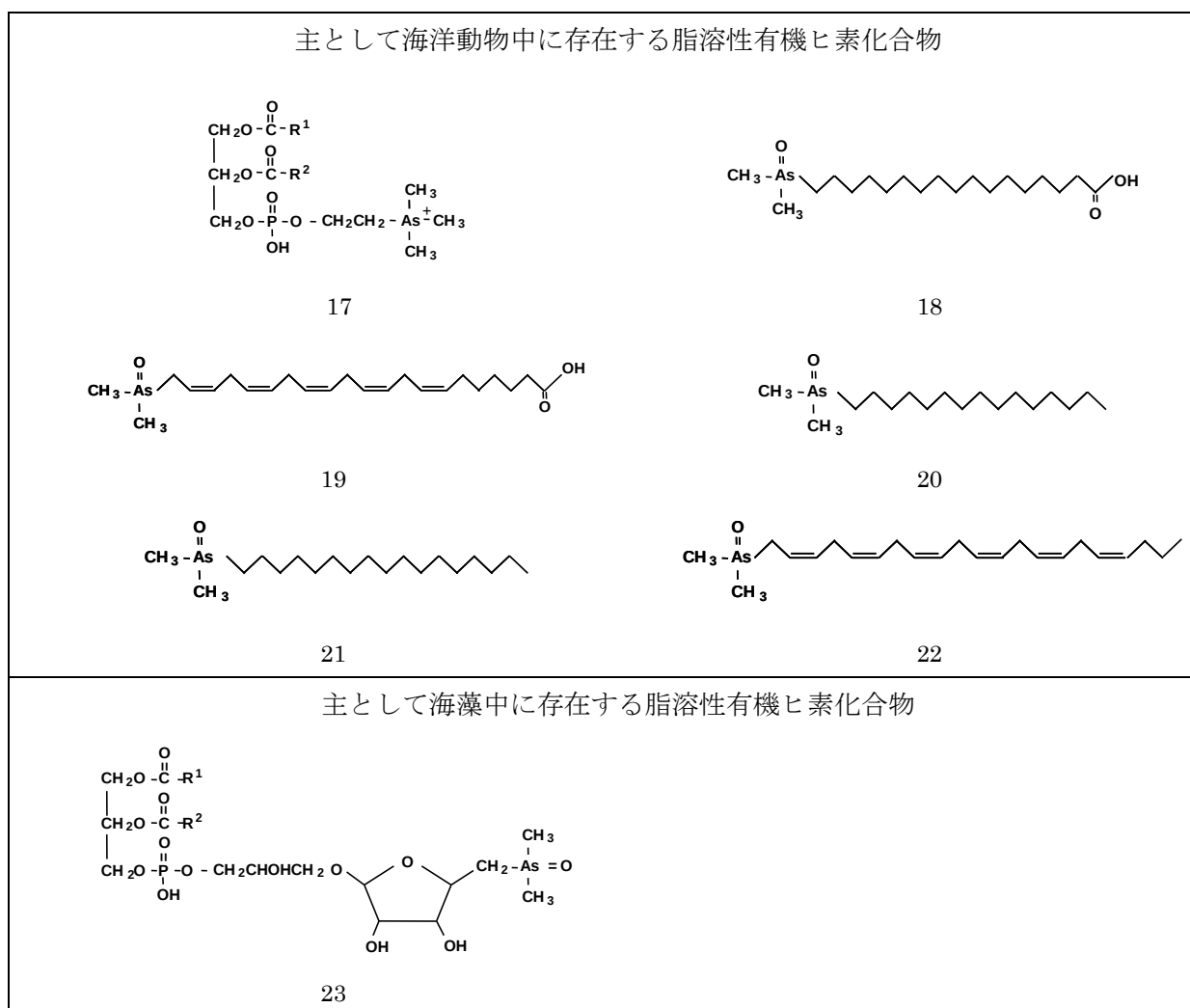
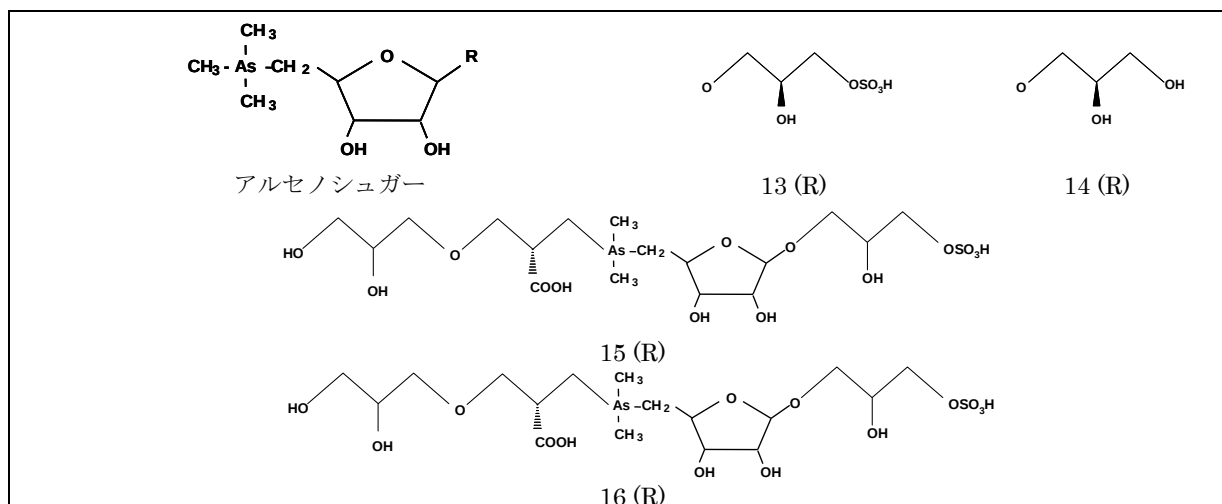


図1 海洋生態系に存在する主な有機ヒ素化合物

(花岡 2011 より引用)

#### (4) ヒ素の分析法

ヒ素の分析法を大別すると、総ヒ素の分析法と化学形態別のヒ素分析法がある。どちらの分析法もヒ素の検出には、原子吸光分析 (AAS)、原子蛍光分析 (AFS)、ICP-原子発光分析 (ICP-AES)、ICP-MS など原子スペクトル分析法が主に用いられる。

##### ①総ヒ素分析法

清涼飲料水や農作物中の総ヒ素の試験法として、グットツァイト法又はジエチルジチオカルバミン酸銀法といった化学的呈色法が公定法として用いられてきたが、食品衛生法上では「同等以上の性能を有すると認められる試験法」を使用することが認められており、食品中総ヒ素分析法として、水素化物発生 AAS (HGAAS) 及び水素化物発生 ICP (HGICP) -AES が長年用いられてきている。また、清涼飲料水の製造基準では HGAAS 又はフレイムレス-AAS が試験法として規定されている。食品中の総ヒ素を分析する際には通常、試料を酸分解して全ての形態のヒ素を無機ヒ素イオンとしてから水素化物発生に引き続き、又はそのまま測定を実施する。また、最近になって水素化物発生を伴わない、ICP-MS による直接分析法が用いられるようになった。

HGAAS や HGICP による総ヒ素分析法の前処理としての分解法の選択は非常に重要である。有機ヒ素化合物のなかには非常に難分解性で、通常の酸分解の温度 (～200℃) では無機ヒ素まで分解しないものがある。硝酸/硫酸/過塩素酸を用い、320℃付近で加熱分解しないと AsBe の回収率は 100%にならない (Narukawa et al. 2005)。酸分解が不十分なまま HGAAS や HGICP で定量すると、未分解の有機ヒ素化合物が水素化物を形成しないために検出されず、実際の濃度よりも低い値が得られる。一方、水素化物発生によらない分析法ではそれほど厳密な分解が求められるわけではない。

##### a. 原子吸光分析 (AAS)

AAS では、試料中のヒ素化合物を化学炎又は電気加熱した石英チューブ又はグラファイト炉内で原子化し、ヒ素に特有な波長の光の吸収を測定する。HGAAS は、試料中の無機ヒ素を強力な還元剤によってガス状のアルシン ( $\text{AsH}_3$ ) とし、電気加熱した石英チューブ内に導き、そこで原子化してヒ素の原子吸光を測定する。ガス状物質であるため原子化部への導入効率が高く感度が高い、また他の試料マトリクスから分離されているためにスペクトル干渉がない、という利点がある。

HGAAS は 1970～1980 年代以降食品中の総ヒ素量を測定する最も一般的な手法であり、今日においても幅広く利用されている。HGAAS では、食品中のヒ素含有量を約 0.02  $\mu\text{g As/g}$  (乾燥重量) まで測定することができる。

食品中のヒ素を HGAAS で測定するための二種類の方法が欧州において標準的な手法として採用されており (CEN 2005; CEN 2006)、これら二種類の手法は試料の分解法に違いがみられるだけである。

電気加熱原子吸光分析 (ETAAS) は、グラファイト炉原子吸光分析 (GFAAS) とも言われ、少量 (一般的に 10~20  $\mu\text{L}$ ) の試料溶液中のヒ素を電氣的に加熱したグラファイトチューブ内で原子化する方法である。ETAAS は一般的には感度の良い分析法とされているが、この方法は試料マトリクスの影響を被るために、時間と手間をかけた前処理が必要となる。ETAAS は 2.3~79  $\mu\text{g As/g}$  (乾燥重量) の濃度範囲で 8 種類の海産物試料中のヒ素を測定する共同研究で使用されており (Julshamn et al. 2000)、欧州においてこの方法は海産物中の総ヒ素測定の標準的な手法として認められている。この方法では 0.1  $\mu\text{g As/g}$  (乾燥重量) まで定量測定することが可能である (Julshamn et al. 2000)。我が国においては水道水の分析法として用いられるが、より試料組成の複雑な排水や環境試料、食品への適用は行われていない。

#### b. 原子蛍光分析 (AFS)

AFS では、気相中の原子に特定の励起波長の光を照射し、高エネルギー状態に励起された原子から発生する特異的な波長を測定する。水素化物発生過程と組み合わせた HGAFS では 0.01  $\mu\text{g As/g}$  かそれ未満の高感度な定量測定が可能である (Vilano and Rubio 2001)。しかしながら、この方法は我が国においては一般的ではなく、限定的な使用にとどまっている。

#### c. 誘導結合プラズマ原子発光分析 (ICP-AES)

特にヒ素に対して感度が高いわけではなく、食品中のヒ素を測定するために一般的に用いられている手法ではないが、ICP-AES は微量元素分析において幅広く用いられている分析方法である。原子発光分析は、励起源において目的元素を高エネルギー状態に熱励起し、これらが低エネルギー状態に戻る際に、その元素特有の波長で発光する現象を利用したものである。ICP は、高温のため励起源として優れている。水素化物発生と組み合わせた HGICP はスペクトル干渉がほとんどなく、高感度で、約 0.015  $\mu\text{g As/g}$  (乾燥重量) まで定量データが得られると報告されている (Boutakhrit et al. 2005)。

#### d. 誘導結合プラズマ質量分析 (ICP-MS)

ICP-MS は高感度であり、かつ幅広いダイナミックレンジを備えていることから、食品中の微量元素分析における主要な方法として確立されている。試料中の元素は高エネルギーアルゴンプラズマ (8,000 K) によって、解離→原子化→イオン化さ

れ、質量分析計で選択的に検出される。ヒ素は質量数 75 のモノアイソトープである。

ICP-MS は食品中のヒ素の測定に幅広く利用されている。例えば、食品中のヒ素を ICP-MS 分析した最近の研究では、統計解析の結果から、ICP-MS は元素分析法として妥当であると報告されている (Julshamn et al. 2007)。ICP-MS は 0.01  $\mu\text{g As/g}$  (乾燥重量) のレベルのヒ素を測定することができる感度の高いヒ素測定手法であり、食品中のヒ素の簡易かつ信頼性の高い定量法である (EFSA 2009)。

一般的に、マトリクスからの影響は ICP-MS によるヒ素測定の際には大きな問題にならない。しかしながら、0.1%以上 (質量/容積) の総塩濃度の試料溶液は非スペクトル干渉の懸念があり、共存する塩素イオンは ICP-MS のアルゴンプラズマ中に  $\text{ArCl}^+$  ( $m/z$  75、 $\text{As}^+$ と同じ整数質量) を形成することによってスペクトル干渉を生じる可能性がある。この干渉はコリジョン・リアクションセル技術により解消することが可能であり、この技術は近年の ICP-MS の多くに導入されている。可能な限り塩素干渉による影響を低減するために、水素化物生成を ICP-MS と併用する場合もある。HG-ICP-MS は従来の ICP-MS と比較して、より低い定量限界を得ることが可能であるが、HG-AAS の感度が従来の AAS に比べて劇的に改善されたことに比べると、さほどの改善はみられない (EFSA 2009)。

## ②化学形態別分析法

ヒ素の毒性は化学形態によって大きく異なることから、以前から食品に含まれるヒ素の特定の化学形態を分離定量する必要性が認識されていた。ヒ素の化学形態別分析法は、ヒ素化合物の分離と、分離した化合物の検出の二つのステップに分けられる。分離には水素化物発生法及び液体クロマトグラフ法があり、検出には①で述べた原子スペクトル分析法のいずれかの方法を用いることが一般的である。

### a. 水素化物発生法による化学形態別分析

水素化物発生法は 1970、80 年代のヒ素化学形態別分析法として用いられていた。無機ヒ素 (ヒ酸、亜ヒ酸)、MMA 及び DMA はテトラホウ酸ナトリウムなどの還元剤によってそれぞれアルシン ( $\text{AsH}_3$ )、メチルアルシン ( $\text{CH}_3\text{AsH}_2$ ) 及びジメチルアルシン ( $(\text{CH}_3)_2\text{AsH}$ ) のガス状水素化物を生成する。これら水素化物の沸点が異なる (それぞれ-55、2、35.6°C) ことを利用して、試料溶液から発生した水素化物を液体窒素温度でトラップしておき、徐々に昇温してそれぞれの形態ごとの水素化物を検出器に導入することで化学形態別の定量を行う方法である (Anawar 2012)。TMAO も水素化物を形成する。沸点による分離の代わりにガスクロマトグラフを用いる場合がある。ヒ酸と亜ヒ酸の分別は、試料溶液の pH を調整することで可能である。一方でこの方法は各形態の水素化物発生 of 最適条件が異なること、実際の生体・環境試料には水素化物発生を妨害する成分が含ま

れること、また AsBe やアルセノシュガーなどの食品中に含まれる主要なヒ素化合物が水素化物を生成しないため、アルカリ分解等の前処理をしてそれぞれ TMAO 及び DMA とともにトリメチルアルシン及びジメチルアルシンとして間接的に定量する以外に方法がないこと、などの欠点があり（中原 1997）、現在では次に述べる液体クロマトグラフなどで分離した後のヒ素の検出に水素化物発生法が使用される場合があるほかは、ほとんど使用されていない。

#### b. 液体クロマトグラフ法による化学形態別分析

水溶性のヒ素化合物の分離には LC が適している。一般的に使用される LC の移動相流量（1mL/min 程度）は、AAS、ICPAES、ICP-MS 等の溶液試料導入流量とのマッチングがよく、LC カラムのアウトレットをそのまま AAS 等の試料導入系とつなぐだけで簡便にシステムが出来上がるという利点がある。

検出器としてはその感度の高さから ICP-MS が現在の主流である。一方で高濃度の塩を含む移動相や有機溶媒濃度の高い移動相は ICP-MS には不適であるため、移動相・分離モードの選択に一定の制限がある。AAS や AFS で高感度に検出するために、LC 分離の後ヒ素化合物を水素化物とする方法も多用された。しかし、上記のように AsBe やアルセノシュガーなどの食品中の重要なヒ素化合物の検出には HG の前段階にマイクロ波分解や光酸化（photo-oxidation, PO）によって AsBe などを無機化するシステムを入れる必要があり、LC-PO-HG-AFS などのように複雑なシステムとなる難点がある。

食品などの固形試料中ヒ素化合物を分析するに先立って、試料中からヒ素化合物を、形態を変えることなく抽出する必要がある。海産物を対象として、クロロホルム：メタノール：水（Beauchemin et al. 1988）、メタノール：水（Milstein et al. 2003）を抽出溶媒として超音波抽出を行う例、酵素（トリプシン、アミラーゼ等）によって試料組織の分解を行う例（例えば Lamble & Hill 1996）などがある。その他海藻類から希塩酸により無機ヒ素を抽出する方法（CEN, 2008; Nakamura et al. 2008）、米中ヒ素化合物の抽出法として熱水抽出（Narukawa et al. 2008）、希硝酸抽出（Hamano-Nagaoka et al. 2008）が提唱されている。

ヒ素化合物の分析によく用いられる分離モードはイオンペア逆相クロマトグラフィーとイオン交換クロマトグラフィーである。ただし、ある pH 条件において各種ヒ素化合物は陽イオン、陰イオン、両性イオンなど様々な形態で存在するので、一つのクロマトグラフィー条件で多数のヒ素化合物を一斉に分離定量することは困難である。陰イオン交換と陽イオン交換の 2 種類のカラムを使い分けて、前者でヒ酸、亜ヒ酸、MMA 及び DMA を、後者で AsBe や AsC、テトラメチルアルソニウムイオンなどの分離をするのが一般的である（例えば Larsen et al. 1993）。Shibata & Morita（1989）は逆相陽イオンペア、逆相陰イオンペア及びゲル濾過の 3 種類の分離条件を用いて、無機ヒ素、メチル態ヒ素及び 6 種類の

アルセノシュガーの計 15 種類のヒ素化合物を分離定量している。近年、我が国で海藻や米などの食品に含まれるヒ素化合物の定量に最もよく用いられているのは、この Shibata & Morita の用いた条件を基にした、ブタンスルホン酸をイオンペア試薬とし、C18 逆相カラムを用いた条件である (Narukawa et al., 2006; Hamano-Nagaoka et al., 2008)。

陰膳中の無機ヒ素のように低濃度のヒ素化合物の分析は、ICP-MS の感度をもってしても不足する場合がある。システムは複雑になるが、水素化物発生法とそれに先立つ高効率光酸化 (high efficiency photo-oxidation, HEPO) システムを採用した LC-HEPO-HG-ICPMS システムにより、陰膳試料中無機ヒ素に 0.001 µg/g 未満の検出下限が得られている (小栗ら 2011)。

### c. 脂溶性ヒ素の分析

古典的には試料からクロロホルムなどの溶媒で抽出されるものを脂溶性ヒ素と総称し、その化学形態についてはクロロホルム層をさらにメタノール／ヘキサンなどで分配して極性／非極性の脂溶性ヒ素に分類するか、加水分解産物から推定する方法が主であった。

最近では、LC 流量を最小限にする、プラズマに酸素を混ぜる等によって ICP への溶媒の導入を可能とし、順相クロマトグラフィーカラムや逆相カラムを使用した魚油の LC-ICPMS (Schmeisser et al. 2005; Amayo et al. 2011) のほか、ガスクロマトグラフィー (GC) -ICPMS や GC-マイクロ波誘導ヘリウムプラズマ原子発光法、GC-MS、GC-TOFMS などを用いた分析に基づくタラ肝臓中脂溶性ヒ素化合物の構造解析 (Arroyo-Abad et al. 2010) なども行われるようになってきている。

## 2. 主たる用途及び生産量

金属ヒ素は、主にヒ化ガリウム等の化合物半導体の合成に使用されるほか、半導体ガラス合成用、銅や鉛の添加剤としても使用される。ヒ素化合物は、農薬、殺鼠剤及び木材防腐剤として用いられてきた。アルシンは GaAs 基板上的エピタキシャル成長 GaAs 薄膜用原料として用いられている。三酸化二ヒ素は急性前骨髄球性白血病 (APL) の治療薬として使用されている。また、液晶ガラスや鉛ガラス製造時の清澄剤として使用されている。

日本における三酸化二ヒ素の生産量は 40 t/年程度であるが (石油天然ガス・金属鉱物資源機構 2012) (表 4)、国内需要原料の三酸化二ヒ素のほとんどは中国から輸入されたものである (石油天然ガス・金属鉱物資源機構 2012)。また、2010 年における半導体材料に用いられた高純度金属ヒ素は、国内生産分が 64.0 t、輸出が 12.6 t、ドイツからの輸入が 33.4 t であった (石油天然ガス・金属鉱物資源機構 2011)。

表 4 三酸化ヒ素の主要生産国と生産量（単位：t）

| 国名     | 2005 年 | 2006 年 | 2007 年 | 2008 年 | 2009 年 | 2010 年 |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 日本     | 40     | 40     | 40     | 40     | 40     | 40     |
| 中国     | 30,000 | 30,000 | 25,000 | 25,000 | 25,000 | 25,000 |
| チリ     | 11,500 | 11,800 | 11,400 | 10,000 | 11,000 | 11,500 |
| モロッコ   | 6,900  | 6,900  | 8,950  | 8,800  | 7,000  | 8,000  |
| ペルー    | 3,600  | 3,500  | 4,320  | 4,000  | 4,850  | 4,500  |
| メキシコ   | 1,650  | 1,750  | 1,600  | 513    | 500    | 1,000  |
| カザフスタン | 1,500  | 1,500  | 1,500  | 1,500  | 1,500  | 1,500  |
| ロシア    | 1,500  | 1,500  | 1,500  | 1,500  | 1,500  | 1,500  |
| ベルギー   | 1,000  | 1,000  | 1,000  | 1,000  | 1,000  | 1,000  |
| その他    | 1,960  | 1,760  | 590    | 360    | 465    | 460    |
| 世界合計   | 59,400 | 59,800 | 55,900 | 52,700 | 54,400 | 54,500 |

（石油天然ガス・金属鉱物資源機構 2012 より引用）

米国では、家禽や豚等の飼料添加剤として、4-アミノフェニルアルソン酸（*p*-アルサニル酸、CAS 登録番号：98-50-0）、4-ニトロフェニルアルソン酸（ニタルソン、CAS 登録番号：98-72-6）、*N*-アセチル-4-アミノフェニルアルソン酸（アルサセチン、CAS 登録番号：618-22-4）及び 4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニルアルソン酸（ロキサールソン（CAS 登録番号：121-19-7））の 4 種類の芳香族ヒ素化合物が使用されているが、日本では飼料添加剤として指定されていない。

日本では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 年に全て登録が失効している。

また、有機ヒ素化合物であるジフェニルアルシン酸（DPAA、CAS 登録番号 4656-80-8）は、旧日本軍の毒ガス弾等の原料として用いられていた。通常自然界には存在しないが、茨城県神栖市において同物質を含む廃棄物が不法投棄され、土壌や井戸水を汚染するとともに住民に健康被害が生じた（中嶋ら 2006;環境省 2008a）。

### 3. 環境中の分布・動態

#### （1）大気

大気中の自然起源のヒ素は、鉱物などの風化や火山活動などに由来する。ヒ素は海水や植物中にも含まれており、海塩粒子の巻き上げや森林火災によっても大気中に放出される（ATSDR 2007）。一方、人為起源のヒ素は、火力発電、金属精錬、廃棄物（防腐剤処理された木材等）焼却などの産業活動に由来する。

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）。大気中のヒ素

の多くは As(III) であり、三酸化二ヒ素が主である (WHO 2001)。この As(III) の一部は、酸化により As(V) となることから大気中には As(III) と As(V) が混在している (WHO 2001)。なお、我が国の化学物質排出移動量届出制度 (Pollutant Release and Transfer Register: PRTR) 調査で非鉄金属の精錬過程で粉じんが多量に排出されることが明らかにされている。それらの粉じん中のヒ素は、主に三酸化二ヒ素であることがわかっている (Cheng and Focht 1979)。

Schroeder ら (1987) の総説によると、大気中のヒ素濃度は、都市部で  $2 \sim 2,320 \text{ ng As/m}^3$ 、その他の地方で  $1.0 \sim 28 \text{ ng As/m}^3$ 、極地方で  $0.007 \sim 1.9 \text{ ng As/m}^3$  との報告があり、特に都市部で高い (Schroeder et al. 1987)。

我が国では、環境省から発表されている「平成 23 年度大気汚染状況について (有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告)」において平成 23 年度のヒ素及びその化合物の年平均値は  $1.6 \text{ ng/m}^3$  であったと報告されている (環境省 2013)。

## (2) 土壌

土壌中のヒ素は地殻中に広く分布しており、約  $3.4 \text{ } \mu\text{g/g}$  程度存在すると報告されている (Wedepohl 1991) が、鉱床が存在する地域の土壌中のヒ素濃度は数  $\mu\text{g/g} \sim 100 \text{ } \mu\text{g/g}$  以上と大きくばらついている (ATSDR 2007)。国内では、小栗ら (2013) による調査がある。日本国内の一般家庭から収集した土壌中の総ヒ素含有量の中央値は  $10 \text{ } \mu\text{g/g}$  ( $4.6 \sim 36 \text{ } \mu\text{g/g}$ ,  $n=38$ )、胃液を模した希塩酸 ( $0.07 \text{ mol/L}$ ) で抽出可能な可給態 (bioaccessible) 無機ヒ素 (As(V)+As(III)) は  $<0.02 \text{ } \mu\text{g/g}$  ( $<0.02 \sim 0.33 \text{ } \mu\text{g/g}$ ,  $n=20$ )、As(III) で  $<0.01 \text{ } \mu\text{g/g}$  ( $<0.01 \sim 0.02 \text{ } \mu\text{g/g}$ ,  $n=20$ )、As(V) で  $<0.02 \text{ } \mu\text{g/g}$  ( $<0.02 \sim 0.32 \text{ } \mu\text{g/g}$ ,  $n=20$ )、メチルアルソン酸で  $<0.01 \text{ } \mu\text{g/g}$  ( $n=20$ )、ジメチルアルシン酸で  $<0.01 \text{ } \mu\text{g/g}$  ( $<0.01 \sim 0.12 \text{ } \mu\text{g/g}$ ,  $n=20$ ) であったと報告されている (小栗ら 2013)。

土壌中のヒ素の形態としては、一般的に嫌気的条件下の土壌内部では三酸化二ヒ素が多いが、金属状ヒ素及びアルシンも存在する (Bhumbla and Keefer 1994)。これらのヒ素は、鉄、アルミニウム又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。水域では無機ヒ素は主に As(V) 及び As(III) の酸化型として存在する。また、ヒ素濃度は土壌湿度との関係により季節的に変動する (Bhumbla and Keefer 1994)。自然起源のヒ素汚染としては、大気の場合と同様に、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 (WHO 2001)。

土壌汚染対策法 (平成 14 年 5 月 29 日法律第 53 号) では、ヒ素及びその化合物は特定有害物質として指定されており、土壌溶出量基準は  $10 \text{ } \mu\text{g As/L}$  以下、土壌含有量基準は  $150 \text{ } \mu\text{g As/g}$  以下と定められている。環境省 (2013) の「平成 23 年度土壌汚染対策法の施行状況及び土壌汚染調査・対策事例等に関する調査結果」では、ヒ素及びその化合物における土壌中の基準不適合事例数は 281 件と報告されている。

また、人為起源のヒ素による土壤汚染の例として、ヒ素に汚染された水の農業利用に伴う汚染がある。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が、米国では、ヒ素系除草剤（メチルアルソン酸ナトリウム（MSMA）、カコジル酸、カコジル酸ナトリウム）や家禽の飼料添加物（ロキササルソン等）が使用されている。家禽から排出される糞や敷糞などの廃棄物に含まれる未変化体のロキササルソンは、土壤中の微生物によって無機態のヒ素へと変換される（Stolz et al. 2007; Makris et al. 2008）。

また、日本では宮崎県高千穂町の土呂久における亜ヒ酸製造と島根県笹ケ谷における製錬に伴う周辺地域の汚染事例がある（日本地質学会環境地質研究委員会 1998）。

### （３）水域・底質・地下水

一般的に海水中のヒ素濃度は  $2\text{ }\mu\text{g/L}$  と比較的安定している（Andreae 1978）。海水中の自然起源のヒ素として、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るものが考えられる。また、土壤から溶解し地下水へ移行するものも考えられている（Nriagu and Pacyna 1988）。その他に人為起源のヒ素として、農薬の土壤散布による水系への流出（WHO 2001）、産業排水の河川や海域への排出によるものが挙げられる（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及び汽水では  $\text{As(V)}$  が主であり、 $\text{As(III)}$  が全ヒ素量の 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底質では  $5\sim 40\text{ }\mu\text{g/g}$ （乾燥重量）のヒ素を含んでいる。また、酸化的環境にある底質では  $\text{As(V)}$  が多く、還元的環境にある底泥では  $\text{As(III)}$  が多い。なお、還元的環境にある底泥では、硫黄が多い場合には鶏冠石を形成し、銅や亜鉛等の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（Neff 1997）。

自然起源の無機ヒ素による地下水の汚染は、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）、タイ、ガーナなど世界各地で報告されている（萩原ら 2004）。

河川水の場合には、WHO の飲料水水質ガイドライン値（ $0.01\text{ }\mu\text{g/g}$ ）をかなり下回る  $0.001\text{ }\mu\text{g/g}$  以下のレベルから、このガイドライン値をはるかに超えるレベルまで様々な濃度で存在する（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、例えば、鉱山からの排水や温泉排水なども考えられる（辰巳ら 2002）。

### （４）ハウスダスト

一般的なハウスダスト中のヒ素濃度として、ドイツの調査で  $2.1\text{ }\mu\text{g/g}$ （Seifert et al. 2000）、カナダの調査で  $7.3\text{ }\mu\text{g/g}$ （Butte and Heinzow 2002）、アメリカの調査で、 $12.6\text{ }\mu\text{g/g}$ （ $2.6\sim 57\text{ }\mu\text{g/g}$ ）及び  $10.8\text{ }\mu\text{g/g}$ （ $1.0\sim 49\text{ }\mu\text{g/g}$ ）（Wolz et al. 2003）並びに  $10.8\text{ }\mu\text{g/g}$ （ $1.0\sim 172\text{ }\mu\text{g/g}$ ）（Tsuji et al. 2005）という値が報告されている。

また、小栗ら（2013）による調査では、日本国内の一般家庭から収集した室内塵のヒ素化合物の分析を行ったところ、その中央値は総ヒ素で  $2.5 \mu\text{g/g}$  ( $0.3 \sim 7.8 \mu\text{g/g}$ ,  $n=40$ )、胃液を模した希塩酸で抽出される無機ヒ素 ( $\text{As(III)} + \text{As(V)}$ ) は  $0.24 \mu\text{g/g}$  ( $0.08 \sim 1.2 \mu\text{g/g}$ ,  $n=20$ )、 $\text{As(III)}$  で  $0.02 \mu\text{g/g}$  ( $<0.01 \sim 0.25 \mu\text{g/g}$ ,  $n=20$ )、 $\text{As(V)}$  で  $0.21 \mu\text{g/g}$  ( $0.06 \sim 0.99 \mu\text{g/g}$ ,  $n=20$ )、メチルアルソン酸で  $<0.01 \mu\text{g/g}$  ( $n=20$ )、ジメチルアルシン酸で  $0.02 \mu\text{g/g}$  ( $<0.01 \sim 0.05 \mu\text{g/g}$ ,  $n=20$ ) であったと報告されている（小栗ら 2013）。

## （５）生態系におけるヒ素の循環

陸圏で生活するヒトは、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上動物から取り込む。また、極めて微量ながら、堆積岩等に由来するヒ素化合物を空気経由で直接的に、あるいは堆積岩性の土壌から植物組織に移行した後に間接的に取り込んでいると推測される。

海洋生物と陸上生物との間では、ヒ素の含有量に違いがみられる。海洋生物のヒ素濃度は数  $\mu\text{g}$ ～ $100 \mu\text{g/g}$ （湿重量）に及ぶとされているが、陸上生物では  $1 \mu\text{g/g}$ （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みられる（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海洋生態系

海洋において、ヒ素は、生産者（植物プランクトンや海藻）と消費者から成る食物連鎖とともに、分解者（細菌等の微生物）と非生物的環境をも含めた複雑な生態系を循環している。このヒ素循環に関わる仮説を図 2 に示す（花岡 2011）。

海水中には、上記のとおり、 $2 \mu\text{g/L}$  程度のヒ素が存在する。ヒ素の場合、平均滞留時間（ある元素の海洋における全量／単位時間に海洋に入るその元素の全量）は数百万年とされている（松尾 1991; 西村 1998）。

有機ヒ素化合物の  $\text{AsBe}$ （海洋動物に普遍的に検出される有機ヒ素化合物）や  $\text{AsC}$ （海洋生態系における  $\text{AsBe}$  の前駆体）は、海水中から直接的には検出されない。しかし、 $5 \mu\text{m}$  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には、これらの有機ヒ素化合物が存在していた（Hanaoka et al. 1997）。

海水中のヒ素のほとんどは  $\text{As(III)}$  又は  $\text{As(V)}$  として存在し、無機ヒ素以外では、極めて微量の  $\text{MMA(V)}$  及び  $\text{DMA(V)}$  の存在が報告されている（Andreae 1983）。

海水中のヒ酸は、海洋性藻類により三酸化二ヒ素に還元され、更に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、 $\text{As(III)}$ 、 $\text{MMA(V)}$  及び

DMA(V)は表層から中層にかけて分布する。海洋性植物プランクトンや海藻に取り込まれたヒ素は蓄積し、食物連鎖を通して代謝変換を受ける。

海水中の As(V)を主体とする無機ヒ素は、海洋性植物プランクトンや海藻に取り込まれ、濃縮・有機化される。この有機化されたヒ素化合物は、食物連鎖を通じて順次生化学的変換を受け、AsBe として海洋動物に蓄積される。このように食物連鎖を通して代謝変換を受ける結果、海洋生物には種々の有機ヒ素化合物が存在し、無機ヒ素は海洋生物組織中には少ない。一方、AsBe 合成の別ルートとして、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、海洋動物に餌とともに取り込まれて海洋動物中に蓄積される経路もある。AsBe は、海産動物の死後、段階的に微生物分解を受けて元の無機ヒ素に回帰する。

藻類を由来とする有機ヒ素化合物は MMA(V)を含有する場合が最も多く、無機ヒ素は一部の褐藻類の組織において主要な成分である。植物プランクトン、細菌類及び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、海水中的 DMA(V)濃度の季節的変動が起きると考えられている (Neff 1997)。

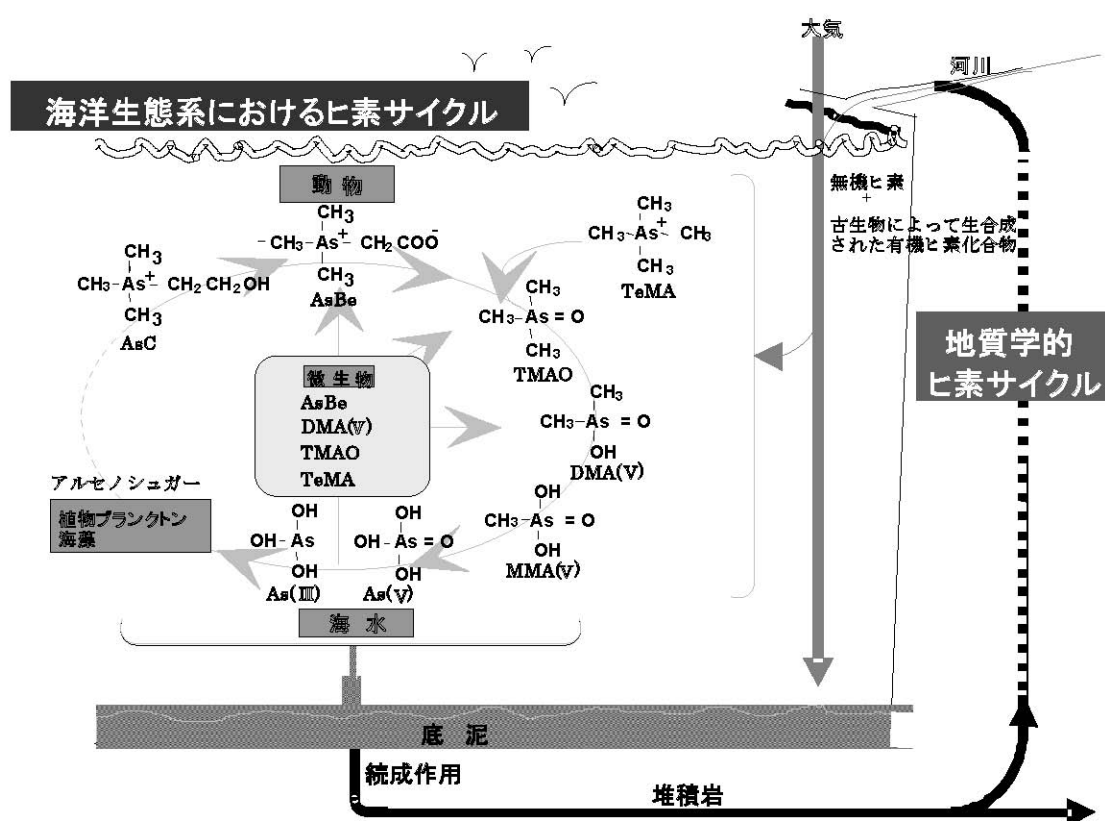


図 2 海洋生態系における仮説としてのヒ素循環系 (花岡 2004; 2011 より改変)

## ②陸上生態系

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も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）。

ヒ素濃度の高い環境には、ヒ酸還元細菌と三酸化二ヒ素酸化細菌の存在が示唆されている（Oremland and Stolz 2003）。また、土壌において、クロストリジウムは嫌氣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。土壌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、空気中で更に酸化を受けて 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ている（Mukai et al. 1986）。

## 4. 現行規制等

日本国内の食品中のヒ素の規制は、1955 年（昭和 30 年）の森永ヒ素ミルク事件が契機となり 1959 年（昭和 34 年）12 月 28 日に食品及び添加物の良品要件について「食品、添加物等の規格基準」（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）が定められた。それ以降、ヒ素は「食品衛生法」により様々な食品について規制がなされている。

ヒ素の食品及び食品以外における主な規制について表 5 に示す。

表 5 日本の現行規制

| 法律名           | 法律区分名                                            | 該当物質        |
|---------------|--------------------------------------------------|-------------|
| 化学物質排出把握管理促進法 | 特定第一種指定化学物質                                      | ヒ素及びその無機化合物 |
| 毒物及び劇物取締法     | 毒物                                               | ヒ素、ヒ素化合物    |
| 食品衛生法         | 残留農薬基準: 1.0～3.5 µg As/g<br>(値は作物により異なる)          | ヒ素及びその化合物   |
|               | 食品の規格基準: 清涼飲料水の成分規格 検出されないこと (As として)            | ヒ素及びその化合物   |
|               | 器具・容器包装の規格基準: 金属缶の溶出基準: 0.15 µg As/g             | ヒ素及びその化合物   |
|               | 乳等が内容物に直接接触する部分に使用するポリエチレン、ポリスチレン等の材料基準: 1.51 µg | ヒ素及びその化合物   |

|                    |                                                                                            |                  |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
|                    | As/g                                                                                       |                  |
|                    | 乳等が内容物に直接接触する部分に使用する金属缶の溶出基準: 0.076 µg As/g                                                | ヒ素及びその化合物        |
|                    | 乳等を密栓の用に供する合成樹脂加工アルミニウム箔の内容物に直接接触する部分に使用する合成樹脂の材質基準: 1.51 µg As/g                          | ヒ素及びその化合物        |
|                    | おもちゃの規格基準: うつし絵、折り紙、塩化ビニル樹脂塗料、ポリ塩化ビニルを主体とする材料の溶出基準: 0.076 µg As/g                          | ヒ素及びその化合物        |
|                    | 洗浄剤の成分規格: 0.038 µg As/g                                                                    | ヒ素及びその化合物        |
| 水道法                | 水質基準: 10 µg As/L                                                                           | ヒ素及びその化合物        |
| 環境基本法              | 水質汚濁に係る環境基準: 10 µg As/L                                                                    | ヒ素               |
|                    | 地下水の水質汚濁に係る環境基準: 10 µg As/L                                                                | ヒ素               |
|                    | 土壌汚染に係る環境基準: 10 µg As/L<br>(溶出試験検液濃度、農用地(田に限定)に限っては、更に、15 mg As/kg 土壌未満(1mol/L 塩酸抽出)であること) | ヒ素               |
| 下水道法               | 水質基準: 100 µg As/L                                                                          | ヒ素及びその化合物        |
| 水質汚濁防止法            | 排水基準: 100 µg As/L                                                                          | ヒ素及びその化合物        |
| 農用地の土壌の汚染防止等に関する法律 | 農用地土壌汚染対策地域の指定要件: 15mgAs/kg(1mol/L 塩酸抽出)                                                   | ヒ素               |
| 土壌汚染対策法            | 土壌溶出量基準: 10 µg As/L                                                                        | ヒ素及びその化合物        |
|                    | 土壌含有量基準: 150 µg As/g                                                                       | ヒ素及びその化合物        |
| 薬事法                | 毒薬                                                                                         | ヒ素、その化合物及びそれらの製品 |
|                    | 処方せん医薬品                                                                                    | 三酸化二ヒ素           |
| 労働基準法              | 疾病化学物質                                                                                     | ヒ素及びその化合物、ヒ化水素   |
|                    | がん原性化学物質                                                                                   | 無機ヒ素化合物          |

|         |                                                                                                            |                             |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 労働安全衛生法 | 特定化学物質（第二類物質、特別管理物質）<br>名称等を表示すべき危険物及び有害物<br>健康診断を行うべき有害な業務<br>作業環境評価基準 管理濃度：3 $\mu\text{g As}/\text{m}^3$ | ヒ素及びその化合物（ヒ化水素及びヒ化ガリウムを除く。） |
|         | 危険物可燃性のガス                                                                                                  | ヒ化水素                        |
|         | 名称等を通知すべき危険物及び有害物                                                                                          | ヒ素及びその化合物                   |

### Ⅲ. ヒトにおける曝露

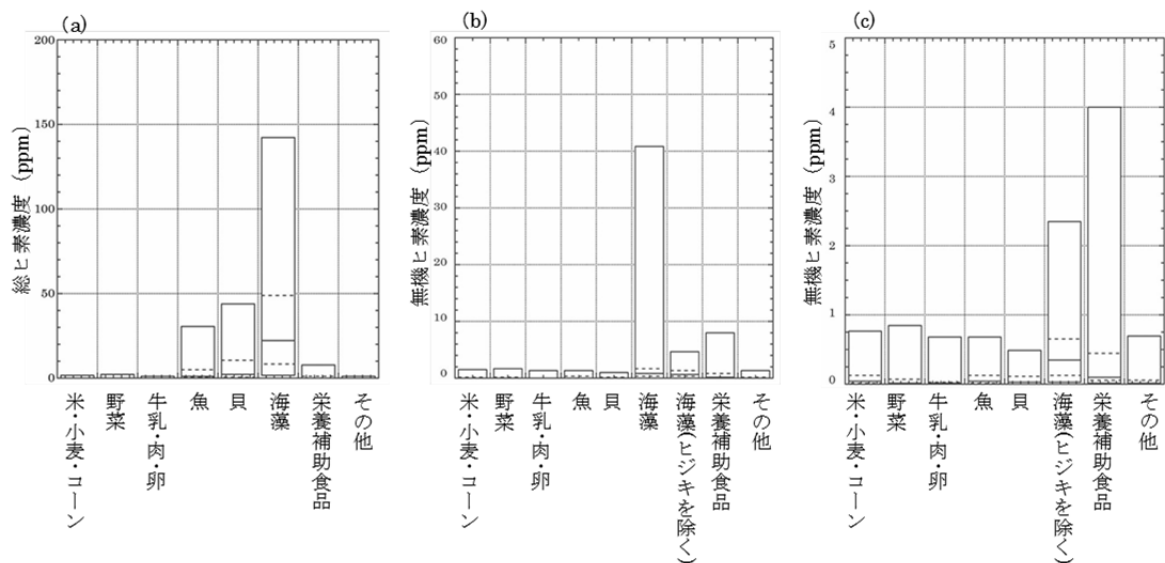
#### 1. 経口曝露

ヒ素化合物は、一般環境下においては、主に食品と飲料水から摂取される。食品中には無機及び有機ヒ素化合物が含まれ、飲料水中には主として無機ヒ素が含まれている。土壌やハウスダストからの無機ヒ素摂取量は無視しうるほど小さい（小栗ら 2013）。

##### （1）食品からの曝露

ヒ素は海藻類や魚介類に多く含まれている（鈴木 1993）。日本では伝統的に海藻類や魚介類を摂取する食習慣があるため、諸外国と比較して多くのヒ素を食事から摂取している。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いる。

食品のヒ素含有量について、総ヒ素濃度として、米・小麦・コーン及び野菜が 95 パーセンタイルでも 1  $\mu\text{g}/\text{g}$  に達していなかったのに対し、海藻においては、50 パーセンタイルで 20  $\mu\text{g}/\text{g}$  程度、95 パーセンタイルで 140  $\mu\text{g}/\text{g}$  超と、高いヒ素濃度が示された。95 パーセンタイルで魚類では 30  $\mu\text{g}/\text{g}$  以上、貝類では 40  $\mu\text{g}/\text{g}$  以上であったが、無機ヒ素としては、75 パーセンタイルでも 0.1  $\mu\text{g}/\text{g}$  程度であったと報告されている（図 3）（Uneyama et al. 2007）。



(a)総ヒ素濃度、(b)無機ヒ素濃度、(c)無機ヒ素濃度のうち低濃度だった食品に関して拡大図示  
 グラフは5～95パーセンタイル。下の破線は25、中央の実線は50、上の破線は75パーセンタイルを表す。

図3 食品のヒ素含有量（パーセンタイル）（Uneyama et al. 2007より改変）

### ①海産物

海産動植物は、陸上動植物に比較して高濃度のヒ素を蓄えているだけでなく、その化学形態も多様である（図1）。

マガレイ、ブリ、マアジ、マサバ、サンマ及びマイワシの総ヒ素に対する無機ヒ素（As(III)+As(V)）の割合は、0～4%であり、海藻類では、ヒジキ約60%、マコンブ約3%、ワカメ約7%であった（表6）。なお、この表における、脂溶性ヒ素の水溶性ヒ素に対する存在比率は、分析方法によってはさらに高くなる可能性がある（塩見1992）。

AsBeは魚介類に共通して存在する主要な有機ヒ素化合物である（Edmonds et al. 1977; Hanaoka et al. 1988; Francesconi and Edmonds 1994; Francesconi and Edmonds 1997; Shiomi 1994）。AsCはエビやホラガイ等に、TMAOはナマズ的一种等に、TeMAはハマグリ（*Meretrix lusoria*）等に含まれる主要なヒ素化合物である（Francesconi and Edmonds 1994; Francesconi and Edmonds 1997; Shiomi 1994）。

アルセノシュガーは、海藻における主要なヒ素化合物である。しかし、藻類を共生させているシャコガイのみならず（Edmonds et al. 1982）、植物プランクトン又は藻類を餌とするムラサキイガイやホタテなど様々な二枚貝（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認められる（Shibata et al. 1996; Edmonds et al. 1997）。

ヒ素の蓄積状況は、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、無機ヒ素が多く集まることが報告されており（Lunde 1977）、カツオの視神経などにヒ素の集積が認められている（黒岩ら 1999）。食用魚製品においては、含有している AsBe の総ヒ素に対する割合が、鮮度の高いものほど高く、冷凍食品、保存食品の順に低下することから、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）。

海産物の無機及び有機ヒ素化合物含量並びに水溶性及び脂溶性ヒ素含量について表 6 に示す（Shinagawa et al. 1983; 塩見 1992）。

表 6 海産物の無機及び有機ヒ素化合物含量及び水溶性及び脂溶性ヒ素含量

| 試料   |             | 供試部位 | ヒ素含量 µg/g (乾燥重量基準) |                    |                    |                   |                   |                   |
|------|-------------|------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|      |             |      | 総ヒ素                | As(III)            | As(V)              | 有機                | 水溶性               | 脂溶性               |
| 魚類   | マガレイ        | 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* <sup>1</sup>  | 0.16* <sup>1</sup> | 0.22* <sup>1</sup> | 7.0* <sup>1</sup> | 5.1* <sup>1</sup> | 1.8* <sup>1</sup> |
| 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 | サザエ         | 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 | ゴカイ         | 全体   | 5.1                | 0.00               | 0.00               | 5.1               | 3.3               | 1.5               |
| 褐藻   | ヒジキ         | 〃    | 61.3               | 36.7* <sup>2</sup> |                    | 15.2              | —                 | —                 |
|      | マコンブ        | 〃    | 25.4               | 0.8* <sup>2</sup>  |                    | 20.2              | —                 | —                 |
|      | ワカメ         | 〃    | 8.3                | 0.6* <sup>2</sup>  |                    | 6.5               | —                 | —                 |

\*<sup>1</sup> 湿重量基準    \*<sup>2</sup> As(III)無機態+ As(V)無機態

(塩見 1992 より改変)

海藻中の総ヒ素濃度は、一般に褐藻類>紅藻類>緑藻類の順に高い。また、その主要な化学形態は通常アルセノシュガーである。海藻に含まれるヒ素化合物について表 7 に示す（Francesconi and Edmonds 1997）。

表 7 海藻に含まれるヒ素化合物

| 種   | ヒ素濃度 (μg/g)                              |     | %水溶性 | ヒ素化合物 <sup>a</sup> |            |                     |
|-----|------------------------------------------|-----|------|--------------------|------------|---------------------|
|     | 湿重量                                      | 乾重量 |      | Significant        | Minor      | Trace               |
| 褐藻類 | <i>Ecklonia radiata</i> (カジメ)            | 10  | >80  | 3, 2, 7            | -          | -                   |
|     | <i>Sargassum fusiforme</i> (ヒジキ)         | 10  | >80  | ヒ酸, 1              | 3          | 7, 5                |
|     | <i>Laminaria japonica</i> (マコンブ)         | 4   | >80  | 3, 4               | 2, 7       | -                   |
|     | <i>Sphaerotrichia divaricate</i> (イシモズク) | 2   | 75   | 2                  | 7, 3, 5    | -                   |
|     | <i>Undaria pinnatifida</i> (ワカメ)         | 2.8 | 71   | 23 <sup>b</sup>    | -          | -                   |
|     | <i>Sargassum thunbergii</i> (ウミトラノオ)     | 4   | 51   | 1                  | -          | 13                  |
|     | <i>Sargassum lacerifolium</i> (和名なし)     | 40  | >80  | 1                  | 7, 3, 4, 2 | 5, DMA(V), 6, 8, 15 |
|     | <i>Spatoglossum pacificum</i> (コモングサ)    |     | 16.3 | 69                 | 3          | 2, 7                |
| 緑藻類 | <i>Pachydictyon coriaceum</i> (サナダグサ)    |     | 16.7 | 72                 | 3          | 2 7                 |
|     | <i>Codium fragile</i> (ミル)               | 0.6 | 67   | 2                  | 7, DMA(V)  | -                   |
|     | <i>Ulva pertusa</i> (アナアオサ)              |     | 17.1 | 40                 | 2          | 7                   |
|     | <i>Bryopsis maxima</i> (オオハネマ)           |     | 19.4 | 20                 | 7          | 2                   |
|     | <i>Caulerpa brachypus</i> (ヘライワツタ)       |     | 11.6 | 32                 | UK         | -                   |
| 紅藻類 | <i>Corallina pilulifera</i> (ピリヒバ)       |     | 21.6 | 15                 | 7          | 2, UK               |
|     | <i>Cyrtomenia sparsa</i> (ヒヂリメン)         |     | 44.8 | 69                 | 7          | 2                   |
|     | <i>Ahnfeltia paradoxa</i> (ハリガネ)         |     | 11.7 | 58                 | 7, UK      | 2, 1                |
|     | <i>Coeloseira pacifica</i> (イソマツ)        |     | 23.1 | 35                 | 7, UK      | 2                   |
|     | <i>Laurencia okamurai</i> (ミツデソゾ)        |     | 19.2 | 47                 | 2, 1       | 7, UK               |

a ヒ素化合物の番号は、図 1 参照

Significant、総水溶性ヒ素の 20%以上; Minor、同 1-19%; Trace、同 1%以下; UK、未知ヒ素化合物

b 脂溶性ヒ素

(Francesconi and Edmonds 1997 より改変)

褐藻類ヒバマタ目ホンダワラ科に属するヒジキ、アカモク、オオバモクといった海藻では、ヒ酸などの無機ヒ素の割合が高い (Francesconi and Edmonds 1997)。一般的に流通している乾燥ヒジキの総ヒ素濃度は平均値が約 110  $\mu\text{g As/g}$ 、最大値が約 154  $\mu\text{g As/g}$  とされている (FSA 2004; Almela et al. 2006; 小川ら 2006)。ホンダワラ科以外の海藻では、アルセノシュガーなどの有機ヒ素の割合が高い (Sakurai et al. 1997; Andrewes et al. 2004)。

英国食品規準庁 (FSA) は、ヒジキ、アラメ、ワカメ、コンブ及びノリ 5 種中の総ヒ素及び無機ヒ素濃度を測定している。総ヒ素は全検体から検出され、特にヒジキが高含量であった。また、ヒジキ 9 検体における平均無機ヒ素濃度は 77  $\text{mg As/kg}$  (範囲 67~96  $\text{mg As/kg}$ ) であったが、他の 4 種の海藻における無機ヒ素含量は検出限界の 0.3  $\text{mg As/kg}$  未満であった。著者らは、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)。なお、FSA の 2004 年の調査によると、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  $\mu\text{g As/g}$  であったと報告されている (FSA 2004)。

日本で消費されるヒジキのヒ素濃度について報告がなされている。Mohri ら (1990) は成人 4 名 (男女各 2 名) の陰膳から得られた海産物中のヒ素濃度を測定しており、ヒジキ (加熱調理されたもの) 中の総ヒ素、無機ヒ素及び DMA(V) をそれぞれ 1.204、0.479 及び 0.569  $\mu\text{g/g}$  と報告している。また、Nakamura ら (2008) は、LC-ICPMS を用いて、家庭あるいはスーパーマーケットから得られた調理済みヒジキ (計 15 試料) 中の無機ヒ素、As(III)、As(V)、MMA(V)、DMA(V) 及びアルセノシュガー含有量について測定したところ、それぞれ 1.2、0.031、1.2、0.010、0.030 及び 0.028  $\mu\text{g As/g}$  (湿重量) であったと報告している (Nakamura et al. 2008)。農林水産省による有害化学物質含有実態調査によれば、国内で流通しているヒジキ (乾物) 及びヒジキ (水戻し物) に含まれる総ヒ素を HGAAS で測定したところ、それぞれ平均 93  $\mu\text{g/g}$  (28~160  $\mu\text{g/g}$ ) 及び平均 6  $\mu\text{g/g}$  (2.1~20  $\mu\text{g/g}$ ) であった。また、無機ヒ素は HPLC-ICPMS で測定され、それぞれ平均 67  $\mu\text{g/g}$  (4.5~130  $\mu\text{g/g}$ ) 及び平均 3.6  $\mu\text{g/g}$  (<0.5~17  $\mu\text{g/g}$ ) と報告されている (農林水産省 2012)。

このように日本国内のヒジキに含まれるヒ素濃度について複数の報告がなされているが、試料の状態の違いなどから結果が大きく異なっているのが現状である。

## ②農畜産物

海洋生物が含有しているヒ素濃度には数 $\mu\text{g/g}$ ~百数十 $\mu\text{g/g}$  の幅があるとされているが、陸上の植物に含まれているヒ素濃度には大きな差がみられないとされている (Lunde 1973)。

農産物に関しては、農林水産省による国産農産物中の総ヒ素等の調査が行われ、公表されている (表 8)。それによれば、コメ中 (玄米) の総ヒ素は平均 0.17  $\mu\text{g/g}$

(0.04～0.43  $\mu\text{g/g}$ ) であった。また、コメ中の無機ヒ素は平均 0.15  $\mu\text{g/g}$  (0.04～0.37  $\mu\text{g/g}$ ) であった (農林水産省 2012)。Hamano-Nagaoka ら (2008) は、玄米中の総ヒ素 (乾燥重量当たり) 0.12～0.26  $\mu\text{g/g}$  に対して、無機ヒ素は 0.11～0.23  $\mu\text{g/g}$  で、無機ヒ素の割合は 62.2～96.3% であったと報告している。

野菜や果実類中に含まれている総ヒ素濃度は約 0.01  $\mu\text{g/g}$  程度であるとの報告もある (山内と山村 1980)。ヒ素に汚染された土壌で育ったキノコに関しては、乾燥重量として総ヒ素は 1,420  $\mu\text{g As/g}$ 、DMA(V)は 970  $\mu\text{g As/g}$  が確認された報告がある (Larsen et al. 1998)。哺乳動物の肉類に含まれる総ヒ素濃度は、牛肉で 0.024  $\mu\text{g/g}$ 、豚肉で 0.018  $\mu\text{g/g}$  と報告されている (山内と山村 1980)。

FDA は、2005～2011 年に米国で市販されていたリンゴジュース及び洋梨ジュース中にヒ素が含まれていることを報告しており、解析に用いられたリンゴジュースでは 160 試料で不検出～0.045  $\mu\text{g/g}$  の総ヒ素が含まれており、洋梨ジュースでは 142 試料で不検出～0.124  $\mu\text{g/g}$  の総ヒ素が含まれていた。23 ppb (0.023  $\mu\text{g/g}$ ) を上回る総ヒ素が検出された洋梨ジュースでは、無機ヒ素、MMA 及び DMA の分析を行い、それぞれ 0.005～0.06、不検出～0.088 及び不検出～0.003  $\mu\text{g/g}$  含まれていた (FDA 2011; 2012)。

畜産物に関して、有機ヒ素化合物であり、家禽の成長促進剤として海外で利用されているロキサルソンは、投与量の大部分が鶏から未変化体で排出されると報告されている (Morrison 1969) が、Institute for Agriculture and Trade Policy (IATP) の調査によると、米国においてスーパーマーケットで購入した未調理の鶏肉の約 55% でヒ素が検出されたことから、米国で認可されているヒ素を含有したロキサルソン、アルサニル酸といった飼料添加物を通じて鶏肉が汚染されている可能性が考えられている (Wallinga 2006)。

表 8 国内農産物中の総ヒ素濃度分析結果 (平成 15～17 年産)

| 作物                 | 分析点数 | 定量限界<br>mg/kg | 定量限界<br>未満の点数 |         | 定量限界<br>以上点数 | 最小値<br>mg/kg | 最大値<br>mg/kg | 平均値<br>mg/kg |
|--------------------|------|---------------|---------------|---------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                    |      |               |               | 割合<br>% |              |              |              |              |
| 米 (玄米)             | 600  | 0.01          | 0             | 0       | 600          | 0.04         | 0.43         | 0.17         |
| 小麦                 | 363  | 0.01          | 312           | 86      | 51           | <0.01        | 0.04         | 0.009        |
| 大豆                 | 300  | 0.01          | 278           | 93      | 22           | <0.01        | 0.04         | 0.008        |
| かんしょ               | 100  | 0.01          | 94            | 94      | 6            | <0.01        | 0.01         | 0.004        |
| さといも<br>(皮つき)      | 98   | 0.01          | 59            | 60      | 39           | <0.01        | 0.04         | 0.01         |
| さといも (皮を<br>むいたもの) | 29   | 0.01          | 29            | 100     | 0            | -            | -            | 0.006        |

|                           |     |      |     |     |    |       |      |       |
|---------------------------|-----|------|-----|-----|----|-------|------|-------|
| だいこん                      | 100 | 0.01 | 100 | 100 | 0  | -     | -    | 0.004 |
| にんじん                      | 100 | 0.01 | 100 | 100 | 0  | -     | -    | 0.004 |
| ぼれいしょ                     | 100 | 0.01 | 100 | 100 | 0  | -     | -    | 0.004 |
| キャベツ                      | 100 | 0.01 | 100 | 100 | 0  | -     | -    | 0.003 |
| ブロッコリー                    | 100 | 0.01 | 99  | 99  | 1  | <0.01 | 0.01 | 0.003 |
| はくさい                      | 100 | 0.01 | 100 | 100 | 0  | -     | -    | 0.003 |
| レタス                       | 99  | 0.01 | 99  | 100 | 0  | -     | -    | 0.003 |
| ほうれんそう                    | 160 | 0.01 | 126 | 79  | 34 | <0.01 | 0.12 | 0.01  |
| ねぎ                        | 100 | 0.01 | 99  | 99  | 1  | <0.01 | 0.02 | 0.005 |
| たまねぎ                      | 100 | 0.01 | 100 | 100 | 0  | -     | -    | 0.005 |
| きゅうり                      | 101 | 0.01 | 98  | 98  | 2  | <0.01 | 0.02 | 0.006 |
| なす                        | 100 | 0.01 | 97  | 97  | 3  | <0.01 | 0.01 | 0.006 |
| トマト                       | 100 | 0.01 | 100 | 100 | 0  | -     | -    | 0.004 |
| ピーマン                      | 100 | 0.01 | 100 | 100 | 0  | -     | -    | 0.004 |
| かぼちゃ                      | 100 | 0.01 | 100 | 100 | 0  | -     | -    | 0.003 |
| さやいんげん                    | 100 | 0.01 | 100 | 100 | 0  | -     | -    | 0.003 |
| しいたけ                      | 100 | 0.01 | 45  | 45  | 55 | <0.01 | 0.14 | 0.02  |
| いちご                       | 100 | 0.01 | 99  | 99  | 1  | <0.01 | 0.01 | 0.005 |
| りんご                       | 99  | 0.01 | 96  | 97  | 3  | <0.01 | 0.03 | 0.004 |
| みかん<br>(皮つき)              | 40  | 0.01 | 40  | 100 | 0  | -     | -    | 0.004 |
| みかん (外果皮<br>をむいたもの)       | 60  | 0.01 | 60  | 100 | 0  | -     | -    | 0.003 |
| なつみかん<br>(外果皮をむいた<br>もの)  | 30  | 0.01 | 30  | 100 | 0  | -     | -    | 0.003 |
| なつみかん<br>(外果皮つき)          | 70  | 0.01 | 70  | 100 | 0  | -     | -    | 0.003 |
| かき                        | 100 | 0.01 | 92  | 92  | 8  | <0.01 | 0.03 | 0.005 |
| キウイフルーツ<br>(果皮つき)         | 70  | 0.01 | 69  | 99  | 1  | <0.01 | 0.01 | 0.004 |
| キウイフルーツ<br>(果皮をむいたも<br>の) | 30  | 0.01 | 30  | 100 | 0  | -     | -    | 0.003 |
| なし                        | 100 | 0.01 | 99  | 99  | 1  | <0.01 | 0.02 | 0.004 |
| もも                        | 100 | 0.01 | 98  | 98  | 2  | <0.01 | 0.01 | 0.004 |

|     |     |      |    |    |   |       |      |       |
|-----|-----|------|----|----|---|-------|------|-------|
| ぶどう | 100 | 0.01 | 99 | 99 | 1 | <0.01 | 0.01 | 0.004 |
|-----|-----|------|----|----|---|-------|------|-------|

最小値：複数の試料の分析結果のうち、濃度が最も低かった値。分析した試料の全てが定量限界未満であった場合は記載していない。

最大値：複数の試料の分析結果のうち、濃度が最も高かった値。分析した試料の全てが定量限界未満であった場合は記載していない。

平均値：複数の試料の分析結果の算術平均で、試料の分析値を元に GEMS/Food が示している方法に従って計算（WHO, 2003）。

（農林水産省 2012 より作成）

### ③飲料水

平成 22 年度の水道統計におけるヒ素及びその化合物の検出状況（表 9）から、各観測地点における最高値別でみると、原水においては、水道法水質基準値（0.01 mg/L）以上の地点が 28 箇所あったが、ほとんどが 0.001 mg/L 以下（4,512/5,319）であった。また、浄水においては、ほとんどが 0.001 mg/L 以下（5,173/5,679）であった。

表 9 水道水でのヒ素及びその化合物検出状況（日本水道協会 2010）

| 浄水<br>／<br>原水<br>の別 | 水源種別   | 測定地<br>点数           | 目標値に対する度数分布表         |                        |                        |                        |                        |                        |                        |                        |                        |                         |                      |
|---------------------|--------|---------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|----------------------|
|                     |        |                     | 10%<br>以下            | 10%<br>超過<br>20%<br>以下 | 20%<br>超過<br>30%<br>以下 | 30%<br>超過<br>40%<br>以下 | 40%<br>超過<br>50%<br>以下 | 50%<br>超過<br>60%<br>以下 | 60%<br>超過<br>70%<br>以下 | 70%<br>超過<br>80%<br>以下 | 80%<br>超過<br>90%<br>以下 | 90%<br>超過<br>100%<br>以下 | 100%<br>超過           |
|                     |        |                     | ～<br>0.001<br>(mg/L) | ～<br>0.002<br>(mg/L)   | ～<br>0.003<br>(mg/L)   | ～<br>0.004<br>(mg/L)   | ～<br>0.005<br>(mg/L)   | ～<br>0.006<br>(mg/L)   | ～<br>0.007<br>(mg/L)   | ～<br>0.008<br>(mg/L)   | ～<br>0.009<br>(mg/L)   | ～<br>0.010<br>(mg/L)    | 0.011<br>(mg/L)<br>～ |
| 原水                  | 全体     | 5,319 <sup>1)</sup> | 4,512 <sup>1)</sup>  | 408 <sup>1)</sup>      | 158                    | 65                     | 64                     | 30                     | 19                     | 16                     | 11                     | 8                       | 28                   |
|                     | 表流水    | 1,077               | 878                  | 124                    | 35                     | 15                     | 8                      | 3                      | 2                      | 2                      | 0                      | 2                       | 8                    |
|                     | ダム、湖沼水 | 281                 | 231                  | 27                     | 15                     | 1                      | 4                      | 0                      | 1                      | 0                      | 1                      | 0                       | 1                    |
|                     | 地下水    | 3,100               | 2,674                | 187                    | 84                     | 40                     | 42                     | 22                     | 13                     | 11                     | 8                      | 5                       | 14                   |
|                     | その他    | 839                 | 709                  | 68                     | 24                     | 9                      | 10                     | 5                      | 3                      | 3                      | 2                      | 1                       | 5                    |
| 浄水                  | 全体     | 5,679 <sup>1)</sup> | 5,173 <sup>1)</sup>  | 242                    | 121                    | 56                     | 39                     | 14                     | 14                     | 11                     | 5                      | 4                       | 0                    |
|                     | 表流水    | 1,052               | 996                  | 29                     | 12                     | 6                      | 4                      | 1                      | 2                      | 2                      | 0                      | 0                       | 0                    |
|                     | ダム、湖沼水 | 267                 | 258                  | 4                      | 3                      | 1                      | 0                      | 0                      | 1                      | 0                      | 0                      | 0                       | 0                    |
|                     | 地下水    | 3,005               | 2,650                | 170                    | 81                     | 44                     | 30                     | 11                     | 6                      | 7                      | 4                      | 2                       | 0                    |
|                     | その他    | 1,340               | 1,254                | 39                     | 25                     | 5                      | 5                      | 2                      | 5                      | 2                      | 1                      | 2                       | 0                    |

（平成 22 年度調査結果）

表流水を水源として水道水へと供給される場合は、水道法水質基準（0.01 mg As/L）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。環境省による平成 23 年度地下水質測定結果によると、日本では約 2%の地下水が水道法水

1) 表流水、ダム湖沼、地下水、その他の合計数と全体数に相違があるが、日本水道協会（2010）の調査結果のまま記載。

質基準を上回るヒ素を含んでおり、これまでに日本の地下水から検出されたヒ素の最大値は 0.65 mg As/L であるとしている（環境省 2012）。

また、日本において飲泉に用いられている温泉水中のヒ素を調査した 81 検体からは無機ヒ素である 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)  $\mu\text{g As/L}$  であったと報告されている（千葉ら 2008）。

## （２）経口曝露量の推定

### ①総ヒ素

日本人の食品及び飲料水からの総ヒ素摂取量は陰膳方式又はマーケットバスケット方式を用いて調査が実施されている。

Mohri ら（1990）は 12 名（男女 各 6 名）の成人を対象に陰膳方式を用いて 3 日間の平均総ヒ素摂取量を測定したところ、一日総ヒ素摂取量は平均  $201.6 \pm 142.9 \mu\text{g}$  (31.0~682.0  $\mu\text{g}$ ) であった。また 4 名（男女 各 2 名）の成人について 7 日間調査を行ったところ、一日総ヒ素摂取量は平均  $182.3 \pm 114.0 \mu\text{g}$  (27.0~376.0  $\mu\text{g}$ ) であったと報告した。

Yamauchi ら（1992）は 35 名（男 12 名、女 23 名）の成人について陰膳方式により一日総ヒ素摂取量を平均  $195 \pm 235 \mu\text{g}$  (15.8~1039  $\mu\text{g}$ ) と報告した。

厚生労働省のトータルダイエット調査（2009）では、飲料水を含めた全食品を 14 群に分け、国民健康・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 HGAAS による測定を行い、国民 1 人当たりの平均的な一日摂取量を推定するマーケットバスケット方式により 2002~2006 年における日本人の一日総ヒ素摂取量を 177.8  $\mu\text{g}$ （うち飲料水は 0.1  $\mu\text{g}$ ）と推定した。

食品安全委員会（2013）は、環境省の「ダイオキシン類をはじめとする化学物質の人への蓄積調査」（平成 18~22 年度実施）における陰膳調査にて採取した調査対象者の連続した 3 日の食事試料について、各々ランダムに一日選択した 319 試料（男 94 名、女 225 名）について総ヒ素の分析調査を行った。一日の総ヒ素摂取量は平均  $199 \pm 272 \mu\text{g}$  (3.14~2170  $\mu\text{g}$ )、体重当たりの 95 パーセンタイル値は 8.88 ( $\mu\text{g/kg}$  体重/日) と報告した。

### ②無機ヒ素

Mohri ら（1990）は成人 12 名（男女 各 6 名）の 3 日間以上の陰膳試料を用いて原子吸光分析法により一日当たりの無機ヒ素摂取量を測定したところ、13.7  $\pm$  7.8  $\mu\text{g}$  (1.2~31.7  $\mu\text{g}$ ) であった。同様に成人 4 名（男女 各 2 名）を対象とした 7 日間の調査では 1 日当たりの無機ヒ素摂取量は平均  $10.3 \pm 5.5 \mu\text{g}$  (1.8~22.6  $\mu\text{g}$ ) であった。Yamauchi ら（1992）が成人 35 名（男 12 名、女 23 名）の陰膳試料

を用いて原子吸光分析法により測定を行ったところ、一日当たりの無機ヒ素摂取量は平均  $33.7 \pm 25.1 \mu\text{g}$  ( $8.34 \sim 101 \mu\text{g}$ ) であった。

Oguri ら (2012) は、首都圏在住の成人女性 25 名を対象とした陰膳方式による一日当たりの無機ヒ素摂取量を平均  $6.52 \pm 11 \mu\text{g}$  ( $2.0 \sim 57 \mu\text{g}$ )、日本全国から収集した陰膳 141 日分を混合・均一化して作製された認証標準物質 (NIES CRM NO.27) からの推定一日摂取量を  $27 \mu\text{g}$  と報告している。

食品安全委員会 (2013) は、環境省の「ダイオキシン類をはじめとする化学物質の人への蓄積調査」(平成 18～22 年度実施)における陰膳調査にて採取した 319 試料 (男 94 名、女 225 名) について無機ヒ素の分析調査を行った。一日の無機ヒ素摂取量は  $18.6 \pm 19.6 \mu\text{g}$  ( $2.18 \sim 161 \mu\text{g}$ )、体重当たりの 95 パーセンタイル値は  $0.754 (\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日) と報告している。

また、川辺ら (2003) は、公表されている各種媒体中総ヒ素濃度の代表値と分布に基づき、モンテカルロ法による日本人の無機ヒ素曝露量とその内訳推計を報告した。それによると水道水を飲用する家庭での総曝露量は  $0.42 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日 で、そのうち食物によるものが 94.3 %、土壌の直接摂食によるものが 1.3 %、大気吸入によるものが 0.1 %と推定されている。

### ③有機ヒ素

Mohri ら (1990) は上記と同様の方法を用いて陰膳試料中の有機ヒ素濃度を分析した。成人 12 名 (男女 各 6 名) の 3 日間以上の陰膳試料からは、一日当たり平均 MMA  $7.6 \pm 7.9 \mu\text{g}$  ( $0.6 \sim 36.0 \mu\text{g}$ )、DMA  $34.0 \pm 34.7 \mu\text{g}$  ( $0 \sim 110 \mu\text{g}$ )、トリメチルヒ素化合物  $120.4 \pm 97.8 \mu\text{g}$  ( $0 \sim 425 \mu\text{g}$ ) が検出された。成人 4 名 (男女 各 2 名) を対象とした 7 日間の調査では、1 日当たりメチルアルソン酸  $6.5 \pm 4.6 \mu\text{g}$  ( $0.6 \sim 19.0 \mu\text{g}$ )、DMA  $49.9 \pm 49.8 \mu\text{g}$  ( $2.8 \sim 183.6 \mu\text{g}$ )、トリメチルヒ素化合物  $87.3 \pm 76.8 \mu\text{g}$  ( $10 \sim 271.4 \mu\text{g}$ ) が検出された。

Yamauchi ら (1992) の報告では、成人 35 名 (男 12 名、女 23 名) の陰膳試料を測定したところ、一日有機ヒ素摂取量は MMA 平均  $2.25 \pm 2.5 \mu\text{g}$  ( $0.16 \sim 9.63 \mu\text{g}$ )、DMA 平均  $12.9 \pm 11.1 \mu\text{g}$  ( $0.36 \sim 38.0 \mu\text{g}$ )、トリメチルヒ素化合物平均  $148 \pm 226 \mu\text{g}$  ( $1.95 \sim 946 \mu\text{g}$ ) が検出された。

Oguri ら (2012) は、MMA(V)、DMA(V)及び TMAO について、首都圏在住の成人女性 25 名を対象とした陰膳方式による一日平均摂取量をそれぞれ  $<0.18 \mu\text{g}$  ( $<0.18 \sim 0.39 \mu\text{g}$ )、 $1.8 \pm 2.3 \mu\text{g}$  ( $0.35 \sim 12 \mu\text{g}$ ) 及び  $<0.053 \mu\text{g}$  ( $<0.053 \sim 2.4 \mu\text{g}$ )、認証標準物質からの推定一日摂取量をそれぞれ  $3.9 \mu\text{g}$ 、 $12 \mu\text{g}$  及び  $5.9 \mu\text{g}$  と報告している。また、AsBe について、上記認証標準物質からの推定一日摂取量を  $140 \mu\text{g}$  と報告している。

食品安全委員会 (2013) は、環境省の「ダイオキシン類をはじめとする化学物質の人への蓄積調査」(平成 18～22 年度実施)における陰膳調査にて採取した 319

試料（男 94 名、女 225 名）を測定したところ、一日当たりの摂取量を DMA は  $6.47 \pm 4.59 \mu\text{g}$  ( $1.97 \sim 39.7 \mu\text{g}$ )、AsBe は  $88.8 \pm 205.8 \mu\text{g}$  ( $2.05 \sim 1,680 \mu\text{g}$ ) であった。

## 2. 吸入曝露

ヒ素のヒトへの曝露経路の一つとして、呼吸による大気からの吸入曝露が挙げられる。我が国では、NEDO (2008) がヒ素の大気中濃度 ( $0.011 \mu\text{g As/m}^3$ ) から吸入曝露による一日摂取量を  $0.22 \mu\text{g As/人/日}$  と推定し、吸入経路の体重当たりの一日摂取量を  $0.0044 \mu\text{g As/kg 体重/日}$  としている (NEDO 2008)。

小栗ら (2013) は、有害大気汚染物質モニタリングの平成 22 年度全国平均値 ( $1.4 \text{ ng/m}^3$ ) から推計した日本人成人の一日ヒ素経気道曝露量を、一日換気量を  $15 \text{ m}^3$  と仮定すると  $0.02 \mu\text{g/日}$  と推定している。有機ヒ素農薬等の散布地域周辺などを例外とすると、一般環境の大気中にはほとんどメチル態ヒ素は検出されず、ほとんどが無機ヒ素（特に As(V)）であると推定されていることから (Lewis et al. 2012)、この値は無機ヒ素の一日曝露量とみなすことができ、無機ヒ素の経気道曝露レベルは経口曝露レベルの 0.1% 程度であるとしている。

有機ヒ素を含む農薬が使われていたときにはタバコに最高  $52 \mu\text{g/g}$  のヒ素が含まれていたが、使用禁止後は  $3 \mu\text{g/g}$  まで低下し (Holland and Acevedo 1996; Becker and Wahrendorf 1993)、1 本当たりの平均含有量は  $1.5 \mu\text{g}$  と報告されている (Small HG Jr. and McCants CB 1962)。タバコの主流煙には 1 本当たり  $0 \sim 1.4 \mu\text{g}$  (Cogbill and Hobbs 1957)、副流煙には 1 本当たり  $0.015 \sim 0.023 \mu\text{g}$  (平均  $0.018 \mu\text{g}$ ) のヒ素が含まれていると報告されている (Landsberger and Wu 1995)。

## IV. 安全性にかかる知見の概要

### 1. 体内動態

#### (1) 吸収

##### ①無機ヒ素化合物

経口投与された As(III)や As(V)は、ほとんどの動物種で  $80 \sim 90\%$  が迅速に消化管から吸収され (NEDO 2008)、ヒトでは  $55 \sim 87\%$  (Buchet 1981; Crecelius 1977; Kumana 2002; Mappes 1977; Tam 1979; ATSDR 2007)、ハムスターでは  $40 \sim 50\%$  (NEDO 2008) と報告されている。飲料水中に存在する亜ヒ酸塩 (As(III)) 及びヒ酸塩 (As(V)) は、摂取後、急速かつほぼ完全 (約  $95\%$ ) に吸収されることが示されている (Zheng 2002) が、食事時の無機ヒ素の吸収は、ヒ素化合物の溶解性、胃腸管内の他の食品成分及び栄養素の存在並びに食品マトリックスによって異なるとされている (EFSA 2009)。低溶解性の三硫化二ヒ素やセレン化ヒ素、ヒ化ガリウムは消化管から吸収されにくいとされている (Mappes 1977; Vahter 2002; ATSDR 2007)。JECFA (2011) によると、マウスへの 5 価のヒ素化合物

の経口投与による消化管吸収は、Odanaka ら（1980）による報告では低く（尿中排泄量が 48.5%）、Vahter と Norin （1980）による報告では高い（尿中排泄量 89%）が、この差は、Vahter と Norin （1980）では少なくとも投与 2 時間前から投与 48 時間後までマウスを絶食させているが、Odanaka ら（1980）では食事制限がなされていないために生じるとされている（JECFA 2011）。

また、Juhasz ら（2006）は、ヒ酸ナトリウムで汚染された水を用いて育てたコメを非汚染水で炊く場合と、市販のコメを汚染水で炊く場合との生物学的利用率をブタの生体内モデルを使用して比較している。前者は DMA(V)を主に含み生物学的利用率は  $33.1 \pm 3.2\%$  と低く、後者は無機の As(V)を含み生物学的利用率は  $89.4 \pm 9.4\%$  と高かった。著者らは、コメに含まれるヒ素の生物学的利用率はヒ素の化学形態に依存し、調理用水中のヒ素の存在とその化学形態にも大きな影響を受けると考えられるとしている。また、Juhasz ら（2008）は、ブタにおけるリョクトウ (mung bean) 中の無機ヒ素のバイオアベイラビリティはほぼ 100%であるが、この割合はレタス及びフダンソウ (chard) では 50%となり、ヒ素の胃腸吸収に対する野菜の非消化多糖類成分の影響が示唆されるとしている。

なお、異なる系統のマウス (C57BL、C3H 及び B6C3F<sub>1</sub>) を用いて代謝が検討されており、ヒ酸の経口投与の場合に消化管からの吸収に差異が認められたと報告されている (Hughes et al. 1999; 食品安全委員会 2009)。

## ②有機ヒ素化合物

ヒトの有機ヒ素の経口摂取による消化管からの吸収に関するデータは極めて少ない (EFSA 2009)。Buchet ら（1981）が実施した、ボランティアを対象にした MMA(V)又は DMA(V)のいずれかのヒ素の単一経口投与量 (500 µg As) を摂取した研究では、4 日後までに尿中に排泄されたヒ素量はそれぞれ摂取用量の 78%及び 75%であり、5 価有機ヒ素化合物の消化管吸収は >75%であることが示唆されている。

アルセノシュガーについては、Francesconi ら（2002）が、男性ボランティア 1 名においてアルセノシュガーの摂取 4 日後に約 80%が尿中に排泄されることを報告している。しかし、尿中排泄に基づく最近のデータからは、アルセノシュガーの吸収には極めて大きな個人差があることが示唆されている (Raml et al. 2009)。

AsBe については、EFSA (2009) によると、Brown ら（1990）がボランティア 6 名に <sup>74</sup>As-AsBe を投与したところ、投与 1 日後の全身含有量は摂取量の約 50%であり、その値は、その後数日間にわたり漸減したと報告されている。しかし、Brown ら（1990）は、投与 1 日後の時点では既に吸収された AsBe の多くが尿中に排泄されていたと考えられたとしている (EFSA 2009)。また、Yamauchi と Yamamura (1984) は、魚や魚介類に存在する AsBe は消化管から迅速に吸収さ

れ、ヒトの場合には 72 時間以内にそのほとんどが尿中に排泄されたと報告している。

げっ歯類では、ヒ素が 5 価の形態として存在する MMA(V)及び DMA(V)などの化合物は、摂取用量の >40%が胃腸管から吸収され、3 価の有機ヒ素化合物の吸収率は一般に低いとされている (Goodman and Gilman 1980; Vahter 1994; Hughes et al. 2005; EFSA 2009)。また、EFSA (2009) によると、Juhasz ら (2006) は、ブタにおける MMA(V)及び DMA(V)の胃腸吸収はそれぞれ 17%及び 33%であると報告しているとされている。

## (2) 分布

### ①無機ヒ素化合物

As(III)は生理学的な pH では不溶態であり、イオン化態である As(V)よりはるかに迅速に肝細胞に取り込まれやすく (Lerman et al.1983)、また As(III)は As(V)より 10 倍ほどチオール基と親和性が高い (Jacobson-Kram and Montalbano 1985) と報告されている (NEDO 2008)。

インドのムンバイ (旧名ボンベイ) の事故で死亡したヒト (年齢、性別不詳) の組織中のヒ素含有量を分析した結果では、個人差が大きい、脳  $3.9 \pm 1.0$ 、血液  $5.9 \pm 3.9$ 、腎臓  $12.4 \pm 20.7$ 、肝臓  $14.5 \pm 6.9$ 、脾臓  $15.2 \pm 16.6$ 、肺  $19.9 \pm 22.7$  ng/g 湿重量であった。脳のヒ素含有量が低いのは、血液-脳関門がヒ素の脳への移行を妨げている可能性が示唆された (Dang et al. 1983)。一方、脳出血、肺炎又はがんで死亡した日本の成人 (36~79 歳) の As とその代謝物の組織分布に関する研究では、脳の濃度は他の組織とあまり変わらず、全ての組織で大きな個人差があったと報告されている (Yamauchi and Yamamura 1983; NEDO 2008)。

また、ヒ素に汚染された西ベンガル地域に住むヒトの血漿中からは、無機ヒ素 (As(III)、As(V))、MMA(III)、MMA(V)、DMA(III)、DMA(V)、AsBe 及び AsC) が検出されたと報告されている (Suzuki et al. 2002; NEDO 2008)。

雄 CD1 マウスにヒ酸ナトリウム (As(V)) (0、2.5、5、10 mg/kg 体重/日) を 9 日間経口投与し、脳及び肝臓のヒ素濃度を測定したところ、総ヒ素濃度は対照群と比べて全投与群で脳及び肝臓で増加し、10 mg/kg 体重/日投与群ではそれぞれ対照群と比べて約 2 倍及び約 3 倍であった。著しく増加したヒ素種は脳では DMA、肝臓では無機ヒ素であり、それぞれ 10 mg/kg 体重/日投与群で対照群の約 9 倍、約 3 倍であったと報告されている (Rodriguez et al. 2005; ATSDR 2007)。また、雌 C57BL/6 マウスにヒ酸ナトリウム (As(V)) (0.5、2、10、50 ppm As; 0.08、0.35、1.9、7.0 mg As/kg 体重/日) を 12 週間飲水投与したところ、組織ヒ素蓄積総量 (無機ヒ素、MMA 及び DMA の合計として測定) は多い順から、腎臓 > 肺 > 膀胱 > 皮膚 > 血液 > 肝臓であり、MMA は腎臓において、DMA は肺において最も多くみられた代謝物であったと報告されている (Kenyon et al. 2008; EFSA 2009)。

また、母乳に排泄されるヒ素濃度は極めて微量であることが報告されている。Fangstrom ら (2008) によるバングラデシュにおける調査において、飲料水からの高ヒ素曝露（尿中排泄量の中央値 約 50  $\mu\text{g/L}$ ）にもかかわらず、母乳サンプル中の濃度は低く（中央値 1  $\mu\text{g/kg}$ ）、母乳に移行するヒ素化合物は主に無機ヒ素であったことが報告されている（EFSA 2009）。

ヒトを始めとした哺乳動物では、無機ヒ素及びそのメチル化代謝物である MMA 及び DMA はいずれも胎盤を通過し、胎児へ移行することが報告されている（Lindgren et al. 1984; Concha et al. 1998a; EFSA 2009）。

## ②有機ヒ素化合物

EFSA (2009) によると、Vahter ら (1984) は、 $^{74}\text{As}$ -DMA を経口投与したマウス及びラットでは投与後 6 時間以内に、多い順に腎臓>肺>腸管粘膜>胃>精巣で蓄積が生じ、多くの組織では DMA の濃度は急速に低下したが、肺、甲状腺及び腸管粘膜では最も長く保持されたことを報告している。また、Hughes ら (2005) は、雌の B6C3F1 マウスに MMA(III) 及び MMA(V) をそれぞれ単回経口投与 (0.4、40mg As/kg 体重) したところ、MMA(V) 投与群では膀胱及び腎臓に、MMA(III) 投与群では肺に最も蓄積し (MMA 及び DMA として測定)、組織中における DMA の割合は、MMA(V) 投与群 (0.4mg As/kg 体重) では血中で 0%、肺で 19% であったが、MMA(III) 投与群では血中で 75%、膀胱、腎臓及び肺で 100% であったと報告されている。

## (3) 代謝

### ①無機ヒ素化合物

飲料水中の As(V) は、ほとんどの動物種で血中では As(III) として検出される (NEDO 2008)。生体内に吸収された無機ヒ素はメチル化代謝され、ヒトでは、主として、DMA(V)、MMA(V)、ヒ酸及び亜ヒ酸が尿中に排泄される (JECFA 2011)。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中ヒ素は 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)。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 価メチル化ヒ素 (MMA(III)、DMA(III)) については、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 (EFSA 2009; 食品安全委員会 2009)。

図 4 に無機ヒ素化合物のメチル化代謝過程を示す (Aposhian et al. 2000)。一般的には、As(III) から As(V) への酸化に伴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 5 に示す 3 価ヒ素-グルタチオン複合体の形成を介したメチル

化機構が報告されている (Hayakawa et al. 2005; Thomas et al. 2007)。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 価ヒ素メチル転移酵素 (AS3MT) を始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)の更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)。

## ②有機ヒ素化合物

海産物由来のヒ素代謝の報告は動物試験でも少ない。アルセノシュガー含有量が高い海藻を常食とするヒツジの尿中及び血中ヒ素を形態別に分析した結果、尿中及び血中の主な代謝物は DMA(V)であり、尿、血、臓器及び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てアルセノシュガーの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℃、1 時間) では 95%のアルセノシュガーが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低かった (37℃ 48 時間 77%) (Conklin et al. 2006)。アルセノシュガーを摂取したヒトの尿中代謝物として、DMA(V)のほかチオ-DMA(V)、チオ-ジメチルアルセノエタノール (DMAE)、チオ-アルセノシュガー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 (10 mM) においても細胞毒性は認められなかった (Raml et al. 2005)。

脂溶性有機ヒ素化合物であるアルセノリピッドは、ヒトの体内で DMA (V) に代謝される (Raml et al. 2009; Schmeisser et al. 2006)。

AsBe のような有機ヒ素化合物は、無機ヒ素化合物に比べてほとんど代謝されず、より迅速に尿中に排泄される (WHO 2001)。

## ③代謝の種差・個体差

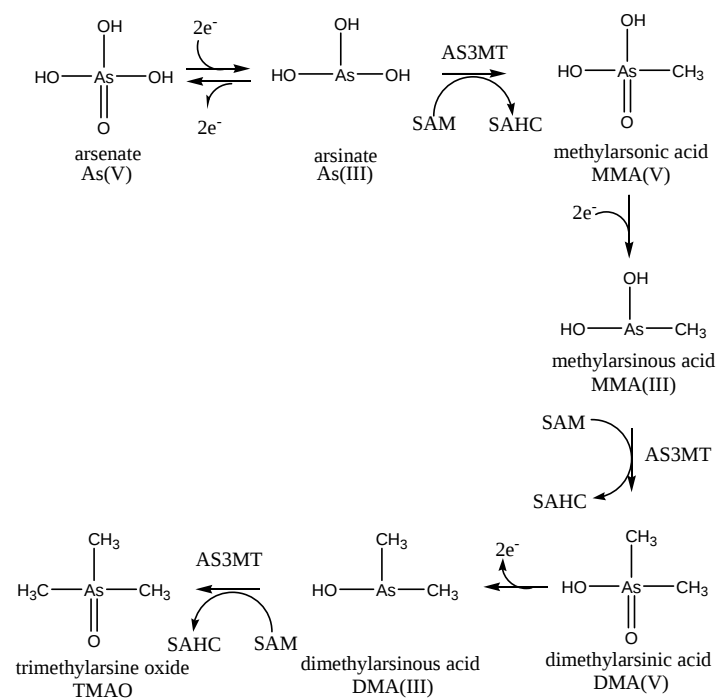
無機ヒ素のメチル化代謝には種差が認められる。マーモセット、チンパンジー及びモルモットでは肝臓のヒ素メチル転移酵素が欠損しており MMA(V)及び DMA(V)の尿中排泄は認められていない (食品安全委員会 2009)。一方、リーサスモンキー、ウサギ、マウス、ラット及びハムスターは肝臓にヒ素メチル転移酵素が存在し、ヒ素のメチル化代謝能を有している (Goering et al. 1999)。また、これら実験動物の尿中に排泄される MMA(V)の割合はヒトと比較して圧倒的に少な

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)。

マウスの系統差について、C57BL、C3H 及び B6C3F<sub>1</sub> を用いて検討されており、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と報告されている (Hughes et al. 1999)。

最近、AS3MT がヒ素の分布と形態に影響を及ぼすことを示す実験が行われている。雌性野生型 (C57BL/6) マウス (以下「WT」という。) (28 匹) と AS3MT 欠損無効化マウス (以下「KO」という。) (28 匹) にそれぞれ亜ヒ酸ナトリウム (As(III)) (1.73、17.3、43.3 ppm : 1、10、25 ppm As) を 33 日間飲水投与し、血漿中の総ヒ素の濃度を測定した結果、KO より WT が高かったが、赤血球中の総ヒ素濃度は WT より KO が高かった。また肝臓、腎臓及び肺の総ヒ素濃度は、WT より KO が高かった。いずれも、総ヒ素中のメチル化ヒ素(mono-、di-、tri-メチル化ヒ素化合物)の割合が WT では全体の 8 割を占めていたが、KO では低かった。著者らは、KO ではヒ素のメチル化能が非常に低下しているにもかかわらず、メチル化ヒ素が KO の組織中にも認められた原因は、おそらく腸内細菌叢によるヒ素代謝が考えられるとしている (Chen et al. 2011)。

ヒトの個体差については、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いる (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)が上昇することが報告されている (Hernández et al. 2008b)。



SAM: S-アデノシル-L-メチオニン

SAHC: S-アデノシル-L-ホモシステイン

AS3MT: 3 価ヒ素メチル転移酵素

図 4 ヒ素化合物の代謝（酸化的なメチル化反応）（食品安全委員会（2009）より転載）

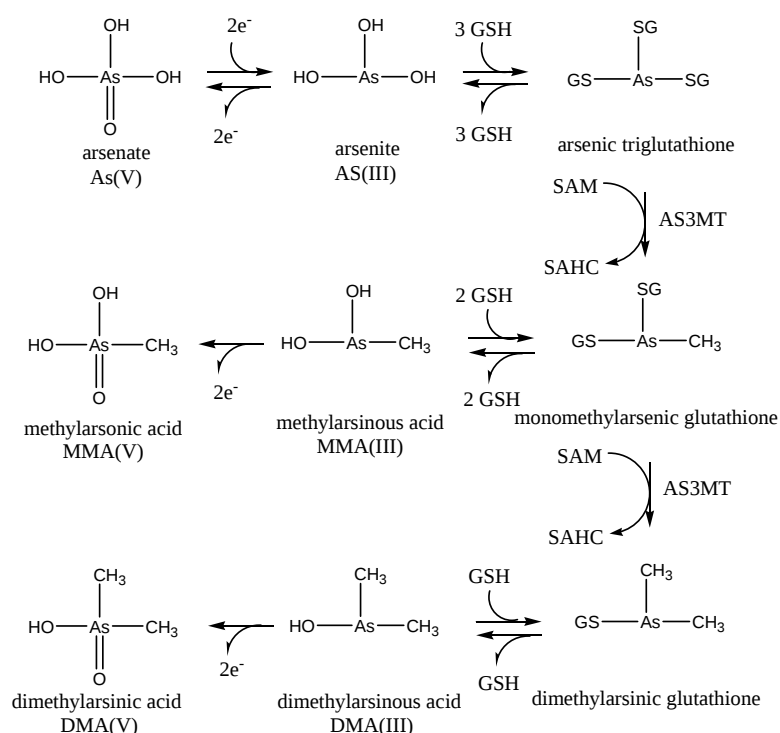


図5 ヒ素化合物の代謝（3価ヒ素－グルタチオン複合体形成を介したメチル化反応）  
（食品安全委員会（2009）より転載）

#### （4）排泄

##### ①無機ヒ素化合物

ヒ素及びその代謝産物は、主に尿及び胆汁に排泄される。ラットはヒ素及びその代謝産物を優先的に胆汁へ排泄する傾向があるが、多くの哺乳動物種及びヒトではヒ素化合物は主に尿から排泄される（Schuhmacher-Wolz et al. 2009; EFSA 2009）。ヒト尿中では、一般的に、DMA(V)（40～75%）、ヒ酸及び三酸化二ヒ素（20～25%）並びに MMA(V)（15～25%）が認められる（ATSDR 2007）。しかしながら、海藻類や魚介類にはアルセノシュガーや AsBe 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。

無機ヒ素を多く含むヒジキの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、三酸化二ヒ素、MMA(V)及び DMA(V)はヒジキ摂取後それぞれ 4、6.5、13 及び 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ことが報告されている（山内と山村 1979; 福井ら 1981）。

無期ヒ素のヒト血液中での半減期は 1、30、200 超時間の三相であり、第一相で大部分が血液中から消失した（Mealey et al. 1959; Pomroy et al. 1980）。ヒトの

肺に取り込まれたヒ素は、75%が半減期 4 日、残り 25%は半減期 10 日で肺から排泄される二相性モデルが妥当とされている (Thorne et al. 1986)。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と報告されている (Brune et al. 1980)。

## ②有機ヒ素化合物

ヒトでは、摂取された MMA 及び DMA は主として尿中 (摂取量の 75~85%) に 1 日以内に排泄される。このことは、マウス、ラット及びハムスターによる実験でも示されているが、動物では、尿中と同様に糞中にも排泄される (ATSDR 2007)。マウス及びハムスターでは、MMA 及び DMA は急速に体内から消失することが報告されており、例えば、マウスでは DMA の投与量の 85%が半減期 2.5 時間で体外に排泄される。一方、対照的にラットでは DMA の投与量の 45%が半減期 13 時間で排泄され、55%が半減期 50 日で排泄される (Vahter et al. 1984; ATSDR 2007 より引用)。

日本人ボランティア 210 名で行った調査結果では、尿中における 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、高い値が報告されている (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の動物に対して発がん性を有する DMA(V)や DMAE などに代謝変換されると報告されている (Ma and Le 1998; Francesconi et al. 2002; Heinrich-Ramm et al. 2002)。

## ③排泄の種差

マウスに無機ヒ素を静脈内投与すると 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 日である (Buchet et al. 1981)。ラットでは、ヘモグロビンの As(III)との親和性がヒトヘモグロビンに比べて高く (IARC 2012)、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他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)。

## 2. 無機ヒ素化合物の影響

### (1) ヒトにおける影響

ヒ素化合物は 20 世紀から今日まで一貫して需要があり、銅精錬所、非鉄精錬所、ガラス産業、半導体産業などで職業性曝露による健康障害が懸念されている。

一方、ヒ素化合物による食品への汚染事例も国内外で報告されており、日本でも約 12,000 名の新生児が亜急性中毒を発症した事例がある。また、海外においては、飲料水を介した無機ヒ素曝露による影響について報告されている。

### ①急性及び亜急性影響

無機ヒ素化合物はヒトを死に至らせることがある。ヒ素の毒性はその溶解度、化学形態により異なる。一般に As(III)は As(V)より毒性が強いとされている (JECFA 2011)。ヒト成人における致死量は過去の事故例から、三酸化二ヒ素では体内吸収量として 100～300 mg/人と推測され、動物より感受性は高いとされている (内閣府食品安全委員会 2009)。また、経口摂取により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 体重、小児における経口最小中毒量は 1 mg/kg 体重との報告がある (RTECS 1998)。

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、脱毛のほか多彩な症状を呈する。最初に口腔、食道などの粘膜刺激症状、次に焼けるような食道の疼痛や嚥下困難が起こり、数分から数時間後に悪心、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、心筋障害及び腎障害が出現し、早い場合には 24 時間以内で死亡する。また、摂取後 2～3 週間より末梢神経障害として異常感覚を主徴とする多発神経炎が出現してくる (井上ら 1987)。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 (内閣府食品安全委員会 2009)。

我が国における中毒事例として、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挙げられる。

吸入 (経気道) 曝露による急性中毒については、高濃度のヒ素化合物の粉塵を吸入した場合、口腔内汚染が生ずると、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、経口摂取と同様に、消化器症状として悪心、下痢、腹痛、更に中枢と末梢の神経障害が認められることもある (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、咳及び呼吸困難が出現し、肺水腫をきたして死亡することがある (井上ら 1987)。

#### a. 和歌山カレー毒物混入事件

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 名が約 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。原因は三酸化二ヒ素で、生存者 63 名における推定摂取量 (吸収量) は平均 53 mg、100 mg 以上の摂取が 4 名、50～99 mg の摂取が 25 名であった。このうち、最大の摂取量は 141 mg、最小の摂取量は 18 mg であった。12 歳以下の 20 名のヒ素摂取量は  $48.5 \pm 23$  mg、13 歳以上の 43 名では  $55.5 \pm 26.3$  mg であった。

カレーに混入された三酸化二ヒ素は、大部分が余熱で溶解してイオン化し、一部は結晶のまま摂取された。カレー摂取後、約 5～10 分で腹部症状を認めた。嘔気や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。下痢が認められたのは患者の約半数で、急性ヒ素中毒で共通する症状でないことが明らかとなった。中等及び重症者では低血圧が数日続き、頻脈、ショックもみられ、死亡した者では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、痙攣及び精神障害を認めた。中・重症者では約 2 週間後、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。同時期に、重症者に皮膚障害として、紅斑性発疹（無痛）が腹部、脇の下及び首筋に認められた。さらに、爪に Mees 線（白線）が徐々出現した。この他に、結膜炎、顔面浮腫、口内炎、落屑、脱毛などを少数の患者に認めた。三酸化二ヒ素の結晶を摂取した患者においては、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 名の患者はシアン中毒と誤診されたために、急性ヒ素中毒の基本的治療であるキレート剤の BAL（British Anti Lewisite）が投与されていない。

小児のメチル化能は成人よりも高く、ヒ素摂取初期において、ヒ素は尿中に効率的に排泄された。このことが中毒の転帰に強く影響し、小児の大部分は約 1 週間～10 日目には回復傾向にあったが、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を認めていない例もある（山内ら 2002）。

#### b. 森永ヒ素ミルク中毒事件

食品への無機ヒ素汚染としては、森永ヒ素ミルク中毒事件は国内外で最も深刻な事件である。1955 年、森永乳業徳島工場で製造していた「粉ミルク」に添加する工業用の第二リン酸ソーダに無機の As(V) が約 10% 混入した。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、製品のロットにより違いがあるが、三酸化二ヒ素として 20～60 µg/g 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ヒ素汚染した粉ミルクは約 3 か月間にわたり摂取され続け、乳児約 12,000 名が亜急性ヒ素中毒となり、133 名が死亡したとされている。乳児が粉ミルクから摂取した 1 日のヒ素摂取量は 1.3～3.6 mg、総摂取量は 90～140 mg と推測された（濱本 1955）。

報告された臨床所見を総合すると、患児にみられた亜急性中毒症状は、発熱、咳嗽、鼻漏、結膜炎、嘔吐、下痢、黒皮症、肝腫及び腹部膨満であり、臨床検査異常としては貧血、顆粒球数減少、心電図異常、長管骨骨端部 X 線像の帯状陰影などが報告されている（NAS 1977）。

15 年目以降における追跡調査結果（大阪大学医学部）では、成長の遅れ、白斑黒皮症、角化症、難聴、精神発達遅延、てんかん等の脳障害が認められた（NAS 1977）。

事件発生後 50 年以上が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 6,104 名（男性 3,738 名、女性 2,366 名）を対象とした前向きコホート研究（1982～2006 年）を実施した。観察開始年齢は平均 27.4 歳、観察期間は平均 24.3 年であった。被害者の死亡は 258 名で、全死因による全観察期間の標準化死亡比（SMR）は全体 1.1（95%信頼区間（95%CI）=1.0～1.2）、男性 1.0（95%CI=0.9～1.2）、女性 1.2（95%CI=1.0～1.6）で、著しい全死亡率の超過はみられなかったが、神経系疾患による著しい過剰死亡がみられた（SMR=3.7、95%CI=1.9～6.2）。観察開始当初に非就労状態であった男性被害者 408 名の死亡リスクは、全死因で有意に高く（SMR=2.8、95%CI=2.1～3.6、 $p<0.01$ ）、また、神経系の疾患（SMR=25.3、95%CI=10.8～58.8、 $p<0.01$ ）、呼吸器系の疾患（SMR=8.6、95%CI=3.1～16.8、 $p<0.01$ ）、循環系の疾患（SMR=3.2、95%CI=1.6～5.2、 $p<0.01$ ）及び外的要因（交通事故、自殺等）（SMR=2.6、95%CI=1.4～4.1、 $p<0.01$ ）においても有意に増加した。著者らは、一般住民と比較して、本事件の被害者の神経系の疾患による死亡リスクが有意に高かったとしている（Tanaka et al. 2010）。

## ②慢性影響

慢性ヒ素中毒は経口摂取による事例が大部分であり、アジア、中南米諸国、北米などにおける無機ヒ素に汚染された飲料水の長期経口摂取による事例である。

慢性ヒ素中毒の発症までの時間は曝露量に依存的である。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ている集団では、飲料水中のヒ素濃度が 100  $\mu\text{g As/L}$  を超えると毒性の兆候が増加する可能性がある（Grantham and Jones 1977）とされている（JECFA 1989）。

なお、経口摂取によるヒ素のヒトへの影響に関する知見の大部分は、ヒ素を含む飲料水を介した曝露によるものであるため、本評価書ではそれを中心に記載した。

### a. 発がん性

IARC は 2012 年にヒ素曝露による発がん性の評価をまとめている。飲料水中のヒ素が、膀胱癌、肺癌及び皮膚癌を引き起こす十分な証拠があり、いずれのがんも用量依存性が示されているとしている（IARC 2012）。根拠となった知見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（NEDO 2008）。最近の Bastrup らの研究においても低濃度の飲料水中ヒ素曝露と発がんリスクの関連はみられなかったと報告されている（Bastrup et al. 2008）。食品に関しては、日本において調理されたヒジキからのヒ素摂取量から推計される発がんリスクは許容できるレベルを上回ることや（Nakamura et al. 2008）、最近では日本人にお

けるヒ素摂取と男性現在喫煙者における肺癌のリスクとの間に用量反応傾向が認められたとの報告がなされている (Sawada et al. 2013)。

一方、吸入（経気道）曝露については、過去においては銅製錬所、非鉄精錬所、農薬工場などの職業性曝露の事例が知られている。我が国でも大分県佐賀関の銅製錬所労働者 839 名を対象とした 1949～1971 年のコホート研究で、肺癌、肝癌及び結腸癌による過剰死亡が認められている (Tokudome and Kuratsune 1976)。

#### (a) 皮膚癌

2012 年、IARC は、飲料水中無機ヒ素の再評価をまとめ、皮膚癌（特に扁平上皮癌）との因果関係を確認した。検討した調査には皮膚癌の罹患率及び死亡率を指標とする台湾（主に南西部のヒ素多発地域）の生態学的調査 (Tseng et al. 1968; Chen et al. 1985, 1988a; Wu et al. 1989; Chen and Wang, 1990; Tsai et al. 1999)、チリでの皮膚癌の死亡率に関する生態学的調査 (Rivara et al. 1997; Smith et al. 1998) が含まれる。また、台湾におけるコホート調査 (Chen et al. 1988b; Hsueh et al. 1995, 1997) なども検討の対象となった。IARC は、上記いずれの調査においても一貫して無機ヒ素曝露による皮膚癌の有意なリスク上昇が示されたとしている (IARC 2012)。

Baastrop ら (2008) によるデンマークでの欧州がん及び栄養に関する前向きコホート調査 (EPIC: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) における地理情報システム (GIS) 解析では、飲料水中のヒ素及び非黒色腫皮膚癌及び黒色腫の間には地理的要因の調整後に関連は認められなかったが、2 µg/L を上回るレベルの被験者がごく僅かしかいなかった。

#### (b) 膀胱癌

IARC は、2012 年のヒ素曝露による発がん性の評価において、飲料水中の無機ヒ素と膀胱癌との間にみられる関係は偶然やバイアスによるものではなく、用量反応関係もみられていることから、膀胱において発がん性があるとした。台湾 (Chen et al. 1985, 1988a; Wu et al. 1989; Chen and Wang 1990; Chiang et al. 1993; Tsai et al. 1999)、チリ (Rivara et al. 1997; Smith et al. 1998; Marshall et al. 2007) 及びアルゼンチン (Hopenhayn-Rich et al. 1996, 1998) の生態学的研究や、台湾 (Chen et al. 1986) の症例対照研究、台湾 (Chen et al. 1988b; Chiou et al. 1995, 2001; Chen and Chiou 2001) や日本 (Tsuda et al. 1995) や英国 (Cuzick et al. 1992) の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及び長期間曝露での影響を確認している (IARC 2012)。

Kurtio ら (1999) は、1967～1980 年にフィンランドの水道設備のない地域の住民 144,627 名を対象として、膀胱及び腎臓癌と井戸水によるヒ素曝露の関連について調べた。最終的な評価対象者は 1981～1995 年に膀胱癌と診断された 61 名 (男

50、女 11)、腎臓癌と診断された 49 名(男 24、女 25)並びに年齢及び性別をマッチさせた対照群 275 名(男 163、女 112)であった。井戸水のサンプルは 1967～1980 年に使用されていた井戸から採取した。対照群の井戸水中ヒ素濃度は低かった(中央値 0.1  $\mu\text{g/L}$ )。腎臓癌リスクに関しては、井戸水中ヒ素濃度、一日ヒ素曝露量、累積ヒ素曝露量のいずれにおいても有意な関連を認めなかった。膀胱癌リスクに関しては、診断 3～9 年前の井戸水中ヒ素濃度と関連が認められ、年齢、性別及び喫煙で調整した相対リスク(RR)が、0.1  $\mu\text{g/L}$  未満曝露群と比較して、0.1～0.5  $\mu\text{g/L}$  曝露群では  $\text{RR}=1.53$  (95%CI=0.75～3.09)、0.5  $\mu\text{g/L}$  以上曝露群では  $\text{RR}=2.44$  (95%CI=1.11～5.37)であった。しかし、累積ヒ素曝露量を指標とした場合には、膀胱癌リスクに関して 500  $\mu\text{g}$  未満曝露群と比較して 2,000  $\mu\text{g}$  以上曝露群でも有意差を認めなかった( $\text{RR}=1.50$  (95%CI=0.71～3.15))。

これまで行われた調査のうち、Bates ら(1995)は、米国ユタ州において 1978 年に行われた National Bladder Cancer Study のデータ(症例群: 117 名、男 97 名、女 20 名、平均 64.2 歳、対照群: 266 名、男 194 名、女 72 名、平均 61.1 歳)を用いて、低濃度の飲料水中ヒ素曝露と膀胱癌の関連を評価した。累積ヒ素曝露に関して、総ヒ素累積曝露量(index 1)及び膀胱壁が曝露される尿中ヒ素濃度を反映した総ヒ素摂取濃度(index 2)の二つの指標を用いた。飲料水中のヒ素濃度は 0.5～160  $\mu\text{g/L}$  (平均 5.0  $\mu\text{g/L}$ )であった。年齢、性別、喫煙、塩素消毒された地表水を飲んでいた期間、膀胱感染症の既往歴、教育、最長居住地の都市化及びハイリスク職業への従事で調整した膀胱癌のオッズ比(OR)は、index 1 を指標とした場合、喫煙者の 19,000～33,000  $\mu\text{g}$  (50～90  $\mu\text{g/日}$ に相当)曝露群で上昇傾向が認められた( $\text{OR}=3.33$  (90%CI=1.0～10.8))。同様の調整後、index 2 を指標とした場合、診断 30～39 年前の $\geq 13,000$  ( $\mu\text{g/L}\cdot\text{years}$ )曝露群で膀胱癌リスクに上昇傾向が認められた( $\text{OR}=3.07$  (90%CI=1.1～8.4))。

また、Steinmaus ら(2003)は、以前に 100  $\mu\text{g/L}$  近くの飲料水中ヒ素に曝露されてきた米国ネバダ州西部の 6 郡とカリフォルニア州キングス郡の住民を対象として症例対照研究を行い、膀胱癌とヒ素摂取量との関係を調査した。症例群は 1994～2000 年に原発性膀胱癌と初めて診断された 20～85 歳の患者 181 例(男 34、女 147、平均 69.8 歳)、対照群は年齢と性別を一致させた 328 例(男 76、女 252、平均 70.3 歳)であった。ヒ素曝露量は、飲料水源、飲水量、職業、喫煙等について電話による質問票調査を行って推定した。膀胱癌リスクの増加は、年齢、性別、職業、喫煙歴、収入、教育及び人種で調整後、累積ヒ素 82,800 $\mu\text{g}$  以上曝露群においても認められなかった( $\text{OR}=0.73$ 、95%CI=0.45～1.17)。喫煙者においては、年齢、性別、職業、収入、教育及び人種で調整後、40 年以上前の高濃度ヒ素曝露(80  $\mu\text{g/日}$ 以上、中央値 177  $\mu\text{g/日}$ )による有意なリスク増加が認められた( $\text{OR}=3.67$ 、95%CI=1.43～9.42、 $p<0.01$ )。

また、Bates ら (2004) は、アルゼンチン、Cordoba において 1996～2000 年に、年齢、性別及び州をマッチさせた 114 組の症例対照ペア（症例群：男 94 組、女 20 組、平均 68.9 歳、対照群：男 94 組、女 20 組、平均 68.3 歳）を対象として、膀胱癌症例対照研究を実施した。過去 40 年における住居から水のサンプルを採取した。統計解析の結果、飲料水中ヒ素濃度に基づいて算出した曝露量と膀胱癌は関連していないことが示唆された。しかし、井戸水使用そのものを指標とした場合、性別、出生年、ボンビージャ（マテ用金属ストロー）によるマテ茶の使用量、教育及び一日当たりの最多喫煙数で調整した 50 年以上前の井戸水使用（51～70 年前）は、喫煙者に限り膀胱癌のリスク増加と関連することが示唆された（OR=2.5（95%CI=1.1-5.5））。

Chen ら (2010a) は、台湾北東部 8,086 名を 12 年間追跡調査し、膀胱癌と汚染された井戸水のヒ素濃度及び飲用期間の影響について評価した。膀胱癌の発生はがん登録で確認した。解析はコックス比例ハザード回帰モデルで行った。その結果 450 件の膀胱癌が発生し、ヒ素濃度の増加に伴って膀胱癌の発生率が単調増加していた（ $p < 0.001$ ）。年齢及び性別で調整した RR が、10  $\mu\text{g/L}$  未満曝露群に対して 50～99.9  $\mu\text{g/L}$  曝露群では RR=4.18（95%CI=1.37～12.8）であり、 $>100 \mu\text{g/L}$  の高曝露群では 5 倍以上（RR=7.73（95%CI=2.69～22.3））になった。また、累積ヒ素曝露量 400 $\mu\text{g/L}\cdot\text{years}$  に対する累積ヒ素曝露量 5,000～10,000（ $\mu\text{g/L}\cdot\text{years}$ ）群における年齢及び性別で調整した RR は 3.88（95%CI=1.18～12.7）であった。

一方、膀胱癌の過剰リスクを確認できないものもあった。例えば、Baastrup ら (2008) は、1993～1997 年にデンマークにおける前向きコホートに登録したコペンハーゲン及びオーフスに居住する 56,378 名（男 26,876 名、女 29,502 名、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、低濃度の飲料水中ヒ素曝露とがんリスクとの関連についてコックス比例ハザード回帰モデルを用いて検討した。コホートの平均ヒ素曝露濃度は 1.2  $\mu\text{g/L}$ （0.05～25.3  $\mu\text{g/L}$ ）であった。喫煙、教育、body mass index (BMI)、飲酒、職業等で調整後、時間加重平均ヒ素曝露量と膀胱癌（ $p=0.75$ ）のリスクには有意な関連を認めなかった。

また、Meliker ら (2010) は、米国ミシガンにおいて症例対照研究を行い、2000～2004 年に膀胱癌と診断された 411 名（男 315 名、女 96 名）及び対照 566 名（男 418 名、女 148 名）を対象とし、個々の生涯曝露プロファイルを再構築した。症例及び対照の 90%がヒ素濃度 0.02～25  $\mu\text{g/L}$  の範囲内の曝露であった。喫煙歴、教育、ハイリスク職業従事歴、膀胱癌の家族歴、年齢、人種及び性別で調整後、時間加重生涯平均曝露 1  $\mu\text{g/L}$  未満群と比較して  $>10 \mu\text{g/L}$  群で膀胱癌リスクの増加は認められなかった（OR=1.10（95%CI=0.65～1.86））。喫煙者においても、教育、ハイリスク職業への従事歴、膀胱癌の家族歴、年齢、人種及び性別で調整後、同様に  $>$

10 µg/L 群で膀胱癌リスクの増加は認められなかった (OR=0.94 (95%CI=0.50~1.78) )。

ヒ素と膀胱癌に関して、Mink らがレビューを行った (Mink et al. 2008) 。一部の矛盾は、低レベル曝露での中程度の影響を検出するための統計的検出力が弱いことによるものと思われた。

### (c) 肺癌

IARC は 2012 年のヒ素曝露による発がん性の評価において、飲料水を介した無機ヒ素曝露は肺においても発がん性があるとみなしている。台湾 (Chen et al. 1985, 1988a; Wu et al. 1989; Chen and Wang 1990; Tsai et al. 1999) 、チリ及びアルゼンチン (Rivara et al. 1997; Smith et al. 1998, 2006; Hopenhayn-Rich et al. 1998) などの生態学的研究に加え、チリ (Ferrecchio et al. 2000) 及びバングラデシュ (Mostafa et al. 2008) の症例対照研究や台湾 (Chen et al. 1986) のコホート研究などにより、無機ヒ素が肺癌を引き起こす十分な根拠があるとした (IARC 2012)。

Ferrecchio ら (2000) は、1958~1970年の飲料水ヒ素濃度が860 µg/Lであったチリ北部において1994~1996年に肺癌と診断された患者151名 (男72%、平均61歳) とヒ素と関連すると思われる疾患以外の入院患者419名 (男61%、平均64歳) を対象として症例対照研究を行った。被験者には飲料水源、喫煙等についてインタビューを行った。ロジスティック回帰分析の結果、飲料水中のヒ素濃度の増加とともに肺癌のORが増大し、10 µg/L未満曝露群と比較して、性別、年齢、累積生涯喫煙量、銅の職業曝露及び社会経済的地位で調整後のORは、10~29、30~49、50~199及び200~400 µg/L曝露群でそれぞれOR=1.6 (95%CI=0.5~5.3) 、OR=3.9 (95%CI=1.2~12.3) 、OR=5.2 (95%CI=2.3~11.7) 及びOR=8.9 (95%CI=4.0~19.6) であった。また、飲料水中ヒ素曝露と喫煙との相互作用に関しては、非喫煙者のヒ素49 µg/L以下曝露群と比較して、喫煙者の200 µg/L以上曝露群ではOR=32.0 (95%CI=7.22~198.0) となり、相乗効果が認められた。

子宮内及び幼少期のヒ素曝露と呼吸器疾患による死亡率に関するコホート研究がある (Smith et al. 2006) 。アントファガスタとその近郊で上水道に高濃度 (約1,000 µg/L) のヒ素が含まれていた期間 (1958~1970年) があった。その期間に出生した子宮内+幼少期曝露群及びその直前の期間 (1950~1957年) に出生した (子宮内曝露の無い) 幼少期曝露群の1989~2000年の死亡を、チリのその他の地域で出生した対照群と比較した。幼少期曝露群におけるSMRは、肺癌で7.0 ( (95%CI=5.4~8.9) 、p<0.001) 、気管支拡張症で12.4 ( (95%CI=3.3~31.7) 、p<0.001) であった。また子宮内+幼少期曝露群におけるSMRは、肺癌で6.1 ( (95%CI=3.5~9.9) 、p<0.001) 、気管支拡張症46.2 ( (95%CI=21.1~87.7) 、p<0.001) であった。

Chenらは(2004)、台湾南西部の2,503名(男1,154名、女1,349名)及び北東部の8,088名(男4,053名、女4,035名)を対象として約8年間追跡調査を行った。ヒ素曝露、喫煙及び他のリスク因子に関する情報は登録時に質問票を用いて入手した。肺癌の発生は台湾における1985～2000年のがん登録で確認した。83,783人・年の追跡期間中、新しく肺癌と診断されたのは139件であった。喫煙、年齢、性別等で調整後、肺癌リスクは飲料水中ヒ素曝露濃度と関連し( $p<0.001$ )、10  $\mu\text{g/L}$ 未満曝露群と比較して100～299  $\mu\text{g/L}$ 曝露群で $\text{RR}=2.28$  (95%CI=1.22～4.27)、700  $\mu\text{g/L}$ 以上曝露群では $\text{RR}=3.29$  (95%CI=1.60～6.78)であった。肺癌リスクに対してヒ素曝露と喫煙に相乗効果が認められた。

さらに、Chenら(2010b)は、台湾北東部の住民8,086名を11.5年間追跡調査し、最終的にヒ素曝露濃度不明の1,198名を除外した6,888名(男3,481名、女3,407名、平均59.1歳)について解析した。台湾におけるがん登録プロファイルにより178件の肺癌発生を確認した。井戸水中ヒ素濃度は平均117.2  $\mu\text{g/L}$ 、井戸水使用期間は平均42.0年、累積ヒ素曝露は平均3,523.5  $\mu\text{g/L}\cdot\text{years}$ であった。コックス比例ハザード回帰分析により、肺癌リスクとヒ素濃度との間に有意な用量反応関係が認められ( $p=0.001$ )、年齢、性別、教育、喫煙及び飲酒を調整後のRRは10  $\mu\text{g/L}$ 未満曝露群と比較して300  $\mu\text{g/L}$ 以上曝露群では $\text{RR}=2.25$  (95%CI=1.43～3.55)であった。ヒ素曝露と喫煙の相乗効果は、肺扁平上皮癌及び肺小細胞癌で認められ、肺腺癌では認められなかった。

一方、既述(B)膀胱癌のBaastrupら(2008)によるデンマークにおける前向きコホート研究においては、時間加重平均ヒ素曝露と肺癌発生率の増加の証拠は認められなかった( $p=0.78$ )。

Sawadaら(2013)は、日本の10か所の地域における90,378名(男42,029名、女48,349名、45～74歳)を対象として約11年間の追跡調査を行った。個人ヒ素摂取量は食物摂取頻度調査(Food Frequency Questionnaire; FFQ)により推定された。調査した138項目の食品及び飲料水について、ヒ素含有食品として12群(75項目)に分けて摂取量を推定したところ、本コホートにおける総ヒ素摂取量は平均で170.0  $\mu\text{g/日}$ であった。なお、水道水中のヒ素濃度は0.01  $\text{mg/L}$ 以下に制限されていることから、飲料水からの摂取は考慮の対象としなかった。FFQの妥当性は食事記録との比較で評価されているが、本調査ではバイオマーカーは測定されていない。年齢、居住地域、喫煙歴、飲酒、BMI及び運動状況が交絡因子として調整された。追跡期間中に7,002名(男4,323名、女2,679名)ががんと診断され、ヒ素摂取量により4分位群に分けて解析を行ったところ、男性において部位別に解析してみると、総ヒ素摂取量と肺癌の罹患率( $\text{trend } p = 0.07$ )、無機ヒ素摂取量と肺癌の罹患率( $\text{trend } p = 0.05$ )及び腎臓癌の罹患率( $\text{trend } p = 0.06$ )に統計学的には有意に達しないが量反応関係がみられた。第1四分位(総ヒ素摂取量88.3  $\mu\text{g/日}$ 、無機ヒ素40.5  $\mu\text{g/日}$ )に対する第4四分位(総ヒ素摂取量247.5  $\mu\text{g/日}$ )

日、無機ヒ素摂取量 99.1  $\mu\text{g}/\text{日}$ ) のハザード比 (HR) は、総ヒ素で肺癌 1.23 (95%CI = 0.96~1.57)、無機ヒ素で肺癌 1.28 (95%CI = 1.00~1.62)、腎臓癌 2.05 (95%CI = 1.05~4.03) であった。また、肺癌におけるヒ素曝露と喫煙の相乗効果を検討したところ、喫煙歴の全くない男性で総ヒ素摂取量と肺癌の罹患率に負の関連がみられた ( $p=0.01$ )。第 1 四分位に対する第 4 四分位の HR は 0.49 (95%CI = 0.27~0.86) であった。

一方、現在も喫煙している男性では総ヒ素摂取量の増加に対する肺癌罹患率の HR の増加がみられ ( $p=0.03$ )、第 1 四分位に対する第 4 四分位の HR は、1.37 (95%CI = 1.06~1.77) であった。同様に、無機ヒ素摂取量と喫煙にも相互作用がみられた (HR : 1.38 (95%CI = 1.07~1.77,  $p=0.01$ ))。女性では、喫煙歴のない人に無機ヒ素摂取量と肺癌罹患率に関連がみられ ( $p<0.01$ )、第 1 四分位に対する第 4 四分位の HR は、1.57 (95%CI = 1.12~2.20) であった。これらの結果から、著者らは、現在喫煙している男性においてみられたヒ素曝露と肺癌発生のリスクの正の関連が多仮説検定の結果である可能性はあるものの、他の研究との一貫性及び説明可能なメカニズムが存在する点から、因果関係を示唆するものとしている。また喫煙が修飾効果として関わっているとしている (Sawada et al. 2013)。

本報告から観察されたリスク比は、1.3 程度と比較的小さく、強い危険因子である喫煙の影響を調整しきれていない可能性がある。また、喫煙歴が全くない男性と総ヒ素摂取量と肺癌の罹患率に負の相関があることについて、十分な説明がなされていない。これらは、FFQ による個人の摂取量を推定することの困難さに基づいていると思われる。

#### (d) その他のがん

IARC は、2012 年のヒ素曝露による発がん性の評価において、無機ヒ素と肝臓、腎臓、前立腺及びその他の部位のがんと因果関係も一部の研究では示唆されているものの、偶然やバイアスの可能性が排除できないとしている。生態学的調査においては、井戸の飲料水中無機ヒ素と腎臓癌との関連を示唆するものが複数あるが (Chen et al. 1985, 1988a; Wu et al. 1989; Chen and Wang 1990; Tsai et al. 1999; Rivara et al. 1997; Smith et al. 1998; Hopenhayn-Rich et al. 1996, 1998)、コホート研究からの知見は限定的であるとしている (Chiou et al. 2001)。前立腺癌と肝臓癌に関する転帰のデータが発症ではなく死亡のデータに依存していることも因果関係を調べるうえでの制約となっている。飲料水中の無機ヒ素曝露と前立腺癌の死亡率に関しては、台湾で行われた研究において有意な用量反応関係がみられた (Chen et al. 1985, 1988a; Wu et al. 1989; Chen and Wang, 1990; Tsai et al. 1999) が、B 型肝炎の罹患率が非常に高いことから得られた知見の妥当性は限定的である。Rivara ら (1997) がチリで行った研究では、無機ヒ素曝露と前立腺癌に

よる死亡率との間に関連はみられなかった ( $RR=0.9$ ; 95%CI: 0.54~1.53)。肝臓癌に関しては知見が一貫しておらず、台湾で行われた研究では関連がみられるものの (Chen et al. 1985, 1988a; Wu et al. 1989; Chen and Wang, 1990; Chiang et al. 1993; Tsai et al. 1999)、チリにおける研究では有意な関係はみられていない (Rivara et al. 1997)。この不一致について、IARC (2012) のワーキンググループは B 型肝炎が高頻度である台湾の集団の方が南米よりもヒ素への感受性が高い可能性を示唆している。よって、IARC は肝臓癌との強い因果関係が示唆されるものの、偶然やバイアスの可能性が排除できないとしている。

## b.皮膚への影響

米国環境保護庁 (US EPA 2005a) 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  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、この曝露量が数年間継続した場合、最初の症状として腹部・軀幹部に色素沈着と色素脱失が雨滴状に認められ、次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。なお、1 日の曝露量が 3~5  $\text{mg}/\text{日}$  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癌の発症も認める。

皮膚色素沈着過剰及び掌蹠角化症などの皮膚病変は、慢性無機ヒ素経口摂取の高感度指標である。これらの皮膚への影響はヒ素汚染飲料水を介した反復経口曝露を含むヒトの調査の大多数で指摘されている。バングラデシュ (Ahsan et al. 2006; Rahman et al. 2006; Chen et al. 2006)、インド (Haque et al. 2003) 及び中国の内モンゴル自治区 (Guo et al. 2006; Xia et al. 2009) において調査が行われており、そのうち多くの調査で飲料水中ヒ素濃度 100  $\mu\text{g}/\text{L}$  未満での皮膚病変の発生率増加が報告されている。

Ahsan ら (2006) は、バングラデシュ Araihaazar において 2000~2002 年にヒ素健康影響縦断研究 (Health Effects of Arsenic Longitudinal Study:HEALS) の対象者 11,746 名 (男 714 名、女 10,724 名) の基本データを用いて、飲料水中ヒ素曝露と前がん状態である皮膚病変の用量反応関係について調査した。ロジスティック回帰モデル、対数二項回帰モデル及びポワソン回帰モデルを用いて解析したところ、どの回帰モデルでも一貫して用量反応関係が認められた。年齢、性別、BMI、教育、喫煙、水パイプ、日光曝露 (男性) 及び土地所有 (社会経済的な指標) で調整した皮膚病変の有病割合 OR は、時間加重井戸水中ヒ素濃度を指標とした場合、0.1~8.0  $\mu\text{g}/\text{L}$  群と比較すると 8.1~40.0  $\mu\text{g}/\text{L}$  群で  $OR=1.91$  (95%CI=1.26~2.89)、40.1~91.0  $\mu\text{g}/\text{L}$  群で  $OR=3.03$  (95%CI=2.05~4.50)、91.1~175.0  $\mu\text{g}/\text{L}$  群で  $OR=3.71$  (95%CI=2.53~5.44)、175.1~864.0  $\mu\text{g}/\text{L}$  群で  $OR=5.39$  (95%CI=3.69~7.86) であった。また、Cumulative As index を指標とした場合、100~48,100  $\mu\text{g}$

群と比較すると 48,200～226,400  $\mu\text{g}$  群で  $\text{OR}=1.83$  ( $95\%\text{CI}=1.25\sim2.69$ ) であった。

Rahman ら (2006) は、バングラデシュ Matlab において、井戸水によるヒ素曝露されている住民を対象に、年齢及び性別によるヒ素誘発性皮膚病変の罹患性について評価した。4 歳以上の全住民 166,934 名 (男 74,408 名、女 92,526 名) のスクリーニング→医師による診断→医師の診断及び写真に基づく専門家による確認という三段階を経て、ヒ素誘発性皮膚病変 504 症例を確定した。対照として Matlab の住民からランダムに 2,201 名を選び、飲水条件など適合する 1,830 名 (男 833 名、女 997 名) を選択した。個々のヒ素曝露歴に関しては、1970 年以降の水源等のインタビュー及び AAS による全掘り抜き井戸中ヒ素濃度に基づいて推定した。その結果、1970 年以降のヒ素曝露に関して、皮膚病変患者の井戸水中ヒ素濃度 (男 200  $\mu\text{g/L}$ 、女 211  $\mu\text{g/L}$ ) は対照群 (男 143  $\mu\text{g/L}$ 、女 155  $\mu\text{g/L}$ ) より高かった。年齢及び経済的指標で調整した  $\text{OR}$  は、累積ヒ素曝露量を指標とした場合、女性の 1,000～4,999  $\mu\text{g/L} \cdot \text{years}$  群で  $\text{OR}=1.94$  ( $95\%\text{CI}=1.10\sim3.42$ ) であり、平均ヒ素曝露量を指標とした場合、男性の 10～49  $\mu\text{g/L}$  群で  $\text{OR}=3.25$  ( $95\%\text{CI}=1.43\sim7.38$ ) であった。また、平均ヒ素曝露量の五分位でみると対照群と比較した最高曝露群の皮膚病変の  $\text{OR}$  は、男  $\text{OR}=10.9$  ( $95\%\text{CI}=5.80\sim20.4$ )、女  $\text{OR}=5.78$  ( $95\%\text{CI}=3.10\sim10.8$ ) と男性が有意に高かった ( $p=0.005$ )。

Chen ら (2006) は、バングラデシュの Araihasar における HEALS の 11,062 名 (男 4,721 名、女 6,314 名) の基本データを用いて、飲料水中ヒ素曝露と皮膚病変リスクとの関係が、喫煙、過度の日光曝露及び肥料や農薬の使用によって変化するか、横断研究を行った。個々の井戸の使用歴から時間加重井戸水中ヒ素濃度を推定した。年齢、BMI、教育、飲水量、ビンロウジ使用、殺虫剤使用、肥料使用及び日光曝露 (男性) で調整した 28.1  $\mu\text{g/L}$  以下の曝露群に対する  $\text{OR}$  は、女性非喫煙者 28.1～113.0  $\mu\text{g/L}$  群で  $\text{OR}=2.3$  ( $95\%\text{CI}=1.1\sim4.5$ ) であり、男性喫煙者 28.1～113.0  $\mu\text{g/L}$  群で  $\text{OR}=2.6$  ( $95\%\text{CI}=1.5\sim4.5$ ) であった。男性において、喫煙と > 113.0  $\mu\text{g/L}$  の曝露に相乗効果が認められた。過度の日光曝露はどのヒ素曝露群でも皮膚病変のリスクを増大させていた。

Haque ら (2003) は、インド、西ベンガルにおける 1995～1996 年の横断調査から、ヒ素誘発性皮膚病変患者及び年齢と性別をマッチさせた対照を選択した。20 年以上にわたる詳細なヒ素曝露調査を用い、1998 及び 2000 年に再調査した。年齢、性別、喫煙、BMI、社会人口学的要因 (対象者の教育、世帯主の教育、対象者の職業) 及び住居タイプで調整した  $\text{OR}$  は、生涯平均曝露を指標とした場合、50～99  $\mu\text{g/L}$  曝露群で  $\text{OR}=3.3$  ( $95\%\text{CI}=1.7\sim6.4$ ) であった。最初の曝露から皮膚病変が発症するまでの平均潜伏期間は 23 年であった。ヒ素曝露と皮膚病変との間に強い用量反応関係を認めた。

Guo ら (2006) は、中国の内モンゴル自治区 Hatao Plain 村において、1996～1998 年に皮膚疾患と診断された 227 名（皮膚角化症 (162 名：男 69 名；女 93 名、平均 42.5 歳、井戸使用期間平均 15.6 年)、色素沈着 (65 名：男 47 名；女 18 名、平均 52.4 歳、平均 15.2 年) ) 及び診断されなかった 221 名（男 93；女 128、平均 37.6 歳、平均 15.2 年）を対象に、皮膚角化症及び色素沈着とヒ素曝露濃度との関連について調査した。被験者の飲用している井戸水を採取してヒ素濃度を解析した。年齢、性別及び喫煙で調整後ロジスティック回帰分析を行った結果、飲水中のヒ素濃度が上昇するにつれて色素沈着のリスクが増加していた (50～199 µg/L 群；OR=5.25、95%CI=1.32～83.24、200～499 µg/L 群；OR=10.97、95%CI=1.50～79.95、500 µg/L 以上群；OR=10.00、95%CI=1.39～71.77) (p=0.000)。一方、角化症とヒ素濃度の関連は有意ではなかった (p=0.346)。

Xia ら (2009) は、井戸水によるヒ素曝露が 20 年以上続いている中国の内モンゴル自治区 Bayingnormen 地域の住民を対象に、ヒ素曝露について調査し、医師によるヒ素関連皮膚疾患有病率及び自己申告による各種疾患の罹患率について評価した。調査した 12,334 名のうち 5%以上に当たる 632 名がヒ素による皮膚病変（角化症、色素沈着、色素脱失）に罹患していた。完全にデータが揃った 11,416 名を対象に、飲酒、喫煙、教育、性別、農作業、収入、水源及び年齢で調整した皮膚病変の OR は、0～5 µg/L 群と比較すると、5.1～10 µg/L 低曝露群で OR=2.52 (95%CI=1.47～4.30) であり、皮膚病変と井戸水中ヒ素は強く関連していた (p<0.01)。また、皮膚病変の有病率と自己申告による心血管系疾患も関連していた。

### c. 生殖・発生への影響

無機ヒ素に汚染された飲料水の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; Kwok et al. 2006; Rahman et al. 2007, 2009; Cherry et al. 2008) や出生時体重の低下 (Hopenhayn-Rich et al. 2003; Rahman et al. 2009) が報告されている。しかし、多くの場合、健康影響に関する情報は特定の妊娠後何年か経過した後に実施したインタビューから得られており、この場合、自分の曝露状態を知っている母親はそうでない母親よりも多くの有害影響を報告する可能性がある。

Ahmad ら (2001) は、バングラデシュにおいて、飲料水を介してヒ素に慢性曝露された妊娠可能年齢 (15～49 歳) の女性 96 名を曝露群として、生児出生、死産及び自然流産及び早産に関する妊娠転帰について調査した。年齢、社会経済状況、教育及び結婚年齢をマッチさせた非曝露群の妊娠可能年齢 (15～49 歳) 女性 96 名の妊娠転帰と比較した。曝露群は、98 % がヒ素濃度  $\geq 100$  µg/L の水を飲用していた。慢性ヒ素曝露に起因する皮膚症状は、曝露群の 22.9 % で認められた。自然流産、死

産、早産率に関する有害な妊娠転帰は、非曝露群に比べて曝露群で有意に高かった（各 $p=0.008$ 、 $p=0.046$ 、 $p=0.018$ ）。

Milton ら（2005）は、飲料水中ヒ素と妊娠時の有害転帰（自然流産、死産、新生児死亡）の関係について横断研究を行った。バングラデシュのヒ素汚染地域にある井戸 223 本のヒ素濃度を測定し、これらの井戸を利用する妊娠歴のある 15～49 歳の非喫煙女性 533 例を対象に、質問票を用いた構造化面接を行い、身長、高血圧や糖尿病の病歴、新生児死亡（生後 28 日以内）については初回妊娠時の年齢について調整後、ロジスティック回帰分析を行った。その結果、飲料水中ヒ素濃度が  $> 50 \mu\text{g/L}$  の曝露群（ $51\sim 100 \mu\text{g/L}$  群 10 例、 $101\sim 500 \mu\text{g/L}$  群 37 例、 $500 \mu\text{g/L}$  以上群 20 例）と  $50 \mu\text{g/L}$  以下の低曝露群を比較した結果、自然流産  $\text{OR}=2.5$ （ $95\%\text{CI}=1.5\sim 4.3$ ）、死産  $\text{OR}=2.5$ （ $95\%\text{CI}=1.3\sim 4.9$ ）、新生児死亡  $\text{OR}=1.8$ （ $95\%\text{CI}=0.9\sim 3.5$ ）であった。

von Ehrenstein ら（2006）は、2001～2003 年に、インド、西ベンガルに住む 20～40 歳（中央値 31 歳）の既婚女性 202 名を対象として、妊娠出産歴を構造化面接により調査した。また、妊娠中に使用された井戸 409 本のヒ素濃度を測定した。ヒ素濃度が判明した妊娠 644 例について、妊娠転帰に関するロジスティック回帰分析を行った。その結果、 $200 \mu\text{g/L}$  以上の高濃度ヒ素曝露群における死産のリスクは、潜在的交絡因子を調整後、 $\text{OR}=6.07$ （ $95\%\text{CI}=1.54\sim 24.0$ 、 $p=0.01$ ）であった。また、ヒ素毒性による皮膚病変を認めた 12 例では、死産のリスクは更に増加し、 $\text{OR}=13.1$ （ $95\%\text{CI}=3.17\sim 54.0$ 、 $p=0.002$ ）であった。

Cherry ら（2008）は、バングラデシュの約 600 村に対しヘルスケアを提供している大規模な NGO である Gonoshasthaya Kendra により収集されたデータを用い、この地域における死産の疫学的傾向と井戸水のヒ素汚染による影響について検討した。2001～2003 年における妊娠及び出産転帰（生児出生、死産）のデータ 30,984 例と社会経済的及び喫煙、妊娠履歴などに関するデータを用い、National Hydrochemical Survey から各地域の飲用水中ヒ素濃度を入手した。全死産率は 3.4%（1,056 例）で、ヒ素濃度が  $10 \mu\text{g/L}$  未満群の 2.96%に対し、 $10\sim 49.9 \mu\text{g/L}$  群では 3.79%であるものの有意差は認められず、 $50 \mu\text{g/L}$  以上群では 4.43%と有意（ $<0.005$ ）な上昇であった。また、社会経済的及び健康因子の交絡を調整後のロジスティック回帰分析では、ヒ素濃度  $10 \mu\text{g/L}$  未満に対する死産の OR が、 $10\sim 50 \mu\text{g/L}$  では（ $\text{OR}=1.23$ 、 $95\%\text{CI}=0.87\sim 1.74$ ）、 $50 \mu\text{g/L}$  以上では（ $\text{OR}=1.80$ 、 $95\%\text{CI}=1.14\sim 2.86$ ）であった。

Hopenhayn-Rich ら（2003）は、チリの二都市において前向きコホート調査を行い、飲料水中のヒ素が胎児の成長にどのような影響を与えるかについて検討した。それぞれの都市での飲料水中ヒ素濃度は Antofagasta では  $40 \mu\text{g/L}$ 、Valparaiso では  $1 \mu\text{g/L}$  であった。対象者は詳細な面接調査に回答し、尿サンプルを提出した。医療記録から妊娠及び出生に関する情報を得た。出生時の体重に関する分析では、

1998年12月から2000年2月までに生まれた乳児のうち、死産及び多胎は除かれた。その結果、アントファガスタからは424名が、バルパライソからは420名の乳児が最終的な解析の対象となった。各種の交絡因子により調整を行い、多変量解析を行ったところ、バルパライソの乳児はアントファガスタの乳児よりも平均出生時体重が57g少なかったが、これは有意ではなかった(95%CI=-123~9g)。

個々の曝露データを報告したコホート調査は限られているが、いずれもバングラデシュの極めて大規模なものが報告されている。Kwokら(2006)は、バングラデシュの3郡において、慢性的にヒ素に飲料水曝露され、2002年に妊娠していた女性2,006名(平均26.4歳)について、ヒ素曝露レベルと妊娠転帰(生児出生、死産、流産)の関連について検討した。妊娠に関わる情報を得るために、Community Nutrition Centerの記録に基づき各家庭で面接を行い、主な飲料水源のヒ素濃度について解析した。3郡におけるヒ素濃度の中央値は各0.073 µg/g(検出限界~0.528 µg/g)、0.139 µg/g(検出限界~0.635 µg/g)及び0.024 µg/g(検出限界~0.668 µg/g)であった。ロジスティック回帰モデルを用いて解析したところ、先天異常(神経管欠損)のみにわずかに統計学的有意差が認められた(OR=1.005(95%CI=1.001~1.010))が、死産(OR=0.999(95%CI=0.996~1.002))、低出生時体重(OR=0.999(95%CI=0.997~1.000))、幼児期発達遅延(OR=1.000(95%CI=1.000~1.001))及び幼児期低体重(OR=1.000(95%CI=0.999~1.001))ではヒ素曝露との関連は認められなかった。しかし、いずれもORの値が低く、遺伝的影響や他の環境因子など多くの交絡因子の影響を十分排除できていないと考えられる。

また、Rahmanら(2007)は、妊娠中のヒ素曝露が胎児及び乳児の死亡率に及ぼす影響を検討した。1991~2000年に、バングラデシュ Matlabにおける「健康と人口動態に関するサーベイランスシステム」により抽出した妊娠29,134例を対象に前向きコホート研究を行った。ヒ素曝露量については、飲料水使用歴及び妊娠期間に利用した井戸水中ヒ素濃度に基づいて2002~2003年に別の調査を行って評価した。妊娠転帰や乳児死亡(生後12か月以内)等については、毎月の家庭訪問により調査した。コックス比例ハザードモデルを用いて胎児死亡及び乳児死亡とヒ素曝露との関連を解析した結果、乳児死亡については、ヒ素濃度164~275(中央値224)、276~408(中央値339)及び409以上(中央値515) µg/Lの井戸水を飲用した場合、暦年で調整後のRRが各1.19(95%CI=1.00~1.42)、1.29(95%CI=1.08~1.53)及び1.19(95%CI=1.00~1.41))と有意に増加し、ヒ素曝露濃度と乳児死亡に有意な用量反応関係が認められた(p=0.02)。

さらに、Rahmanら(2009)は、バングラデシュ Matlabにおいて、2002~2003年に1,578組の母子について前向きコホート研究を実施し、出生前のヒ素曝露と出生時体位(体重、身長、頭囲、胸囲)との関連について検討した。ヒ素曝露量は、妊娠8週及び30週付近で採取した母の尿中の無機ヒ素及びメチル化代謝物の濃度の測定によった。ヒ素曝露と出生時体位の関係は線形回帰分析により評価した。そ

の結果、曝露量の全範囲（6～978  $\mu\text{g/L}$ ）においては曝露量と出生時体位に用量反応関係は認められなかった。一方、尿中ヒ素 100  $\mu\text{g/L}$  未満の低濃度曝露（母親の 51%）においては、出生時の体重、頭囲及び胸囲とヒ素曝露の間には負の用量反応関係が認められ、尿中ヒ素が 1  $\mu\text{g/L}$  増加するごとに各 1.68 g、0.05 mm 及び 0.14 mm 減少した。ヒ素曝露量 100  $\mu\text{g/L}$  以上の高曝露群では、出生時体格と曝露量の間に関連は認められなかった。

#### d. 神経発達への影響

ヒ素代謝における動物の種差が非常に大きいこととヒトでは実験動物と比べて脳発達期間が長いことを考慮すると、決定的な神経毒性用量はヒトでは実験動物よりも低い可能性がある。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（2004）は、バングラデシュ Araihasar で進行中のヒ素曝露の健康影響を調査する前向きコホート研究における参加者 11,749 名の子どもから、10 歳児 201 例（男 98 名、女 103 名、平均  $10.0 \pm 0.4$  歳）を無作為抽出し、ヒ素曝露と知的機能との関係に対する横断研究を実施した。各家庭の井戸水中ヒ素及びマンガン濃度は、調査地域の全井戸を調査して入手し、対象児の身体検査及びウェクスラー式知能検査を実施した。飲用水中のヒ素濃度は 0.094～790  $\mu\text{g/L}$ （平均 117.8  $\mu\text{g/L}$ ）、マンガンの濃度は平均 1,386  $\mu\text{g/L}$  であった。社会人口学的交絡及びマンガンの濃度を調整後、飲料水中ヒ素濃度は知的機能の低下と用量依存的に関連しており、ヒ素濃度 0.1～5.5  $\mu\text{g/L}$  に対し、50.1～176  $\mu\text{g/L}$  又は 177～790  $\mu\text{g/L}$  では、フルスケールスコア及び動作性尺度のスコアの低下が有意だった。

また、Wasserman ら（2007）は、バングラデシュ Araihasar における健康に対するヒ素曝露の影響を調査する前向き研究に参加した 11,749 例を親とする小児から、6 歳児 301 例（男 150 名、女 151 名、平均  $6.1 \pm 0.18$  歳）を無作為抽出し、ヒ素曝露と知的機能との関係について検討した。2004～2005 年に各家庭の使用している井戸水を採取してヒ素及びマンガンの濃度を調査し、さらに家庭環境の調査及び対象児の身体検査を実施した。知的機能はウェクスラー児童用知能検査の下位尺度を用いて評価した。飲料水中ヒ素濃度は 0.10～864  $\mu\text{g/L}$ （平均 120.1  $\mu\text{g/L}$ ）、マンガンの濃度は平均 1,302  $\mu\text{g/L}$  であった。飲料水中マンガンの、血中鉛レベル及び社会人口学的特徴で調整する前後で、飲料水中ヒ素曝露は知的機能の低下と関連していた。

Wang ら（2007）による中国山西省の研究では、中国山西省山陰郡の 8～12 歳の小児 720 例（男 376、女 344、平均 10 歳）を対象として、飲用水中のヒ素及びフッ素が小児の知能及び成長に及ぼす影響を検討した。“Combined Raves Test”による IQ スコア及び身体測定結果（身長、体重、胸囲、肺活量）について、中濃度ヒ素群（91 例、 $142 \pm 106$   $\mu\text{g/L}$ ）、高濃度ヒ素群（180 例、 $190 \pm 183$   $\mu\text{g/L}$ ）及び高濃度フッ素群（253 例、フッ素  $8,300 \pm 1,900$   $\mu\text{g/L}$  かつヒ素  $3 \pm 3$   $\mu\text{g/L}$ ）を対

照群（196 例、ヒ素  $2 \pm 3 \mu\text{g/L}$  かつフッ素  $500 \pm 200 \mu\text{g/L}$ ）と比較した。IQ スコアは対照群の  $104.8 \pm 14.7$  に対し、中濃度ヒ素群  $100.6 \pm 15.6$  ( $p < 0.05$ )、高濃度ヒ素群  $95.1 \pm 16.6$  ( $p < 0.01$ )、高濃度フッ素群  $100.5 \pm 15.8$  ( $p < 0.05$ ) と有意に低下していた。対照群では、身長が高濃度フッ素群に比し有意に高く ( $p < 0.05$ )、体重が高濃度ヒ素群に比し有意に重く ( $p < 0.05$ )、肺活量が中等度ヒ素群に比し有意に多かった ( $p < 0.05$ )。

von-Ehrenstein ら（2007）は、ヒ素曝露による小児の知的機能の損傷の可能性について検討するため、2001～2003 年にインド、西ベンガルの 7,683 名から 5～15 歳の小児 351 例（男 54%、女 46%、中央値 9 歳）を抽出して横断研究を実施した。知的機能はウェクスラー児童用知能検査の 6 種類の下位尺度により評価した。また、尿中ヒ素濃度及び 409 の井戸より採取した水のヒ素濃度を測定した。尿中ヒ素濃度を 3 分位では、単語、組合せ及び絵画完成の調整後スコアの低下とヒ素濃度には関連がみられた。尿中ヒ素濃度 3 分位の上位層において認められた各下位尺度の相対的低下率は、単語 12%、組合せ 21%、絵画完成 13%であった。しかし、テスト結果と長期曝露量を示すと考えられる生活用水中ヒ素濃度との間には関連が認められなかった。

#### e. 心血管系への影響

Tseng ら（1996）は、台湾、烏脚病発生地域において、20 年以上井戸水を介して高濃度のヒ素に曝露された後、井戸の使用を中止した住民 582 名（男 263 名、女 319 名、平均  $52.6 \pm 10.6$  歳）を対象に、これまでに受けたヒ素曝露と末梢動脈疾患（PAD）との関連性について調査した。片方の足関節上腕血圧比  $< 0.90$  の臨床的基準に基づいて、69 例が PAD と診断された。ヒ素曝露量については、①烏脚病発生地域での居住期間②井戸水使用期間③住居歴、井戸水使用期間及び井戸水中ヒ素濃度に基づく三つの指標を累積ヒ素曝露量として算定した。PAD とヒ素曝露との関連を評価するためには多重ロジスティック回帰分析を用いた。年齢、性別、BMI、喫煙、血清コレステロール及び中性脂肪を交絡因子として調整後、長期のヒ素曝露においては有病率との間に用量-反応関係が認められ、20,000  $\mu\text{g/L} \cdot \text{years}$  以上群で  $\text{OR}=4.28$  ( $95\% \text{CI}=1.26 \sim 14.5$ ) であった。

飲料水汚染によるヒ素曝露と心血管疾患との関連は多くの調査において調査されており、Navas-Acien ら（2005）が疫学的エビデンスの系統的レビューを実施している。飲料水を曝露源とする 13 の疫学的調査（うち 8 文献は台湾）がレビューの対象となっており、エンドポイントとして、烏脚病、末梢性血管疾患の罹患率、冠動脈心疾患の死亡率と罹患率、及び心筋梗塞罹患率、脳卒中の死亡率と罹患率といった心血管系の転帰が選ばれた。烏脚病の罹患率をエンドポイントとする、三つの台湾の調査のうち、一つの症例対照調査では、30 年以上井戸水摂取群では、井戸水の非摂取群と比較して  $\text{OR } 3.47$  ( $95\% \text{CI}=2.20 \sim 5.48$ ) となった（Chen et al.

1988b)。尿中ヒ素を測定した別の小規模症例対照調査（症例数＝20、対照例数＝20）では OR 1.66 が認められたが、これは統計学的に有意ではなかった（Lin and Yang 1988）。事故被害者の別の小規模調査（症例数＝31、非症例数＝30）では、動脈組織中のヒ素曝露を測定し、烏脚病患者間で統計学的に高いレベルであることが分かった（Wang and Chang 2001）。レビューには、村の飲料水ヒ素濃度に関連する烏脚病の増加が示された台湾南西部の生態学的調査（Tseng 2008）は含まれなかった。

#### f. その他の影響

無機ヒ素経口曝露によるグルコース代謝異常及び糖尿病への影響については、EFSA（2009）によりレビューがなされている。バングラデシュ、台湾及び中国における調査では、高曝露群における糖尿病のリスクを示している。しかしながら、これらの多くの調査では、BMI の調整がなされていない。低～中程度の曝露を受けた一般集団における調査によると、ヒ素曝露と糖尿病との関連は認められなかったとされている。また、米国国民健康栄養調査（NHANES）のデータを用いて、Navas-Acien ら（2009）が、尿中ヒ素濃度 20 パーセンタイルまでの低曝露群と比べて尿中ヒ素濃度 80 パーセンタイル以上の高曝露群では II 型糖尿病の有病率が増加したと報告している。なお、彼らは AsBe の調整を行っている。しかし、同じデータを用いて、Steinmaus ら（2009）は、AsBe を総ヒ素から除いて無機ヒ素曝露として考えた場合、曝露との関連がみられなかったと報告している。EFSA は、ヒ素の高曝露集団における調査結果からヒ素による糖尿病の過剰リスクが示唆されるが、ヒ素曝露と糖尿病との関連については不確実性が残り、低レベル曝露で用量反応が構築されることを示すにはデータが不十分であるとしている（EFSA 2009; JECFA 2011）。

### （2）実験動物等における影響

#### ①急性毒性

三酸化二ヒ素（As(III)）の単回経口投与における半数致死用量（LD<sub>50</sub>）は、マウス（C3H、C57H46、Dbal、Swiss-Webster）で 26～39 mg As/kg 体重、ラット（Sprague-Dawley、Sherman、wild Norway）で 15～145 mg As/kg 体重であった（Dieke and Richer 1946; Gaines 1960; Harrison et al. 1958）。また、ヒ酸カルシウム（As(V)）を Sherman ラットに経口投与したところ LD<sub>50</sub> は 112 mg As/kg 体重、ヒ酸鉛（As(V)）の LD<sub>50</sub> は 175 mg As/kg 体重であった（Gaines 1960）。

無機ヒ素の LD<sub>50</sub> のばらつきは、動物種、系統、投与化合物及び実験室の相違によるものと考えられ、急性毒性試験では多くの実験動物が投与後 1 日で死亡するといわれている（EFSA 2009）。

## ②反復投与毒性

一般的に As(V)より As(III)が強い毒性を有しているといわれ、無機ヒ素化合物の反復経口投与では循環器、呼吸器、消化器、造血器、免疫器官、生殖器及び神経に多くの影響を与えると考えられている（WHO 2001; ATSDR 2007）。

### a. 亜急性毒性試験

#### (a) 4 週間亜急性毒性試験（マウス）

雌性 AS3MT 欠損マウス（以下 KO）と野生型（C57BL/6）マウス（以下 WT）（雌、各投与群 7 匹）に、亜ヒ酸ナトリウム（As(III)）（0、1.73、17.3、43.3、86.5 ppm : 0、1、10、25、50 ppm As）を飲水投与する試験が行われた（Yokohira et al. 2011）。

試験開始 5 日目に 50 ppm 投与群において KO 群で 1 匹死亡したため、翌日に 50 ppm 投与群全てを剖検した。KO では 6 匹中全てで膀胱上皮の中等度の単純性過形成が認められ、WT では 7 匹中 5 匹で軽度の膀胱上皮の単純性過形成が、1 例で中等度の単純性過形成が認められた。

実験開始から 4 週間後に生存全例を剖検した。KO 及び WT の 10 ppm As 以上の群で膀胱の過形成変化が認められたが、その程度は KO の方がより大きく、25 ppm As 投与群では、KO で 7 匹中 5 匹に軽度の膀胱上皮の単純性過形成が認められ、残り 2 匹で中等度の単純性過形成が認められた。同様に WT では、軽度の単純性過形成が認められたが、中等度以上の変化は認められなかった。また KO では、10、25 ppm As 投与群においてそれぞれ 7 例中 1、3 例で水腎症が認められ、25 ppm As 投与群において肝臓の軽度の急性炎症が認められた。しかし、WT では全例で認められなかった。

著者らは、ヒ素経口投与による用量反応性の膀胱上皮への影響が KO 及び WT 両群でみられ、KO がより感受性が高いことを示すと同時に、亜ヒ酸ナトリウムの無作用量（NOEL）は KO、WT とともに 1 ppm As であるとしている（Yokohira et al. 2011）。

#### (b) 4 週間亜急性毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley (SD) ラット（性別不明、各投与群 3～5 匹）における亜ヒ酸ナトリウム（As(III)）（0、2、5、10、25 ppm : 0、0.12、0.3、0.6、1.5 mg As/kg 体重/日; ATSDR 換算）の 4 週間飲水投与試験が行われた（Lee et al. 2002）。

5 ppm 以上の投与群では血小板凝集の増加がみられ、10 若しくは 25 ppm 投与群では血小板における P-セレクチン陽性細胞の増加、塩化鉄による血栓形成法における血管遮断時間の短縮が観察された。

この結果から著者らは無毒性量（NOAEL）を亜ヒ酸ナトリウムとして 0.38 mg/kg 体重/日（5 mg/L×0.024 L（1 日飲水量）/0.31 kg（体重））としている。ATSDR（2007）は本試験の NOAEL を 0.12 mg As/kg 体重/日としている。

**(c) 2 又は 4 週間亜急性毒性試験（ラット）**

ATSDR（2007）によると、Bekemeier と Hirschelmann（1989）は Wistar-Barby ラット（雌、投与群匹数不明）における三酸化二ヒ素（As(III)）（15 mg/kg 体重/日；11 mg As/kg 体重/日；ATSDR 換算）の 2 及び 4 週間（週 5 日間）経口投与試験を報告している。

2 及び 4 週間の投与群では、ノルエピネフリンに対する血管反応性の低下がみられ、2 週間の投与群では臨床徴候として消化管刺激が認められた。

**(d) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）**

Wistar ラット（雌、各投与群 18 匹）における亜ヒ酸ナトリウム（As(III)）（0、0.4 ppm：0、0.14 mgAs/kg 体重/日；ATSDR 換算）の 28 日間飲水投与試験が行われた（Chattopadhyay et al. 2003）。

投与群では、卵巣、子宮、肝臓の絶対重量、卵巣中の  $\Delta^5,3\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（HSD）、 $17\beta$ -HSD 活性、血漿中の卵巣刺激ホルモン、黄体ホルモン及びエストラジオール並びに卵巣及び子宮中のペルオキシダーゼ活性の有意な低下がみられ、肝臓、腎臓中のアルカリフォスファターゼ、酸フォスファターゼ、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ及びグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼの有意な増加が観察された（ATSDR 2007）。

**(e) 6 週間亜急性毒性試験（ラット）**

CD ラット（雄、各投与群 18 匹）におけるヒ酸ナトリウム（As(V)）（0、20、40、85 ppm As：0、3、6、12 mg As/kg 体重/日；ATSDR 換算）の 6 週間飲水投与試験が行われた（Fowler et al. 1977）。

85 ppm 投与群では体重の増加の遅れによる有意な成長率の低下がみられた。40、85 ppm As 投与群では肝細胞内におけるミトコンドリアの膨潤と密度の希薄化が観察され、85 ppm 投与群では肝細胞内に大型の脂肪滴、肝細胞間における束状の結合組織が観察された。

ATSDR（2007）は、本試験の NOAEL を体重増加への影響に関しては 6 mg As/kg 体重/日、肝臓の組織学的変化に関しては 3 mg As/kg 体重/日としている。

**(f) 16 週間亜急性毒性試験（ラット、モルモット）**

ATSDR（2007）によると、Kannan ら（2001）はラット（系統不明、雄、各投与群匹数不明）及びモルモット（系統不明、雄、各投与群匹数不明）における As(III)

(0、10、25 ppm: (ラット)0、0.92、2.3 mg As/kg 体重/日: (モルモット)0、0.69、1.7 mg As/kg 体重/日; ATSDR 換算) の 16 週間飲水投与試験について報告している。

ラットでは 10 ppm 投与群では赤血球及び白血球数並びに平均赤血球ヘモグロビン濃度の減少がみられた。25 ppm 投与群では神経伝達物質 (ドーパミン、ノルエピネフリン、セロトニン) レベルの変化が観察された。

モルモットでは 10 ppm 投与群では赤血球及び白血球数、血中 $\delta$ -アミノレブリン酸デヒドラターゼの減少、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量並びに肝臓中の $\delta$ -アミノレブリン酸シンターゼの増加が認められた。25 ppm 投与群では神経伝達物質(ドーパミン、ノルエピネフリン、セロトニン) レベルの変化が観察された。

ATSDR (2007) は、本試験の最小毒性量 (LOAEL) をラットの赤血球及び白血球数の変化に関して 0.92 mg As/kg 体重/日、モルモットの赤血球及び白血球数と肝臓の変化に関して 0.69 mg As/kg 体重/日、NOAEL をラット及びモルモットの神経伝達物質の変化に関してそれぞれ 0.92 mg As/kg 体重/日、0.69 mg As/kg 体重/日としている。

#### (g) 200 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (雄、各投与群 8 匹) における亜ヒ酸ナトリウム (As(III)) 又はヒ酸ナトリウム (As(V)) (0、50 mg/L) の 200 日間飲水投与試験が行われた (Yang et al. 2007)。

亜ヒ酸ナトリウム又はヒ酸ナトリウム投与群のいずれにおいても、投与後 80 日以降で収縮期血圧の有意な増加が観察された。この変化はヒ酸ナトリウム投与群より亜ヒ酸ナトリウム投与群でより顕著であった。亜ヒ酸ナトリウム投与群では、投与期間中、血漿中のスーパーオキシドジスムターゼ活性の有意な増加、カタラーゼ活性の有意な低下がみられ、ヒ酸ナトリウム投与群では、血漿中のグルタチオンペルオキシダーゼ活性及びカタラーゼ活性の有意な低下が認められた。高血圧の最も一般的な指標であるアンジオテンシン変換酵素 (ACE) は、両投与群において有意な変化はみられなかったが、肝臓及び腎臓組織中の CYP4A タンパク質の発現量は両投与群で有意な増加が観察された。以上の結果から著者らは CYP4A がヒ素誘導性高血圧において ACE より重要な役割を果たしている可能性を示唆している (EFSA 2009)。

#### b. 慢性毒性試験及び発がん性試験

##### (a) 48 週間慢性毒性試験 (マウス)

メタロチオネイン (MT) 遺伝子を欠損させた MT-I/II ノックアウト (MT-null) 及び野生型マウス (雌雄、各投与群 4~6 匹) における亜ヒ酸ナトリウム (As(III))

(0、7.5、22.5、45 ppm: (22.5、45 ppm について) 5.6、11.1 mg As/kg 体重/日; ATSDR 換算) 又はヒ酸ナトリウム (As(V)) (0、37.5、75 ppm: 75 ppm について 18.5 mg As/kg 体重/日; ATSDR 換算) の 48 週間飲水投与試験が行われた (Liu et al. 2000)。

亜ヒ酸ナトリウム又はヒ酸ナトリウム投与による体重への影響はみられなかった。ヒ酸ナトリウム 75 ppm 投与群では、MT-null 及び野生型マウスのいずれにおいても腎臓の相対重量の有意な増加が観察された。ヒ酸ナトリウム 75 ppm 飲水投与群では MT-null、野生型マウスのいずれにおいても腎障害の指標である血中尿素窒素 (BUN) の有意な増加がみられ、野生型マウスと比較して MT-null マウスでより顕著であった。しかしながら亜ヒ酸ナトリウム 45 ppm 投与群では MT-null マウスでのみ BUN の有意な増加が認められた。投与による血清中のサイトカインに有意な変動は認められなかった。亜ヒ酸ナトリウム 22.5 ppm 投与群では、MT-null、野生型マウスのいずれにおいても病理組織学的検査において腎臓の尿細管上皮細胞の空胞変性、糸球体の腫大、間質性腎炎及び尿細管上皮細胞の萎縮並びに間質の線維化がみられた。肝臓では重度の肝細胞壊死はみられなかったが、投与群で肝細胞の脂肪変性及び限局性の肝細胞壊死を伴う炎症細胞浸潤が観察された。野生型マウスと比較して、MT-null マウスは腎臓及び肝臓で高頻度かつ重篤な病理組織学的変化を示した。

著者らは、この試験結果から無機ヒ素の慢性暴露は多臓器障害を誘導し、投与方法に関わらずヒ素誘導性の毒性に対して MT-null マウスは一般的に野生型マウスより感受性が高く、メタロチオネインは慢性ヒ素毒性に対して保護効果のある細胞因子であると推察している。

ATSDR (2007) は、本試験の亜ヒ酸ナトリウム又はヒ酸ナトリウムの飲水投与に対する NOAEL をマウスの体重及び肝臓の組織学的変化に関してそれぞれ 11.1 又は 18.5 mg As/kg 体重/日、亜ヒ酸ナトリウム又はヒ酸ナトリウムの腎臓影響の LOAEL をそれぞれ 5.6 又は 18.5 mg As/kg 体重/日としている。

## (b) 2 年間慢性毒性試験 (ラット、イヌ)

Osborne-Mendel ラット (雌雄、各投与群 25 匹) における亜ヒ酸ナトリウム (As(III)) (0、15.63、31.25、62.5、125、250 ppm: (このうち 31.25、62.5、125、250 ppm について) 2、4、9、20 mg As/kg 体重/日; ATSDR 換算) 又はヒ酸ナトリウム (As(V)) (0、31.25、62.5、125、250、400 ppm: (このうち 31.25、125、250、400 ppm について) 2、9、20、30 mg As/kg 体重/日; ATSDR 換算) の 2 年間混餌投与試験が行われた (Fowler et al. 1977)。また、ビーグル犬 (雌雄、各投与群 3 匹) における亜ヒ酸ナトリウム (As(III)) 又はヒ酸ナトリウム (As(V)) (両投与群とも 5、25、50、125 ppm: (このうち 50、125 ppm について) 1、2.4 mg As/kg 体重/日; ATSDR 換算) の 2 年間混餌投与試験が行われた。

亜ヒ酸ナトリウム投与群のラットでは、62.5 ppm で雌雄ともに体重の増加抑制、125 ppm で胆管腫大及び増殖、250 ppm で一時的で軽度のヘモグロビン、ヘマトクリット値の低下及び腎臓の尿細管上皮細胞内の色素沈着が観察された。ヒ酸ナトリウム投与群のラットでは、31.25 ppm で雌の体重増加抑制、250 ppm で胆管腫大、腎臓の尿細管上皮細胞内の色素沈着及び小型の嚢胞形成が観察された。

亜ヒ酸ナトリウム投与群のビーグル犬は125 ppm で投与19か月までに雌雄全例が死亡し、44～61%の体重減少、ごく軽度～中等度の貧血、消化管内出血及び肝臓マクロファージ内のヘモジデリン沈着がみられた。ヒ酸ナトリウム投与群のビーグル犬は125 ppm で投与13.5か月に雌の1匹が死亡し、重度の体重増加抑制、軽度の貧血及び肝臓マクロファージ内のヘモジデリン沈着が認められた。

ATSDR (2007) は、本試験の亜ヒ酸ナトリウムに対する NOAEL をラットの体重に関しては 2 mg As/kg 体重/日、肝臓の組織学的変化に関しては 4 mg As/kg 体重/日、血液学的変化及び腎臓の組織学的変化に関しては 9 mg As/kg 体重/日、呼吸器、循環器及び消化器に関しては 20 mg As/kg 体重/日としている。イヌの体重、血液学的変化、消化管の肉眼的変化及び肝臓の組織学的変化に関しては 1 mg As/kg 体重/日、腎臓、呼吸器及び循環器に関しては 2.4 mg As/kg 体重/日としている。

また ATSDR (2007) は、本試験のヒ酸ナトリウムに対する NOAEL をラットの肝臓及び腎臓の組織学的変化に関しては 9 mg As/kg 体重/日、血液、呼吸器、循環器、消化器に関して 30 mg As/kg 体重/日としており、イヌの体重、血液学的変化、肝臓の組織学的変化に関しては 1 mg As/kg 体重/日、腎臓、呼吸器、循環器及び消化器に関しては 2.4 mg As/kg 体重/日としている。

#### (c) 27 か月間慢性毒性試験（ラット）

ATSDR (2007) によると、Kroes ら (1974) は Wistar ラット（性別不明、各投与群匹数不明）におけるヒ酸ナトリウム (As(V)) 又はヒ酸鉛 (As(V)) の 27 か月間混餌投与試験について報告している。

ヒ酸ナトリウム 7 mg As/kg 体重/日投与群では体重増加の抑制が認められた。一方、ヒ酸鉛 30 mg As/kg 体重/日投与群では死亡率の増加、体重の増加抑制、ごく軽度の貧血、重度の拡張及び炎症を伴う胆管腫大が認められた。

ATSDR (2007) は、本試験のヒ酸ナトリウムの血液、肝臓、腎臓、呼吸器、循環器、消化器、内分泌器及び筋肉/骨に関する NOAEL を 7 mg As/kg 体重/日、体重減少に関する LOAEL を 7 mg As/kg 体重/日、ヒ酸鉛の体重、血液及び肝臓に関する NOAEL を 7 mg As/kg 体重/日、腎臓、呼吸器、循環器、消化器、内分泌器及び筋肉/骨に関しては 30 mg As/kg 体重/日としている。

#### (d) 18 か月間慢性毒性試験（ラット）及び 10 か月間亜急性毒性試験（ウサギ）

Wistar ラット（雄、各投与群匹数不明）における亜ヒ酸ナトリウム（As(III)）又はヒ酸ナトリウム（As(V)）（0、50 mg As/L）の 18 か月飲水投与試験、New Zealand ウサギ（雌、各投与群匹数不明）における亜ヒ酸ナトリウム（As(III)）（0、50 mg As/L）の 10 か月飲水投与試験が行われた（Carmignani et al. 1985）。

亜ヒ酸ナトリウム 50 mg As/L 投与群では、ラット及びウサギのいずれにおいても心臓の 1 回拍出量及び 1 分間当たりの心拍出量の減少、血管抵抗性の増加がみられ、ラットでは更に 1 分間当たりの動脈血流量の減少も観察された。また、ラットでは血管収縮作用を有するチラミン投与（250 µg/kg 体重）、ウサギではアドレナリン作動薬であるフェニレフリン投与（20 µg/kg 体重）による血圧上昇の有意な抑制が認められた。

ヒ酸ナトリウム 50 mg As/L 投与群では心血管系への影響は認められなかったが、迷走神経切断による有意な血圧の上昇、神経節遮断薬であるヘキサメトニウム投与（2.5 µg/kg 体重）による有意な血圧低下、チラミン投与（250 µg/kg 体重）による有意な血圧上昇抑制効果がみられた（WHO 2001）。

#### （e）18 か月発がん性試験（マウス）

肺腺腫の自然発生（spontaneous lung adenomas）がみられる系統である A/J マウス（雄、各投与群 30 匹、開始時 5 週齢）にヒ酸ナトリウム（As(V)）（0、1、10、100 ppm）の 18 か月飲水投与試験が行われた（Cui et al. 2006）。

18 か月後、全肺の病理組織学的診断が行われ、RNA と DNA が回収された。ヒ酸ナトリウム（As(V)）が p16<sup>INK4a</sup> 及び RASSF1A 遺伝子の DNA メチル化パターンに及ぼすエピジェネティックな影響について、メチル化特異的 PCR によって調べられた。p16<sup>INK4a</sup> 及び RASSF1A 遺伝子の mRNA 及びタンパク質レベルでの変化については RT-PCR 及び免疫組織化学法を用いて調べられた。

投与により、肺組織に総ヒ素の用量依存的な蓄積がみられた。また、非投与群と比較すると、投与群において肺の腫瘍の数及びサイズの増大、低分化の肺腺癌の発生頻度の増加が認められた。さらに、投与群において、肺腫瘍におけるメチル化の頻度の用量依存的な増加が認められた。投与群のマウスの肺腫瘍組織では、p16<sup>INK4a</sup> 及び RASSF1A 遺伝子の発現の低下又は消失がみられた。これらの遺伝子の発現レベルの低下と遺伝子の高メチル化は一致していた。

また、肺腺腫の発生が 0、1、10ppm 投与群では 0 匹であったが、100ppm 投与群で 4 匹みられ、肺腺癌が 0、1、10、100 ppm 投与群でそれぞれ 9、10、11、19 匹と発生率の増加がみられた。

著者らは、腫瘍形成抑制遺伝子である p16<sup>INK4a</sup> 及び RASSF1A のエピジェネティックな変化が As(V)による肺腫瘍の発生に関与していると推察している（IARC 2012）。

(f) 104 週間発がん性試験（ラット）

SD ラット（雌雄、各投与群 50 匹、開始時 8 週齢）に亜ヒ酸ナトリウム As(III)（0、50、100、200 mg/L）の 104 週間飲水投与試験が行われた。167 週齢に最後の動物が自然死するまで観察が行われ、剖検後、全ての病変部位、臓器や組織が回収され、病理組織学的な検査が行われた（Soffritti et al. 2006）。

雌雄両群において、用量依存的に体重、飲水量及び摂餌量が減少した。また、100 及び 200 mg/L を投与された雌 50 匹のうち 5 匹（10.0%）に良性及び悪性腎腫瘍がみられた。これは対照群の 50 匹中 1 匹という発生頻度と比べて統計学的には有意ではなかった。200 mg/L 投与群における腫瘍の内訳は、腎腺腫 2 匹（4.3%）、腎腺癌 2 匹（4.3%）、腎盂癌 1 匹（2.2%）であった。また、100 mg/L 投与群における腫瘍の内訳は、腎腺腫 3 匹（6.0%）、腎腺癌 1 匹（2.0%）、腎盂乳頭腫 1 匹（2.0%）であった。雄では雌ほど顕著な腫瘍の増加はみられなかった（IARC 2012）。

(g) 経胎盤発がん性試験及び生涯曝露による発がん性試験（マウス）

Waalkes らの研究グループは、マウスの亜ヒ酸ナトリウムの経胎盤及び生涯曝露による発がん影響に係る一連の試験について、複数の論文として報告している。

Waalkes ら（2003）は、C3H マウス（雌、各投与群 10 匹）に亜ヒ酸ナトリウム As(III)（0、42.5、85 ppm:（雄の児動物 42.5、雌の児動物 85 ppm について）9.55、19.13 µg As/kg 体重/日；ATSDR 換算）を妊娠 8～18 日で飲水投与し、得られた児動物を生後 4 週齢で各試験群（雌雄、各投与群 25 匹）に分配し、その後、雄の児動物は 74 週間、雌の児動物は 90 週間飼育された試験を実施した。

亜ヒ酸ナトリウム投与期間中の母動物の体重及び飲水量に変化はみられず、児動物の体重においても変化は認められなかった。

雄の児動物は試験 52 週以降、主に悪性の肝臓腫瘍による生存動物数の減少がみられた。肝細胞癌及び副腎皮質腺腫の発生頻度が 42.5、85 ppm 投与群で有意に増加し、両腫瘍の発生数は 85 ppm 投与群で有意に増加した。また、全ての腫瘍性病変及び悪性腫瘍の発生頻度は 42.5、85 ppm で有意に増加した。

雌の児動物では試験期間中の生存動物数に変化は認められなかった。卵巣腫瘍（良性及び全ての腫瘍性病変）、肺癌及び卵管の増殖性病変（過形成、全ての増殖性病変）の発生頻度が 85 ppm 投与群で有意に増加し、子宮の増殖性病変（過形成、全ての増殖性病変）の発生頻度が 42.5、85 ppm 投与群で有意に増加した。また悪性腫瘍の発生頻度は 42.5、85 ppm で有意に増加した（IARC 2004; EFSA 2009; ATSDR 2007）。

Waalkes ら（2004a）は、C3H マウス（雌、各投与群 10 匹）に亜ヒ酸ナトリウム As(III)（0、42.5、85 ppm）を妊娠 8～18 日で飲水投与し、得られた児動物

を生後 4 週齢で各試験群（雌雄、各投与群 25 匹）に分配し、皮膚腫瘍の促進作用がある 12-*O*-テトラデカノイルホルボール-13-アセテート（TPA）（2 μg/0.1 mL アセトン、対照群：アセトン溶媒のみ）を週 2 回、剃毛した背部皮膚に 21 週間にわたり塗布した後、児動物を 104 週間飼育した試験を実施した。

亜ヒ酸ナトリウム単独投与群では雌の児動物（42.5、85 ppm）で卵巣腫瘍（卵巣腺腫、全ての卵巣腫瘍）の発生頻度の有意な増加、雄の児動物では肝細胞腺腫及び/又は癌、肝細胞の腫瘍性病変（85 ppm）並びに副腎皮質腺腫（42.5、85 ppm）の発生頻度の有意な増加が観察された。亜ヒ酸ナトリウムと TPA 複合投与により、単独投与群では観察されなかった雌の児動物（85 ppm）で肝細胞の腫瘍性病変の発生頻度及び腫瘍数や肺腺腫の発生頻度の有意な増加、雄の児動物（85 ppm）で肺腺腫、肺の腫瘍性病変の発生頻度の有意な増加がみられた。亜ヒ酸ナトリウム単独投与群、亜ヒ酸ナトリウムと TPA 複合投与群のいずれにおいても雌の児動物で前腫瘍性病変と考えられる子宮（42.5、85 ppm）、卵管（85 ppm）の過形成病変の有意な増加が認められた。TPA は皮膚腫瘍の発生に影響を及ぼさなかったが、ヒ素によって誘発された雌の児動物の肝臓腫瘍、雌雄の児動物の肺腫瘍の発生を促進させた（EFSA 2009; ATSDR 2007; IARC 2012）。

また、Waalkes ら（2004b）は、C3H マウス（雌、各投与群 10 匹）に亜ヒ酸ナトリウム（As(III)）（0、85 ppm）を妊娠 8～18 日で飲水投与し、得られた雄の児動物を 74 週間飼育し、0 ppm 投与群（5 匹）、85 ppm 投与群（8 匹）、対照群として無処置の C3H マウス（雌雄、各 10 匹）から肝臓を採取し凍結保存あるいはホルマリン固定を行った試験を実施した。また本試験では、中国で高濃度のヒ素に曝露され皮膚病変（角化症、色素沈着）に罹患した男性（3 名）、対照群として米国で外科手術を受けた男性（5 名）から肝臓を入手し、同様に凍結保存を行い、その試料についての試験結果も報告されている。

マウス及びヒトの肝臓についてエストロゲン受容体-α（ER-α）、cyclin D1 遺伝子、マウスの肝臓については更に CYP2A4、CYP2B9 及び CYP7B1 遺伝子について real-time RT-PCR 法にて定量的な遺伝子発現の解析を行った。対照遺伝子として β-actin 遺伝子を用いた。マウスの肝臓について凍結保存試料を用いてゲノム DNA における ER-α プロモーター領域中のシトシン-リン酸-グアニン（CpG）のメチル化の出現頻度について観察を行い、ホルマリン固定試料を用いて病理組織標本を作製し抗 ER-α、cyclin D1 抗体を用いた免疫組織学的検索を実施した。

ヒ素の子宮内曝露を受けたマウスの肝臓では対照群のマウスと比較して ER-α、cyclin D1 mRNA の有意な発現増加、免疫組織学的検索においても抗 ER-α、cyclin D1 抗体の陽性反応の増加が確認された。また CYP2A4、CYP2B9 mRNA の有意な発現増加、CYP7B1 mRNA の有意な発現減少、ER-α プロモーター領域中の CpG のメチル化の有意な低下が観察された。ヒトの肝臓においても同様にヒ素の高濃度

曝露者は非曝露者と比較して ER- $\alpha$ 、cyclin D1 mRNA の有意な発現増加が認められた。

以上の結果から、筆者らはエストロゲンシグナル伝達経路の異常が、ヒ素の子宮内曝露によって肝細胞癌を誘導する 1 因子となっている可能性があり、特に肝臓内の ER- $\alpha$  の過剰発現はプロモーター領域の低メチル化を通じて生じる可能性がありヒ素の発がん性に関与しているとしている。

さらに、Waalkes ら (2006a, b) は、CD1 マウス (雌、各投与群匹数不明) に亜ヒ酸ナトリウム (As(III)) (85 ppm) を妊娠 8~18 日で飲水投与し、得られた児動物を離乳後に各試験群 (雄、各投与群 35 匹) に分配した後、泌尿生殖器腫瘍を誘導するジエチルスチルベストロール (DES) (2  $\mu$ g/マウス/日) 又はタモキシフェン (TAM) (10  $\mu$ g/マウス/日) を生後 1~5 日に皮下投与を行った試験を実施した。DES 又は TAM 投与の対照群としてコーンオイル溶媒のみの試験群を設定した。その後、児動物は 90 週間飼育された。

ヒ素単独投与群では対照群と比較して肝細胞癌、肝細胞腺腫及び肝臓の全ての腫瘍性病変の増加がみられ、肺腺癌、副腎皮質腺腫及び腎嚢胞性尿細管過形成の増加が認められた。ヒ素及び DES 複合投与群ではヒ素単独投与群と比較して肝臓の腫瘍性病変の頻度が増加し、その数も著明に増加した。またヒ素単独投与群では観察されなかった膀胱移行上皮細胞腫瘍 (乳頭腫及び癌) の発生も増加した。膀胱増殖性病変 (腫瘍及び過形成) は対照群やヒ素単独投与群と比較して、ヒ素及び DES 又は TAM 追加投与群で増加がみられた。ヒ素及び DES 又は TAM 追加投与群による膀胱の病変や肝細胞癌は、エストロゲンシグナル伝達経路の異常を示す ER- $\alpha$  の過剰発現を生じ、これは発がん応答の増強因子の一つである可能性が示唆された (EFSA 2009; ATSDR 2007; IARC 2012)。

Waalkes らのグループは、上述の経胎盤発がん性試験の結果を踏まえ、CD1 マウス (雌雄、各投与群 30 匹) を用いて、飲水投与による亜ヒ酸ナトリウム (As(III)) (0、6、12、24ppm) の生涯投与試験を実施した。飲水投与は交配の 2 週間前から、妊娠期、授乳期、離乳後の 104 週間にわたって続けられた。

ヒ素の生涯曝露によって、肺腺癌 (雌雄)、肝細胞癌 (雌雄)、胆嚢腫瘍 (雄) 及び子宮癌が用量依存的に有意に増加した。ヒ素による卵巣腫瘍 (卵巣癌も含む) 及び副腎腫瘍 (雄雌) の用量依存的な増加は、最低用量から確認された。生涯曝露を受けたマウスにおける標的部位は、一連の経胎盤発がん性試験でみられた母動物の胎盤の中でのみ曝露を受けたマウスとほぼ同じであったが、より低い用量から腫瘍の形成がみられており、生涯曝露マウスにおける腫瘍の方がより悪性で有意に発生頻度が高かったと記載されている。

また、生涯曝露を受けた雌マウスの子宮腺癌では、対照群の自発的に発生した腫瘍と比較して、顕著に ER- $\alpha$  が発現していた。さらに、エストロゲン  $\alpha$  の制御を受ける cyclin D1、NF- $\kappa$ B、Cox-2 といった遺伝子の発現レベルの上昇もみられた。

著者らは、ヒ素の生涯曝露による発がんのメカニズムの一つとして、ER を介した経路が寄与している可能性を述べている (Tokar et al. 2011)。

## 〔参考〕

### (h) 複合発がん試験 (マウス)

SK-1-*hrBR* (ヘアレス) マウス (雌) を対照群 (5 匹)、亜ヒ酸ナトリウム (10 mg/L) 単独飲水投与群 (5 匹)、紫外線 (UVR) (1.7 KJ/m<sup>2</sup>: UVB85%、UVC<1%、UVA4%、週 3 回) 単独照射群 (15 匹)、亜ヒ酸ナトリウム飲水投与及び UVR 照射群 (15 匹) に分け、26 週間観察を行った (Rossman et al. 2001)。

亜ヒ酸ナトリウム単独飲水投与群は対照群と比較して体重増加に影響はみられなかった。対照群及び亜ヒ酸ナトリウム単独飲水投与群では皮膚腫瘍の発生は認められなかった。亜ヒ酸ナトリウム飲水投与及び UVR 照射群は UVR 照射 8 週間で最初の腫瘍発生個体を確認し、UVR 単独照射群では UVR 照射 12 週間まで腫瘍の発生は認められなかった。UVR 単独照射群と比較して、亜ヒ酸ナトリウム飲水投与及び UVR 照射群でみられた腫瘍発生時期は統計学的に有意に早かった。UVR 照射を受けた全ての動物が UVR 照射 26 週間で少なくとも一つの腫瘍を生じた。しかしながら、UVR 照射 19 週間で亜ヒ酸ナトリウム飲水投与及び UVR 照射群は腫瘍発生頻度が 100%であったのに対し、UVR 単独照射群では 33%であった。亜ヒ酸ナトリウム飲水投与及び UVR 照射群でみられた総腫瘍数は 127、UVR 単独照射群では 53 であった。亜ヒ酸ナトリウム飲水投与及び UVR 照射群では 127 の腫瘍のうち 64 (50.4%)、一方、UVR 単独照射群では 53 の腫瘍のうち 14 (26.4%) で非常に浸潤性の強い皮膚の扁平上皮細胞癌が観察され、扁平上皮癌の発生数について統計学的に有意な差がみられた (IARC 2004; EFSA 2009; IARC 2012)。

### (i) 複合発がん試験 (マウス)

Skh1 (ヘアレス) マウス (性別不明、匹数不明) に 21 日齢から亜ヒ酸ナトリウム (0.0、1.25、2.5、5.0、10 mg/L) を 29 週間飲水投与し、さらに 42 日齢からは紫外線 (UVR) (1.0、1.7 kJ/m<sup>2</sup>) を週 3 回 182 日間照射した (Burns et al. 2004)。

UVR 単独照射群と比較して、亜ヒ酸ナトリウム飲水投与 (1.25 mg/L 以上) 及び UVR 照射群では皮膚扁平上皮癌の発生が増加した (EFSA 2009; IARC 2012)。

### (j) 複合発がん試験 (マウス)

Swiss-bald (ヘアレス) マウス (雄、各投与群 10 匹) を無処置群、9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracene (DMBA) (25 µL/匹、週 2 回、2 週間) を塗布した DMBA 単独投与群、ヒ酸ナトリウム (25 mg/L、25 週間) 飲水投与群、ヒ酸ナトリウム及び DMBA 投与群に分け、試験が実施された (Motiwale et al. 2005)。

無処置群、ヒ酸ナトリウム飲水投与群では皮膚腫瘍の発生は認められなかった。一方、ヒ酸ナトリウム及び DMBA 投与群では DMBA 単独投与群と比較して、腫瘍の発生率、1 匹当たりの腫瘍発生数が増加し、3 mm 大以上の大型の皮膚乳頭腫の発生が有意に増加した (EFSA 2009; IARC 2012)。

### ③神経毒性

EFSA によると、ラットやマウスを用いた多くの研究において、無機ヒ素による明らかな全身性の毒性はないとされているが、軽度の神経行動影響は認められている (Rodriguez et al. 2003; EFSA 2009)。

#### a. 60 日間飲水投与試験 (マウス)

マウス (性別不明、各投与群 6 又は 10 匹) における三酸化二ヒ素 (As(III)) (0、1、4 ppm) の 60 日間飲水投与試験が行われた (Wang et al. 2009a)。

Morris の水迷路試験で用量依存的な潜時延長が認められた。また、小脳の長期抑制 (LTD) の Creb 依存性に関連した重要な遺伝子発現レベルが解析され、4 ppm 投与群において、25 の遺伝子のうち  $\text{Ca}^{2+}$ /カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ IV (Camk4)、Fos 及び Jun の有意な発現低下がみられた。

著者らは、三酸化二ヒ素 (As(III)) とともにタウリンやビタミン C といった抗酸化物質を投与しても Camk4 の発現低下を阻止することができなかったことから、ヒ素により酸化に依存しない経路によって Camk4 の発現低下が生じたものと考えられたとしている。

#### b. 4 か月間飲水投与試験 (マウス)

C57BL/6J マウス (雌雄、各投与群匹数不明) における亜ヒ酸ナトリウム (As(III)) (0、0.05、0.5、5.0、50 mg/L ; 0.034~0.044、0.043~0.057、0.122~0.156、1.56~1.62、6.58~7.34 mgAs/kg 体重/日) の 4 か月間飲水投与試験が行われた (Bardullas et al. 2009)。

自発行動が毎月測定され、雄では、投与 4 か月で自発行動活性 (水平移動、常同行動: 一定の場所で同じ動きを繰り返すこと) が 0.05 及び 0.5 mg/L 投与群で有意に増加したが、水平移動のみでは 50 mg/L 投与群で有意な増加と低下の両方がみられた。雌では、水平移動が投与 2 か月目の 0.5 mg/L 以上投与群で、3 及び 4 か月目の全投与群で、常同行動が 1 及び 2 か月目の 0.5 及び 5.0 mg/L 投与群、3 及び 4 か月目の全投与群で有意に増加した。雄では線条体及び視床下部のドーパミンに影響はみられなかったが、雌では 0.5 mg/L 以上投与群で線条体のドーパミンが、全投与群で視床下部のドーパミンが有意に減少した。また、雄は線条体において、雌は側坐核において、全投与群でチロシンヒドロキシラーゼ及びチオレドキシシン-1 の mRNA 発現低下がみられた。

著者らは、ヒ素の慢性曝露がマウスの自発運動活性、ドーパミン作動性、中枢神経系に抗酸化作用を果たすチオレドキシニン系に性依存性変化をもたらすこと、雌の方がヒ素に対して感受性が高いことが示されたとしている。

c. 15 日間又は 4 週間強制経口投与試験（ラット）

SD ラット（雄、各投与群 8 匹）における亜ヒ酸ナトリウム（As(III)）（0、5、10、20 mg/kg 体重/日で 15 日間（試験 1）及び 10 mg/kg 体重/日で 4 週間（試験 2））の強制経口投与試験が行われた（Rodriguez et al. 2001）。

試験 1 では、20 mg/kg 体重/日投与群において投与 1 及び 2 週間目に有意な自発運動活性の低下がみられた。10 mg/kg 体重/日投与群では、自発運動活性の指標のうち投与 1 週間目の垂直運動時間のみに有意な低下がみられた。試験 2 では、投与 2 及び 3 週間において投与群で自発運動活性の低下がみられた。試験 1 及び 2 における三つの学習課題（T 迷路課題、放射状迷路課題及び空間学習課題）では、試験 2 の投与群において T 迷路課題のエラー回数の減少がみられた。

d. 4～12 週間強制経口投与試験（ラット）

Wistar ラット（雄、各投与群 3 匹）における亜ヒ酸ナトリウム（As(III)）（0、3、10 mg/kg 体重）の 4～12 週間強制経口投与試験が行われた。坐骨神経において、神経細線維中鎖サブユニットタンパク質（NF-M）及び神経細線維重鎖サブユニットタンパク質（NF-H）発現に変化はみられなかったが、全投与群で神経細線維軽鎖サブユニットタンパク質（NF-L）発現が 4、8 及び 12 週間目で用量及び投与期間依存的に有意に減少した。微小管結合タンパク質（MAP）-tau の発現に有意な変化はみられなかった（Vahidnia et al. 2008a）。

μ-カルパイン及び m-カルパインタンパク質発現が全投与群で有意に増加していたことから、著者らは NF-L の壊変が進んだと考えられたとしている。また、NF-L 及び MAP-tau の過剰リン酸化が生じ、細胞骨格構成の不安定化と崩壊を招き、最終的に軸索の変性を引き起こすと考えられたとしている。著者らは、また、NF-L は NF タンパク質の中で唯一 *in vivo* で自ら形成及び共集合できることから、NF-L の発現が低下した本試験結果はヒ素誘導性末梢神経システムの病理学的変化を示す重要な役割を果たしていると考えられたとしている。

e. 4～12 週間強制経口投与試験（ラット）

Wistar ラット（雄、各投与群 10 匹）における亜ヒ酸ナトリウム（As(III)）（0、3.33、6.66、13.3、26.6 mg/kg 体重/日）の 4～12 週間強制経口投与試験が行われた（Schulz et al. 2002）。

26.6 mg/kg 体重/日投与群において投与 4 週目にオープンフィールド試験で歩行と身づくろい動作の有意な減少がみられたが、8 及び 12 週目には有意な減少はみられなかった。

f. 28 日間経口投与試験（ラット）

Wistar ラット（雌、各投与群 5 匹）における亜ヒ酸ナトリウム（As(III)）（0、20 mg As/kg 体重/日）の 28 日間経口投与試験が行われた（Yadav et al. 2009）。

投与群において、自発運動活性（移動距離、移動時間、休憩時間、立ち上がり行動）、握力及び回転棒試験（運動機能調整）の有意な成績低下がみられた。

g. 3 か月間飲水投与試験（ラット）

SD ラット（雄、各投与群 20 匹）における亜ヒ酸ナトリウム（As(III)）（0、2.72、13.6、68 mg/L）の 3 か月間飲水投与試験が行われた（Luo 2009）。

Morris の水迷路試験において、68 mg/L 投与群に空間記憶能の有意な低下（プラットホームの獲得に障害）がみられた。また、神経細胞や血管内皮細胞の病理学的変化、海馬におけるアスパラギン酸受容体の NR2A mRNA の遺伝子発現低下が用量依存的に認められた。

h. 4 か月間飲水投与試験（ラット）

SD ラット（雌、各投与群 4 匹）に亜ヒ酸ナトリウム（As(III)）（0、36.7 mg As/L）を妊娠 15 日目あるいは出生後 1 日目からおよそ 4 か月齢になるまで飲水投与する試験が行われた（Rodriguez et al. 2002）。

妊娠 15 日目から投与された群において自発運動活性の増加がみられ、両投与群において対照群に比べ T 字型迷路における課題（delayed alternation task）の成績低下（エラーの増加）がみられた。

【参考】 *in vitro*

EFSA（2009）では、As(III)及び As(V)の *in vitro*における影響について、以下のように言及している。

*in vitro* では亜ヒ酸ナトリウム（As(III)）及びヒ酸ナトリウム（As(V)）（0、0.3、1、3  $\mu$ M、24 又は 48 時間培養）において NF-L 遺伝子発現に変化はみられなかった（Vahidnia et al. 2007b）。しかしながら、*in vitro*において、三酸化二ヒ素（As(III)）は細胞内カルシウムを増加させ（Florea et al. 2007）、カルシウム誘導性のカルパイン活性によって p35 タンパク質が p25 まで分解される原因となり、結果として MAP-tau を含む細胞骨格タンパク質の過剰リン酸化を生じる可能性が極めて高いと考えられている（Vahidnia et al. 2008b）

さらに、過剰リン酸化と結果として生じる MAP-tau の調節解除が軸索の正常な細胞骨格を喪失することにつながっていると考えられている (Vahidnia et al. 2007a)。

#### 〔参考〕神経毒性の作用機序

EFSA (2009) によれば、ヒ素は未だ明らかとなっていない経路を通じて脳内に入り、脳の他の部位よりも脈絡叢にヒ素が多く蓄積するものと考えられている。ヒ素はげっ歯類の成獣においてコリン作動性、グルタミン作動性及びモノアミン作動性神経伝達物質を変化させ、ドーパミン作動系が最も影響を受ける。ヒ酸塩は無機リン酸塩に構造が類似しているため、基質競合を生じ、3,4-dihydroxyphenylalanine (l-DOPA) の 2- (3,4-dihydroxyphenyl) ethylamine (dopamine) への転換を阻害する。亜ヒ酸塩はチオール基と相互作用を生じるため、コハク酸やピルビン酸脱水素酵素といった炭水化物代謝に関連する酵素機能を乱す可能性が考えられている (Rodriguez et al. 2003; Vahidnia et al. 2007a)。

さらに、無機ヒ素は酸化ストレスを誘導することが知られており、特に脳細胞は感受性が高いとされる。そのためヒ素に誘導された酸化ストレスは *in vivo* における無機ヒ素誘導性神経毒性の分子メカニズムとして考えられている (Mishra and Flora 2008; Hong et al. 2009)。

#### ④免疫毒性

##### a. 3 週間亜急性毒性試験 (マウス)

White Swiss cross マウス (雄、各投与群 8~10 匹) における亜ヒ酸ナトリウム (As(III)) (0, 0.5, 2.0, 10.0 ppm) の 3 週間飲水投与試験が行われた (Blakley et al. 1980)。

0.5, 2.0, 10.0 ppm 投与群ではヒツジ赤血球に対する脾臓細胞のプラーク形成細胞反応の低下がみられ、一次及び二次的免疫応答の両者を抑制する液性免疫抑制が観察された (EFSA 2009)。

##### b. 5 週間亜急性毒性試験 (マウス)

C57/BL6 マウス (雄、各投与群 3~4 匹) における亜ヒ酸ナトリウム (As(III)) (0.1, 1, 50 µg/L) の 5 週間飲水投与試験が行われた (Andrew et al. 2007)。

飲水投与終了時にマウスの肺を用いて網羅的遺伝子解析を実施したところ、血管新生、脂質代謝、酸素輸送、アポトーシス、細胞周期及び免疫応答に関わる遺伝子発現に有意な変化が認められた。それらの反応の一部は半定量 RT-PCR、免疫ブロット法により同様の変化が確認された。

著者らは、これらの結果から今回の実験で変動した因子はヒ素に関連した疾患を検索する上で有用な生物学的マーカーになりうる可能性や疾患リスクの評価に有用であることを示唆している（EFSA 2009）。

c. 5～6 週間亜急性毒性試験（マウス）

C57BL/6J マウス（雄、各投与群 4～6 匹）における亜ヒ酸ナトリウム（As(III)）（10、100 ppb）の 5～6 週間飲水又は混餌投与試験が行われた（Kozul et al. 2009）。

試験終了時にマウスの肺を用いて網羅的遺伝子解析を実施したところ、投与群において細胞接着及び分裂、チャネル、受容体、分化及び増殖並びに自然免疫応答に関連する多くの遺伝子が有意に変動した。これらの変化の一部は定量 RT-PCR、免疫ブロット法により同様の変化が観察された。

著者らは、自然免疫に関連する因子に影響がみられたことから、ヒ素は特に肺の疾患リスクの増加に関連する可能性がある」と報告している（EFSA 2009）。

d. 10～12 週間亜急性毒性試験（マウス）

C57BL/6 B6 マウス（雄、各投与群匹数不明）におけるヒ酸ナトリウム（As(V)）（2.5、25、100 ppm: (100 ppm について) 20 mg As/kg 体重/日; ATSDR 換算）の 10～12 週間飲水投与試験が行われた（Kerkvliet et al. 1980）。

投与されたマウスの免疫機能、肝臓及び腎臓に異常は認められなかった。

ATSDR（2007）は、免疫機能、肝臓及び腎臓に関する NOAEL を 20 mg/kg 体重/日としている。

e. 12 週間亜急性毒性試験（マウス）

C57BL/6J/Han マウス（雌、各投与群 10 匹）におけるヒ酸ナトリウム（As(V)）（0.5、5、50 mg As/L）の 12 週間飲水投与試験が行われた（Arkusz et al. 2005）。

飲水投与終了時にマウスから単離された腹腔内マクロファージでは、ホルボー ルミリスチン酸エステル刺激による活性酸素種の産生、リポポリサッカライド（LPS）刺激による一酸化窒素の産生が有意に減少したが、LPS 刺激による誘導型一酸化窒素合成酵素や TNF- $\alpha$  の産生や mRNA の発現に変化はみられなかった。

著者らはヒ酸ナトリウムに曝露されたマウスから得られた腹腔内マクロファージの活性酸素種や一酸化窒素の産生が有意に減少したことから、感染症や腫瘍細胞の進展に影響を及ぼす可能性を示唆している（EFSA 2009）。

## ⑤生殖・発生毒性

無機ヒ素は実験動物において、胎児毒性や催奇形性を有することが知られているが、多くの試験は母体毒性が生じるほどの高い用量で実施されている (Golub et al. 1998; Wang et al. 2006)。

母体毒性がみられない用量で実施された最近の試験では、経口投与量（多くはヒ酸塩 (As(V))）に応じて、胎児の成長遅延、神経毒性及び肺構造の変化が観察されている (Wang et al. 2006; Hill et al. 2008)。子宮内及び出生後早期のマウスにヒ素 (100 µg/L 以下の亜ヒ酸塩を含む飲水) を曝露し、28 日齢のマウスのメタコリン刺激に対する気道応答の変化が確認されている。この変化はタンパク質及び遺伝子発現と関連した気道周囲の形態学的構造変化も伴った (Lantz et al. 2009)。

## ⑥発達神経毒性

脳は発生時に特に脆弱であり、胎児ヒ素曝露及び出生直後の曝露は神経毒性を引き起こし、結果として行動的变化が生じると報告されている (Rodriguez et al. 2003; Wang et al. 2006)。EFSA (2009) は、実験動物における研究では、母体への経口投与を通じた無機ヒ素の子宮内曝露により児動物における神経管形成不全、胎児発育遅延並びに運動活性及び空間学習の変化を含む神経毒性が生じ、児動物におけるうつ病様行動に関連した神経内分泌系マーカーを変化させ、また、ヒ素のメチル化阻害がこれらの発生毒性を増加させることが示されているとしているが、種差が大きく、情報が不十分であることから、ヒトへの外挿は困難であるとしている。

### a. 周産期飲水投与試験（マウス）

C57BL/6J マウス（雌、各試験群 5～12 匹）におけるヒ酸ナトリウム (As(V)) (0、50 µg/L) を妊娠前から児動物が生まれるまで飲水投与する試験が行われた (Martinez et al. 2008)。

投与群において、児動物に学習に無気力な行動、強制水泳課題での不動がみられ、うつ状態行動及びうつ状態様行動に関連する神経内分泌マーカーに変化が生じた。また、血清コルチコステロンの上昇、海馬の CRFR1 タンパク質の減少、海馬背側部のセロトニン 5HT1A 受容体結合及び受容体エフェクターカップの上昇が有意にみられたが、海馬腹側部、嗅内又は前頭葉皮質、下丘においては変化はみられなかった。

著者らは、周産期のヒ素曝露が子供のうつ病様行動に関連する視床下部-下垂体-副腎皮質系と海馬背側部のセロトニン作動系の相互調節作用を阻害すること、また、発達段階の低濃度ヒ素曝露は神経及び行動の変化に関連した神経生物学マーカーに長期間悪影響を与えると考えられたとしている。

#### b. 周産期飲水投与試験（ラット）

妊娠ラットへの高い無機ヒ素曝露（胎齢 6 日～生後 42 日齢まで亜ヒ酸ナトリウム 100 mg/L を含む飲料水）により、学習及び記憶行動やいくつかの反射反応に変化がみられたことが報告されている（Xia et al. 2009）。

### 3. 有機ヒ素化合物の影響

従来、メチル化された有機ヒ素は無機ヒ素よりも毒性は低く、生体内でのメチル化は無機ヒ素を解毒するメカニズムだと考えられてきたが、メチル化の過程によって反応性が高く発がん性も高い MMA(III)や DMA(III)といった 3 価のメチル化ヒ素が形成されている。このため、MMA(III)や DMA(III)が生体に悪影響を及ぼしている可能性が指摘されている（Jomova et al. 2011）。

#### （1）ヒトにおける影響

有機ヒ素化合物にはさまざまな種類があるが、それぞれの化合物の毒性は同等に比較できるものではないため、化合物ごとに分けて毒性を考える必要がある（ATSDR 2007; EFSA 2009）。

AsBe はヒトの体内で代謝を受けず、未変化体のまま排泄される。ヒト及び実験動物における毒性情報はほとんどないため、AsBe は毒性影響を及ぼすことはないと考えられている（EFSA 2009）。アルセノシュガー及び脂溶性有機ヒ素化合物であるアルセノリピッドはヒトの体内で DMA（V）に代謝されるが（Raml et al. 2009; Schmeisser et al. 2006）、アルセノシュガーとアルセノリピッドの毒性に関する情報は得られていない。

#### ①急性影響

ATSDR（2007）及び EFSA（2009）によると、ヒトにおいて有機ヒ素化合物の経口摂取に起因した急性中毒及び死亡率に関する調査は確認されていない。

#### ②慢性影響

##### a. 皮膚への影響

有機ヒ素化合物のみの経口摂取後の皮膚への影響に関する入手可能な疫学的調査はない。しかし、無機ヒ素に曝露され、MMA(V)を高い割合で排泄する人においては、排泄の割合が低い人よりも皮膚病変の OR は 1.5～2.8 倍大きく、ヒ素誘導性皮膚病変のリスクが高いことを示す報告がある（Ahsan et al. 2007; McCarty et al. 2007; Lindberg et al. 2008）。しかし、これらの報告はいずれも測定時に MMA(III)と MMA(V)を区別していなかったとされている。また、Valenzuela ら（2005）は、

飲料水を介して無機ヒ素に曝露したが皮膚病変のない人と比べて、皮膚病変のある人において、尿中 MMA(III)平均濃度が有意に高いことを示している (EFSA 2009)。

#### b. 発がん性

IARC は、魚介類中には AsBe や AsC を始めとした有機ヒ素が含まれていると考えられるが、魚介類に由来する有機ヒ素による発がんのリスクについて、現時点で評価に用いることのできる疫学的知見がないとしている (IARC 2012)。

#### c. 神経系への影響

EFSA (2009) によると、有機ヒ素化合物の慢性曝露によるヒトの末梢神経毒性に関する報告はほとんどみられず、ヒトの病理学領域では無機及び有機ヒ素によって生じる末梢神経毒性について区別をすることは未だ困難としている。また、AsBe や AsC といった食品中の有機ヒ素化合物による末梢神経毒性はヒトでは認められていない。同様に、様々なヒ素代謝物 (例:MMA (methylarsonate)、DMA(III)) の神経毒性も臨床領域で明らかなものと考えられていないとしている (EFSA 2009)。

### (2) 実験動物等における影響

#### ①急性毒性

ATSDR (2007) によると、MMA(V)の経口 LD<sub>50</sub> は、マウスで 1,800 mg MMA(V)/kg 体重 (Kaise et al. 1989) であったと報告されている。また、DMA(V)の経口 LD<sub>50</sub>はマウスで 1,200 mg DMA(V)/kg 体重 (Kaise et al. 1989) であったと報告されている。

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られないと考えられている (Sakurai et al. 1997; Andrewes et al. 2004)。

#### ②反復投与毒性

##### a. 亜急性毒性

DMA(V)を Fischer344 ラットに 4 週間 (週 5 回) 経口投与を行ったところ 57 mg/kg 体重/日で雄は 50%、雌は 20%が死亡し (Murai et al. 1993)、8 週間の飲水投与では雄で 17 mg/kg 体重/日 (Wanibuchi et al. 1996)、13 週間の混餌投与では 190 mg/kg 体重/日で雄の F344 ラットは 100%が死亡した (Crown et al. 1987)。

##### b. 慢性毒性

MMA(V)は消化管、腎臓、甲状腺及び生殖器系に影響を及ぼすことが知られている (ATSDR 2007)。最も感受性の高い影響は下痢であり、ラット、マウス、ウサ

ギ及びイスで処置期間の延長に伴い、低い用量においても下痢を生じることが報告されている。消化管における組織学的な変化は一般的に下痢を生じるような低用量より高用量において認められた。Arnold ら（2003）によると、混餌投与における最も低い NOAEL はラットにおける 2 年間混餌投与試験の 3 mg/kg 体重/日であり、下痢に対する LOAEL は 25.7 mg/kg 体重/日であった（Arnold et al. 2003）。

DMA(V)は膀胱、腎臓、甲状腺及び胎児成長に影響を与え、最も感受性の高い影響は膀胱の発がん性であると考えられている（ATSDR 2007）。

### ③発がん性

#### a. DMA (V)

DMA(V)により、ラットの膀胱において発がん性が確認されたが、マウスの膀胱では認められていないと報告されている。

#### (a) マウス

OGG1 欠損マウス（雌雄、各投与群 10 匹）及び野生型マウス（雌雄、各投与群 12 匹）に DMA(V)（0、200 ppm）の飲水投与（開始時 14 週齢、72 週間）を行ったところ、酸化了的 DNA 傷害修復酵素である OGG1 を欠損した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、一方、野生型マウスにおいては、肺腫瘍の発生はみられなかった。これらの結果から、DMA(V)は OGG1 欠損マウスの肺に発がん性を示すことが示唆されている（Kinoshita et al. 2007a）。

AJ マウス（雄、各投与群 24 匹）に DMA(V)（0、50、200、400 ppm）の飲水投与（開始時 5 週齢、50 週間）を行ったところ、1 匹のマウス当たりの腫瘍数のみ最高用量である 400 ppm 群で対照群に比較して有意に増加したが、投与された DMA(V)濃度と肺腫瘍の個数及び大きさ、腫瘍形成のあったマウスの数といった指標との間には有意な用量反応関係がみられなかったことが報告されている（Hayashi et al. 1998）。また、著者らは、AJ マウスが特に肺腫瘍形成を起こしやすい系統であることから、この試験のみから DMA(V)のマウスに対する発がん性の有無を判断することは難しく、他の系統のマウスでより多くの動物数を用いた試験が必要であるとしている。

また、B6C3F1 マウス（雌雄、各投与群 56 匹）に DMA(V)（0、2、10、40、100 ppm）を混餌投与（開始時 5 週齢、104 週間）したが、雌雄いずれにおいても、DMA(V)の投与に関連していると考えられる膀胱での前がん状態（preneoplasia）や腫瘍の形成はみられなかったという報告もある（Arnold et al. 2006）。

#### (b) ラット

F344 ラット（雄、各投与群 36 匹）に DMA(V) (0、12.5、50、200 ppm) の飲水投与（開始時 10 週齢、104 週間）を行ったところ、50 ppm 群で膀胱癌が 19 %、乳頭腫を加えた腫瘍では 26 %で、200 ppm 群では膀胱癌が 39 %（うち 2 例は乳頭腫を併発）発生し、12.5 ppm 群と対照群では腫瘍の発生はみられなかった。なお、本試験では膀胱以外の臓器では発がん性は認められなかった（Wei et al. 1999; Wei et al. 2002）。

F344 ラット（雄、各投与群 60 匹）に DMA(V) (0、2、10、40、100 ppm) を混餌投与（開始時 5 週齢、104 週間）したところ、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、膀胱癌は 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膀胱癌がそれぞれ 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みられなかった。また、膀胱以外の臓器では発がん性は認められなかった（Arnold et al. 2006）。

#### b. MMA(V)

MMA(V)の実験動物への投与試験では、発がん性は確認されていない。

#### (a) マウス

B6C3F1 マウス（雌雄、各投与群 52 匹）に MMA(V) (0、10、50、200、400 ppm) を混餌投与（開始時 6 週齢、104 週間）したところ、投与に関連した有意な腫瘍の形成はみられず、400 ppm 投与群において体重の減少がみられたが、生存率に有意な変化はみられなかったと報告されている（Arnold et al. 2003）。

#### (b) ラット

F344 ラット（雄、各投与群 42～45 匹）に MMA(V) (0、50、200 ppm) の飲水投与（開始時 10 週齢、2 年間）を行ったところ、体重、摂食量、飲水量、生存率のいずれの指標も MMA(V)の投与に関連した有意な増加が認められなかった。また、剖検の結果、対照群も含めて全ての投与群で肝臓や膀胱に腫瘍の形成がみられたが、これらは F344 ラットでは自発的に形成される腫瘍と組織学的に共通していることから、肝臓及びその他の臓器においても 2 年間に及ぶ MMA(V)投与による有意な腫瘍形成はみられなかった（Shen et al. 2003a）。

F344 ラット（雄、各投与群 60 匹）に MMA(V) (0、50、400、1,300 ppm) を混餌投与（開始時 6 週齢、104 週間）した。その結果、投与に関連した有意な腫瘍の形成はみられなかった。なお、死亡動物数の急激な増加に伴い、最高投与濃度の 1,300 ppm は、53 週目に 1,000 ppm、60 週目に 800 ppm に変更された（Arnold et al. 2003）。

### c. TMAO

F344 ラット（雄、各投与群 42～45 匹）に TMAO（0、50、200 ppm）の飲水投与（開始時 10 週齢、2 年間）を行ったところ、対照群と比較して、200 ppm 投与群において肝腺腫の発生及び発生個数が有意に増加した。肝臓以外の複数の臓器においても腫瘍の形成がみられたが、これらは対照群でもみられており、F344 ラットでは自発的に発生する腫瘍と組織学的に同様であった（Shen et al. 2003b）。

## ④複合発がん

### a. DMA (V)

#### (a) マウス

イニシエーターとして 4-ニトロキノリン 1-オキシド（10mg/kg 体重）を皮下投与した ddY マウス（雄、各投与群 9～13 匹）に DMA(V)（0、200、400 ppm）の飲水投与（開始時 6 週齢、25 週間）を行ったところ、DMA(V)投与群では対照群と比較して、肺腫瘍発生率は増加傾向を示し、肺腫瘍の個数は 400 ppm 群で有意に増加した。（Yamanaka et al. 1996）。

DMBA でイニシエーション処置をした K6/ODC トランスジェニックマウス（雄、各投与群 7～8 匹）に、200 ppm の DMA(V)を週 2 回クリームに混ぜて週 2 回塗布（開始時 10～14 週齢、18 週間）した。DMBA のみ処置した群と比較して、DMBA 処置のあと DMA(V)を塗布した群では、皮膚腫瘍の個数が 2 倍となり、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、皮膚腫瘍の発生はみられなかった（Morikawa et al. 2000）。ただし、非イニシエーション群が 2 匹しかいなかったため、適切な解釈をするのが難しいとされている（IARC 2012）。

#### (b) ラット

F344 ラット（雄、各投与群 20 匹）を用い、多臓器中期発がん性試験法として、4 週間にわたり diethylnitrosamin(DEN), methylnitrosourea(MNU), N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine(BBN), 1,2-dimethylhydrazine(DMH), N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine(DHPN) の 5 種類の発がん物質（略して DMBDD）でイニシエーション処置した後、1 週間の休薬期間を経て、DMA(V)（0、50、100、200、400 ppm）の飲水投与（開始時 7 週齢、25 週間）を行った。DMA(V)50 ppm から膀胱の発がんを促進し、また、肝臓、腎臓では 200 ppm から、更に甲状腺では 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、がんの発生はみられなかった（Yamamoto et al. 1995）。

F344 ラット（雄、各投与群 20 匹）に対し、4 週間にわたり膀胱癌発がん物質である BBN にてイニシエーション処置した後、DMA(V)（0、2、10、20、50、100 ppm）

の飲水投与（開始時 6 週齢、32 週間）を行った。その結果、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)の膀胱の発がん促進作用に有意な差が認められた。

また、比較試験として BBN によるイニシエーション処置をすることなく DMA(V) (0、10、25、100 ppm) の飲水投与（開始時 6 週齢、8 週間）を行った。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。著者らは、DMA(V)にはラットにおいて膀胱の発がん促進作用があり、そのメカニズムの一つとして膀胱上皮の細胞増殖の刺激を示唆している (Wanibuchi et al.1996)。

#### b. DMA (V)、MMA (V)、TMAO

F344 ラット（雄、各投与群匹）に DEN をイニシエーション処置後、2 週間の休薬期間を経て、DMA(V)、MMA(V)及び TMAO (0、100 ppm) の飲水投与（開始時、6 週間）を行った。対照群に比べて、MMA 及び TMAO の投与群では、肝臓における GST-P 陽性細胞巢の数及び面積が有意に増加し、MMA(V)及び TMAO がラット肝臓における前がん病変を促進することが明らかとなった (Nishikawa et al. 2002)。

### ⑤神経毒性

AsBe 及び AsC を含む食品中の有機ヒ素化合物は末梢又は中枢神経毒性に関与していないと考えられている (EFSA 2009)。MMA(V)はラットに 72.4 mg/kg 体重/日、マウスに 67.1 mg/kg 体重/日の用量で投与しても臨床徴候や脳病変を生じず (Arnold et al. 2003)、DMA(V)についても 7.8 又は 94 mg/kg 体重/日の慢性投与で臨床徴候や組織学的変化を生じないといった類似の結果が報告されている (Arnold et al. 2006; ATSDR 2007; EFSA 2006)。

Kuger et al. (2009)は、MMA (V) 及び MMA (III) が海馬におけるシナプス機能への影響を検討した。若齢 (14~21 日齢) 及び成体 (2~4 か月齢) ラットの海馬スライス標本を MMA(V)又は MMA(III)で処理し、シェファー側枝からの誘発シナプス電場電位 (fEPSPs) が測定された。MMA(V)は成体及び若齢ラットの標本においてシナプス機能に影響を及ぼさなかった。一方、MMA(III)は 50 及び 25  $\mu\text{mol/L}$  (成体、若齢ラットとも) の用量においてシナプス伝達の電位を強く抑制した。また、25 及び 10  $\mu\text{mol/L}$  (成体、若齢ラットとも) の用量において長期増強 (LTP) の振幅を強く抑制した。対照的に MMA(III) 1  $\mu\text{mol/L}$  の投与では若齢ラットに LTP 振幅を増強させたが、この変化は *N*-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体における増強効果、 $\alpha$ -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソオキサゾール-4-プロピオン酸の遮断効果の欠如によるものであると考えられる。また著者らは、これらの海馬 CA1 領域の興奮性シナプスの障害は、後シナプスグルタミン酸作動性受容体への

MMA(III)の作用により生じ、ヒ素による認知機能障害の原因である可能性がある  
とされている（Kruger et al. 2009; EFSA 2009）。

## ⑥免疫毒性

有機ヒ素化合物の経口投与における免疫機能に関連した免疫系、リンパ系器官への影響はみられていない。

ラット及びマウスに対する MMA(V)（72.4、67.1 mg/kg 体重/日）（Arnold et al. 2003）、DMA(V)（7.8、94 mg/kg 体重/日）の曝露により免疫系器官では組織学的変化はみられず（Arnold et al. 2006）、MMA(V)をフィンチの幼雛に 4～72 mg/kg 体重/日の用量で 20 日間経口投与を行った場合も、免疫機能への影響は観察されなかった（Albert et al. 2008）。

## ⑦生殖・発生毒性

EFSA（2009）によると、AsBe による発生毒性は認められておらず、MMA(V) 及び DMA(V)の早期の毒性については情報がほとんどないとされている（EFSA 2009）。

Sprague-Dawley ラット及びニュージーランド白色ウサギにおける MMA(V)、DMA(V)の経口投与による生殖発生毒性試験では、母体毒性が生じない曝露用量では、投与に関連した発達毒性がみられなかったことが報告されている。器官形成期に（ラットでは胎齢（GD）6～15 日、ウサギでは GD7～19 日）MMA(V)ではラットに 0、10、100 及び 500 mg/kg 体重/日、ウサギに 0、1、3、7 及び 12 mg/kg 体重/日、DMA(V)ではラットに 0、4、12 及び 36 mg/kg 体重/日、ウサギに 0、3、12 及び 48 mg/kg 体重/日の用量で反復経口投与を行ったところ、MMA(V)投与による母体及び胎児毒性は最も高い用量である 500 mg/kg 体重/日（ラット）、12 mg/kg 体重/日（ウサギ）でみられたが、投与に関連した発生毒性は低用量で認められなかった。MMA(V)投与における催奇形性は確認されなかった。DMA(V)では母体及び発達毒性がラットで 36 mg/kg 体重/日の用量でみられた。ウサギでは 48 mg/kg 体重/日の用量を投与することにより、ほとんどの母体が流産し、評価できる生存胎児が存在しないといった明らかな母体毒性が生じた。ラットやウサギにおける投与に関連した母体又は発生毒性がみられない用量は 12 mg/kg 体重/日以下であった（Irvine et al. 2006; EFSA 2009）。

## ⑧発達神経毒性

マウスでは、無機ヒ素と同様に DMA(V)は母体から胎盤を通じて運搬され、未熟な血液脳関門を容易に通過し、胎児の脳に広く分布する（Jin et al. 2006）。

#### 4. 人工有機ヒ素化合物の影響

ATSDR (2007) 及び EFSA (2009) を基に、人工有機ヒ素化合物に関する毒性学的知見を整理したが、非常に限られていた。

##### (1) ヒトにおける影響

###### ①急性影響

ATSDR (2007) によると、農薬を服用することにより生じた有機ヒ素化合物の急性中毒事例は数報報告されている。1,714 mg MSMA/kg 体重を服用した男性では嘔吐、ショック症状、肝臓及び腎臓障害がみられ (Shum et al. 1995)、78 mg DMA/kg 体重を服用した患者では嘔吐、腹痛及び下痢が観察された (Lee et al. 1995)。

###### ②慢性影響

有機ヒ素化合物は治療薬としての用途があり、かつては梅毒の治療に、アルスフェナミン (3,3'-ジアミノ-4,4'-ジヒドロキシ-アルセノベンゼン) が、現在はヒトアフリカトリパノソーマ症 (睡眠病) の治療薬として、海外の疾患発生国でメラルソプロール ((2-(4-(4,6-diamino-1,3,5-triazin-2-ylamino)phenyl)-1,3,2-dithiarsolan-4-yl) methanol) が用いられている。これらの化合物が急性中枢神経毒性を生じることが知られているが、梅毒やトリパノソーマ症患者における末梢神経症は時折報告されているのみである (Gherardi et al. 1990)。例えば、アルスフェナミンによる治療を受けた少数の梅毒患者において、脳の出血を特徴とするアルスフェナミン脳炎と呼ばれる急性症状 (出血性脳炎、脳紫斑病) が生じ、共通の症状としては麻痺、発作、嘔吐、頭痛、発熱及びせん妄が知られている。脳の検査では発作、一部の症例では髄膜における血管のうっ血、壊死、脱髄、中等度～重度の神経細胞の虎斑融解が認められたと報告されている (Roseman and Aring 1941; Globus and Ginsburg 1933)。メラルソプロールによる治療では、重度の反応性ヒ素脳症を生じ、明らかな神経学兆候を伴わない急性の非致死性精神障害が痙攣を伴わない急速に進展する昏睡、あるいは急性脳腫に伴う痙攣の重複発作を生じる可能性も報告されている (Haller et al. 1986; Adams et al. 1986; EFSA 2009)。

2003年に茨城県神栖町 (現 神栖市) で、DPAA 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 DPAA 中毒が発生した (Ishii et al. 2004)。飲用井戸水からは 4,500 µg As/L という高濃度のヒ素が検出され、尿中からは DPAA が HPLC-ICP-MS による分析で検出された。DPAA 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いだせなかった。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 1,100 µg As/L (140~2,400 µg As/L) であった。なお、非曝露者からは尿中に DPAA が検出されないことが報告されている (中嶋ら 2006)。

## (2) 実験動物等における影響

### ①急性毒性

ATSDR (2007) によると、ロキササルソンにおける経口 LD<sub>50</sub> は、マウスで 244 mg/kg 体重 (NTP 1989)、ラットで 81 mg/kg 体重 (NTP 1989) 及び 155 mg/kg 体重 (Kerr et al. 1963) であったと報告されている。また、有機ヒ素系農薬である MSMA の経口 LD<sub>50</sub> は、ラットで 2,449~3,184 mg MSMA/kg 体重 (Gur and Nyska 1990)、ウサギで 102 mg MSMA/kg 体重 (Jaghabir et al. 1988) であったと報告されている。

### ②反復投与毒性

#### a. 亜急性毒性

##### (a) 14 日間亜急性毒性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (雌雄、各投与群 5 匹) におけるロキササルソン (0、60、120、250、500、1,000 ppm) の 14 日間混餌投与試験が行われた。

1,000 ppm 投与群の雄 5 匹中 2 匹、雌 5 匹中 5 匹が死亡した。最終体重が 1,000 ppm 投与群の雄で 34%、500 ppm 投与群の雌で 10%減少した。また、顕著な活動低下が 250 ppm 以上投与群でみられた (NTP 1989)。

ATSDR (2007) は、本試験の体重減少の NOAEL を 84 mg/kg 体重/日 (500 ppm)、活動低下の NOAEL を 20 mg/kg 体重/日 (120 ppm) としている。

##### (b) 13 週間亜急性毒性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (雌雄、各投与群 10 匹) におけるロキササルソン (0、50、100、200、400、800 ppm) の 13 週間混餌投与試験が行われた。

800 ppm 投与群の雄 10 匹中 6 匹、雌 10 匹中 8 匹が、400 ppm 投与群の雌雄各 10 匹中 1 匹が死亡した。800 ppm 投与群では、最終体重が対照群と比べて雄で 18%、雌が 11%減少した。800 ppm 投与群の雄で肝絶対重量の減少がみられた (NTP 1989)。

著者らは続いて B6C3F1 マウス (雌雄、各投与群) (雌雄、各投与群 30 匹) におけるロキササルソン (0、100、400 ppm) の 13 週間混餌投与試験を行ったが、投与による影響はみられなかった (NTP 1989)。

##### (c) 14 日間亜急性毒性試験 (ラット)

F344 ラット (雌雄、各投与群 5 匹) におけるロキササルソン (0、100、200、400、800、1600 ppm) の 14 日間混餌投与試験が行われた。

1,600 ppm 投与群の雄 5 匹中 3 匹、雌 5 匹中 5 匹が死亡した。400 ppm 投与群では、最終体重が対照群と比べて雄で 22%、雌で 5%減少した。1,600 ppm 投与群の雄及び 800 ppm 投与群の雌で摂餌量の減少がみられた。また、軽度な活動低下が 400 ppm 以上投与群でみられた (NTP 1989)。

#### (e) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

Holtzman ラット (雌雄、各投与群 6 匹) におけるロキササルソン (0、25、50、100、200、400 ppm) の 13 週間混餌投与試験が行われた。

400 ppm 投与群の雄 12 匹中 10 匹、雌 10 匹中 10 匹が死亡した (Kerr et al. 1963; ATSDR 2007)。

#### (e) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

F344 ラット (雌雄、各投与群 10 匹) におけるロキササルソン (0、50、100、200、400、800 ppm) の 13 週間混餌投与試験が行われた。

800 ppm 投与群の雄 10 匹中 3 匹、雌 10 匹中 2 匹が死亡した。200、400 及び 800 ppm 投与群で最終体重が、それぞれ雄で 14、26、50%、雌で 8、11、33%減少した。50、100、200 及び 400 ppm 投与群の雄並びに 800 ppm 以上投与群の雌で肝相対重量の増加がみられた (NTP 1989)。

著者らは続いて F344 ラット (雌雄、各投与群 30 匹) におけるロキササルソン (0、100、400 ppm) の 13 週間混餌投与試験を行った。

400 ppm 投与群の雌で肝絶対重量の減少及び肝相対重量の増加がみられた。100 ppm 以上投与群の雄で腎絶対重量の減少が、400 ppm 投与群の雄で腎相対重量の増加、軽度の腎毒性 (軽度の尿細管上皮細胞の変性、管状円柱、限局性の石灰化) がみられた。雌では投与に関連する影響は認められなかった (NTP 1989)。

ATSDR は、本試験における体重減少の NOAEL を 8 mg/kg 体重/日 (100 ppm)、肝臓への影響の NOAEL を 4 mg/kg 体重/日 (50 ppm)、腎臓への影響の NOAEL を 16 mg/kg 体重/日 (200 ppm) としている (ATSDR 2007)。

### b. 慢性毒性

#### (a) 2 年間慢性毒性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (雌雄、各投与群 50 匹) におけるロキササルソン (0、100、200 ppm; 雄 0、21、43 mg/kg 体重/日、雌 0、27、54 mg/kg 体重/日) の 2 年間混餌投与試験が行われた。

投与により、呼吸器、心血管系、消化器官系、血液、筋骨格、肝臓、腎臓、皮膚、目、体重、免疫系、生殖・発生及び発がんへの影響はみられなかった (NTP 1989; ATSDR 2007)。

ATSDRは、本試験のNOAELを43 mg/kg 体重/日としている(ATSDR 2007)。

#### (b) 2年間慢性毒性試験(ラット)

F344 ラット(雌雄、各投与群 50 匹)におけるロキサルソン(0、50、100 ppm; 0、2.1、4 mg/kg 体重/日)の2年間混餌投与試験が行われた。

100 ppm 投与群の雄で脾臓の腺腫の発生頻度の増加傾向がみられた。

なお、投与による呼吸器、心血管系、消化器官系、血液、筋骨格、肝臓、腎臓、皮膚、目、体重、免疫系、生殖・発生及び発がんへの影響はみられなかった(NTP 1989; ATSDR 2007)。

ATSDRは、本試験のNOAELを4 mg/kg 体重/日としている(ATSDR 2007)。

#### ③発がん性

NTP(1989)による2年間の混餌投与試験では、ロキサルソンはマウス(100、200 ppm; 雄 21、43 mg/kg 体重/日、雌 27、54 mg/kg 体重/日)又はラット(50、100 ppm; 2.1、4 mg/kg 体重/日)で発がん性を示す明確な証拠はみられなかったと報告されている(NTP 1989; ATSDR 2007; EFSA 2009)。

#### ④神経毒性

ATSDR(2007)によると、動物実験の中で、ブタがロキサルソンの神経毒性に最も感受性が高く、6.3 mg/kg 体重/日(30日間経口投与)においても神経系への影響がみられたとされている(Rice et al. 1985; Edmonds and Baker 1986; Kennedy et al. 1986; ATSDR 2007; EFSA 2009)。

#### ⑤免疫毒性

ATSDR(2007)によると、有機ヒ素化合物の経口投与における免疫機能に関連した免疫系、リンパ系器官への影響はみられていないとされている。NTP(1989)によるマウス及びラットにおける2年間慢性毒性試験において、ロキサルソン(マウス 200 ppm; 43 mg/kg 体重/日、ラット 100ppm; 4 mg/kg 体重/日)の曝露では免疫系器官では組織学的変化はみられなかったと報告されている(NTP 1989; ATSDR 2007)。

#### ⑥生殖・発生毒性

人工有機ヒ素化合物の経口投与に関する生殖・発生毒性に関する動物試験の報告は見当たらなかった。

## 5. 遺伝毒性

### (1) ヒトにおける影響

#### ①遺伝子突然変異

Ostrosky-Wegman ら (1991) はメキシコのパイロット調査で、ヒ素濃度 390  $\mu\text{g/L}$  (As(V) 98%、As(III) 2%) の井戸水に慢性的に曝露された高曝露群 11 名 (男性 2 名、女性 9 名) と、低曝露群 13 名 (男性 2 名、女性 11 名、井戸水中ヒ素濃度 19~60  $\mu\text{g/L}$ ) から血液及び尿を採取し、ヒ素曝露による遺伝子損傷について検討した。平均年齢は高曝露群が平均 38 歳 (範囲 21~62 歳)、低曝露群が 38 歳 (範囲 21~58 歳)、居住期間は高曝露群で平均 37 年 (範囲 21~55 年)、低曝露群で平均 34 年 (範囲 5~56 年) であった。末梢血リンパ球の *HPRT* 遺伝子座の変異頻度は高曝露群で高くなっていたが、低曝露群との有意差は認められなかった (IARC 2004)。

職業曝露の知見であるが、Harrington-Brock ら (1999) はチリの銅精錬工場で働く男性 15 名 (24~66 歳、当該工場における平均就業期間 43 か月) に対して、ヒ素曝露と *HPRT* 遺伝子座変異誘導との関連について検討した。曝露状態は、尿中ヒ素レベルを分析することで確認し、低 (平均 120  $\mu\text{g/L}$ )、中 (平均 190  $\mu\text{g/L}$ )、高 (平均 260  $\mu\text{g/L}$ ) の 3 群に分類した。*HPRT* 遺伝子座の変異頻度は低曝露群で  $9 \times 10^{-6}$ 、中曝露群で  $11 \times 10^{-6}$ 、高曝露群で  $24 \times 10^{-6}$  であり、ヒ素曝露による末梢血リンパ球の *HPRT* 遺伝子座変異に有意差はみられなかった (IARC 2004)。

#### ②染色体異常

##### a. 染色体異常試験

Gonsebatt ら (1997) は、メキシコにおいて、飲料水による無機ヒ素曝露量は異なるが、同地域で同程度の社会経済的地位にある住民を対象としたヒ素曝露による細胞遺伝学的影響について検討した。平均ヒ素濃度 408  $\mu\text{g/L}$  (範囲 396~435  $\mu\text{g/L}$ ) の井戸水を飲んでいて曝露群 (35 名) と、平均ヒ素濃度 29.9  $\mu\text{g/L}$  (範囲 7.4~62  $\mu\text{g/L}$ ) の井戸水を飲んでいて対照群 (34 名) が比較された。平均年齢は曝露群が 41 歳 (範囲 24~68 歳)、対照群が 39 歳 (範囲 22~66 歳)、居住期間は曝露群が 3~65 年、対照群が 10~64 年であり、曝露群と対照群の性比も同様であった。職業上、遺伝毒性物質と疑われる物質に曝露されていた、あるいは何らかの治療を受けていた人は調査対象から除外した。ヒト末梢血リンパ球における染色体異常の頻度は、曝露群が 7.1% (男性 8.9%、女性 5.7%)、対照群が 3.0% (男性 2.8%、女性 3.1%) でヒ素曝露により有意に高くなることが認められた。喫煙率は曝露群で 29%、対照群で 33% とほぼ同等であることから、IARC は喫煙が染色体異常の頻度の解析結果に有意な影響を及ぼしているとは認められないとしている。また、曝露群内において男女間で認められた影響の差は、調査対象と

なった地域の男性が乾燥した気候の中で畑作業をするため、女性より多くの水を摂取したためであると考えた（IARC 2004）。

Mäki-Paakkanen ら（1998）は、フィンランドにおいて、井戸水でヒ素に曝露された 42 名を対象として、染色体異常とヒ素曝露との関連を検討した。汚染井戸水を使用している曝露群 32 名（平均 52 歳、範囲 15～83 歳、平均曝露期間 8 年、範囲 1～29 年）の飲料水中ヒ素濃度の中央値は 410  $\mu\text{g/L}$ （範囲 17～510  $\mu\text{g/L}$ ）であり、生涯累積ヒ素曝露量濃度の中央値は 455 mg（範囲 48～6,869 mg）と算出された。一方、サンプリング 2～4 か月前に汚染井戸水の使用を中止した群（前曝露群）10 名（平均 46 歳、17～68 歳、平均曝露期間 10 年、5～30 年）の飲料水中ヒ素濃度の中央値は 296  $\mu\text{g/L}$ （範囲 20～980  $\mu\text{g/L}$ ）であり、生涯累積ヒ素曝露量濃度の中央値は 828 mg（117～5,902 mg）と算出され、同じ地域に住む対照群 8 名（平均 50 歳、37～76 歳）の飲料水中ヒ素濃度は 1  $\mu\text{g/L}$  未満であった。喫煙習慣、性別、魚介類の摂取量及び居住歴を交絡因子とした。末梢血リンパ球における染色体異常の平均頻度は、交絡因子を調整しないときは、曝露群で 6.9（ $p=0.02$ ）、前曝露群で 4.2、対照群で 8.6 であり、調整したときは、曝露群で 3.5（ $p=0.1$ ）、前曝露群で 1.9、対照群で 3.6 であった。なお、喫煙による染色体異常への影響はみられなかった。しかし、交絡因子を調整してもしなくても線形回帰分析（GLM）を行うと、尿中ヒ素濃度と染色体異常との間に有意な関連がみられた（調整前  $r^2=0.25$ 、 $p=0.008$ 、調整後  $r^2=0.27$ 、 $p=0.04$ ）。また、累積ヒ素曝露量と染色体異常との間においても有意な関連がみられた（調整前  $r^2=0.21$ 、 $p=0.008$ 、調整後  $r^2=0.24$ 、 $p=0.25$ ）（IARC 2004）。

Mahata ら（2003）は、インド西ベンガルにおいて、ヒ素による皮膚症状のある 59 名（男性 37 名、女性 22 名、平均 37 歳（範囲 15～71 歳））と年齢及び社会経済的地位をマッチした対照群 36 名（男性 27 名、女性 9 名、平均 33 歳（範囲 18～60 歳））とを比較し、慢性ヒ素曝露による細胞遺伝学的影響のエンドポイントとして染色体異常を用いた研究を行った。飲料水中のヒ素濃度は、曝露群で平均 212  $\mu\text{g/L}$ （範囲 60～580  $\mu\text{g/L}$ ）、対照群で平均 6.4  $\mu\text{g/L}$ （3.0～12.6  $\mu\text{g/L}$ ）であった。また、曝露群には喫煙者が含まれていた。曝露群における飲料水からのヒ素の曝露期間は平均 15.1 年（範囲 3～35 年）であった。対照群と比較して曝露群の爪、髪及び尿中のヒ素濃度は有意に高かった。末梢血リンパ球における染色体異常の頻度は、曝露群が 8.1%、対照群が 2.0%であり、曝露群で有意に高かった。なお、喫煙の影響は認められなかった。

Ghosh ら（2006）は、インド西ベンガルにおいて、平均ヒ素濃度 242  $\mu\text{g/L}$  の飲料水を飲んでいて皮膚症状のある 244 名（男性 141 名、女性 103 名、喫煙率 38.9%）、平均ヒ素濃度 202  $\mu\text{g/L}$  の飲料水を飲んでいて皮膚症状のない 178 名（男性 77 名、女性 101 名、喫煙率 27.53%）、及び平均ヒ素濃度 7.2  $\mu\text{g/L}$  の飲料水を飲んでいて対照群 102 名（男性 51 名、女性 51 名、喫煙率 33.3%）を対象

として、細胞遺伝学的損傷を調べた。末梢血リンパ球における 1 細胞当たりの平均染色体異常数は皮膚有症状群で 0.094、皮膚無症状群で 0.07、対照群は 0.024 であった。皮膚有症状群及び皮膚無症状群の染色体異常数を対照群と比較すると、各々の差の 95%CI は 0.063~0.076 ( $p=0.001$ ) と 0.041~0.050 ( $p=0.001$ ) であり、有意に高かった。

Chakraborty ら (2006) は、インド西ベンガルにおいて、平均ヒ素濃度 66.8  $\mu\text{g/L}$  の飲料水を少なくとも過去 10 年間飲んでいた曝露群 45 名 (男性 12 名、女性 33 名、平均 34 歳) と、性・年齢をマッチし平均ヒ素濃度 6.4  $\mu\text{g/L}$  の飲料水を飲んでいた対照群 25 名 (男性 6 名、女性 19 名、平均 34 歳) を対象とした細胞遺伝学的調査を実施した。両群の社会経済的状況もほぼ同様であった。口腔粘膜細胞における染色体異常は曝露群が平均 4.9%、対照群が平均 1.3%であり、曝露群が有意に高かった。著者らは、飲料水によるヒ素曝露によって末梢血リンパ球と同様に口腔粘膜細胞でも細胞遺伝学的損傷に有意な増加がみられると結論した。

#### b. 小核試験

Warner ら (1994) は、米国ネバダ州において、井戸水を介して慢性ヒ素曝露を受けた住民を対象に、剥離膀胱上皮細胞 (exfoliated bladder cells) 及び口腔粘膜細胞における小核形成頻度を調べた。飲料水中の平均ヒ素濃度は曝露群 18 名 (男性 8 名、女性 10 名、平均 38 歳 (範囲 14~74 歳)) で 1,310  $\mu\text{g/L}$  (2,260  $\mu\text{g As/日}$ )、年齢、性及び喫煙歴のマッチした対照群 18 名 (男性 8 名、女性 10 名、平均 37.0 歳 (16~70 歳)) で 16  $\mu\text{g/L}$  (36  $\mu\text{g As/日}$ ) であった。居住期間は、曝露群で平均 4 年 (範囲 1~13 年)、対照群で平均 5 年 (範囲 1~13 年) であった。膀胱上皮細胞 1,000 細胞当たりの小核形成の頻度は曝露群 2.79、対照群 1.57 であり、1.8 倍 (90%CI=1.06~2.99、 $p=0.09$ ) 高かった。また、膀胱上皮細胞の小核形成頻度は、尿中のヒ素濃度と正の関係がみられた。一方、口腔粘膜細胞の 1,000 細胞当たりの小核形成頻度は曝露群で 2.49、対照群で 2.50 であり、両者の比は 1.0 (90%CI=0.65~1.53、 $p=0.5$ ) となり、ヒ素曝露に関連する増加はみられなかった (IARC 2004、2012)。

Biggs ら (1997) は、チリにおいて、ヒ素濃度最高 670  $\mu\text{g/L}$  (範囲 560~670  $\mu\text{g/L}$ ) の飲料水を飲んでいた高曝露群 124 名 (男性 70 名、女性 54 名、平均 41.1 歳 (18~81 歳)、喫煙率 29%) と、性差、年齢構成及び喫煙習慣がマッチし、平均ヒ素濃度 15  $\mu\text{g/L}$  (範囲 12~17  $\mu\text{g/L}$ ) の飲料水を飲んでいた低曝露群 108 名 (男性 55 名、女性 53 名、平均 41 歳 (19~75 歳)、喫煙率 31%) を対象として、尿中ヒ素濃度を指標としてヒ素曝露による膀胱上皮細胞 (bladder cells) の小核形成頻度を比較した。居住期間は曝露群で平均 20.0 年 (範囲 0.2~81 年)、対照群で平均 27.7 年 (範囲 0.2~73 年) であった。尿中ヒ素濃度を小さい方から大きくなるように並べ 5 群に分割すると、膀胱上皮細胞の小核形成頻度は最も低い 1 群から 4

群（尿中ヒ素濃度 53.9～729  $\mu\text{g/L}$ ）になるにつれ高くなったが、最も高い 5 群（尿中ヒ素濃度 729  $\mu\text{g/L}$  以上）ではむしろ 1 群より低かった。著者らは、最も高い曝露群（5 群）で小核形成の頻度が減少したのはおそらく細胞毒性又は細胞分裂停止のためであると考えたが、そのメカニズムについてはさらに考察が必要であるとしている。

上述の Gonsebatt ら（1997）は、末梢血リンパ球における染色体異常と併せて、口腔粘膜細胞及び尿路上皮細胞（urothelial cells）における小核形成についても検討した。1,000 細胞当たりの小核形成の頻度は、曝露群では口腔粘膜細胞で平均 2.21（男性 3.08、女性 1.28）、尿路上皮細胞で 2.22（男性 4.18、女性 1.24）であったが、対照群では口腔粘膜細胞で平均 0.56（男性 0.55、女性 0.57）、尿路上皮細胞で 0.48（男性 0.58、女性 0.43）と、曝露群で有意に高かった（IARC 2004）。

Moore ら（1997a）は、上述の Biggs らの研究から男性のみに対象者を絞ってヒ素曝露における横断的研究を行った。平均ヒ素濃度 600  $\mu\text{g/L}$  の飲料水に長期間曝露されていた高曝露群 70 名（平均 42 歳（範囲 20～74 歳））と、飲料水中平均ヒ素濃度 15  $\mu\text{g/L}$  の低曝露群 55 名（平均 42 歳（範囲 19～75 歳））の膀胱上皮細胞で小核が測定された。年齢、喫煙歴、居住期間（高曝露群平均 19.3 年（範囲 0.4～61 年）、低曝露群平均 28.3 年（範囲 0.2～73 年））、教育及び人種はマッチングされていた。これら対象者の中からヒ素曝露がバックグラウンドレベル以下の者を除いた 104 名を尿中ヒ素濃度の大小で 5 群に分けると、最も低い 1 群から 4 群（尿中ヒ素濃度 54～729  $\mu\text{g/L}$ ）まで小核形成頻度が高くなり、統計学的にも有意な量-反応関係がみられたが、最も高い 5 群（尿中ヒ素濃度 729  $\mu\text{g/L}$  以上）では有意でなかった。セントロメア陽性の小核は 4 群で 3.1 倍（95%CI=1.4～6.6）増加し、セントロメア陰性の小核は 3 群で 7.5 倍（95%CI=2.8～20.3）高くなったことから、染色体切断が小核形成の主な原因であると考えられた（IARC 2004）。

さらに、Moore ら（1997b）はこの調査の 34 名を対象に、飲料水中ヒ素濃度を 600  $\mu\text{g/L}$  から 45  $\mu\text{g/L}$  に変更する介入調査を行った。8 週間後、全ての被験者において剥離膀胱上皮細胞（exfoliated bladder cells）での小核形成の頻度が減少した。1,000 細胞当たりの小核形成頻度は、介入前は 2.63 であったが、介入後は 1.79 となった。対象者の喫煙習慣別でみると喫煙者において介入前は 4.45 であったが、介入後は 1.44 と減少したが、非喫煙者では変化はみられなかった（介入前 2.05、介入後 1.90）。著者らは、喫煙者の膀胱上皮細胞では、ヒ素による遺伝毒性による損傷の感受性がより高いことが示唆されたとしている（IARC 2004）。

Tian ら（2001）が実施した中国内モンゴル自治区でのパイロット調査では、飲料水を介して慢性的にヒ素曝露されたヒトの複数の上皮細胞を用いて小核の形成頻度を調べた。平均 17 年にわたりヒ素濃度 528  $\mu\text{g/L}$  の飲料水を飲んでいて高曝露群 19 名（男性 14 名、女性 5 名、平均 38 歳）と、喫煙習慣、職業、食事、人口統計学的要因、年齢及び健康状態を考慮したヒ素濃度 4.4  $\mu\text{g/L}$  の飲料水を飲んでいて

低曝露群 13 名（男性 8 名、女性 5 名、平均 38 歳）が比較された。高曝露群の小核形成の頻度は、低曝露群と比較して、口腔粘膜細胞及び気道上皮から採取した喀痰中の細胞で 3.4 倍有意に高かった。尿路上皮細胞（bladder urothelial cells）でみられた小核の増加は 2.7 倍、非喫煙者では 2.4 倍であった。喫煙者を除外すると、口腔粘膜細胞と喀痰細胞でヒ素曝露の影響は大きくなり、小核形成の頻度が 6 倍高くなった（IARC 2004）。

Basu ら（2002）は、インド西ベンガルにおいて、ヒ素に関連した皮膚疾患のある 45 名（男性 30 名、女性 15 名、平均 30 歳（範囲 15～58 歳））と、対照群としてヒ素に汚染されていない二つの地域に住む健康な 21 名（男性 17 名、女性 4 名、平均 35 歳（範囲 19～60 歳））を対象として、飲料水を介したヒ素曝露による口腔粘膜細胞、尿路上皮細胞及び末梢血リンパ球の小核形成について検討した。飲料水中のヒ素濃度は、曝露群で平均 368  $\mu\text{g/L}$ （範囲 15～800  $\mu\text{g/L}$ ）、対照群で平均 5.5  $\mu\text{g/L}$ （範囲 3～12  $\mu\text{g/L}$ ）であった。曝露群と対照群とでは年齢構成及び社会経済的地位は同様であった。また、曝露群の飲料水による曝露期間は平均 11.3 年（範囲 2～22 年）であった。1,000 細胞当たりの小核形成の頻度は、曝露群では平均 6.39（末梢血リンパ球）、5.15（口腔粘膜細胞）及び 5.74（尿路上皮細胞）であったのに対し、対照群では平均 0.53（末梢血リンパ球）、0.77（口腔粘膜細胞）及び 0.56（尿路上皮細胞）と、曝露群で有意に高かった。なお、本報告においては、喫煙による調整はなされていない（IARC 2004）。

さらに、Basu ら（2004）はインド西ベンガルにおいて、ヒ素濃度 214.7  $\mu\text{g/L}$  の飲料水を飲んでいた曝露群 163 名（男性 86 名、女性 77 名、平均 35 歳（15～65 歳））とヒ素濃度 9.2  $\mu\text{g/L}$  の飲料水を飲んでいた対照群 154 名（男性 88 名、女性 66 名、平均 34 歳（15～60 歳））についても、上記と同様の調査を行った。曝露群と対照群において、年齢構成と社会経済的地位は同様であった。1,000 細胞当たり小核形成の頻度は、曝露群では平均 9.34（末梢血リンパ球）、5.94（口腔粘膜細胞）及び 6.65（尿路上皮細胞）であったのに対し、対照群では平均 1.66（末梢血リンパ球）、1.28（口腔粘膜細胞）及び 1.41（尿路上皮細胞）と、曝露群で有意に高かった。

Martínez ら（2004）は、チリにおいて、地下水によるヒ素曝露が末梢血リンパ球における小核形成頻度の著しい上昇を引き起こすかどうかを調査した。飲料水中のヒ素濃度は、曝露群 106 名（男性 24 名、女性 82 名、平均 40 歳、喫煙率 19%）で 750  $\mu\text{g/L}$ 、対照群 111 名（男性 42 名、女性 69 名、平均 38 歳、喫煙率 32%）で 0.2  $\mu\text{g/L}$  であった。末梢血リンパ球での小核形成の頻度は、曝露群で平均 14.44 であり、対照群の平均 11.96 より高かったが、統計学的に有意ではなかった。

さらに、Martínez ら（2005）は、同地域に住む曝露群 105 名（男性 24 名、女性 81 名、平均 40 歳）と対照群 102 名（男性 40 名、女性 62 名、平均 37.28 歳）を対象として口腔粘膜細胞の小核形成の頻度を調べた。1,000 細胞当たりの小核形

成の頻度は、曝露群で平均 3.14 と、対照群の平均 2.74 より高かったが、統計学的な有意差はみられなかった。

前述の Chakraborty ら (2006) は、口腔粘膜細胞における染色体異常と併せて小核形成について検討した。口腔粘膜細胞における小核の形成頻度は曝露群で 1.0%、対照群で 0.3%であり、ヒ素曝露群で有意に高かった (Chakraborty et al. 2006)。

前述の Ghosh ら (2006) は、末梢血リンパ球における染色体異常と併せて末梢血リンパ球、口腔粘膜及び尿路上皮細胞における小核形成について検討した。1,000 細胞当たり小核形成の頻度は、皮膚症状のある群では末梢血リンパ球で平均 9.13、口腔粘膜細胞で平均 5.62、尿路上皮細胞で平均 6.01、また皮膚症状のない群では末梢血リンパ球で平均 6.30、口腔粘膜細胞で平均 3.56、尿路上皮細胞で平均 4.18 であった。対照群では末梢血リンパ球で平均 2.03、口腔粘膜細胞で 1.67、尿路上皮細胞で 1.70 であった。皮膚症状のある群と対照群との差の 95%CI は、末梢血リンパ球で 6.65~7.55 ( $p<0.000$ )、口腔粘膜細胞で 3.50~4.40 ( $p<0.000$ )、尿路上皮細胞で 3.85~4.33 ( $p<0.000$ ) であり、同様に皮膚症状のない群と対照群との差の 95%CI は各々 3.79~4.74 ( $p=0.001$ )、1.53~2.25 ( $p=0.001$ )、2.15~2.78 ( $p=0.001$ ) であり、いずれの群も対照群より有意に高かった。

職業曝露の知見ではあるが、Vuyyuri ら (2006) は、南インドにおいて、ヒ素を原料としたガラス製造従事者 200 名 (男性 144 名、女性 56 名、喫煙率 60%、平均曝露期間 12.3 年) と対照群 165 名 (男性 107 名、女性 58 名、喫煙率 62%) を対象として、口腔粘膜細胞における遺伝毒性障害について調査した。曝露群及び対照群の血中ヒ素濃度はそれぞれ平均 56.8  $\mu\text{g/L}$ 、11.7  $\mu\text{g/L}$  であった。口腔粘膜細胞では小核形成の頻度が曝露群で 1.52%と、対照群の 0.21%より有意に高かった。また、曝露群及び対照群において、喫煙者の方が小核形成の頻度が高く (曝露群: 喫煙者 1.51、非喫煙者 0.32、対照群: 喫煙者 0.25、非喫煙者 0.12)、喫煙によって有意な影響が及ぼされることが示された。

### ③姉妹染色分体交換 (SCE)

Lerda (1994) は、アルゼンチンにおいて、少なくとも 20 年以上飲料水中のヒ素に曝露された住民を対象に、ヒト末梢血リンパ球における SCE を調べた。飲料水中のヒ素濃度は、曝露群 282 名 (平均 57 歳 (範囲 27~82 歳)) で平均 130  $\mu\text{g/L}$  (範囲 10~660  $\mu\text{g/L}$ )、対照群 155 名 (平均年齢 39 歳 (範囲 29~51 歳)) で平均 20  $\mu\text{g/L}$  (範囲 0~70  $\mu\text{g/L}$ ) であった。ヒ素以外の遺伝毒性物質への推定曝露量も考慮された。末梢血リンパ球の 1 細胞当たりの SCE の頻度は、曝露群において 10.46 (7.23~14.90) であったのに対し、対照群では 7.49 (5.17~10.87) であり、曝露群で有意に高かった ( $p<0.001$ )。曝露群と対照群の年齢を均質化するため、曝露群で 50 歳以上の被験者を調査から除外したところ、50 歳未満の集団において

は、SCE と性別及び年齢との間に有意な相関はみられなかった。さらに、飲料水中のヒ素濃度は男女双方で SCE と関連があり、有意な性差はみられなかった。IARC のワーキンググループは、本報告では統計学的評価が詳細に報告されておらず、尿中ヒ素の定量が感度の低い比色分析であったため、この研究の価値は限定的であると記している (IARC 2004)。

前述の Mahata ら (2003) では、染色体異常と併せて SCE について検討がなされている。曝露群と対照群において、末梢血リンパ球での 1 細胞当たり SCE の頻度は、曝露群で 7.26、対照群で 5.95 であり、ヒ素曝露により有意に高かった。

#### ④DNA 損傷

職業曝露の知見ではあるが、前述の Vuyyuri ら (2006) は、口腔粘膜細胞における小核形成と併せて白血球における遺伝毒性障害について調査した。コメットアッセイにより DNA 損傷が調べられ、コメット尾長が曝露群で 14.95  $\mu\text{m}$  と、対照群の 8.29  $\mu\text{m}$  より有意に長かった。また、曝露群と対照群において、男女間で DNA 損傷に有意差はなかったが、年齢が高い群又は喫煙者で DNA 損傷の有意な増加が認められた。

#### ⑤疫学研究における遺伝毒性のまとめ

疫学研究では、ヒ素による遺伝子突然変異頻度を調べた調査はほとんどないが、それらの調査では遺伝子突然変異の有意な頻度上昇は認められていない。しかし、個々の調査の対象者数が極めて少なく個人変動が大きかったために統計学的に有意とならなかった可能性もあるため、今後の報告を待たねばならない。一方、染色体異常及び SCE については、一部陰性の報告があるが、多くの報告で飲料水からのヒ素曝露レベルの高低の比較によりヒ素曝露と尿路上皮細胞、口腔粘膜細胞及び末梢血リンパ球細胞における頻度との間に有意な正の関連があげられている。さらに、ヒトの尿路上皮細胞、口腔粘膜細胞及び末梢血リンパ球細胞における小核形成の頻度に、またヒト末梢血リンパ球における染色体異常及び SCE と飲料水中ヒ素濃度との間に用量反応性がみられている。なお、ヒ素曝露による感受性は、喫煙により修飾されるとする報告もあるが、ないとする報告もある。

### (2) 実験動物等における影響

#### ① *in vitro* 試験 (ヒト細胞を含む)

ヒ素化合物の *in vitro* 試験の結果を表 10 に示す。

##### a. 遺伝子突然変異

##### (a) 無機ヒ素化合物

##### ○As(III)

亜ヒ酸ナトリウムは、大腸菌 (*Escherichia coli*)、サルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いた復帰突然変異試験 (それぞれ 1,873,000 µg/L で処理、144 µg As/plate)、酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) を用いた遺伝子突然変異試験 (用量不明) において、いずれも陰性であった (Rossman et al. 1980、Singh 1983、Kligerman et al. 2003)。また、哺乳類培養細胞を用いた試験においては、ウアバイン耐性又は 6-チオグアニン抵抗性を指標としたシリアンハムスター胚細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (それぞれ 750、750 µg As/L)、6-チオグアニン抵抗性を指標としたチャイニーズハムスター卵巣由来 (CHO) 細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (749 µg As/L) 及びウアバイン耐性又は 6-チオグアニン抵抗性を指標とした CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (それぞれ 375 並びに 750 及び 7,492 µg As/L) においていずれも陰性であった (Rossman et al. 1980、Lee et al. 1985a, b、Yang et al. 1992)。一方、CHO-AS52 細胞に対して細胞生存率が著しく低下する用量 3,746 µg As/L を用いた試験で陽性であった (Meng and Hsie 1996)。また、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK<sup>+/−</sup>) を用いた試験 (577、865 µg As/L)、標準的な試験ではないがヒト/ハムスターハイブリッド細胞 (S1) を用いた遺伝子突然変異試験 (577 µg As/L) ではいずれも陽性であった (Oberly et al. 1996、Moore et al. 1997、Hei et al. 1998)。

#### ○As (V)

ヒ酸ナトリウムは、サルモネラ菌 (*S. typhimurium*) を用いた復帰突然変異試験 (1,200 µg As/plate)、ウアバイン耐性又は 6-チオグアニン抵抗性を指標としたシリアンハムスター胚細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (いずれも 7,492 µg As/L) において、いずれも陰性であったが (Lee et al. 1985a、Kligerman et al. 2003)、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK<sup>+/−</sup>) を用いた試験 (4,571 µg As/L) では陽性であった (Moore et al. 1997)。

#### (b) 有機ヒ素化合物

サルモネラ菌 (*S. typhimurium*) を用いた復帰突然変異試験では、MMA(III) (7.07 µg As/plate)、DMA(III) (161 µg As/plate)、MMA(V) (1,156 µg As/plate) 及び DMA(V) (1,170 µg As/plate) ではいずれも陰性であったが、大腸菌 (*E. coli*) を用いた復帰突然変異試験では高濃度であるが DMA(V) (749,200 µg As/L で処理) は陽性であった (Yamanaka et al. 1989b、Kligerman et al. 2003)。Yamanaka ら (1989b) は、大腸菌において DMA(V) が変異原性を示したのは、代謝物である dimethylarsine と酸素分子による反応産物が関与したためであるとしている。

マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK<sup>+/−</sup>) を用いた遺伝子突然変異試験では、MMA(III)、DMA(III)、MMA(V) 及び DMA(V) で、比較的細胞生存率の低かった

濃度（それぞれ 21、96.6、1,156,530、2,341,543  $\mu\text{g As/L}$ ）で陽性であった（Kligerman et al. 2003、Moore et al. 1997c）。また、CHO 由来細胞（G12）では、細胞生存率が低い条件下（MMA(III)  $\geq 45 \mu\text{g As/L}$ 、生存率 43%）において *gpt* 遺伝子座の変異原性がみられた（Klein et al. 2007）。

#### (c) 人工有機ヒ素化合物

ロキサルソンは、サルモネラ菌（*S. typhimurium*）を用いた遺伝子突然変異試験（2,848  $\mu\text{g As/plate}$ ）では陰性であったが、マウスリンパ腫細胞（L5178Y/TK<sup>+/</sup>）（284,824  $\mu\text{g As/L}$ ）では陽性であった（NTP 1989b）。

#### (d) 遺伝子突然変異のまとめ

ヒ素化合物は、細菌を用いた突然変異試験では陰性であると考えられる。動物の培養細胞を用いた試験では、細胞生存率の低い比較的高い濃度で一部陽性のものがあるが、これらの多くはマウスリンパ腫細胞（L5178Y/TK<sup>+/</sup>）を用いた試験で認められている。ヒ素化合物は、大きな欠失変異を誘発する可能性はあるものの、点突然変異の誘発能は低いと考えられる。

### b. 染色体異常

#### (a) 染色体異常試験

##### ○無機ヒ素化合物

##### As(III)

哺乳類培養細胞を用いた試験において、亜ヒ酸ナトリウムはマウスリンパ腫細胞（L5178Y/TK<sup>+/</sup>）、シリアンハムスター胚細胞に対して、それぞれ 865、465  $\mu\text{g As/L}$  で染色体異常の増加がみられた（Moore et al. 1997c、Lee et al. 1985a）。亜ヒ酸ナトリウムは、CHO 細胞に対して 75、749、2,997  $\mu\text{g As/L}$  で染色体異常を引き起こすが（Wan et al. 1982、Lin and Tseng 1992、Haung et al. 1993、Kochhar et al. 1996）、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（V79）では 285  $\mu\text{g As/L}$ （50%細胞増殖抑制：476  $\mu\text{g As/L}$ ）で 4 倍体形成はみられなかった（Eguchi et al. 1997）。

ヒト末梢血リンパ球に対して、亜ヒ酸ナトリウムは  $0.75 \times 10^{-8} \mu\text{g As/L}$ （Vega et al. 1995）、0.07  $\mu\text{g As/L}$ （Ramirez et al. 1997）で微小管の機能障害による異数体の増加がみられ、58  $\mu\text{g As/L}$ （Nordenson et al. 1981）、187  $\mu\text{g As/L}$ （Kligerman et al. 2003）で染色体異常がみられた。また、ヒト白血球に対して、亜ヒ酸ナトリウム、三塩化ヒ素及び三酸化ヒ素はそれぞれ 1,800、450、1,800  $\mu\text{g As/L}$  で染色体異常を誘発した（Nakamuro and Sayato 1981）。亜ヒ酸ナトリウムはヒト臍帯線維芽細胞に対して 285  $\mu\text{g As/L}$  で染色体異常を誘発した（Oya-Ohta et al. 1996）。ヒト皮膚線維芽細胞では 375  $\mu\text{g As/L}$

(細胞生存率 13%) で染色体異常がみられた (Yih et al. 1997)。亜ヒ酸ナトリウムによりヒト子宮頸がん細胞では、225 µg As/L 以上で紡錘体の攪乱阻害作用による異数体の増加がみられた (Huang and Lee 1998)。

### As(V)

哺乳類培養細胞を用いた試験において、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK<sup>+</sup>/-) に対して、ヒ酸ナトリウムでは 4,571 µg As/L で染色体異常がみられた (Moore et al. 1997c)。シリアンハムスター胚細胞に対して、ヒ酸ナトリウムは 2,397 µg As/L で倍数体を有意に増加させ、4,795 µg As/L で染色体異常を増加させた (Lee et al. 1985a)。V79 細胞に対して、ヒ酸ナトリウムは 13,486 µg As/L (50%細胞増殖抑制: 21,104 µg As/L) で 4 倍体形成はみられなかったという報告もあるが (Eguchi et al. 1997)、CHO 細胞に対して 749 µg As/L で染色分体交換、染色体異常が有意に増加したという報告もみられた (Kochhar et al. 1996)。

ヒト末梢血リンパ球に対して、ヒ酸ナトリウムは 232 µg As/L では染色体異常がみられなかったが (Nordenson et al. 1981)、749 µg As/L ではみられた (Kligerman et al. 2003)。ヒト白血球に対して、ヒ酸及び五酸化二ヒ素ではいずれも 5,400 µg As/L で (Nakamuro and Sayato 1981)、ヒト臍帯線維芽細胞に対して、ヒ酸ナトリウムでは 1,199 µg As/L で染色体異常がみられた (Oya-Ohta et al. 1996)。

### ○有機ヒ素化合物

哺乳類培養細胞を用いた試験においては、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK<sup>+</sup>/-) に対して MMA(V)、DMA(V)ではそれぞれ 1,850,448、3,746,468 µg As/L で染色体異常がみられたが、著者らは本結果から染色体異常誘発性があると判断するには不十分であるとしている (Moore et al. 1997c)。シリアンハムスター胚細胞に対して、DMA(III)では 75 µg As/L で染色体異常がみられた (Ochi et al. 2004)。V79 細胞に対して、MMA(V)、アルセノベタイン、アルセノコリンはそれぞれ 104,888 µg As/L、5,244,400 µg As/L、457,012 µg As/L で 4 倍体形成はみられなかったが、DMA(V)、TMAO はそれぞれ 52,444 µg As/L、524,440 µg As/L で 4 倍体形成を誘発した (Eguchi et al. 1997)。また、V79 細胞に対して、DMA(V)は 33,931 µg As/L で 4 倍体形成を誘発したという報告もある (Endo et al. 1992)。

ヒト末梢血リンパ球に対して、MMA(III)、DMA(III)、MMA(V)及び DMA(V) はそれぞれ 45.0、101、224,760 及び 224,760 µg As/L で染色体異常がみられた (Kligerman et al. 2003)。一方、ヒト末梢血リンパ球に対して、DMA(V)では

8,469  $\mu\text{g As/L}$  で染色体異常がみられなかったという報告もある (Endo et al. 1992)。

ヒト臍帯線維芽細胞では、MMA(V)、DMA(V)、TMAO、アルセノベタイン、アルセノコリン、ヨウ化テトラメチルアルソニウム及びアルセノシュガー (2',3'-Dihydroxypropyl-5-deoxy-5-dimethylarsinoyl-b-D-ribose) はそれぞれ 104,888、52,444、277,204、824,120、2,247,600、1,423,480 及び 1,123,800  $\mu\text{g As/L}$  (全て細胞生存率のデータなし) で染色体異常がみられた (Oya-Ohta et al. 1996)。

#### (b) 小核試験

##### ○As(III) 及び As(V)

マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK<sup>+/+</sup>) に対して、亜ヒ酸ナトリウムは 865  $\mu\text{g As/L}$ 、ヒ酸ナトリウムは 4,571  $\mu\text{g As/L}$  で小核形成の増加がみられた (Moore et al. 1997c)。CHO-K1 細胞、CHO-XRS-5 細胞では、亜ヒ酸ナトリウムがそれぞれ 375、749  $\mu\text{g As/L}$  で小核形成の増加が観察された (Fan et al. 1996、Wang and Huang 1994)。Wang and Huang (1994) は、亜ヒ酸はおそらく過酸化水素の過剰産生を介して小核を誘発するとしている。V79 細胞に対して、三酸化二ヒ素は 75  $\mu\text{g As/L}$  で小核形成の有意な増加が確認された (Gebel 1998)。一方、シリアンハムスター胚細胞に対して、ヒ化ガリウム 5,180  $\mu\text{g As/L}$  では小核試験は陰性であった。

ヒト末梢血リンパ球に対して、亜ヒ酸ナトリウムは 37.5  $\mu\text{g As/L}$  で小核形成が確認された (Schaumloffel and Gebel 1998)。ヒト繊維芽細胞では、亜ヒ酸ナトリウムは低い濃度 (375  $\mu\text{g As/L}$ ) で、紡錘体機能を干渉することで異数性誘発物質として作用し、動原体のある小核を形成したが、高い濃度 (2,248  $\mu\text{g As/L}$ ) では染色体切断物質として作用し、動原体のない小核を形成した (Yih and Lee 1999)。

##### ○有機ヒ素化合物

マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK<sup>+/+</sup>) に対して、MMA(V)は 1,850,448  $\mu\text{g As/L}$  で小核頻度の増加がみられたが、DMA(V)は 4,683,085  $\mu\text{g As/L}$  でも増加がみられなかった (Moore et al. 1997c)。

#### (c) 染色体異常のまとめ

哺乳類細胞及びヒトの種々の培養細胞において、ヒ素化合物により染色体の構造異常と数的異常の両方の染色体異常が引き起こされる。染色体異常誘発能は、3 価のヒ素の方が 5 価よりも高く、また、無機ヒ素化合物の方が有機ヒ素化合物よりも高いと考えられる。

### c. 姉妹染色分体交換 (SCE)

#### (a) As(III) 及び As(V)

CHO 細胞を用いた試験において、亜ヒ酸ナトリウムは 1、75、375、1,498  $\mu\text{g As/L}$  で、ヒ酸ナトリウムは 0.75  $\mu\text{g As/L}$  で対照群に比較して高頻度の SCE がみられた (Wan et al. 1982、Lee et al. 1985b、Fan et al. 1996、Kochhar et al. 1996)。シリアンハムスター胚細胞を用いた試験で、亜ヒ酸ナトリウムは 60  $\mu\text{g As/L}$  で、ヒ酸ナトリウムは 749  $\mu\text{g As/L}$  で SCE がみられた (Lee et al. 1985a)。

一方、ヒト末梢血リンパ球を用いた試験において、亜ヒ酸ナトリウムでは 60、292、375  $\mu\text{g As/L}$  で SCE がみられたという報告があったが (Nordenson et al. 1981、Beckman and Nordenson 1986、Jha et al. 1992、Hartmann and Speit 1994)、749  $\mu\text{g As/L}$  ではみられなかったという報告もあった (Kligerman et al. 2003)。ヒ酸ナトリウムは 11,238  $\mu\text{g As/L}$  という高濃度においても陰性であった (Kligerman et al. 2003)。ヒトリンパ芽球を用いた試験では、亜ヒ酸ナトリウムは 37.5  $\mu\text{g As/L}$  で陽性であったが、ヒ酸は 749  $\mu\text{g As/L}$  で陰性であった (Rasmussen and Menzel 1997)。

#### (b) 有機ヒ素化合物

ヒト末梢血リンパ球を用いた試験で、DMA(III)は 230  $\mu\text{g As/L}$  で SCE がみられ、MMA(V)及び DMA(V)はそれぞれ 224,760 及び 749,200  $\mu\text{g As/L}$  で弱い異常がみられたが、MMA(III)は 135  $\mu\text{g As/L}$  で陰性であった (Kligerman et al. 2003)。また、ヒトリンパ芽球を用いた試験では、DMA(V)は 749  $\mu\text{g As/L}$  で陰性であった (Rasmussen and Menzel 1997)。

#### (c) 姉妹染色分体交換のまとめ

ヒ素化合物により誘発される SCE は、ヒ素化合物の化学形態によりその毒性の強さが異なる。動物培養細胞に対しては、As(III)及び As(V)は SCE を引き起こすが、有機ヒ素化合物についての報告は見当たらなかった。また、ヒト末梢血リンパ球やヒトリンパ球に対しては、As(III)は SCE を引き起こすものの、As(V)、MMA(III)及び DMA(V)は陰性であった。

### d. DNA 損傷

#### (a) DNA 損傷

##### ○細菌を用いた試験

##### 無機ヒ素化合物

亜ヒ酸ナトリウムは、60,386、239,749  $\mu\text{g As/L}$  においても、大腸菌 (*E. coli* (WP2<sub>s</sub>( $\lambda$ ), PQ37)) の SOS 遺伝子発現を誘導しないことが報告されている (Rossman et al. 1984、Lantzsch and Gebel 1997)。また、枯草菌 (*Bacillus*

*subtilis*) を用いた rec assay では、亜ヒ酸ナトリウム、三塩化ヒ素及びヒ酸ナトリウムは 3,746,000 µg As/L という高用量でいずれも陽性であった (Nishioka 1975)。

#### 有機ヒ素化合物

MMA(III)及び DMA(III)を用いた大腸菌 (*E. coli* (WP2<sub>s</sub>(λ)) を用いたプロファージ誘導活性を指標としたインダクション試験ではいずれも 0~749 µg As/L で陰性であった (Kligerman et al. 2003)。

### ○アルカリ溶出法

#### As(III)

三酸化二ヒ素をアルカリで溶解して亜ヒ酸として使用した試験では、ヒト胎児肺線維芽細胞において 75 µg As/L で DNA 鎖切断がみられた (Dong and Luo 1993)。

#### 有機ヒ素化合物

DMA(V)によりヒト II 型肺胞上皮細胞で、370~749,200µg As/L 濃度において DNA 鎖切断がみられた (Tezuka et al. 1993、Rin et al. 1995、Kato et al. 1994、Kawaguchi et al. 1996、Yamanaka et al. 1990, 1995, 1997)。

#### 人工有機ヒ素化合物

ロキササルソンは、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK<sup>+</sup>/-) において、細胞毒性を示した用量 (299,680 µg As/L) でアルカリ溶出法による DNA 鎖切断が認められた (Storer et al. 1996)。

### ○不定期 DNA 合成試験

三酸化二ヒ素をアルカリで溶解して亜ヒ酸として使用した不定期 DNA 合成試験では、ヒト胎児肺線維芽細胞において 75 µg As/L で陽性であった (Dong and Luo 1994)。

### ○DNA ニッキングアッセイ

#### 無機ヒ素化合物

バクテリオファージ ΦX174 DNA を用いた DNA ニッキングアッセイでは、亜ヒ酸ナトリウム (22,476,000 µg As/L) 及びヒ酸ナトリウム (74,920,000 µg As/L) はいずれも陰性であった (Mass et al. 2001)。

#### 有機ヒ素化合物

バクテリオファージ ΦX174 DNA を用いた DNA ニッキングアッセイでは、MMA(III) (2,247,600 µg As/L) 及び DMA(III) (11,238 µg As/L) は陽性であったが、MMA(V) (224,760,000 µg As/L) 及び DMA(V) (22,476,000 µg As/L) では陰性であった (Mass et al. 2001)。

#### (b) コメットアッセイ

##### ○As(III) 及び As(V)

亜ヒ酸ナトリウムは、CHO 細胞及びウシ動脈内皮細胞を用いたコメットアッセイでそれぞれ 749、375 µg As/L で陽性であった (Lynn et al. 1997, 1998、Liu and Jan 2000)。

ヒト白血球を用いた試験では、亜ヒ酸ナトリウム及びヒ酸ナトリウムにおいていずれも 74,902 µg As/L で DNA 鎖切断の用量依存的な僅かな増加がみられた (Mass et al. 2001)。ヒト白血病細胞を用いた試験では、亜ヒ酸ナトリウムにおいて、14,984 µg As/L (Hartmann and Speit 1994)、7.49 µg As/L で陽性であった (Wang et al. 2002)。

##### ○有機ヒ素化合物

ヒト白血球を用いたコメットアッセイにおいて、MMA(III)、DMA(III)はそれぞれ 1,498、394 µg As/L で陽性であったが、MMA(V)、DMA(V)はそれぞれ 65,555、74,920 µg As/L で陰性であった (Mass et al. 2001)。ヒト白血病細胞を用いた試験において、MMA(III)、MMA(V)及び DMA(V)はそれぞれ 7.49、7.49 及び 74.9 µg As/L で陽性であった (Wang et al. 2002)。

#### (c) DNA 損傷まとめ

ヒ素化合物は、細菌を用いた DNA 損傷試験では陽性的場合と陰性的場合があった。DNA 損傷に関する動物培養細胞を用いた試験の報告は少ないが、ヒト培養細胞を用いた複数の試験の報告があり、ヒト培養細胞に対して無機ヒ素化合物、有機ヒ素化合物ともに DNA 鎖切断を引き起こす。また、コメットアッセイは陽性であるが、試験法の特徴としてアポトーシスの影響も観察されてしまうことを留意しておく必要がある。

#### e. その他

##### (a) 細胞形質転換試験

##### ○As(III) 及び As(V)

亜ヒ酸ナトリウムはマウス線維芽細胞に対して 749 µg/L でコロニー形成能が増加した (Sabbioni et al. 1991)。シリアンハムスター胚細胞に対して、亜ヒ酸ナトリウム (0～375 µg/L)、ヒ酸ナトリウム (599～8,990 µg/L) では用

量依存的にコロニー形成の増加がみられた (Lee et al. 1985a)。また、ヒ化ガリウムは 129  $\mu\text{g/L}$  で形質転換の頻度が有意に上昇した (Kerckaert et al. 1996)。

#### ○有機ヒ素化合物

アルセノベタインは、マウス線維芽細胞に対して、37,460  $\mu\text{g/L}$  でも細胞形質転換試験は陰性であった (Sabbioni et al. 1991)。

#### f. *in vitro* 試験のまとめ

ヒ素化合物はヒト細胞を含めた培養細胞において、DNA 損傷及び染色体異常を引き起こすと考えられる。その毒性の強さは、As(III)の方が As(V)よりも高く、また、無機ヒ素化合物の方が有機ヒ素化合物よりも高いと考えられる。

### ② *in vivo* 試験

ヒ素化合物の *in vivo* 試験の結果を表 11 に示す。

#### a. 遺伝子突然変異試験

Muta™ マウスに三酸化二ヒ素又は DMA(V) (5,756  $\mu\text{g As/kg}$  体重) を 5 回腹腔内投与したところ、肺、腎臓、膀胱及び骨髄に *LacZ* 遺伝子の変異は認められなかった (Noda et al. 2002)。

#### b. 染色体異常

##### (a) 染色体異常試験

##### ○As(III)

Swiss マウスに亜ヒ酸ナトリウムを 58  $\mu\text{g As/kg}$  体重で皮下投与 (4 回) 又は 1,442  $\mu\text{g As/kg}$  体重で単回強制経口投与を行った場合に骨髄細胞に染色体異常が認められたが (Das et al. 1993、Roy Choudhury et al. 1996、Biswas et al. 1999、Poddar et al. 2000)、三酸化二ヒ素を 2~8 週間飲水投与 (250,000  $\mu\text{g As/L}$ ) 又は腹腔内投与 (12,000  $\mu\text{g As/kg}$  体重) したところ、骨髄細胞及び精原細胞に染色体毒性はみられなかった (Poma et al. 1981、1987)。

##### ○有機ヒ素化合物

ICR マウスに DMA(V)を腹腔内投与 (162,870  $\mu\text{g As/kg}$  体重) したところ、骨髄細胞において異数性は誘発されたが、染色体異常は誘発されなかった (Kashiwada et al. 1998)。

##### (b) 小核試験

### ○As(III)

亜ヒ酸ナトリウムを B6C3F1 マウスに経口投与 (2,884  $\mu\text{g As/kg}$  体重) (4 回) を行った場合や BALB/c マウスに 288、2,884、5,768  $\mu\text{g As/kg}$  体重で腹腔内投与を行った場合には、骨髓細胞における小核形成の増加が確認された (Tice et al. 1997、Deknuddt et al. 1986、Tinwell et al. 1991)。また、Muta™ マウスに三酸化二ヒ素を 5,756  $\mu\text{g As/kg}$  体重で腹腔内投与 (5 回) を行ったところ、対照群と比較して網赤血球に小核形成の有意な増加が確認された (Noda et al. 2002)。

### ○有機ヒ素化合物

Muta™ マウスに DMA(V) を腹腔内投与 (5,755  $\mu\text{g As/kg}$  体重) (5 回) したところ、網赤血球の小核形成はみられなかった (Noda et al. 2002)。

## c. DNA 損傷

### (a) DNA 損傷

アルカリ溶出法を用いた試験では、ICR マウスへ高用量の DMA(V) (702,463  $\mu\text{g As/kg}$  体重) を単回経口投与することにより、投与 12 時間後に肺で DNA 鎖の切断がみられたが、肝臓、腎臓及び脾臓では認められなかった (Yamanaka et al. 1989、1993、Yamanaka and Okada 1994)。

### (b) コメットアッセイ

雄の Swiss アルビノマウスに三酸化二ヒ素 (98~1,629  $\mu\text{g As/kg}$  体重) を経口投与したところ、投与 24 時間以降に白血球の DNA 鎖切断増加がみられた (Sleha et al. 2001)。

## d. その他

### (a) 優性致死試験

#### ○As(III)

BALB/c マウスに亜ヒ酸ナトリウム (2,884  $\mu\text{g As/kg}$  体重) を腹腔内投与したところ、優性致死試験において有意差はなく、生殖細胞に対し遺伝毒性はみられなかった (Deknuddt et al. 1986)。

### (b) 伴性劣性致死試験

#### ○人工有機ヒ素化合物

ショウジョウバエに対して、ロキササルソンを 1,953,890  $\mu\text{g As/L}$  で注入投与、1,988,638  $\mu\text{g As/L}$  で経口投与をしたところ、伴性劣性致死突然変異率の増加はみられなかった (NTP 1989b)。

e. *in vivo* 試験のまとめ

ヒ素化合物による *in vivo* 試験の報告は少ないが、マウスに As(III)を経口投与、腹腔内投与又は皮下投与することにより染色体異常、小核形成の増加及び DNA 損傷が引き起こされる。DMA(V)投与では、肺の DNA 損傷や骨髄の染色体異数性の誘発等の報告があるものの、遺伝子突然変異及び小核形成の誘発は認められていない。

表 10 ヒ素 *in vitro* 遺伝毒性試験結果

| 試験名        | 化合物                                          | 対象                                             | 用量<br>( $\mu\text{g As/L}$ ) | 結果 | 文献名、発行年               |
|------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------|----|-----------------------|
| a. 遺伝子突然変異 |                                              |                                                |                              |    |                       |
| (原核生物)     |                                              |                                                |                              |    |                       |
| 復帰突然変異試験   | 亜ヒ酸ナトリウム                                     | <i>Escherichia coli</i> WP2                    | 1,873,000                    | —  | Rossman et al. 1980   |
|            |                                              | <i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA104 | 144 $\mu\text{g As/plate}$   | —  | Kligerman et al. 2003 |
|            | ヒ酸ナトリウム                                      | <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA104         | 1,200 $\mu\text{g As/plate}$ | —  | Kligerman et al. 2003 |
|            | MMA(III)                                     | <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA104         | 7.07 $\mu\text{g As/plate}$  | —  | Kligerman et al. 2003 |
|            | DMA(III) (C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> AsI) | <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA104         | 161 $\mu\text{g As/plate}$   | —  | Kligerman et al. 2003 |
|            | MMA(V)                                       | <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA104         | 1,156 $\mu\text{g As/plate}$ | —  | Kligerman et al. 2003 |
|            | DMA(V)                                       | <i>E. coli</i>                                 | 749,200                      | +  | Yamanaka et al. 1989b |
|            |                                              | <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA104         | 1,170 $\mu\text{g As/plate}$ | —  | Kligerman et al. 2003 |
| 遺伝子突然変異試験  | ロキサルソン                                       | <i>S. typhimurium</i> TA100、TA1535、TA1537、TA98 | 2,848 $\mu\text{g As/plate}$ | —  | NTP 1989b             |
| (真核生物)     |                                              |                                                |                              |    |                       |
| 遺伝子突然変異試験  | 亜ヒ酸ナトリウム                                     | <i>Saccharomyces cerevisiae</i>                | 749,200                      | —  | Singh 1983            |
| (哺乳類細胞)    |                                              |                                                |                              |    |                       |
| 遺伝子突然変異試験  | 亜ヒ酸ナトリウム                                     | マウス L5178Y (Tk <sup>+/+</sup> )                | 577 (細胞生存率 50% 又は 44%)       | +  | Moore et al. 1997c    |
|            |                                              |                                                | 865                          | +  | Oberly et al. 1996    |
|            |                                              | シリアンハムスター胚細胞 (ウアバイン耐性)                         | 750                          | —  | Lee et al. 1985a      |
|            |                                              | シリアンハムスター胚細胞 (6-チオグアニン抵                        | 750                          | —  | Lee et al. 1985a      |

|                                              |                                   |                                 |   |                          |
|----------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---|--------------------------|
|                                              | 抗性)                               |                                 |   |                          |
|                                              | CHO 細胞 (ウアバイン耐性)                  | 375                             | — | Lee et al. 1985b         |
|                                              | CHO 細胞 (6-チオグアニン抵抗性)              | 750                             | — | Lee et al. 1985b         |
|                                              | CHO 細胞 (CHO-AS52)                 | 3,746 (細胞生存率 24.04%)            | + | Meng and Hsie 1996       |
|                                              | CHO 細胞 (ウアバイン耐性)                  | 375                             | — | Rossman et al. 1980      |
|                                              | CHO 細胞 (6-チオグアニン抵抗性)              | 7,492                           | — | Rossman et al. 1980      |
|                                              | CHO 細胞                            | 749                             | — | Yang et al. 1992         |
|                                              | ヒト/ハムスターハイブリッド細胞(S1)              | 577 (細胞生存率 60%)                 | + | Hei et al. 1998          |
| ヒ酸ナトリウム                                      | マウス L5178Y (トリフルオロチミジン抵抗性)        | 32,651                          | — | Amacher and Paillet 1980 |
|                                              | マウス L5178Y (Tk <sup>+/+</sup> )   | 4571 (細胞生存率 6% 又は 35%)          | + | Moore et al. 1997        |
|                                              | シリアンハムスター胚細胞 (ウアバイン耐性)            | 7,492                           | — | Lee et al. 1985a         |
|                                              | シリアンハムスター胚細胞 (6-チオグアニン抵抗性)        | 7,492                           | — | Lee et al. 1985a         |
| MMA(III)                                     | マウス L5178Y (Tk <sup>+/+</sup> )   | 21.0 (細胞生存率 53%)                | + | Kligerman et al. 2003    |
|                                              |                                   | 21.0 (細胞生存率 43%)                | + | Kligerman et al. 2003    |
|                                              | チャイニーズハムスター卵巣細胞 ( <i>gpt</i> 遺伝子) | 45.0 (細胞生存率 43%)                | + | Klein et al. 2007        |
| DMA(III) (C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> AsI) | マウス L5178Y (Tk <sup>+/+</sup> )   | 96.6 (細胞生存率 43%)                | + | Kligerman et al. 2003    |
|                                              |                                   | 176 (細胞生存率 16%)                 | + | Kligerman et al. 2003    |
| MMA(V)                                       | マウス L5178Y (Tk <sup>+/+</sup> )   | 1,156,530 (細胞生存率 55 or 66%)     | + | Moore et al. 1997        |
| DMA(V)                                       | マウス L5178Y (Tk <sup>+/+</sup> )   | 2,341,543 (細胞生存率 38, 64 or 70%) | + | Moore et al. 1997        |

|                                     |                                              |                                 |                              |   |                     |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|---|---------------------|
|                                     | ロキサリソン                                       | マウス L5178 (トリフルオロチミジン抵抗性)       | 284,824 (細胞毒性: 341,840)      | + | NTP 1989b           |
| b. 染色体異常<br>(a) 染色体異常試験<br>(動物培養細胞) |                                              |                                 |                              |   |                     |
| 染色体異常試験                             | 亜ヒ酸ナトリウム                                     | マウス L5178Y (Tk <sup>+/+</sup> ) | 865                          | + | Moore et al. 1997   |
|                                     |                                              | シリアンハムスター胚細胞                    | 465                          | + | Lee et al. 1985a    |
|                                     |                                              | シリアンハムスター胚細胞                    | 225                          | + | Barrett et al. 1989 |
|                                     |                                              | CHO 細胞                          | 75                           | + | Wan et al. 1982     |
|                                     |                                              |                                 | 749                          | + | Lin and Tseng 1992  |
|                                     |                                              | CHO 細胞(CHO-K1)                  | 2,997                        | + | Huang et al. 1993   |
|                                     |                                              |                                 | 75                           | + | Kochhar et al. 1996 |
|                                     |                                              | チャイニーズハムスターV79 細胞               | 285 (50%細胞増殖抑制: 476)         | — | Eguchi et al. 1997  |
|                                     | 三酸化二ヒ素                                       | チャイニーズハムスターV79 細胞               | 記載なし                         | — | Endo et al. 1992    |
|                                     | 三塩化ヒ素                                        | チャイニーズハムスターV79 細胞               | 記載なし                         | — | Endo et al. 1992    |
|                                     | ヒ酸ナトリウム                                      | マウス L5178Y(TK <sup>+/+</sup> )  | 4,571                        | + | Moore et al. 1997   |
|                                     |                                              | シリアンハムスター胚細胞                    | 4,795                        | + | Lee et al. 1985a    |
|                                     |                                              |                                 | 4,795                        | + | Barrett et al. 1989 |
|                                     |                                              | CHO 細胞                          | 3,746                        | + | Wan et al. 1982     |
|                                     |                                              |                                 | 749                          | + | Kochhar et al. 1996 |
|                                     |                                              | チャイニーズハムスターV79 細胞               | 記載なし                         | — | Endo et al. 1992    |
|                                     |                                              |                                 | 13,486 (50%細胞増殖抑制: 21,104)   | — | Eguchi et al. 1997  |
|                                     | DMA(III) (C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> AsI) | シリアンハムスター胚細胞                    | 75                           | + | Ochi et al. 2004    |
|                                     | MMA(V)                                       | マウス L5178Y (Tk <sup>+/+</sup> ) | 1,850,448                    | + | Moore et al. 1997   |
|                                     |                                              | チャイニーズハムスターV79 細胞               | 104,880 (50%細胞増殖抑制: 374,600) | — | Eguchi et al. 1997  |
|                                     | DMA(V)                                       | マウス L5178Y(TK <sup>+/+</sup> )  | 3,746,468                    | + | Moore et al. 1997   |
|                                     |                                              | チャイニーズハムスターV79 細胞               | 33,931                       | + | Endo et al. 1992    |

|                                                             |                   |                                          |   |                    |
|-------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------|---|--------------------|
|                                                             |                   | 52,444<br>(50%細胞増殖抑制:<br>1,791,565)      | + | Eguchi et al. 1997 |
| TMAO                                                        | チャイニーズハムスターV79 細胞 | 524,440<br>(50%細胞増殖抑制: ><br>5,508,823)   | + | Eguchi et al. 1997 |
| AsBe                                                        | チャイニーズハムスターV79 細胞 | 5,244,400<br>(50%細胞増殖抑制: ><br>4,208,989) | — | Eguchi et al. 1997 |
| AsC                                                         | チャイニーズハムスターV79 細胞 | 457,012<br>(50%細胞増殖抑制: ><br>4,540,606)   | — | Eguchi et al. 1997 |
| p-Arsenoso benzoic acid, sodium salt                        | チャイニーズハムスターV79 細胞 | 記載なし                                     | — | Endo et al. 1992   |
| Methylthio arsine                                           | チャイニーズハムスターV79 細胞 | 記載なし                                     | — | Endo et al. 1992   |
| Oxophenyl arsine                                            | チャイニーズハムスターV79 細胞 | 記載なし                                     | — | Endo et al. 1992   |
| (2-Diphenylarsino ethyl)diphenyl phosphine                  | チャイニーズハムスターV79 細胞 | 記載なし                                     | — | Endo et al. 1992   |
| 4-Aminophenyl arsonic acid (p-Arsanilic acid)               | チャイニーズハムスターV79 細胞 | 記載なし                                     | — | Endo et al. 1992   |
| Tetraphenyl arsonium chloride, hydrochloride                | チャイニーズハムスターV79 細胞 | 記載なし                                     | — | Endo et al. 1992   |
| 4-((2-Arsenophenyl)azo)-3-hydroxy-2,7-naphthalen disulfonic | チャイニーズハムスターV79 細胞 | 記載なし                                     | — | Endo et al. 1992   |

|          |                            |                      |                       |     |                            |
|----------|----------------------------|----------------------|-----------------------|-----|----------------------------|
|          | acid,<br>disodium<br>salt  |                      |                       |     |                            |
|          | 2-Amonobenzenearsonic acid | チャイニーズハムスターV79 細胞    | 記載なし                  | —   | Endo et al. 1992           |
| (ヒト培養細胞) |                            |                      |                       |     |                            |
| 染色体異常試験  | 亜ヒ酸ナトリウム                   | ヒト末梢血リンパ球            | 58                    | +   | Nordenson et al. 1981      |
|          |                            |                      | 37                    | +   | Wan et al. 1982            |
|          |                            |                      | 172                   | +   | Sweins 1983                |
|          |                            |                      | 60                    | +   | Beckman and Nordenson 1986 |
|          |                            |                      | 225                   | +   | Eastmond and Tucker 1989   |
|          |                            |                      | 375                   | +   | Jha et al. 1992            |
|          |                            |                      | $0.75 \times 10^{-8}$ | +   | Vega et al. 1995           |
|          |                            |                      | 0.07                  | +   | Ramírez et al. 1997        |
|          |                            |                      | 674                   | (+) | Rupa et al. 1997           |
|          |                            |                      | 187                   | +   | Kligerman et al. 2003      |
|          |                            | ヒト白血球                | 1,800                 | +   | Nakamuro and Sayato 1981   |
|          |                            | ヒト皮膚線維芽細胞            | 375 (細胞生存率 13%)       | +   | Yih et al. 1997            |
|          |                            | ヒト臍帯線維芽細胞            | 285                   | +   | Oya-Ohta et al. 1996       |
|          |                            | ヒト子宮頸癌細胞 (HelaS3)    | 375                   | +   | Huang and Lee 1998         |
|          |                            | ヒト子宮頸癌細胞 (Hela CCL2) | 225                   | +   | Huang and Lee 1998         |
|          |                            | ヒト子宮頸癌細胞 (KB)        | 225                   | +   | Huang and Lee 1998         |
|          |                            | ヒト子宮頸癌細胞 (HFW)       | 375                   | +   | Huang and Lee 1998         |
|          |                            | ヒト子宮頸癌細胞 (HFLF)      | 375                   | +   | Huang and Lee 1998         |
|          |                            | ヒト子宮頸癌細胞 (C33A)      | 375                   | +   | Huang and Lee 1998         |
|          |                            | ヒト子宮頸癌細胞 (293)       | 375                   | +   | Huang and Lee 1998         |
|          | 三塩化ヒ素                      | ヒト白血球                | 450                   | +   | Nakamuro and Sayato 1981   |
|          | 三酸化ヒ素                      | ヒト白血球                | 180                   | +   | Nakamuro and Sayato 1981   |
|          | ヒ酸ナトリ                      | ヒト末梢血リンパ球            | 232                   | —   | Nordenson et al. 1981      |

|                      |                                                                                                     |                                 |           |     |                          |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------|-----|--------------------------|
|                      | ウム                                                                                                  |                                 | 749       | +   | Kligerman et al. 2003    |
|                      |                                                                                                     | ヒト臍帯線維芽細胞                       | 1,199     | +   | Oya-Ohta et al. 1996     |
|                      | ヒ酸                                                                                                  | ヒト白血球                           | 5,400     | (+) | Nakamuro and Sayato 1981 |
|                      | 五酸化二ヒ素                                                                                              | ヒト白血球                           | 5,400     | (+) | Nakamuro and Sayato 1981 |
|                      | MMA(III)                                                                                            | ヒト末梢血リンパ球                       | 45.0      | +   | Kligerman et al. 2003    |
|                      | DMA(III)<br>(C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> AsI)                                                     | ヒト末梢血リンパ球                       | 101       | +   | Kligerman et al. 2003    |
|                      | MMA(V)                                                                                              | ヒト末梢血リンパ球                       | 224,760   | +   | Kligerman et al. 2003    |
|                      |                                                                                                     | ヒト臍帯線維芽細胞                       | 104,888   | +   | Oya-Ohta et al. 1996     |
|                      | DMA(V)                                                                                              | ヒト末梢血リンパ球                       | 224,760   | +   | Kligerman et al. 2003    |
|                      |                                                                                                     | ヒトリンパ球                          | 8,469     | —   | Endo et al. 1992         |
|                      |                                                                                                     | ヒト臍帯線維芽細胞                       | 52,444    | +   | Oya-Ohta et al. 1996     |
|                      | TMAO                                                                                                | ヒト臍帯線維芽細胞                       | 277,204   | +   | Oya-Ohta et al. 1996     |
|                      | AsBe                                                                                                | ヒト臍帯線維芽細胞                       | 824,120   | +   | Oya-Ohta et al. 1996     |
|                      | AsC                                                                                                 | ヒト臍帯線維芽細胞                       | 2,247,600 | +   | Oya-Ohta et al. 1996     |
|                      | Tetramethyl<br>arsonium<br>iodide<br>(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> As <sup>+</sup> I <sup>-</sup> | ヒト臍帯線維芽細胞                       | 1,423,480 | +   | Oya-Ohta et al. 1996     |
|                      | Arsenosugar<br>(2',3'-Dihydroxypropyl-5-deoxy-5-dimethylarsinoyl-b-D-ribose)                        | ヒト臍帯線維芽細胞                       | 1,123,800 | +   | Oya-Ohta et al. 1996     |
| (b) 小核試験<br>(動物培養細胞) |                                                                                                     |                                 |           |     |                          |
| 小核試験                 | 亜ヒ酸ナトリウム                                                                                            | マウス L5178Y (Tk <sup>+/+</sup> ) | 865       | +   | Moore et al. 1997        |
|                      |                                                                                                     | CHO 細胞 (CHO-K1)                 | 749       | +   | Wang and Huang 1994      |
|                      |                                                                                                     | CHO 細胞 (CHO-XRS-5)              | 375       | +   | Fan et al. 1996          |
|                      |                                                                                                     | CHO 細胞                          | 2,997     | +   | Liu and Huang 1996       |
|                      |                                                                                                     |                                 | 2,997     | +   | Liu and Huang 1997       |
|                      |                                                                                                     |                                 | 2,997     | +   | Wang et al. 1997         |
|                      |                                                                                                     |                                 | 749       | +   | Lynn et al. 1998         |
|                      | 三酸化二ヒ素                                                                                              | チャイニーズハムスター V79 細胞              | 75        | +   | Gebel 1998               |
|                      | ヒ化ガリウ                                                                                               | シリアンハムスター胚                      | 5,180     | —   | Gibson et al. 1997       |

|                                   |                                             |                                 |           |     |                             |
|-----------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------|-----------|-----|-----------------------------|
|                                   | ム                                           | 細胞                              |           |     |                             |
|                                   | ヒ酸ナトリウム                                     | マウス L5178Y (Tk <sup>+/+</sup> ) | 4,571     | +   | Moore et al. 1997           |
|                                   | MMA(V)                                      | マウス L5178Y (Tk <sup>+/+</sup> ) | 1,850,448 | +   | Moore et al. 1997           |
|                                   | DMA(V)                                      | マウス L5178Y (Tk <sup>+/+</sup> ) | 4,683,085 | —   | Moore et al. 1997           |
| (ヒト培養細胞)                          |                                             |                                 |           |     |                             |
| 小核試験                              | 亜ヒ酸ナトリウム                                    | ヒト末梢血リンパ球                       | 37.5      | +   | Schaumloffel and Gebel 1998 |
|                                   |                                             | ヒト線維芽細胞                         | 375       | +   | Yih and Lee 1999            |
| c. SCE 試験<br>(動物培養細胞)             |                                             |                                 |           |     |                             |
| SCE 試験                            | 亜ヒ酸ナトリウム                                    | シリアンハムスター胚細胞                    | 60        | +   | Lee et al. 1985a            |
|                                   |                                             | CHO 細胞                          | 75        | +   | Wan et al. 1982             |
|                                   |                                             |                                 | 375       | +   | Lee et al. 1985b            |
|                                   |                                             |                                 | 1,498     | +   | Fan et al. 1996             |
|                                   |                                             | CHO 細胞(CHO-K1)                  | 1         | +   | Kochhar et al. 1996         |
|                                   | ヒ酸ナトリウム                                     | CHO 細胞                          | 0.75      | +   | Kochhar et al. 1996         |
|                                   |                                             | シリアンハムスター胚細胞                    | 749       | +   | Lee et al. 1985a            |
| (ヒト培養細胞)                          |                                             |                                 |           |     |                             |
| SCE 試験                            | 亜ヒ酸ナトリウム                                    | ヒト末梢血リンパ球                       | 292       | +   | Nordenson et al. 1981       |
|                                   |                                             |                                 | 60        | +   | Beckman and Nordenson 1986  |
|                                   |                                             |                                 | 375       | +   | Jha et al. 1992             |
|                                   |                                             |                                 | 375       | +   | Hartmann and Speit 1994     |
|                                   |                                             |                                 | 749       | —   | Kligerman et al. 2003       |
|                                   |                                             | ヒトリンパ芽球                         | 37.5      | +   | Rasmussen and Menzel 1997   |
|                                   | ヒ酸                                          | ヒトリンパ芽球                         | 749       | —   | Rasmussen and Menzel 1997   |
|                                   | ヒ酸ナトリウム                                     | ヒト末梢血リンパ球                       | 11,238    | —   | Kligerman et al. 2003       |
|                                   | MMA(III)                                    | ヒト末梢血リンパ球                       | 135       | —   | Kligerman et al. 2003       |
|                                   | DMA(III)(C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> AsI) | ヒト末梢血リンパ球                       | 230       | (+) | Kligerman et al. 2003       |
|                                   | MMA(V)                                      | ヒト末梢血リンパ球                       | 224,760   | (+) | Kligerman et al. 2003       |
|                                   | DMA(V)                                      | ヒト末梢血リンパ球                       | 749,200   | (+) | Kligerman et al. 2003       |
|                                   |                                             | ヒトリンパ芽球                         | 749       | —   | Rasmussen and Menzel 1997   |
| d. DNA 損傷<br>(a) DNA 損傷<br>(原核生物) |                                             |                                 |           |     |                             |

|                                                                                |                                                            |                        |                         |   |                          |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|---|--------------------------|
| SOS 試験                                                                         | 亜ヒ酸ナトリウム                                                   | <i>E. coli</i> PQ37    | 60,386 (細胞毒性用量 30,193)  | — | Lantzsich and Gebel 1997 |
|                                                                                |                                                            | <i>E. coli</i>         | 239,749                 | — | Rossmann et al. 1984     |
| rec-assay                                                                      | 亜ヒ酸ナトリウム                                                   | 枯草菌                    | 3,746,000               | + | Nishioka 1975            |
|                                                                                | 三塩化ヒ素                                                      | 枯草菌                    | 3,746,000               | + | Nishioka 1975            |
|                                                                                | ヒ酸ナトリウム                                                    | 枯草菌                    | 3,746,000               | + | Nishioka 1975            |
| Prophage 誘導法                                                                   | MMA(III)                                                   | <i>E. coli</i> WP2s(λ) | 0~749                   | — | Kligerman et al. 2003    |
|                                                                                | DMA(III) (C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> AsI)               | <i>E. coli</i> WP2s(λ) | 0~749                   | — | Kligerman et al. 2003    |
| (試験管内)                                                                         |                                                            |                        |                         |   |                          |
| DNA ニッキングアッセイ                                                                  | 亜ヒ酸ナトリウム                                                   | バクテリオファージ ΦX174 DNA    | 22,476,000              | — | Mass et al. 2001         |
|                                                                                | ヒ酸ナトリウム                                                    | バクテリオファージ ΦX174 DNA    | 74,920,000              | — | Mass et al. 2001         |
|                                                                                | MMA(III)                                                   | バクテリオファージ ΦX174 DNA    | 2,247,600               | + | Mass et al. 2001         |
|                                                                                | DMA(III) (C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> AsI)               | バクテリオファージ ΦX174 DNA    | 11,238                  | + | Mass et al. 2001         |
|                                                                                | MMA(V)                                                     | バクテリオファージ ΦX174 DNA    | 224,760,000             | — | Mass et al. 2001         |
|                                                                                | DMA(V)                                                     | バクテリオファージ ΦX174 DNA    | 22,476,000              | — | Mass et al. 2001         |
| (動物培養細胞)                                                                       |                                                            |                        |                         |   |                          |
| アルカリ溶出法                                                                        | ロキササルソン                                                    | マウス L5178Y             | 299,680 (細胞毒性: 599,360) | + | Storer et al. 1996       |
| (ヒト培養細胞)                                                                       |                                                            |                        |                         |   |                          |
| アルカリ溶出法                                                                        | 亜ヒ酸ナトリウム                                                   | ヒト胎児肺線維芽細胞             | 75                      | + | Dong and Luo 1993        |
|                                                                                | DMA(V)                                                     | ヒト肺胞上皮細胞               | 不明                      | + | Yamanaka et al. 1990     |
|                                                                                | DMA(V)                                                     | ヒト II 型肺胞上皮細胞          | 374,600                 | + | Kato et al. 1994         |
|                                                                                |                                                            |                        | 749,200                 | + | Yamanaka et al. 1995     |
|                                                                                | DMA(V) (C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> AsO <sub>2</sub> Na) | ヒト II 型肺胞上皮細胞          | 37,460                  | + | Tezuka et al. 1993       |
|                                                                                |                                                            |                        | 749,200                 | + | Rin et al. 1995          |
|                                                                                |                                                            |                        | 749,200                 | + | Kawaguchi et al. 1996    |
| DMA(V) (C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> AsO <sub>2</sub> Na · 3H <sub>2</sub> O) | ヒト II 型肺胞上皮細胞                                              |                        | 375                     | + | Yamanaka et al. 1997     |
|                                                                                |                                                            |                        |                         |   |                          |
| 不定期 DNA 合成試験                                                                   | 亜ヒ酸ナトリウム                                                   | ヒト胎児肺線維芽細胞 (2BS cells) | 75                      | + | Dong and Luo 1994        |
| filter 結合法                                                                     | DMA(V)                                                     | ヒト II 型肺胞上皮細胞          | 749,200                 | + | Kato et al. 1994         |
| (b) コメットアッセイ                                                                   |                                                            |                        |                         |   |                          |

| (動物培養細胞) |                                                                                                  |                                    |           |     |                         |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------|-----|-------------------------|
| コメットアッセイ | 亜ヒ酸ナトリウム                                                                                         | CHO 細胞(CHO-K1)                     | 749       | +   | Lynn et al. 1997        |
|          |                                                                                                  | CHO 細胞                             | 5,994     | +   | Lynn et al. 1998        |
|          |                                                                                                  | ウシ大動脈内皮細胞                          | 375       | +   | Lynn et al. 1998        |
|          |                                                                                                  | ウシ動脈内皮細胞                           | 375       | +   | Liu and Jan 2000        |
| (ヒト培養細胞) |                                                                                                  |                                    |           |     |                         |
| コメットアッセイ | 亜ヒ酸ナトリウム                                                                                         | ヒト白血球                              | 0～74,920  | (+) | Mass et al. 2001        |
|          |                                                                                                  | ヒト白血球細胞                            | 14,984    | +   | Hartmann and Speit 1994 |
|          |                                                                                                  |                                    | 7.49      | +   | Wang et al. 2002        |
|          | ヒ酸ナトリウム                                                                                          | ヒト白血球                              | 0～74,920  | (+) | Mass et al. 2001        |
|          | MMA(III)                                                                                         | ヒト白血球                              | 1,498     | +   | Mass et al. 2001        |
|          |                                                                                                  | ヒト白血病細胞                            | 7.49      | +   | Wang et al. 2002        |
|          | DMA(III)<br>(C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> AsI)                                                  | ヒト白血球                              | 394       | +   | Mass et al. 2001        |
|          | MMA(V)                                                                                           | ヒト白血球                              | 65,555    | —   | Mass et al. 2001        |
|          |                                                                                                  | ヒト白血病細胞                            | 7.49      | +   | Wang et al. 2002        |
|          | DMA(V)                                                                                           | ヒト白血球                              | 74,920    | —   | Mass et al. 2001        |
|          | DMA(V)<br>(C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> AsO <sub>2</sub><br>Na・3H <sub>2</sub> O)               | ヒト白血病細胞                            | 74.9      | +   | Wang et al. 2002        |
|          | e. その他                                                                                           |                                    |           |     |                         |
| 細胞形質転換試験 | 亜ヒ酸ナトリウム                                                                                         | マウス線維芽細胞<br>(BALB/3T3 C1 A 31-1-1) | 749       | +   | Sabbioni et al. 1991    |
|          |                                                                                                  | シリアンハムスター胚細胞                       | 0～375     | +   | Lee et al. 1985a        |
|          | ヒ化ガリウム                                                                                           | シリアンハムスター胚細胞                       | 129       | +   | Kerckaert et al. 1996   |
|          | ヒ酸ナトリウム                                                                                          | シリアンハムスター胚細胞                       | 1,008     | +   | DiPaolo and Casto, 1979 |
|          |                                                                                                  |                                    | 599～8,990 | +   | Lee et al. 1985a        |
|          | carboxymethylene trimethylarsonium bromide:<br>C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> AsBrO <sub>2</sub> | マウス線維芽細胞<br>(BALB/3T3 C1 A 31-1-1) | 37,460    | —   | Sabbioni et al. 1991    |

+ : 陽性、 (+) : 弱陽性、 — : 陰性

表 11 ヒ素 *in vivo* 遺伝毒性試験結果

| 試験名         | 化合物      | 対象                                          | 用量 <sup>1)</sup><br>( $\mu\text{g As/kg}$<br>体重) | 結果  | 文献名                       |
|-------------|----------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----|---------------------------|
| a. 遺伝子突然変異  |          |                                             |                                                  |     |                           |
| 変異原性試験      | 三酸化二ヒ素   | Muta <sup>TM</sup> マウス肺、腎臓、膀胱、骨髄（腹腔内投与（5回）） | 5,756                                            | —   | Noda et al. 2002          |
|             | DMA(V)   | Muta <sup>TM</sup> マウス肺、腎臓、膀胱、骨髄（腹腔内投与（5回）） | 5,755                                            | —   | Noda et al. 2002          |
| b. 染色体異常    |          |                                             |                                                  |     |                           |
| (a) 染色体異常試験 |          |                                             |                                                  |     |                           |
| 染色体異常試験     | 亜ヒ酸ナトリウム | Swiss マウス骨髄細胞(経口投与)                         | 1,442                                            | +   | Das et al. 1993           |
|             |          | Swiss マウス骨髄細胞（経口投与）                         | 1,442                                            | +   | Biswas et al. 1999        |
|             |          | Swiss マウス骨髄細胞(経口投与)                         | 1,442                                            | +   | Poddar et al. 2000        |
|             |          | Swiss マウス骨髄細胞（皮下投与（4回））                     | 58                                               | +   | Roy Choudhury et al. 1996 |
|             | 三酸化二ヒ素   | Swiss マウス骨髄細胞(飲水投与(2～8週間))                  | 250,000 $\mu\text{g As/L}$                       | —   | Poma et al. 1987          |
|             |          | Swiss マウス精祖細胞(飲水投与(2～8週間))                  | 250,000 $\mu\text{g As/L}$                       | —   | Poma et al. 1987          |
|             |          | Swiss マウス骨髄細胞(腹腔内投与)                        | 12,000                                           | —   | Poma et al. 1981          |
|             |          | Swiss マウス精原細胞(腹腔内投与)                        | 12,000                                           | —   | Poma et al. 1981          |
|             |          | CFLP マウス(妊娠)                                | 21,589 $\mu\text{g}$                             | (+) | Nagymajtenyi et al.       |

|           |                                                                                                   |                                          |                   |   |                         |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------|---|-------------------------|
|           |                                                                                                   | マウスへの吸入暴露(妊娠9～12日に各4hr))                 | As/m <sup>3</sup> |   | 1985                    |
|           | DMA(V)                                                                                            | ICRマウス骨髓(腹腔内投与)                          | 162,870           | + | Kashiwada et al. 1998   |
| (b) 小核試験  |                                                                                                   |                                          |                   |   |                         |
| 小核試験      | 亜ヒ酸ナトリウム                                                                                          | B6C3F1マウス骨髓(経口投与(4回))                    | 2,884             | + | Tice et al. 1997        |
|           |                                                                                                   | BALB/cマウス骨髓(腹腔内投与)                       | 288               | + | DeKnudt et al. 1986     |
|           |                                                                                                   | BALB/cマウス骨髓(腹腔内投与)                       | 5,768             | + | DeKnudt et al. 1986     |
|           |                                                                                                   | BALB/cマウス骨髓(腹腔内投与)                       | 2,884             | + | Tinwell et al. 1991     |
|           | 三酸化二ヒ素                                                                                            | Muta <sup>TM</sup> マウス末梢血網赤血球(腹腔内投与(5回)) | 5,756             | + | Noda et al. 2002        |
|           | DMA(V)                                                                                            | Muta <sup>TM</sup> マウス末梢血網赤血球(腹腔内投与(5回)) | 5,755             | — | Noda et al. 2002        |
| c. DNA 損傷 |                                                                                                   |                                          |                   |   |                         |
| アルカリ溶出法   | DMA(V)<br>(Dimethyl arsinic acid sodium salt : C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> AsO <sub>2</sub> Na) | ICRマウス肺(経口投与)                            | 702,463           | + | Yamanaka et al. 1989    |
|           |                                                                                                   | ICRマウス肺(経口投与)                            | 702,463           | + | Yamanaka et al. 1993    |
|           |                                                                                                   | ICRマウス肺(経口投与)                            | 702,463           | + | Yamanaka and Okada 1994 |
|           |                                                                                                   | ICRマウス肝臓、腎臓、脾臓(経口投与)                     | 702,463           | — | Yamanaka and Okada 1994 |
|           |                                                                                                   | ICRマウス肝臓、                                | 702,463           | — | Yamanaka et al.         |

|          |          |                            |                      |   |                     |
|----------|----------|----------------------------|----------------------|---|---------------------|
|          |          | 腎臓、脾臓(経口投与)                |                      |   | 1989                |
| コメットアッセイ | 三酸化二ヒ素   | Swiss アルビノマウス白血球<br>(経口投与) | 98                   | + | Saleha et al. 2001  |
| d. その他   |          |                            |                      |   |                     |
| 優性致死試験   | 亜ヒ酸ナトリウム | BALB/c マウス<br>(腹腔内投与)      | 2,884                | — | Deknudt et al. 1986 |
| 伴性劣性致死試験 | ロキササルソン  | ショウジョウバエ<br>(経口投与)         | 1,988,638<br>µg As/L | — | NTP 1989b.          |
|          |          | ショウジョウバエ<br>(注入投与)         | 1,953,890<br>µg As/L | — | NTP 1989b.          |

+ : 陽性、(+) : 弱陽性、— : 陰性

1) 結果が+又は(+)の場合：影響が確認された最低濃度、結果が—の場合：特に明記しない限り影響のない最高濃度

## 6. 毒性のメカニズム

ヒ素の作用機序については、様々な観点から多くの報告がなされている。これまでも IARC、EFSA、ATSDR 等の海外諸機関において検討がなされているものの、その作用機序については明らかにされていない。本項では、IARC (2004、2012)、ATSDR (2007) 等を中心に、ヒ素化合物による発がん作用機序に関する科学的知見を整理した。

### (1) 遺伝子突然変異、染色体異常、DNA損傷

本専門調査会においては、遺伝毒性の検討の結果、以下のように見解をまとめている。

疫学研究では、ヒ素による遺伝子突然変異の有意な頻度上昇を認める報告はない。しかし、対象者間のバラツキが大きかったために統計学的に有意とならなかった可能性もあることに留意することが必要である。一方、染色体異常及び姉妹染色分体交換 (SCE) については、飲料水中のヒ素曝露により尿路上皮細胞、口腔粘膜細胞及び末梢血リンパ球細胞において有意に頻度が高くなると報告されている。さらに、ヒトの尿路上皮細胞、口腔粘膜細胞及び末梢血リンパ球細胞において小核形成の頻度に、ヒト末梢血リンパ球において染色体異常及び姉妹染色分体交換に用量反応性がみられている。なお、SCE を引き起こさないという報告もある。また、ヒ素曝露による感受性は、喫煙により修飾されるとする報告もあるが、ないとする報告もある。

ヒ素化合物は、ヒト細胞を含めた培養細胞において、染色体異常及び DNA 損傷を引き起こすと考えられる。一般に毒性の強さは、原子価数 3 価の方が 5 価よりも高く、また、原子価数 5 価の場合は有機ヒ素化合物よりも無機ヒ素化合物の方が高いと考えられる。

ヒ素化合物による *in vivo* 試験の報告は少ないが、マウスに As(III)を経口投与、腹腔内投与又は皮下投与することにより染色体異常、小核形成の増加及び DNA 損傷が引き起こされる。DMA(V)投与では、肺の DNA 損傷や骨髄の染色体異常性の誘発等の報告があるものの、遺伝子突然変異及び小核の誘発は認められていない。

これらのヒ素による遺伝毒性の誘導について、IARC (2004) はヒ素曝露によって生じる遺伝子の不安定性に寄与している可能性があるとしている。また、ヒ素のメチル化における中間代謝物である MMA(III)及び DMA(III) は、*in vitro* で細胞に DNA 損傷を誘導し活性酸素を介した DNA 鎖切断を引き起こす分子種であること、これらの代謝物及び活性酸素がラット膀胱癌の誘発において主要な役割を果たすことが示唆されている (IARC 2004)。

活性酸素は、ヒ素化合物の曝露により *in vitro*、*in vivo* のいずれにおいても生じ、As(III)、MMA(III)及び DMA(III)による DNA 損傷や遺伝子発現を変化させるストレス応答に関連している可能性がある (IARC2004、2012)。ヒ素による酸化的 DNA 損傷については、下記のようにとりまとめられている。

低濃度の 3 価のヒ素化合物に曝露された細胞は酸化的 DNA 損傷を示す (Wang et al. 2002、IARC 2012)。As(III)及び MMA(III)はヒト膀胱上皮細胞において酸化的 DNA 損傷の誘導能及び毒性が同等である (IARC 2012)。

例えば、細胞毒性濃度において、As(III)は活性酸素の生成を介してヒト・ハムスターハイブリッド細胞に大きな欠失変異を増加させる (Hei et al. 1998、IARC 2012)。DMA(III)により、フェリチンから鉄が遊離され、この遊離鉄によりフェントン反応やハーバー・ワイズ反応を通じて活性酸素が生じる。また、MMA(III)又は DMA(III)を *in vitro* で添加された ΦX174 DNA において活性酸素の生成を介した DNA 鎖切断が検出されている (IARC 2004)。

低濃度の 3 価のヒ素化合物は、G→T 塩基置換を生じると考えられている 8-OhdG が生成される酸化的 DNA 損傷を生ずるという事実があるにも関わらず、As(III)及び MMA(III)だけではなく DMA(III)も明らかな点突然変異物質ではないとされている (Klein et al. 2007、IARC 2012)。これは酸化的 DNA 損傷が効率的に修復・除去されることによるものと考えられる (IARC 2012)。

一方、DMA(V)による酸化的 DNA 損傷に関する報告もある。

マウスでは、DMA(V)は、還元的代謝を受けジメチルヒ素過酸化ラジカル ( $((\text{CH}_3)_2\text{AsOO}\cdot)$ ) により肺特異的 DNA 損傷を生じ、培養細胞内で DNA 切断や DNA-タンパク質架橋も生じうる (Tezuka et al. 1993、Yamanaka and Okada 1994、IARC 2012)。

DMA(V)を投与されたラットの尿中には DMA(III)が含まれており、その際に生じる活性酸素による遺伝子損傷は、ラットでみられるヒ素による膀胱癌にとって重要な役割を演じている可能性がある。例えば、酸化了的 DNA 損傷のマーカーとして最も一般的に用いられている 8-OHdG の形成が DMA(III)投与によるラット膀胱癌で増加していると報告されている (IARC 2004)。

なお、上記のような報告はあるものの、遺伝子突然変異や DNA 損傷などの知見には、酸化了的 DNA 付加体の形成などの間接的な影響を検出することに必ずしも適していない試験系を用いて得られたものが含まれていることを考慮する必要がある。

## (2) DNA修復の変化

ヒ素による変異原性の増強は、核酸除去修復及び塩基除去修復のいずれにも影響することにより生じる可能性があるとされている。IARC (2012) は、ヒト皮膚線維芽細胞における核酸除去修復の阻害は、MMA(III)で最も強く、次いで DMA(III)、As(III)の順であったとしている。

### ① 無機ヒ素化合物

IARC (2004) で引用されている Hartwig ら (1997) の報告では、As(III)は、2.5  $\mu\text{M}$  で DNA 切断過程を、20 及び 50  $\mu\text{M}$  では DNA 結合過程を阻害することによって、ヒトの線維芽細胞で紫外線 (UVC) により引き起こされた DNA 損傷の核酸除去修復を阻害するとしている。また、IARC (2012) によると、As(III)は、特定のタンパク質を阻害することに加え、一部の DNA 修復遺伝子の発現を抑制するとしているが、非常に低い濃度では、細胞内抗酸化防御系とともに DNA 修復の増大作用といった逆の影響を及ぼす可能性があるとしている。

IARC (2004、2012) は、無機ヒ素による DNA 修復の阻害のメカニズムについて以下のようにまとめている。

As(III)は DNA 修復酵素の特異な阻害物質ではなく、むしろ DNA 修復を制御する DNA 損傷シグナル機構に影響を及ぼす。シグナル伝達に参与するポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ (PARP) -1 は、DNA 修復タンパク質である X-ray complementing group 1 gene (XRCC1)、DNA ポリメラーゼ $\beta$ 及び DNA リガーゼ III に相互作用することで塩基除去修復に参与しているが、このことは As(III)による塩基除去修復過程のうち結合過程を阻害する可能性がある (IARC 2012)。

As(III)は、ジスルフィド共有結合に関連した DNA リガーゼ I 及び II 並びに亜鉛フィンガータンパク質を含む複数の DNA 修復酵素を阻害する。亜鉛フィンガーDNA 修復酵素系の一つである PARP の活性は、5  $\mu\text{M}$  及び 10 nM といった低濃度の As(III)によって阻害されることが、ヒト T 細胞リンパ腫由来 Molt-3 細胞及び HeLa 細胞で示された。しかしながら、哺乳類の色素性乾皮症 A 群タンパク質や細菌由来のホルム

アミド・ピリミジン・DNA グリコシラーゼといった他の亜鉛フィンガーDNA 修復酵素は As(III)によって阻害されない (IARC 2004)。

## ② 有機ヒ素化合物

IARC (2012) は、MMA(III)及び DMA(III)は As(III)よりも強力な PARP 阻害物質であり、また、PARP の阻害は亜鉛フィンガードメインにおける亜鉛の置換によって生じるとしている (IARC 2012)。

## (3) DNAメチル化の変化

最近、ヒ素化合物が、培養細胞及び生体内でエピジェネティックな影響を及ぼすことを指摘する報告が増えてきている。例えば、ヒ素及びヒ素代謝物の広範な DNA メチル化及び遺伝子特異的な DNA メチル化に対する影響、並びにヒ素化合物曝露によるヒストン修飾、クロマチン構造及びマイクロ RNA に対する影響が報告されている (Rossman and Klein 2011)。

ヒ素による DNA メチル化の変化は、がんの進行に関与している可能性があり、*in vitro* 及び *in vivo* 研究において、ヒ素による発がんが DNA のメチル化状態の変化や過剰なメチル化や低メチル化によっても誘導されていることが示唆されている (IARC 2004)。また、ヒ素化合物による遺伝子増幅や、DNA メチル化の変化による遺伝子発現の変化についての報告がなされている (Klein et al. 2007、IARC 2012)。IARC (2012) で引用されているヒ素化合物による DNA のメチル化に関する報告は、以下のとおりである。

- As(III)及び MMA(III)により、ヒストン修飾を伴う DNA メチル化の変化がみられた (Jensen et al. 2008、Zhou et al. 2008)。
- 低濃度の As(III)曝露により DNA メチル化の変化と染色体異数性が誘発されたチャイニーズハムスターV79-13 細胞では、遺伝的不安定性がより早期に認められた (Sciandrello et al. 2004)。
- As(III)により形質転換された複数の細胞において、特異的な遺伝子の過剰なメチル化とともに、全体的な DNA の低メチル化が認められた (Bendbrahim-Tallaa et al. 2005a、Liu and Waalkes 2008)。
- As(III)による DNA の酸化的損傷は、DNA のメチル化パターンに変化をもたらした (Cerdeira and Weitzman 1997)。
- DNA メチル化パターンの変化は、細胞内 S<sup>+</sup>アデノシルメチオニン (SAM) 蓄積の変化及び DNA メチル化転移酵素の活性低下に由来する可能性がある (Hamadeh et al. 2002、Benbrahim-Tallaa et al. 2005a、Reichard et al. 2007、Liu and Waalkes 2008)。
- ヒ素に曝露されたヒトにおいても DNA メチル化の変化が確認されている (Chanda et al. 2006、Marsit et al. 2006)。

#### （４）細胞形質転換

ヒ素の曝露により、細胞の形質転換が誘導されることが示されている。

ヒ素は、シリアンハムスター胚細胞、BALB/3T3 細胞及びラット肝細胞 TRL1215 において細胞の形質転換を誘導する。後者の細胞をヌードマウスに接種することにより、肺への転移を示す線維肉腫の形成が確認されている（Lee et al. 1985a、IARC 2004）。また、ヒト骨肉腫細胞における As(III)の長期間かつ低濃度の曝露により、遺伝的不安定性の二次的影響として変異及び形質転換を生じるが、これらの変化は MMA(III)ではみられないとしている（Mure et al. 2003、IARC 2012）。

#### （５）細胞増殖の変化

ヒ素の曝露による細胞増殖の増加は、様々な実験系で直接的又は間接的に示されている。IARC（2004）によると、例えば、*in vitro* では、ヒ素により正常なヒト皮膚角化細胞で細胞増殖がみられ、DMA(V)を投与されたラットにおいて、膀胱の肥厚化が観察されている。また、細胞増殖のバイオマーカーであるオルニチン脱炭酸酵素活性の増加は、ヒ素を投与されたラットの腎臓又は肝臓で認められている（IARC 2004）。

#### （６）細胞シグナル伝達の変化

As(III)により影響を受ける重要なシグナル伝達経路の一つは、腫瘍抑制遺伝子である *p53* を介した経路である（IARC 2012）。無機ヒ素化合物は、*p53* を含む細胞増殖及び防御に関連した様々な遺伝子発現を修飾することが示されている（ATSDR 2007）。3 価のヒ素化合物は、PARP 及び *p53* タンパク質の活性化に影響を及ぼすが、これは DNA 修復系に及ぼす影響及び染色体異数性の誘発を介して起こるかもしれない。PARP は、DNA 修復や正常な紡錘体の形成及び機能に必須であるが、3 価のヒ素化合物は PARP の活性化を阻害する。*p53* タンパク質は DNA 損傷応答において重要な役割を果たし、ゲノム安定性を維持し細胞周期チェックポイントとして機能するがん抑制遺伝子産物であるが、3 価のヒ素化合物は *p53* タンパク質を介したシグナル伝達を阻害する（Rossman and Klein 2011）。

As(III)は、DNA 損傷後に *p53* タンパク質の活性化や *p21* の遺伝子発現の低下を抑制する。この抑制は、DNA 損傷を受けた細胞における G1 期から S 期への細胞周期の停止（DNA 複製前に行われる正常な DNA 修復の機会を得るため）に影響を及ぼすことから、変異原性増強の一部の原因を説明しているかもしれない。*p53* は核酸除去修復能においても重要である。As(III)、MMA(III)及び DMA(III)によるチオレドキシン還元酵素の阻害は、酸化型チオレドキシンの蓄積を生じ、*p53* の機能不全の一因となっている可能性がある。As(III)によって生じる cyclin D のような細胞増殖調節遺伝子の発現増加は、細胞周期の調節機構を破綻に至らせる可能性があると考えられる（IARC 2012）。

ヒ素化合物は、細胞分裂因子活性化プロテインキナーゼファミリーに属する Jun キナーゼを刺激し、DNA 結合転写因子である AP-1 を増加させる。またヒ素は、*c-jun*、*c-fos*、*c-myc* 及び腫瘍増殖因子 (TNF) - $\alpha$  といった前がん遺伝子の発現も誘導する。Mdm2 タンパク質の増加に付随して生じる p53 タンパク質の減少は、ヒ素を添加したヒト角化細胞 (HaCaT 細胞) で認められている。ヒ素誘導性皮膚発がんのモデルとして、*p53-MDM2* フィードバック制御ループの形成を阻害して、正常な細胞増殖の制御を破綻するものと考えられている (IARC 2004)。

#### (7) ステロイド受容体結合と遺伝子発現の変化

無機ヒ素は、糖質コルチコイド受容体へのステロイドの結合を阻害するが、アンドロゲン、エストロゲン、鉱質コルチコイド又はプロゲステロン受容体へのリガンド結合に影響は及ぼさない。この阻害は、乳がん組織に含まれるプロゲステロン受容体の評価を行う上で糖質コルチコイド受容体への選択的阻害剤として、ヒ素を活用できる可能性がある。しかし、MCF-7 細胞では、ヒ素はエストラジオールのエストロゲン受容体- $\alpha$  (ER- $\alpha$ ) への結合を阻害したという報告もある。さらに、ヒ素は乳がん細胞系において ER- $\alpha$  の発現を阻害するが、ER- $\beta$  の発現は影響を受けないことから、ヒ素は ER- $\alpha$  陽性乳がんに対して新規治療手法となりうるとする報告もある (IARC 2004)。

#### (8) 遺伝子増幅

遺伝子の増幅は、ヒ素の発がん性に関与する一つのメカニズムとして考えられている (IARC 2004)。無機ヒ素はマウス 3T6 細胞においてジヒドロ葉酸還元酵素 (*DHFR*) 遺伝子の増幅を増大し、この作用は As(III) より As(V) の方が強いとされている (IARC 2004、ATSDR 2007)。

#### (9) 突然変異／遺伝毒性の促進

ヒ素の発がん作用は、発がんの促進作用に起因する可能性が示唆されている。ヒ素単独曝露ではマウスで皮膚腫瘍を引き起こさないが、ヒ素と紫外線の複合曝露により、紫外線単独曝露によって生じるものより個数や大きさが増加した皮膚腫瘍を生じることが報告されている (ATSDR 2007)。紫外線を含む多くの遺伝毒性をもつ因子 (genotoxic agents) との組合せにおいて、ヒ素は相乗的に遺伝毒性を増強する共変異原 (co-mutagen) であるとされている (IARC 2004)。

## V. 国際機関等の評価

### 1. 国際がん研究機関 (IARC)

IARC の発がん性評価において、ヒ素及びヒ素化合物 (IARC 1987)、飲料水中のヒ素 (IARC 2004) 及び無機ヒ素 (IARC 2012) は、いずれもグループ 1 (ヒトに対して発がん性がある) とされている。

2004 年の評価では、IARC は、ヒトにおいて、飲料水中のヒ素が、膀胱癌、肺癌及び皮膚癌を引き起こす十分な証拠があり、いずれのがんも用量依存性が示されていると報告している。膀胱癌においては、台湾及び中国 (Chen et al. 1985; Chen et al. 1988a; 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) の生態学的研究や他のコホート研究などに基づいてリスク評価を行っている。肺癌は、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されている。皮膚癌は、台湾 (Tseng et al. 1968; Guo et al. 2001) の生態学的研究に加え、メキシコ (Cebrian et al. 1983) での罹患率の増加やチリ (Smith et al. 1998) での死亡率の増加などの研究が評価に用いられている。また、実験動物における無機ヒ素の発がん性の証拠は限定的であるとしている (IARC 2004)。

また、2012 年の再評価では、三酸化二ヒ素、亜ヒ酸塩、ヒ酸塩等の無機ヒ素への曝露によるヒトにおける発がん性の証拠が十分あり、実験動物について、ヒ酸ナトリウムによるマウスでの肺腺癌及び肺腫瘍発生頻度の増加 (Cui et al. 2006)、亜ヒ酸ナトリウムによるラットでの腎腫瘍の増加 (Soffritti et al. 2006) などの発がん性試験の結果に基づき、実験動物における無機ヒ素の発がん性には十分な証拠があるとし、グループ 1 の評価を維持している。

さらに、IARC は 2012 年の再評価において有機ヒ素の発がん性についての分類も行っており、DMA(V)を経口投与された A/J マウスで肺腺腫又は肺癌の発生頻度の増加 (Hayashi et al. 1998) や、F344 ラットで用量反応関係を示す膀胱移行細胞癌の誘発 (Wei et al. 1999) などがみられること、しかし、MMA(V)を経口投与されたラットやマウスでは、体重抑制や生存率の低下はみられるものの、発がんの用量反応関係はみられなかったことから、DMA(V)は実験動物において発がん性を有する十分な証拠があるが、MMA(V)は証拠が不十分であるとして、DMA(V)及び MMA(V)をグループ 2B (ヒトに対して発がん性の可能性がある) に分類している。また、AsBe やヒトにおいて代謝されないその他の有機ヒ素化合物はグループ 3 (ヒトに対する発がん性について分類できない) としている。

また、IARC (2012) は再評価において、ヒ素の遺伝毒性について、ヒ素は DNA に直接的に反応はしないが、低濃度の As(III)で処理した細胞には酸化的 DNA 損傷が

みられるとしている。また、細胞毒性濃度の As(III)は DNA 鎖切断、染色体異常を引き起こすとしている。

## 2. FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）

JECFA は、1983 年の第 27 回会合において、入手可能なデータに基づき無機ヒ素の暫定耐容一日摂取量を 0.002 mg As/kg 体重/日に設定したが、食品中のヒ素の許容摂取量を勧告するためには十分なデータがないとして、①食品及び飲料水中の様々な形態のヒ素に曝露したヒトにおけるヒ素の蓄積、②食品中（特に魚中）のヒ素化合物の同定、吸収、排出及び毒性、③ヒ素の体内負荷に対する魚中のヒ素の寄与、④既知の形態のヒ素に曝露した集団の疫学的調査の情報が必要であるとした（JECFA 1984）。

1988 年の第 33 回会合では、魚中の有機ヒ素の重要性を評価することについての検討がなされたが、無機ヒ素の暫定耐容週間摂取量 (PTWI) を再確認し、Grantham and Jones (1977) のデータから飲料水中のヒ素濃度が 100 µg As/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 と仮定して PTWI を 15 µg As/kg 体重/週と設定している。なお、JECFA (1989) は、実際に疫学調査で毒性影響が認められる摂取量と PTWI との幅が狭いことが明らかであるが、飲料水経由で高濃度の無機ヒ素曝露者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。また、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 50 µg/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更なる疫学調査が必要であるとしている。

その後、JECFA は 2010 年の第 72 回会合において、PTWI の再評価を行っている。無機ヒ素による発がんリスクの定量的評価を行い、Chen ら (2010) の飲料水中の無機ヒ素濃度と肺癌に関する疫学データから、肺癌の発生に係るベンチマークレスポンス (BMR) を 0.5% と設定した時のベンチマークドース (BMD) の 95% 信頼下限値 (BMDL<sub>0.5</sub>) を 3.0 µg/kg 体重/日（食物及び飲料水を介した経口総曝露量の推定値の幅に基づき 2~7 µg/kg 体重/日）と算出している。JECFA は、この BMDL<sub>0.5</sub> の不確実性は、総曝露量に関する仮定と、調査対象集団における低タンパク摂取等の栄養状態や他の生活要因に起因する他集団への BMDL<sub>0.5</sub> の外挿に関連しているとしている。JECFA は、これまでの PTWI 15 µg As/kg 体重/週 (2.1 µg/kg 体重/日) が上記 BMDL<sub>0.5</sub> の 2~7 µg As/kg 体重/日の範囲内にあり、もはや適切でないとして、本 PTWI を取り下げている。また、JECFA は、無機ヒ素の経口曝露評価を改善するために、消費される時点における食品の無機ヒ素含有実態のより正確な情報及び妥当性が確認された食品中無機ヒ素の分析方法等が必要であるとしている。なお、本評価において、JECFA は、飲料水中ヒ素濃度が 50 µg/L 以下であっても、その濃度が高い地域 (>10 µg/L : WHO ガイドライン値) においては、無機ヒ素摂取により飲料水や

食品を通じた有害影響が発生する可能性があるが、発生率が低いため疫学研究により検出することは困難であるとしている（JECFA 2011）。

### 3. 世界保健機関（WHO）飲料水水質ガイドライン

WHO は、1996 年の飲料水水質ガイドライン第 2 版において、飲料水中のヒ素濃度と皮膚癌発生率の増加が認められた知見に基づき、多段階モデルを用いて、皮膚癌の生涯過剰発がんリスク  $10^{-5}$  に対応する飲料水中ヒ素濃度を  $0.17 \mu\text{g/L}$  と算出している。しかし、飲料水中の他の化合物の同時曝露の可能性や、考慮にいれることができなかった代謝において起こり得る用量依存的な変化があることから、この濃度は皮膚癌発生リスクを過大評価しているとされた。そのため、飲料水中のヒ素を減らす観点から、水道水中濃度の実際的な定量下限値である  $0.01 \text{ mg/L}$  ( $10 \mu\text{g/L}$ ) を暫定的なガイドライン値として定めた。なお、WHO は、この濃度の生涯過剰発がんリスクは  $6 \times 10^{-4}$  であるとしている（WHO 1996）。

2004 年の WHO 飲料水水質ガイドライン第 3 版（WHO 2004）では、科学的な不確実性を考慮して暫定的なガイドライン値  $0.01 \text{ mg/L}$  ( $10 \mu\text{g/L}$ ) が維持され、2011 年の第 4 版（WHO 2011）においても、ヒ素の処理効率及び分析上の達成可能性に基づき、ガイドライン値  $0.01 \text{ mg/L}$  ( $10 \mu\text{g/L}$ ) が維持されている。

第 4 版では、このガイドライン値の導出根拠として、低濃度における実際のリスクには依然として考慮すべき不確実性が残されており、作用機序に関する入手可能なデータは直線外挿又は非直線外挿を用いるための生物学的基礎となり得ず、飲料水中からヒ素を除去する際の現実的な困難さや、実際上の定量下限値  $1 \sim 10 \mu\text{g/L}$  を考慮して、ガイドライン値  $10 \mu\text{g/L}$  を維持し、暫定値として設定したとしている。また、技術的にはヒ素濃度を  $5 \mu\text{g/L}$  以下にすることは実現可能であるが、そのためには注意深い処理工程の最適化及び制御が必要であり、従来法の処理（例：凝析）による場合には  $10 \mu\text{g/L}$  まで達成可能と考える方が妥当であるとしている（WHO 2011）。

### 4. 米国環境保護庁（EPA）

#### （1）無機ヒ素

EPA 統合リスク情報システム（EPA/IRIS）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。

#### ①慢性非発がん影響

ヒ素及び無機ヒ素の慢性非発がん影響の評価として、EPA/IRIS 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  $9 \mu\text{g/L}$ （換算値  $0.8 \mu\text{g/kg}$  体重

/日)と算出している。同様に Tseng (1977) の台湾におけるヒ素による烏脚病の用量依存的増加に関する研究を基に LOAEL を 170  $\mu\text{g/L}$  (換算値; 14  $\mu\text{g/kg}$  体重/日)と算出している。井戸水濃度 ( $\mu\text{g/L}$ ) から摂取量 ( $\mu\text{g/kg}$  体重/日) への換算の際には、対象集団の食事由来のヒ素摂取量が不明であったことから、台湾での日常食である米及びサツマイモからのヒ素摂取量を 2  $\mu\text{g/日}$  であると推定し、NOAEL 及び LOAEL の算出に使用している。NOAEL 0.8  $\mu\text{g/kg}$  体重/日に不確実係数 3 (生殖毒性の影響を排除するデータが不足していること及び本 NOAEL が感受性の高い全てのヒトへの影響ととらえられるかどうかに関する不確実性) を適用し、経口 RfD を 0.3  $\mu\text{g/kg}$  体重/日としている。

## ②発がん性

### a. 発がん性分類

EPA/IRIS は、吸入曝露した複数の集団において肺癌の死亡率の増加がみられたこと、また、高濃度の無機ヒ素が含まれた飲料水に曝露された集団において肝臓癌、腎臓癌、肺癌及び膀胱癌による死亡率の増加や皮膚癌の発生の増加がみられたことから、ヒトのデータから十分な証拠があるとして、ヒ素及び無機ヒ素を分類 A (ヒト発がん性物質; human carcinogen) としている。

### b. 経口曝露による発がん性評価

EPA/IRIS は、Tseng ら (1968) 及び Tseng (1977) の横断研究でみられた井戸水中のヒ素曝露による著しい皮膚癌発症増加のデータに基づき、低用量外挿による線形マルチステージモデルを用いて、無機ヒ素の経口曝露による過剰発がんリスクを算出している。その結果、当該物質に体重 1 kg 当たり 1 mg の用量で生涯にわたり経口曝露した場合にこの曝露に関係してがんが生じるリスク (経口スロープファクター) は、1.5 ( $\text{mg/kg}$  体重/日) $^{-1}$  としている。この値に基づき、成人体重 70 kg、一日の飲水量を 2 L と仮定して、飲料水による発がんユニットリスク (当該物質を 1 L 当たり 1  $\mu\text{g}$  含む飲料水を生涯にわたり摂取するときの過剰発がんリスク) を算出し  $5 \times 10^{-5}/(\mu\text{g/L})^{-1}$  としている。また、この値に基づき、摂取したときに一定の発がんリスクレベルとなる飲料水中の濃度を算出すると、下表のようになるとしている (US EPA 1998)。

表 12 特定のリスクレベル別における飲料水中濃度

| リスクレベル    | 濃度                   |
|-----------|----------------------|
| $10^{-4}$ | 2 $\mu\text{g/L}$    |
| $10^{-5}$ | 0.2 $\mu\text{g/L}$  |
| $10^{-6}$ | 0.02 $\mu\text{g/L}$ |

また、ヒトの無機ヒ素による発がんには多くの作用機序が関与している (US EPA 2007)。EPA の Science Advisory Board は、As(III)及びその代謝物は DNA に直接反応しないため、直接的な遺伝毒性はないとしている。しかし、DNA メチル化の変化に起因する異数性や小核形成の頻度上昇など間接的な遺伝毒性を誘発するであろうとしている (US EPA 2007)。

## (2) 有機ヒ素

EPA は、2006 年に MSMA、disodium methanearsonate (DSMA)、calcium acid methanearsonate (CAMA)、DMA(V) (カコジル酸) 及びカコジル酸ナトリウムの農薬再登録審査を行い、食事リスク評価において、MMA グループ (MSMA、DSMA 及び CAMA) 及び DMA グループ (DMA 及びカコジル酸ナトリウム) の急性 RfD 及び慢性 RfD を設定している。

MMA グループについては、イヌの慢性毒性試験で投与開始後の最初の 1 週間で投与 2~5 時間で認められた下痢及び嘔吐を指標とした NOAEL 10 mg/kg 体重に不確実係数 100 を適用した 100 µg/kg 体重を急性 RfD としている。また、ラットの慢性毒性試験における体重減少、下痢、体重増加、摂餌量、消化管及び甲状腺の病理組織を指標とした NOAEL 3.2 mg/kg 体重/日に不確実係数 100 を適用した 30 µg/kg 体重/日を慢性 RfD としている。

DMA グループ (DMA 及びカコジル酸ナトリウム) については、ラットの発生毒性試験における胎児体重の減少、頭殿長の短縮、骨化の遅延又は欠如を指標とした NOAEL、ウサギの発生毒性試験における、死亡率、流産、体重減少、摂餌量減少を指標とした LOAEL から導き出した NOAEL 12 mg/kg 体重/日に不確実係数 100 を適用した 0.12 mg/kg 体重/日を急性 RfD としている。また、ラットにおける膀胱上皮の再生増殖を指標とした BMDL<sub>10</sub> 430 µg/kg 体重/日に不確実係数 30 を適用した 0.014 mg/kg 体重/日を慢性 RfD としている (US EPA 2006)。

なお、発がん性について、EPA は、農薬再登録審査の際の評価において、ラット及びマウスにおける発がん性の証拠が不十分であるとして、MMA を「発がん性の証拠がない ; no evidence for carcinogenicity」に分類している (US EPA 2006)。DMA については、EPA/IRIS (1996) では、発がん性についてヒトのデータがないこと及び動物の十分なデータがないことから分類 D (ヒト発がん性が分類できない ; not classifiable as to human carcinogenicity) としていたが、農薬再登録審査の際の評価では、「再生増殖をもたらす用量まで発がん性はない ; not carcinogenic up to doses resulting in regenerative proliferation」としている (US EPA 2006)。

## 5. 欧州食品安全機関 (EFSA)

EFSA のフードチェーンにおける汚染物質に関する科学パネル (CONTAM パネル) は 2009 年に食品中のヒ素に関する科学的意見書を出し、無機ヒ素経口曝露に起因す

る膀胱癌、肺癌、皮膚癌及び皮膚病変に関するヒトの疫学調査の結果に基づき無機ヒ素に関する評価を行っている。膀胱癌、肺癌、皮膚癌及び皮膚病変について入手した全ての疫学データは、食事による無機ヒ素の総曝露量が測定されていないため、飲料水中ヒ素濃度を曝露測定基準として使用している。皮膚病変に関しては、Ahsan ら（2006）、Rahman ら（2006a）及び Xia ら（2009）のデータにベンチマークアプローチを適用し、皮膚癌については、Karagas ら（2002）が算出した変化点を評価に用いている。ベンチマークアプローチを適用するに当たり、CONTAM パネルは、BMR として観察データの範囲内にある 1%超過リスクを選択している。また、膀胱癌に関しては、NRC が Chiou ら（2001）のデータから算出したベンチマーク濃度の 95%信頼下限値（BMCL）及び Karagas ら（2004）のデータから算出された変化点を、肺癌については NRC が Ferreccio ら（2000）のデータから算出した BMCL を評価に用いている。CONTAM パネルが無機ヒ素の用量反応評価に用いたデータ及び BMDL の算出結果を表 13 に示す。

表 13 EFSA が無機ヒ素の用量反応評価に用いたデータ

| エンドポイント | 集団                                    | 飲料水のヒ素濃度の基準点 (µg/L)                     | ヒ素摂取量の基準点 (µg/kg 体重/日)                        |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 皮膚病変    | バングラデシュ (Ahsan et al., 2006)          | BMCL <sub>01</sub> : 23 <sup>(a)</sup>  | BMDL <sub>01</sub> : 2.2～5.7 <sup>(b)</sup>   |
| 皮膚病変    | バングラデシュ (Rahman et al., 2006a)        | BMCL <sub>01</sub> : 5 <sup>(a)</sup>   | BMDL <sub>01</sub> : 1.2～4.1 <sup>(b)</sup>   |
| 皮膚病変    | モンゴル (Xia et al., 2009)               | BMCL <sub>01</sub> : 0.3 <sup>(a)</sup> | BMDL <sub>01</sub> : 0.93～3.7 <sup>(b)</sup>  |
| 肺癌      | チリ (Ferreccio et al., 2000)           | BMCL <sub>01</sub> : 14 (NRC, 2001)     | BMDL <sub>01</sub> : 0.34～0.69 <sup>(c)</sup> |
| 膀胱癌     | 台湾北東部 (Chiou et al., 2001)            | BMCL <sub>01</sub> : 42 (NRC, 2001)     | BMDL <sub>01</sub> : 3.2～7.5 <sup>(b)</sup>   |
| 皮膚癌     | 米国（ニューハンプシャー州） (Karagas et al., 2002) | 変化点 <sup>(d)</sup> : 1～2                | 変化点: 0.16～0.31 <sup>(c)</sup>                 |
| 膀胱癌     | 米国（ニューハンプシャー州） (Karagas et al., 2004) | 変化点: 約 50                               | 変化点: 0.9～1.7 <sup>(c)</sup>                   |

BMCL<sub>01</sub>: 1%の影響に対するベンチマーク濃度の 95%信頼限界下限

BMDL<sub>01</sub>: 1%の影響に対するベンチマーク用量の 95%信頼限界下限

(a): 本意見書のために CONTAM パネルが算出

(b): 1日当たりの飲水量 3～5L、食品中無機ヒ素 50～200 µg/日、体重 55kg と仮定して BMCL<sub>01</sub> から外挿

(c): 1日当たりの飲料水 1～2L、食品中無機ヒ素 10～20 µg/日、体重 70kg と仮定して BMCL<sub>01</sub> から外挿

(d): 傾きが有意になる前の最尤度変化点。これは BMDL ではなく無影響レベルの指標となる (EFSA (2009) の表 43 より引用)

算出された BMDL<sub>01</sub> は、チリの集団を対象とした肺癌に関する Ferreccio ら（2000）のデータを基に推定した 0.34 µg/kg 体重/日が最も低く、台湾北東部で膀胱癌につい

て調査した Chiou ら（2001）のデータから推定された 7.5 µg/kg 体重/日が最も高い値であった。ただし、これらの主要な疫学的調査には曝露量に不確実性があるため、CONTAM パネルは、単一の参照値の代わりに BMDL<sub>01</sub> の全範囲 0.3～8 µg/kg 体重/日を評価に用いることとしている。

また、CONTAM パネルは、無機ヒ素には直接的な DNA 反応性はなく、酸化障害、エピジェネティックな影響及び DNA 損傷修復に対する干渉のような多くの発がん機構が提唱されているが、これらにはいずれも閾値メカニズムを仮定できるかもしれないと述べている。しかしながら、用量反応関係の形に関する不確実性を考慮すると、TDI 又は TWI を設定することは適切ではないと結論している。そのため、曝露マージン（MOE）を用いて評価されるべきであるとしている。しかし、欧州の無機ヒ素の推定一日食事曝露量は、平均で 0.13～0.56 µg/kg 体重/日、成人の高曝露群（95% タイル）で 0.37～1.22 µg/kg 体重/日であり、この値は BMDL<sub>01</sub> の範囲内であった。また、欧州におけるコメの多量摂取者の無機ヒ素の推定一日食事曝露量は約 1 µg/kg 体重/日であり、藻類製品の多量摂取者の無機ヒ素の推定一日食事曝露量は約 4 µg/kg 体重/日であった。MOE はほとんどあるいは全くないため、一部の消費者に対するリスクを除外することはできないとしている。本評価に基づき、CONTAM パネルは、無機ヒ素の食事曝露量を低減すべきであると勧告している。また、無機ヒ素のリスク評価をより正確なものにするために、曝露評価や用量反応データを裏付けるための各種食品における化学種別データを集積する必要があるとしている。

なお、CONTAM パネルは、魚介類に多く含まれる AsBe には有害な影響はないとされているとし、また、ヒトにおいては主に DMA に代謝されるアルセノシュガーやアルセノリピッドを含むその他の有機ヒ素に関する毒性学的な影響についてはデータが得られなかったことから、これらの有機ヒ素化合物を評価の対象とはしていない（EFSA 2009）。

## 6. 日本

### （1）厚生労働省 厚生科学審議会 水質基準の見直し

水道水の水質基準に関する省令（平成 15 年 5 月 30 日厚生労働省令第 101 号）において、ヒ素及びその化合物の基準値として、ヒ素の量に関して 0.01 mg/L 以下であることが定められている。水質基準の見直しの際の評価では、「発がん性に基づくヒ素の TDI または実質安全量（VSD）はもとより、それに基づいた飲料水中のヒ素濃度の確実性の高い健康指針値を導き出すことは現時点ではできない。」として、「ヒ素発がん性に関するリスクアセスメント関連のかなりの不確実さと飲料水からのヒ素除去の実際的な困難さからみて、従来からの基準値：10 µg/L が維持されるべきである。」としている（厚生労働省 2003）。

## （２）独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）

NEDO は、化学物質の初期リスク評価書においてヒ素及びその無機化合物のヒト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よるヒトに対する慢性影響については、EPA（2005）が台湾におけるヒ素で汚染された井戸水を摂取した住民を対象とした横断研究（Tseng et al. 1968; Tseng 1977）から色素沈着と角化症の増加を指標として算出した NOAEL 換算値  $0.8 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日を用いて、その値を体重  $1 \text{ kg}$  当たりの推定一日経口摂取量（食物＋飲料水） $0.73 \mu\text{g As}/\text{kg}$  体重/日で除した MOE を算出することで評価を行っている。その結果、経口経路に対する MOE は 1.1 となり、この値は NEDO の評価で得られた不確実係数積 10 よりも小さく、現時点ではヒ素はヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されるとしている（NEDO 2008）。

## （３）環境省 中央環境審議会 大気環境部会健康リスク総合専門委員会（参考）

経口曝露に関する評価ではないが、中央環境審議会は大気環境部会健康リスク総合専門委員会において、大気環境中のヒ素及びその化合物に係る健康リスクの評価を行っている。

無機ヒ素化合物は、遺伝子傷害性を示す証拠がある一方で、遺伝子の変異を伴わない発がんメカニズムの存在を示唆する証拠もあり、閾値の有無について明確な結論を下すことは現段階では困難であるとしている。しかし、ヒ素及び無機ヒ素化合物は、吸入曝露においてヒトの肺への発がん性を有することが明らかであり、遺伝子傷害性を有することを示す科学的証拠が得られている現状から、閾値がないと仮定してリスク評価するのが妥当であると判断している。

発がん性については、用量反応関係を示す十分なデータのある米国ワシントン州 Tacoma（Enterline et al. 1995）、米国モンタナ州 Anaconda（Lubin et al. 2000）及びスウェーデン Ronnskar（Sandstrom & Wall 1993）の銅精錬所での三つのコホート研究から肺癌過剰死亡をエンドポイントとしたユニットリスクを  $1.7 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$  と算出し、ヒ素及び無機ヒ素化合物の発がん性に係る評価値を  $10^{-5}$  の生涯過剰発がんリスクに対応する大気中濃度として、 $6 \text{ ng As}/\text{m}^3$  としている。

なお、発がん性以外の有害性については、十分な定量的データがないこと等から、発がん性以外の有害性に係る評価値は算出していない（環境省 2010）。

## （４）日本産業衛生学会 許容濃度等に関する委員会（参考）

日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会（1997）は、ヒ素の発がん性を発がん分類第 1 群（ヒトに対して発がん性があると判断できる物質）と評価している。また、2000 年のヒ素及びヒ素化合物の評価において、過剰死亡リスクを  $10^{-3}$  又は  $10^{-4}$  と設定し、リスク評価には閾値なしの直線モデルが適当と判断し、米国ワシントン州の銅精錬工場従業員 2,802 名を対象とした疫学調査のデータ（Enterline et

al. 1995) から、累積曝露量を基にした 40 年間の労働年数の過剰呼吸器がん死亡リスクを  $10^{-3}$  に対して  $3 \mu\text{g As/m}^3$ 、 $10^{-4}$  に対して  $0.3 \mu\text{g As/m}^3$  と提案している（日本産業衛生学会 2000）。

## VI. 食品健康影響評価

ヒ素は環境中に多様な無機及び有機化合物として存在する半金属である。環境中のヒ素は、鉱物などの風化や火山活動、人為的活動に由来する。ヒ素化合物は、主に食品と飲料水から摂取される。食品中には無機及び有機ヒ素化合物が含まれ、飲料水中には主として無機ヒ素が含まれている。特に、海産物中には多くのヒ素化合物が含まれており、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るため、諸外国と比較して多くのヒ素を食事から摂取している。また、農産物では米からの摂取が比較的多い傾向にある。こうした状況を踏まえ、食品中のヒ素について、各種試験成績、疫学調査結果等を用いて食品健康影響評価を実施した。評価に用いた試験成績は、無機ヒ素化合物、有機ヒ素化合物及び人工有機ヒ素化合物を被験物質とした体内動態、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖・発生毒性、遺伝毒性に関するものである。

### 1. 体内動態

実験動物に経口投与された As(III)や As(V)は迅速に消化管から吸収され、特に飲料水中に存在するとほぼ完全に吸収される。しかし、その吸収率はヒ素化合物の溶解性、胃腸管内の他の食品成分や栄養素の存在により低下する。ヒトでは生体内に吸収された無機ヒ素化合物はメチル化され、尿中にはヒ酸及び亜ヒ酸のほか MMA(V)、DMA(V)が主として排泄される。メチル化には種差が認められており、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いるため尿中に MMA(V)及び DMA(V)の排泄は認められないが、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ及びリーサスモンキーで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。またこれらの動物では、MMA(V)から DMA(V)へのメチル化が効率的に生じ、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いと報告されている。また、メチル化は、無機ヒ素による毒性に大きく関与することが示唆されている。

有機ヒ素に係る体内動態の知見は極めて少ないが、経口摂取された MMA(V)、DMA(V)及びアルセノシュガーは、ヒトではそのほとんどが消化管から迅速に吸収され、主に尿中から排泄される。アルセノシュガーはヒトでは主として DMA(V)に代謝されるが、AsBe はほとんど代謝されずに迅速に尿中から排泄される。

## 2. 毒性

ヒトでは、事故等による無機ヒ素の経口摂取による急性曝露、亜急性曝露により神経毒性が認められている。また、無機ヒ素の長期経口摂取が皮膚病変、がん、発生影響、発達神経影響、心血管疾患を引き起こす可能性が報告されている。このうち、がんについては、ヒ素で汚染された地域における飲料水を介した曝露に関する疫学調査で皮膚癌、肺癌及び膀胱癌において用量依存性が認められる。また、最近、FFQにより推定された無機ヒ素摂取量と日本人男性の現在の喫煙者における肺癌のリスクとの間に用量反応傾向が認められたとの報告がなされている。一方、実験動物では、無機ヒ素の経口投与により、心血管系、呼吸器系、消化器系、血液系、免疫系、神経系、発達神経への影響が報告されている。しかし、発がん性については、げっ歯類における一部の飲水投与試験やマウスにおける経胎盤発がん性試験においてのみ報告されている。

有機ヒ素については、ヒトへの影響に関する知見はほとんどない。実験動物では、ラットへのDMA(V)の経口投与で膀胱癌がみられたとする報告があるが、人工有機ヒ素化合物を含めて知見が限られており、食品健康影響評価に資するような知見は確認できなかった。

遺伝毒性については、ヒト細胞など培養細胞において、ヒ素化合物はDNA損傷及び染色体異常を引き起こす。その毒性の強さは、一般に無機ヒ素化合物、有機ヒ素化合物ともAs(III)の方がAs(V)よりも高く、また、無機ヒ素化合物の方が有機ヒ素化合物よりも高いと考えられる。*in vivo*については、ヒ素化合物による報告は少ないが、マウスにAs(III)を経口投与、腹腔内投与又は皮下投与することにより染色体異常、小核形成の増加及びDNA損傷が引き起こされる。DMA(V)投与では、肺のDNA損傷や骨髄の染色体異数性の誘発等の報告があるものの、遺伝子突然変異及び小核形成の誘発は認められていない。疫学研究ではヒ素により遺伝子突然変異の有意な頻度上昇を認める報告はないが、染色体異常、SCE及び小核形成がみられていることが報告されている。

また、ヒ素による発がんについては、遺伝子突然変異が主要な原因である可能性は低い。染色体異常、DNA損傷、DNA修復の変化、DNAメチル化の変化、細胞形質転換、細胞増殖の変化、細胞シグナル伝達の変化、ステロイド受容体結合と遺伝子発現の変化、遺伝子増幅、突然変異/遺伝毒性誘導の促進が発がんの作用機序として示唆されているが、いずれの機序についてもその寄与の程度は明らかではない。

以上より、本専門調査会においては、体内動態や毒性発現において種差が大きいことから実験動物のデータを用いて評価するのではなく、信頼に足る疫学知見がある無機ヒ素について用量反応評価を行うことが妥当であると判断した。また、無機ヒ素経口曝露による疫学の知見を検討した結果、用量反応評価に用いることができる知見は、非発がん影響においては、皮膚病変 (Haque et al.2003; Ahsan et al.2006; Chen et al.2006; Guo et al.2006; Rahman et al.2006; Xia et al.2009) 、

神経系への影響（IQ 低下）（Wasserman et al. 2004）、並びに生殖・発生への影響（Milton et al. 2005; von Ehrenstein et al. 2006; Rahman et al. 2007; Cherry et al. 2008）、発がん影響においては肺癌（Ferrence et al. 2000; Chen et al. 2000a; Chen et al. 2010b）及び膀胱癌（Chen et al. 2010a）を選択した。皮膚病変については、飲料水を介した無機ヒ素曝露に関する疫学調査から皮膚癌が認められることから、前がん病変としてとらえることも考えられたが、皮膚病変は発がんそのものをみているわけではないことから、皮膚病変を非発がんの慢性影響として評価を行うこととした。

なお、毒性に係る知見がほとんどない有機ヒ素については、用量反応評価の検討対象とはしなかった。

### 3. 曝露量

国内で実施された成人を対象とした陰膳調査における無機ヒ素摂取量の平均値は、Mohri ら（1990）で 10.3 $\mu$ g/日（1.8～22.6  $\mu$ g/日）（体重当たり平均 0.206  $\mu$ g/kg 体重/日）、Yamauchi ら（1992）で 33.7  $\mu$ g/日（8.34～101  $\mu$ g/日）（体重当たり平均 0.674  $\mu$ g/kg 体重/日）、Oguri ら（2012）で 6.52  $\mu$ g/日（2.0～57  $\mu$ g/日）（体重当たり平均 0.130  $\mu$ g/kg 体重/日）、食品安全委員会（2013）で 18.6  $\mu$ g/日（2.18～161  $\mu$ g/日）（体重当たり平均 0.315  $\mu$ g/kg 体重/日）と報告されている。また、食品安全委員会（2013）は、95 パーセンタイル値を 0.754  $\mu$ g/kg 体重/日と報告している。Mohri ら（1990）、Yamauchi ら（1992）及び Oguri ら（2012）の調査は対象者数が必ずしも十分ではなく、Oguri ら（2012）及び食品安全委員会（2013）では 1 日分のみを調査対象としているものであるが、調査の時期や場所も異なる対象においても一定の範囲にあることから、参考値として示す。

### 4. 用量反応評価

#### （1）NOAEL/LOAEL 法、BMD 法の適用

##### ① Point of departure (POD) 選択の手法

通常、食品中の化学物質のリスク評価においては、その物質が発がん性をもたない場合、定量的な疫学データが利用不可能な場合は動物実験から得られる NOAEL 又は LOAEL が TDI を算出する際の point of departure (POD)<sup>2</sup>となり、種差の不確実性係数が適用される。また、その物質が示す遺伝毒性が、発がん性の主要な原因であることが明確でない場合も、同様に NOAEL 又は LOAEL から TDI を算出する手法が適用されることがある。一方、定量評価可能な疫学データが利用可能な場合は種差にかかる不確実性を考慮する必要はないが、疫学データに

---

<sup>2</sup> 動物試験やヒトの疫学調査などから得られた用量・反応評価の結果において、ヒトでの通常の摂取量領域における健康影響評価基準値等を設定する際の毒性反応曲線の基準となる出発点の値を指す。通常、NOAEL、LOAEL、BMDL のことを指す（ILSI JAPAN 2011）。

NOAEL/LOAEL 法を適用した場合には、用量区分のカットオフ値を客観的判断基準に基づき設定することが困難であること、用量区分ごとの対象者数の多寡によってリスク比の有意の出やすさが変化すること、リスク比の大きさによらず LOAEL が設定されること、複数の研究を統合するか否かによって検出力が異なるために LOAEL に差異が生ずること等の問題点がある。こういった中で、近年、疫学データを用いた用量反応評価においても BMD 法が POD を定義する方法として採用されるようになってきた。EFSA (2009a) は、BMD 法は食品中の全ての化学物質に適用できるが、特に NOAEL が得られず LOAEL しか得られないような場合や、発がん物質の曝露マージンや疫学的データの量・反応評価などで POD が必要とされる場合などで BMD 法を採用することを勧めている。しかしながら、BMD 法においても、前提となるモデルの選択基準が明確ではなく、利用するモデルに大きく依存する場合があること、交絡因子の調整が容易ではないといった問題点がある。

本専門調査会において本評価における BMD 法の適用について検討した結果、

- ・解析に使うことのできる文献が限定的である
- ・同一のデータにあてはまる複数のモデルの間で、BMCL の値の差が大きい
- ・EPA の Benchmark Dose Software (BMDS) を用いた分析では交絡を調整することができない

といった問題点がある一方で、

- ・サンプルサイズが小さい場合やデータのばらつきが大きい場合には、信頼限界の幅が広くなり BMDL はより低い値となる
- ・調査が行われた用量設定に限定されることがない
- ・用量 - 反応カーブの形を考慮に入れることができる

といった NOAEL/LOAEL 法の弱点を補う方法として有効である点が確認された。したがって、ヒ素の食品健康影響評価においては、問題点を考慮に入れた上で、NOAEL/LOAEL を補うために BMD 法も活用し、BMCL を算出することとした。

### ③ BMD 法の適用

BMD 法による BMCL の算出に当たっては、EPA の BMDS ver 2.1.2 を使って BMCL が算出可能な 8 文献のデータ (表 14、15) について、Gamma、Logistic、LogLogistic、LogProbit、Multistage、Multistage-Cancer、Probit、Weibull 及び Quantal-Linear の各モデルを用いて解析した。

#### a. BMR の選択

EFSA (2009a) は BMR の選択について、動物実験データではエンドポイントが連続量の場合で 5%、非連続量で 10% を標準とし、ヒトでは対象者数が多ければ 1% も可としている。また、遺伝毒性及び発がん性がある物質では 10% が適切であ

るとしている。しかし、疫学データに BMD 法を適用する場合、BMR は本来、対象者の種類や NOAEL/LOAEL との一致ではなく、社会的に許容できるリスク増加の上限によって決められるべきものであると考えられる。すなわち、がんのような重大疾病の発症割合では厳しく（例えば 1%又は 5%）、非致死的な疾患ではそれほど厳しくなく（5%又は 10%）、IQ などの検査値は代理指標値(surrogate marker)であることから、疾患あるいは健康度とのつながりが明確なものに限定し、臨床的に意味のある最小の差 (minimal clinical important difference) に従うべきと考えられる。ただし、バックグラウンドにばらつきがあると考えられるため、1%増加のレベルは計算上出せたとしても、実質的には意味をもたない可能性もある。

また、ゼロ曝露がないなど外挿しなければならない場合は利用するモデルに大きく依存し、また、交絡因子の関与が大きい場合はそれを考慮しなければならないため、よほど量反応関係が論理的に確立しているものではない限り、計算は慎重でなくてはならない。

したがって、本評価における BMR を、発がん影響については 1%、皮膚病変についてはがんほど致死的ではないことから 5%、生殖・発生については飲料水を介したヒ素曝露でみられた乳幼児死亡及び胎児死亡はヒ素曝露以外の要因により生ずる可能性を考慮して 5%と判断した。

## b. モデルの選択

モデルの選択については、表 14、15 の各データについて BMDS を用いて解析を行った結果、適合したモデルのうち、p 値が 0.10 以上であり、BMCL 付近のフィッティングがよく、Akaike's Information Criterion (AIC) が低く、そのうち最も低い BMCL を算出したモデルを採用することを原則とした。ただし、算出された BMC と BMCL の差が大きいものについては信頼性が低いと判断し、BMC/BMCL 比が 10 以内に入るモデルを採用することとした。また、解析の結果、算出された BMCL が測定実測値の範囲を越えた外挿値となるモデルは除外した。

表 14 BMD 法に用いた各知見のデータ（非発がん影響）

| 文献                | エンドポイント | 曝露濃度<br>( $\mu\text{g/L}$ ) | BMD 法に用いた<br>曝露濃度* ( $\mu\text{g/L}$ ) | 対象者数  | 症例数 |
|-------------------|---------|-----------------------------|----------------------------------------|-------|-----|
| Haque et al. 2003 | 皮膚病変    | $\geq 300$                  | 404                                    | 34    | 26  |
|                   |         | 200~299                     | 242                                    | 54    | 40  |
|                   |         | 100~199                     | 147                                    | 115   | 66  |
|                   |         | 50~99                       | 74                                     | 70    | 32  |
|                   |         | <50                         | 12                                     | 132   | 28  |
| Ahsan et al. 2006 | 皮膚病変    | 175.1~864.0                 | 255                                    | 2,183 | 242 |
|                   |         | 91.1~175.0                  | 125                                    | 2,185 | 162 |
|                   |         | 40.1~91.0                   | 62                                     | 2,202 | 144 |
|                   |         | 8.1~40.0                    | 23                                     | 2,122 | 90  |

|                    |                  |           |        |       |     |
|--------------------|------------------|-----------|--------|-------|-----|
|                    |                  | 0.1～8.0   | 1.8    | 2,259 | 57  |
| Rahman et al. 2006 | 皮膚病変             | ≥300      | 400    | 345   | 108 |
|                    |                  | 150～299   | 224.5  | 745   | 194 |
|                    |                  | 50～149    | 99.5   | 675   | 124 |
|                    |                  | 10～49     | 29.5   | 314   | 53  |
|                    |                  | <10       | 5      | 255   | 25  |
| Xia et al. 2009    | 皮膚病変             | >300      | 400    | 95    | 9   |
|                    |                  | 100.1～300 | 200.05 | 1,072 | 107 |
|                    |                  | 50.1～100  | 75.05  | 1,624 | 128 |
|                    |                  | 20.1～50   | 35.05  | 3,670 | 235 |
|                    |                  | 10.1～20   | 15.05  | 1,336 | 53  |
|                    |                  | 5.1～10    | 7.55   | 900   | 32  |
|                    |                  | 0～5       | 2.5    | 3,467 | 58  |
| Rahman et al. 2007 | 生殖・発生<br>(胎児死亡)  | ≥409      | 515    | 5,607 | 511 |
|                    |                  | 277～408   | 340    | 5,606 | 528 |
|                    |                  | 167～276   | 225    | 5,611 | 488 |
|                    |                  | 10～166    | 77     | 5,602 | 453 |
|                    |                  | <10       | 0.5    | 5,612 | 464 |
|                    | 生殖・発生<br>(乳幼児死亡) | ≥409      | 515    | 5,109 | 285 |
|                    |                  | 276～408   | 339    | 5,131 | 308 |
|                    |                  | 164～275   | 224    | 5,122 | 282 |
|                    |                  | 10～163    | 74     | 5,113 | 269 |
|                    |                  | <10       | 0.5    | 5,119 | 229 |

\* 各論文に記載されている曝露濃度の中央値。ただし、Haque et al. 2003 及び Rahman et al. 2007 の値は論文に記載されている曝露濃度を記載。

表 15 BMD 法に用いた各知見のデータ（発がん影響）

| 文献                    | エンドポイント           | 曝露濃度 (μg/L)   | BMD 法に用いた<br>曝露濃度*1 (μg/L) | 対象者数     | 症例数 |
|-----------------------|-------------------|---------------|----------------------------|----------|-----|
| Ferreccio et al. 2000 | 肺癌                | 200～400       | 300                        | 208      | 79  |
|                       |                   | 50～199        | 124.5                      | 174      | 50  |
|                       |                   | 30～49         | 39.5                       | 31       | 8   |
|                       |                   | 10～29         | 19.5                       | 44       | 5   |
|                       |                   | 0～10          | 5                          | 113      | 9   |
| Chen et al. 2010b     | 肺癌<br>(40 年間累積曝露) | ≥10,000       | 12500                      | 632      | 29  |
|                       |                   | 5,000～<10,000 | 7500                       | 524      | 23  |
|                       |                   | 1000～<5,000   | 3000                       | 2,078    | 51  |
|                       |                   | <1000         | 500                        | 2,583    | 43  |
|                       |                   | 0             | 0                          | 1,071    | 32  |
|                       | 肺癌                | ≥300          | 400                        | 7,809*2  | 31  |
|                       |                   | 100～299.9     | 199.95                     | 10,409*2 | 28  |
|                       |                   | 50～99.9       | 74.95                      | 10,309*2 | 20  |
|                       |                   | 10～49.9       | 29.95                      | 24,171*2 | 51  |
|                       |                   | <10           | 5                          | 26,519*2 | 48  |
| Chen et al. 2010a     | 膀胱癌               | ≥10,000       | 12500                      | 632      | 11  |

|  |             |               |        |       |    |
|--|-------------|---------------|--------|-------|----|
|  | (40 年間累積曝露) | 5,000～<10,000 | 7500   | 524   | 5  |
|  |             | 1,000～<5,000  | 3000   | 2,078 | 12 |
|  |             | 400～<1,000    | 700    | 1,120 | 3  |
|  |             | <400          | 300    | 2,534 | 6  |
|  | 膀胱癌         | ≥300          | 400    | 691   | 11 |
|  |             | 100～299.9     | 199.95 | 909   | 8  |
|  |             | 50～99.9       | 74.95  | 907   | 5  |
|  |             | 10～49.9       | 29.95  | 2,093 | 8  |
|  |             | <10           | 5      | 2,288 | 5  |

\*1 各論文に記載されている曝露濃度の中央値

\*2 10 万人当たりの発生頻度及び症例数から対象者数を算出

## (2) 非発がん影響

用量反応評価に用いることができる非発がん影響に関する知見（皮膚病変（Haque et al.2003; Ahsan et al.2006; Chen et al.2006; Guo et al.2006; Rahman et al.2006; Xia et al.2009）、神経系への影響（IQ 低下）（Wasserman et al. 2004）、生殖・発生への影響（Milton et al. 2005; von Ehrenstein et al. 2006; Rahman et al. 2007; Cherry et al. 2008））について、各疫学調査における飲料水濃度の NOAEL/LOAEL の設定に加え、NOAEL/LOAEL を補うために BMD 法を用いて BMCL の算出が可能かどうか検討を行った。飲料水濃度の NOAEL、LOAEL 及び BMD 法による解析結果を表 16 に示す。

皮膚病変では、NOAEL は算出できなかったものの、LOAEL は 7.6～124.5 µg/L、BMCL<sub>05</sub> は 19.5～54.1 µg/L、BMC<sub>05</sub> は 23.2～84.4 µg/L であった。神経系への影響（IQ 低下）の NOAEL は 27.8 µg/L、LOAEL は 113 µg/L であったが、BMD 法に適用できる適切なデータがなかったため BMCL は算出できなかった。生殖・発生への影響の NOAEL は 30～221.5 µg/L、LOAEL は 70～342 µg/L であったが、BMD 法において BMR 5%で適用できるモデルがなかったため BMCL<sub>05</sub> は算出できなかった。

以上より、非発がん影響のうち、無機ヒ素曝露において最も感受性が高い指標は皮膚病変であると判断した。

## (3) 発がん影響

用量反応評価に用いることができる発がん影響に関する知見（肺癌（Ferrence et al. 2000; Chen et al. 2004; Chen et al. 2010b）、膀胱癌（Chen et al. 2010a））について、各疫学調査における飲料水濃度の NOAEL/LOAEL の設定及び BMD 法を用いて BMCL の算出が可能かどうか検討を行った。飲料水濃度の NOAEL、LOAEL 及び BMD 法による解析結果を表 17 に示す。

肺癌の NOAEL は 19.5～200 µg/L、LOEAL は 39.5～400 µg/L であったが、BMD 法において BMR 1%で適用できるモデルはなかったため BMCL<sub>01</sub> は算出できなかった。

った。また、膀胱癌の NOAEL は 75  $\mu\text{g/L}$ 、LOAEL は 187.5～200  $\mu\text{g/L}$ 、BMCL<sub>01</sub> は 140～186  $\mu\text{g/L}$ 、BMC05 は 230～288  $\mu\text{g/L}$  であった。

表 16 無機ヒ素の非発がん影響に関する飲料水濃度の NOAEL/LOAEL 及び BMCL のまとめ

| 集団                                  | エンドポイント          | NOAEL <sup>*1、*2</sup><br>(µg/L) | LOAEL <sup>*2</sup><br>(µg/L) | BMD モデル         | BMC05<br>(µg/L) | BMCL <sub>05</sub><br>(µg/L) |
|-------------------------------------|------------------|----------------------------------|-------------------------------|-----------------|-----------------|------------------------------|
| インド<br>(Haque et al. 2003)          | 皮膚病変             | <50<br>(25.0)                    | 50～99<br>(74.5)               | LogProbit       | 32.0            | 26.2                         |
| バングラデシュ<br>(Ahsan et al. 2006)      | 皮膚病変             | 0.1～8.0<br>(4.05)                | 8.1～40<br>(24.05)             | Gamma           | 84.4            | 38.8                         |
| バングラデシュ<br>(Chen et al. 2006)       | 皮膚病変             | 0.1～28.0<br>(14.05)              | 28.1～113<br>(70.55)           | BMDS 適用可能なデータなし |                 |                              |
| バングラデシュ<br>(Rahman et al. 2006)     | 皮膚病変             | < 10.0<br>(5.0)                  | 10～49<br>(29.5)               | LogLogistic     | 68.3            | 54.1                         |
| 中国内モンゴル自治区<br>(Guo et al. 2006)     | 皮膚病変             | <50<br>(25.0)                    | 50～199<br>(124.5)             | BMDS 適用可能なデータなし |                 |                              |
| 中国内モンゴル自治区<br>(Xia et al. 2009)     | 皮膚病変             | 0～5<br>(2.5)                     | 5.1～10<br>(7.55)              | LogProbit       | 23.2            | 19.5                         |
| バングラデシュ<br>(Wasserman et al. 2004)  | 神経系<br>(IQ 低下)   | 5.6～50<br>(27.8)                 | 50.1～176<br>(113.05)          | BMDS 適用可能なデータなし |                 |                              |
| バングラデシュ<br>(Milton et al. 2005)     | 生殖・発生<br>(自然流産)  | -                                | 51～100<br>(75.5)              | BMDS 適用可能なデータなし |                 |                              |
| インド<br>(von Ehrenstein et al. 2006) | 生殖・発生<br>(死産)    | 50～199<br>(124.5)                | ≥200<br>(274.5)               | BMDS 適用可能なデータなし |                 |                              |
| バングラデシュ<br>(Rahman et al. 2007)     | 生殖・発生<br>(胎児死亡)  | 167～276<br>(221.5)               | 277～408<br>(342.5)            | 適合モデルなし         | -               | -                            |
|                                     | 生殖・発生<br>(乳幼児死亡) | 164～275<br>(219.5)               | 276～408<br>(342)              | 適合モデルなし         | -               | -                            |
| バングラデシュ<br>(Cherry et al. 2008)     | 生殖・発生<br>(死産)    | 10～50<br>(30)                    | ≥50<br>(70)                   | BMDS 適用可能なデータなし |                 |                              |

- BMD 法で解析の結果 BMCL が算出されなかったもの

\*1 皮膚病変は NOAEL が設定できなかったため、参考として参照用量を記載

\*2 NOAEL 及び LOAEL 欄の ( ) 内は各濃度集団の中央値

表 17 無機ヒ素の発がん影響に関する飲料水濃度の NOAEL/LOAEL 及び BMCL のまとめ

| 集団                            | エンドポイント | NOAEL*<br>(µg/L)              | * (µg/L)           | BMD モデル                             | BMC01<br>(µg/L) | BMCL <sub>01</sub><br>(µg/L) |
|-------------------------------|---------|-------------------------------|--------------------|-------------------------------------|-----------------|------------------------------|
| チリ<br>(Ferreccio et al. 2000) | 肺癌      | 10～29<br>(19.5)               | 30～49<br>(39.5)    | 適合モデルなし                             | -               | -                            |
| 台湾<br>(Chen et al. 2004)      | 肺癌      | 10～99<br>(54.5)               | 100～299<br>(200)   | BMDS 適用可能なデータなし                     |                 |                              |
| 台湾<br>(Chen et al. 2010b)     | 肺癌      | 25～125<br>(75)<br>※40 年間の累積曝露 | 125～250<br>(187.5) | -適合モデルなし                            | -               | -                            |
|                               | 肺癌      | 100～299.9<br>(200)            | ≥ 300<br>(400)     | -適合モデルなし                            | -               | -                            |
| 台湾<br>(Chen et al. 2010a)     | 膀胱癌     | 25～125<br>(75)<br>※40 年間の累積曝露 | 125～250<br>(187.5) | Multistage Cancer<br>Quantal-Linear | 210             | 140                          |
|                               | 膀胱癌     | 50～99.9<br>(74.95)            | 100～299.9<br>(200) | LogLogistic                         | 288             | 186                          |

- BMD 法での解析の結果 BMCL が算出されなかったもの

\* NOAEL 及び LOAEL 欄の ( ) 内は各濃度集団の中央値

#### (4) 飲料水汚染地域の一日常無機ヒ素摂取量の推定

用量反応評価対象となった疫学調査報告では、飲料水中の無機ヒ素濃度を曝露指標としているものの、食事由来を含めた無機ヒ素の総曝露量は明確になされていないことから、無機ヒ素の飲料水中濃度から食事由来の曝露量を加味した一日総摂取量への換算を行う必要があった。用量反応評価の対象とした報告の調査対象地域であるインド西ベンガル、バングラデシュ、中国内モンゴル自治区、台湾及びチリにおける食事由来の無機ヒ素の摂取量、飲水量等の情報を整理し、飲料水汚染地域における一日無機ヒ素摂取量を推定した。

##### ①飲料水汚染地域における食事由来の無機ヒ素摂取量及び飲水量

###### a. インド西ベンガル

インド西ベンガルについては、食事由来のヒ素の摂取量に関する複数の報告があった。Roychowdhury ら (2002) は、西ベンガルの 2 地域における各家庭から採取した穀類、パン製品、野菜、香辛料等の一日当たりの摂取量に基づき、調理済み食品からの成人の総ヒ素摂取量を 171 及び 189  $\mu\text{g}/\text{日}$  と報告している。また、この地域全体の飲料水中平均ヒ素濃度は 133  $\mu\text{g}/\text{L}$ 、飲水量は男性 4 L/日、女性 3 L/日と報告している。

Signes ら (2008) は、調理水に 50、250、500  $\mu\text{g}/\text{L}$  を使用した場合の米飯中無機ヒ素濃度から、各調理水濃度における米飯由来の無機ヒ素摂取量をそれぞれ 104、399、750  $\mu\text{g}/\text{日}$  と推定している。この推定の際に、飲水量を 2.5 L/日と仮定している。

Signes-Pastor ら (2008) は、食事調査において採取した米、野菜及び飲料水における As(III)及び As(V)の分析結果から、食事由来及び飲料水由来の無機ヒ素平均摂取量をそれぞれ 63  $\mu\text{g}/\text{日}$  及び 88  $\mu\text{g}/\text{日}$  と報告している。

Pal ら (2009) は、ヒ素汚染地域において栽培時期の異なる 2 種の米を無機ヒ素濃度 <3  $\mu\text{g}/\text{L}$  の調理水で炊いた米に含まれるヒ素濃度から、炊飯後の米由来の無機ヒ素平均摂取量を 34 及び 97  $\mu\text{g}/\text{日}$  と算出している。

###### b. バングラデシュ

バングラデシュについては、総ヒ素の摂取量に関する複数の報告があった。Watanabe ら (2004) は、FFQ 及び食品中に含まれる総ヒ素濃度から食事 (米、パン、いも) 由来の総ヒ素摂取量を男性で 214  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、女性で 120  $\mu\text{g}/\text{日}$  と推定している。この値は調理水を含まず、調理水 (米、パン、カレー) を別途、男性で 1.6 L/日、女性で 0.95 L/日と推定している。また、飲水量を実測値に基づき男女とも 3 L/日と報告している。

Smith ら (2006) は、総ヒ素濃度 200、300、400、500  $\mu\text{g}/\text{L}$  の水を炊飯に使用した際の米飯由来の無機ヒ素平均摂取量をそれぞれ 19、153、232、53  $\mu\text{g}/\text{日}$  と報告している。また、飲水量を 2~4 L/日と報告している。

Kile ら (2007) は、女性 47 名を対象とした 6 日間の陰膳調査から、食事及び飲料水由来の総ヒ素摂取量の中央値をそれぞれ 48.4 µg/日としている。また、このときの飲料水中ヒ素濃度の中央値を 1.6 µg/L (範囲<1~450 µg/L)、飲水量の平均値を 2.7 L/日としている。

Rahman ら (2008) は、バングラデシュにおける平均的な米の消費量 400~650 g/日、米中の総ヒ素濃度 0.5 mg/kg から米由来の総ヒ素の摂取量を 200~350 µg/日と報告している。

JECFA (2011) は、これらを含めた総ヒ素の摂取量データに基づき、総ヒ素の 70%が無機ヒ素であると仮定して、用量反応評価に用いる食事由来の無機ヒ素摂取量の範囲を 50~400 µg/日とし、食事由来の無機ヒ素の平均的な曝露量を 75 µg/日として、バングラデシュを対象とした調査における用量反応評価に用いている。また、飲水量については、これらの飲水量データに基づきバングラデシュにおける調理水を含んだ飲水量を 4 L/日として、用量反応評価に用いている。

#### c. 台湾

台湾については、Schoof ら (1998) は、米及びヤムイモの消費量 (米 225 g/日、ヤムイモ 500 g/日) と無機ヒ素濃度から成人の無機ヒ素量を平均 50 µg/日 (範囲 15~200 µg/日) としている。ただし、これには調理に使用した水からの無機ヒ素摂取量は含まれていない。

また、JECFA (2011) は、入手可能なデータから用量反応評価に用いる食事由来の無機ヒ素の摂取量の範囲を 50~200 µg/日とし、平均的な曝露量を 75 µg/日として、台湾を対象とした調査における用量反応評価に用いている。また、台湾の飲水量については、ヤムイモの調理における寄与を考慮して調理水を含んだ飲水量を 3 L/日とし、用量反応評価に用いている。

#### d. 中国内モンゴル自治区

中国内モンゴル自治区における食事由来の無機ヒ素摂取量及び飲水量に係るデータを入手できなかった。

#### e. アジア

食事由来の無機ヒ素の摂取量については、EPA (2007) は、アジア各地域におけるヒ素曝露量データに基づき、アジア地域の調査対象集団の感度分析においては、無機ヒ素の食事からの摂取量を最低 50~最高 200 µg/日の値を使用するよう推奨している。また、EFSA (2009) は、上記の摂取量の情報に基づき、用量反応評価において、この 50~200 µg/日をアジア地域の調査における食品中無機ヒ素摂取量として使用している。

飲水量については、EFSA (2009) は、アジア各地域における飲水量の情報に基づき、アジア農村地域における調理水を含んだ飲水量を 3~5 L/日として用量反応評価に用いている。

#### f. チリ

チリについては、Diaz ら (2004) が、飲料水濃度の異なる 2 期間における生野菜、調理済み野菜、パン及び飲料水中の無機ヒ素の分析結果から一日当たりの無機ヒ素摂取量を推定している。無機ヒ素の一日当たり摂取量は、飲料水濃度が 572  $\mu\text{g/L}$  の試料採取期間においては食事のみから平均 55  $\mu\text{g/日}$ 、飲料水を含めると平均 1,389  $\mu\text{g/日}$ 、飲料水濃度が 41  $\mu\text{g/L}$  の試料採取期間においては食事のみから平均 31  $\mu\text{g/日}$ 、飲料水を含めると平均 125  $\mu\text{g/日}$ としている (Diaz et al. 2004)。JECFA (2011) は、本報告に基づく成人の無機ヒ素平均摂取量を平均的な食事摂取者で食事のみから 0.52~0.92  $\mu\text{g/kg 体重/日}$ 、飲料水を含めると 2.08~21.48  $\mu\text{g/kg 体重/日}$ としている (JECFA 2011)。

飲水量については、EFSA (2009) は NRC (1999、2001) による米国における飲水量 1~2 L/日であること、米国及びカナダにおける水の総摂取量の約 10% が調理水であることに基づき、南北アメリカ集団における調理水を含んだ飲水量を 1~2 L/日と仮定している。

#### ②無機ヒ素飲料水中濃度から一日総摂取量の推定

入手した食事からのヒ素の一日摂取量に関する知見は、総ヒ素に関する知見を含めても限られている。また、調査対象としている食品群に偏りがあり、同一国・地域における摂取量にも調査ごとに差がみられている。また、無機ヒ素の曝露経路として飲料水の寄与が高いとされている汚染地域において、調理水が含まれている場合であっても、必ずしも食事由来の無機ヒ素摂取量が多いとは限らないという状況である。したがって、換算に用いる知見の選択に当たっては、可能な限り、飲料水濃度、飲水量、食事からの総ヒ素又は無機ヒ素摂取量の情報がそろっていることに留意することとし、表 18 の文献の情報に基づき一日総摂取量の推定を行うこととした。なお、食事由来のヒ素摂取量のデータが入手できなかった中国内モンゴル自治区については、一日総摂取量の推定の対象から除外することとした。

飲料水中の無機ヒ素濃度からの一日総摂取量の推定は、次の式を用いて、飲料水からの摂取量と食事からの摂取量を足し合わせる方法により行った。総摂取量の推定は、入手した情報を加味し、当該地域での調査結果を基に、できる限り調理済みデータを用いることとした。算出は、地域ごとの無機ヒ素摂取量を推定した値を固定値として用いる方法 (方式 1) 及び調理に用いる水中無機ヒ素濃度の関数として食物からの摂取量を表現する方法 (方式 2) の二通りの方法により行った。方式 2 においては、飲料水ヒ素濃度の関数として食事からの無機ヒ素摂取量の推計値を算出した。

$$\frac{\left( \begin{array}{c} \text{飲料水中無機ヒ素} \\ \text{濃度 (}\mu\text{g/L)} \end{array} \times \begin{array}{c} \text{飲水量} \\ \text{(L/日)} \end{array} \right) + \begin{array}{c} \text{食事からの} \\ \text{無機ヒ素経口曝露量} \\ \text{(}\mu\text{g/日)} \end{array}}{\text{体重 (kg)}} = \begin{array}{c} \text{一日推定摂取量} \\ \text{(}\mu\text{g/kg 体重/日)} \end{array}$$

食事からの無機ヒ素摂取量の情報は得られなかったが総ヒ素摂取量の情報を得ることができた文献の情報に基づく食事からの無機ヒ素一日摂取量については、コメ中の総ヒ素に占める無機ヒ素割合を 0.7 (Rahman & Hasegawa 2011)、野菜は 1、魚は 0 と仮定して推計した。また、調理に用いた水の寄与を含まない食物からの無機ヒ素摂取量については、Watanabe ら (2004) に基づきアジア地域においては調理水として 1.3 L/日を使用すると仮定して調理済み食物からの摂取量を推定した。飲水量については、調理水を含まないものを用いた。なお、情報が得られなかった台湾及びチリの飲水量については、調理水を含んだデータではあるが、それぞれ JECFA (2011) 及び EFSA (2009) に基づき 3 L/日及び 1.5 L/日を用いた。また、体重については、EFSA (2009) 及び JECFA (2011) で換算に用いている値を用いることとし、インド西ベンガル、台湾及びバングラデシュについては 55 kg、チリについては 60 kg とした。算定の結果を表 19～22 に示す。

非発がん影響においては、皮膚病変の LOAEL が 4.3～5.2  $\mu\text{g/kg}$  体重/日、BMDL<sub>05</sub> が 4.0～4.2  $\mu\text{g/kg}$  体重/日であった。神経系の影響 (IQ 低下) の NOAEL は 3.0～4.1  $\mu\text{g/kg}$  体重/日、LOAEL は 7.7～10.7  $\mu\text{g/kg}$  体重/日であった。生殖・発生影響の NOAEL は 8.8～11.1  $\mu\text{g/kg}$  体重/日、LOAEL は 11.9～15.7  $\mu\text{g/kg}$  体重/日であった。

発がん影響においては、肺癌の NOAEL が 4.1～4.9  $\mu\text{g/kg}$  体重/日、LOAEL が 8.5～10.6  $\mu\text{g/kg}$  体重/日であった。膀胱癌の NOAEL は 5.0～12.1  $\mu\text{g/kg}$  体重/日、LOAEL は 11.5～16.0  $\mu\text{g/kg}$  体重/日、BMDL<sub>01</sub> は 9.7～13.5  $\mu\text{g/kg}$  体重/日であった。

ただし、上記の NOAEL、LOAEL 及び BMDL の値は、上述のようにデータの不足や多くの仮定をおいた上で行った総摂取量推定の結果から算定したことによるものである。また、コメのみのデータから計算を行っている事例もあり、全体的に摂取量が過小に評価されている可能性もある。さらに、皮膚病変の結果において一日総摂取量に占める飲料水の寄与が 5 割を下回るものも多く、飲料水濃度と量反応関係がみられているとする各種疫学調査で飲料水の寄与が高いことを前提としていることを踏まえると、本算定結果は汚染地域における曝露の実態と乖離している可能性も示唆される。

表 18 飲料水汚染地域の一 日無機ヒ素摂取量の推定に用いた飲水量、食事由来の無機ヒ素曝露に関するデータ

| 国・地域         | 文献                       | 飲料水中濃度<br>( $\mu\text{g/L}$ ) | 飲水量*1<br>(L)    | 食事からの<br>総ヒ素摂取量<br>( $\mu\text{g/日}$ ) | 食事からの<br>無機ヒ素摂取量<br>( $\mu\text{g/日}$ ) | 摂取量算出に当たり<br>算入されている食材 | 調理の有無                                                               | 推定に用いた食事由来摂取量<br>( $\mu\text{g/日}$ )  |                                    |
|--------------|--------------------------|-------------------------------|-----------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
|              |                          |                               |                 |                                        |                                         |                        |                                                                     | 方式 1                                  | 方式 2                               |
| バングラデシュ      | Watanabe et al. 2004     | -                             | 男 3/女 3<br>(実測) | 男 214/女 120                            | 127/83<br>(総ヒ素から換算*2)                   | コメ、パン、いも               | 調理なし<br>調理水として男 1.6L、<br>女 0.95L (平均 1.3L)                          | -                                     | $W_c \times 1.3(L) + (127 + 83)/2$ |
|              | Smith et al. 2006        | 200~500                       | 3 (2~4)<br>(実測) | -                                      | 114                                     | コメのみ                   | 調理済み                                                                | 114                                   | -                                  |
|              | Kile et al. 2007         | 1.6<br>(中央値)                  | 女 2.7<br>(実測)   | 女 48<br>(中央値)                          | 39<br>(実測無機ヒ素割合<br>82%に基づき総ヒ素<br>から換算)  | 全て (陰膳)                | 調理済み                                                                | $(39 \times 127/83 + 39)/2 = 49^{*3}$ | 82<br>(平均値)<br>-                   |
| 台湾           | Schoof et al. 1998       | -                             | -               | -                                      | 50 (15~200)                             | ヤム、コメ                  | 調理なし                                                                | 50                                    | $W_c \times 1.3(L)^{*4} + 50$      |
| チリ           | Diaz et al. 2004         | 41/572                        | -               | -                                      | 31/55                                   | とうもろこし、野菜、<br>いも、パン    | 調理済み                                                                | $(31 + 55)/2 = 43$                    | $0.0452 \times W_c + 29.1^{*5}$    |
| インド<br>西ベンガル | Roychowdhury et al. 2002 | 133<br>(地域全体の平均)              | (男 4/女 3)       | 171/189<br>(二つの村)                      | 123/137<br>(総ヒ素から換算*2)                  | コメ、野菜、スパイス             | 調理済み                                                                | $(123 + 137)/2 = 130$                 | -                                  |
|              | Signes et al. 2008       | 50/250/500<br>(仮想濃度)          | (2.5 と仮定)       | -                                      | 104/399/750                             | コメのみ                   | 調理水に 50、250、500<br>$\mu\text{g/L}$ を使用した場合<br>の米飯中無機ヒ素濃<br>度から摂取量推定 | -                                     | $1.434 \times W_c + 35^{*6}$       |

Wc 用量反応評価に用いた論文の飲料水中無機ヒ素濃度 ( $\mu\text{g/L}$ )

\*1 調理用水含まず

\*2 コメ中の総ヒ素に占める無機ヒ素割合を 0.7 (Rahman & Hasegawa 2011)、野菜は 1、魚は 0 と仮定

\*3 Watanabe et al. 2004 の男女の摂取量の比に基づき男性摂取量を算出し、更に男女混合平均を算出

\*4 台湾の調理水データが入手できなかったため、バングラデシュの調理水量 (男 1.6L、女 0.9L の平均 1.3L) を使用

\*5 飲料水濃度が 41、572  $\mu\text{g/L}$  の時の食事からの無機ヒ素摂取量 31、55  $\mu\text{g/日}$  を用いて回帰式を導出

\*6 飲料水濃度が 50、250、500  $\mu\text{g/L}$  の時の食事からの無機ヒ素摂取量 104、399、750  $\mu\text{g/日}$  を用いて回帰式を導出

表 19 NOAEL、LOAEL、BMDL のまとめ（非発がん影響：方式 1）

|       | 用量反応評価に<br>用いた文献                   | 国・地域    | 飲料水中<br>濃度(μg/L) | 飲水量<br>(L/日) | 飲料水からの<br>一日摂取量(μg/日) | 食品からの一日<br>摂取量(μg/日) | 一日摂取量<br>(μg/日) | 体重<br>(kg) | 一日摂取量<br>(μg/kg 体重/日) | 幾何平均値<br>(μg/kg 体重/日) |
|-------|------------------------------------|---------|------------------|--------------|-----------------------|----------------------|-----------------|------------|-----------------------|-----------------------|
| 皮膚病変  | LOAEL                              |         |                  |              |                       |                      |                 |            |                       |                       |
|       | Haque et al. 2003                  | インド     | 74.5             | 3.5          | 261                   | 130                  | 391             | 55.0       | 7.1                   | 4.3                   |
|       | Ahsan et al. 2006                  | バングラデシュ | 24.1             | 3.0          | 72.3                  | 82.0                 | 154             | 55.0       | 2.8                   |                       |
|       | Chen et al. 2006                   | バングラデシュ | 70.6             | 3.0          | 212                   | 82.0                 | 294             | 55.0       | 5.3                   |                       |
|       | Rahman et al. 2006                 | バングラデシュ | 29.5             | 3.0          | 88.5                  | 82.0                 | 171             | 55.0       | 3.1                   |                       |
|       | BMDL <sub>05</sub>                 |         |                  |              |                       |                      |                 |            |                       |                       |
|       | Rahman et al. 2006                 | バングラデシュ | 54.1             | 3.0          | 162                   | 82.0                 | 244             | 55.0       | 4.4                   | 4.0                   |
|       | Ahsan et al. 2006                  | バングラデシュ | 38.8             | 3.0          | 116                   | 82.0                 | 198             | 55.0       | 3.6                   |                       |
|       | Haque et al. 2003                  | インド     | 26.2             | 3.5          | 91.7                  | 130                  | 222             | 55.0       | 4.0                   |                       |
| 神経系   | NOAEL                              |         |                  |              |                       |                      |                 |            |                       |                       |
|       | Wasserman et al. 2004              | バングラデシュ | 27.8             | 3.0          | 83.4                  | 82.0                 | 165             | 55.0       | 3.0                   | 3.0                   |
|       | LOAEL                              |         |                  |              |                       |                      |                 |            |                       |                       |
|       | Wasserman et al. 2004              | バングラデシュ | 113.1            | 3.0          | 339                   | 82.0                 | 421             | 55.0       | 7.7                   | 7.7                   |
| 生殖・発生 | NOAEL                              |         |                  |              |                       |                      |                 |            |                       |                       |
|       | von Ehrenstein et al. 2006<br>(死産) | インド     | 125              | 3.5          | 436                   | 130                  | 566             | 55.0       | 10.3                  | 8.8                   |
|       | Rahman et al. 2007<br>(胎児死亡)       | バングラデシュ | 222              | 3.0          | 665                   | 82.0                 | 747             | 55.0       | 13.6                  |                       |
|       | Rahman et al. 2007<br>(乳児死亡)       |         | 220              | 3.0          | 660                   | 82.0                 | 741             | 55.0       | 13.5                  |                       |
|       | Cherry et al. 2008<br>(死産)         | バングラデシュ | 30               | 3.0          | 90.0                  | 82.0                 | 172             | 55.0       | 3.1                   |                       |
|       | LOAEL                              |         |                  |              |                       |                      |                 |            |                       |                       |
|       | Milton et al. 2005<br>(自然流産)       | バングラデシュ | 75.5             | 3.0          | 227                   | 82.0                 | 309             | 55.0       | 5.6                   | 11.9                  |
|       | von Ehrenstein et al. 2006<br>(死産) | インド     | 275              | 3.5          | 961                   | 130                  | 1093            | 55.0       | 19.8                  |                       |
|       | Rahman et al. 2007<br>(胎児死亡)       | バングラデシュ | 343              | 3.0          | 1029                  | 82.0                 | 1111            | 55.0       | 20.2                  |                       |
|       | Rahman et al. 2007<br>(乳児死亡)       |         | 342              | 3.0          | 1026                  | 82.0                 | 1108            | 55.0       | 20.1                  |                       |
|       | Cherry et al. 2008<br>(死産)         | バングラデシュ | 70               | 3.0          | 210                   | 82.0                 | 292             | 55.0       | 5.3                   |                       |

表 20 NOAEL、LOAEL、BMDL のまとめ（非発がん影響：方式 2）

|       | 用量反応評価に<br>用いた文献                   | 国・地域    | 飲料水中<br>濃度(μg/L) | 飲水量<br>(L/日) | 飲料水からの<br>一日摂取量(μg/日) | 調理水中の無<br>機ヒ素濃度を<br>考慮した食事<br>由来摂取量<br>(μg/日) | 一日摂取量<br>(μg/日) | 体重<br>(kg) | 一日摂取量<br>(μg/kg 体重/日) | 幾何平均値<br>(μg/kg 体重/日) |
|-------|------------------------------------|---------|------------------|--------------|-----------------------|-----------------------------------------------|-----------------|------------|-----------------------|-----------------------|
| 皮膚病変  | LOAEL                              |         |                  |              |                       |                                               |                 |            |                       |                       |
|       | Haque et al. 2003                  | インド     | 74.5             | 2.5          | 186                   | 142                                           | 328             | 55.0       | 6.0                   | 5.2                   |
|       | Ahsan et al. 2006                  | バングラデシュ | 24.1             | 3.0          | 72.2                  | 136                                           | 208             | 55.0       | 3.8                   |                       |
|       | Chen et al. 2006                   | バングラデシュ | 70.6             | 3.0          | 212                   | 197                                           | 408             | 55.0       | 7.4                   |                       |
|       | Rahman et al. 2006                 | バングラデシュ | 29.5             | 3.0          | 88.5                  | 143                                           | 232             | 55.0       | 4.2                   |                       |
|       | BMDL <sub>05</sub>                 |         |                  |              |                       |                                               |                 |            |                       |                       |
|       | Haque et al. 2003                  | インド     | 26.2             | 2.5          | 65.5                  | 72.6                                          | 138             | 55.0       | 2.5                   | 4.2                   |
|       | Ahsan et al. 2006                  | バングラデシュ | 38.8             | 3.0          | 116                   | 155                                           | 272             | 55.0       | 4.9                   |                       |
|       | Rahman et al. 2006                 | バングラデシュ | 54.1             | 3.0          | 162                   | 175                                           | 338             | 55.0       | 6.1                   |                       |
|       | NOAEL                              |         |                  |              |                       |                                               |                 |            |                       |                       |
| 神経系   | Wasserman et al. 2004              | バングラデシュ | 27.8             | 3.0          | 83.4                  | 141                                           | 225             | 55.0       | 4.1                   | 4.1                   |
|       | LOAEL                              |         |                  |              |                       |                                               |                 |            |                       |                       |
|       | Wasserman et al. 2004              | バングラデシュ | 113              | 3.0          | 339                   | 252                                           | 591             | 55.0       | 10.7                  | 10.7                  |
| 生殖・発生 | NOAEL                              |         |                  |              |                       |                                               |                 |            |                       |                       |
|       | von Ehrenstein et al. 2006<br>(死産) | インド     | 125              | 2.5          | 311                   | 214                                           | 525             | 55.0       | 9.6                   | 11.1                  |
|       | Rahman et al. 2007<br>(胎児死亡)       | バングラデシュ | 222              | 3.0          | 665                   | 393                                           | 1058            | 55.0       | 19.3                  |                       |
|       | Rahman et al. 2007<br>(乳児死亡)       |         | 220              | 3.0          | 659                   | 390                                           | 1049            | 55.0       | 19.1                  |                       |
|       | Cherry et al. 2008<br>(死産)         | バングラデシュ | 30               | 3.0          | 90.0                  | 144                                           | 234             | 55.0       | 4.3                   |                       |
|       | LOAEL                              |         |                  |              |                       |                                               |                 |            |                       |                       |
|       | Milton et al. 2005<br>(自然流産)       | バングラデシュ | 75.5             | 3.0          | 227                   | 203                                           | 430             | 55.0       | 7.8                   | 15.7                  |
|       | von Ehrenstein et al. 2006<br>(死産) | インド     | 275              | 2.5          | 686                   | 429                                           | 1115            | 55.0       | 20.3                  |                       |
|       | Rahman et al. 2007<br>(胎児死亡)       | バングラデシュ | 343              | 3.0          | 1028                  | 550                                           | 1578            | 55.0       | 28.7                  |                       |
|       | Rahman et al. 2007<br>(乳児死亡)       |         | 342              | 3.0          | 1026                  | 550                                           | 1576            | 55.0       | 28.6                  |                       |
|       | Cherry et al. 2008<br>(死産)         | バングラデシュ | 70               | 3.0          | 210                   | 196                                           | 406             | 55.0       | 7.4                   |                       |

表 21 NOAEL、LOAEL、BMDL のまとめ（発がん影響：方式 1）

|             | 用量反応評価に<br>用いた文献                | 国・地域 | 飲料水中<br>濃度(μg/L) | 飲水量<br>(L/日) | 飲料水からの<br>一日摂取量(μg/日) | 食品からの一日<br>摂取量(μg/日) | 一日摂取量<br>(μg/日) | 体重<br>(kg) | 一日摂取量<br>(μg/kg 体重/日) | 幾何平均値<br>(μg/kg 体重/日) |
|-------------|---------------------------------|------|------------------|--------------|-----------------------|----------------------|-----------------|------------|-----------------------|-----------------------|
| 肺<br>癌      | NOAEL                           |      |                  |              |                       |                      |                 |            |                       |                       |
|             | Ferreccio et al.<br>2000        | チリ   | 19.5             | 1.5          | 29.3                  | 43.0                 | 72.3            | 60.0       | 1.2                   | 4.1                   |
|             | Chen et al. 2004                | 台湾   | 54.5             | 3.0          | 164                   | 50.0                 | 214             | 55.0       | 3.9                   |                       |
|             | Chen et al. 2010b<br>(40 年累積平均) | 台湾   | 75               | 3.0          | 225                   | 50.0                 | 275             | 55.0       | 5.0                   |                       |
|             | Chen et al. 2010b               |      | 200              | 3.0          | 600                   | 50.0                 | 650             | 55.0       | 11.8                  |                       |
|             | LOAEL                           |      |                  |              |                       |                      |                 |            |                       |                       |
|             | Ferreccio et al.<br>2000        | チリ   | 39.5             | 1.5          | 59.3                  | 43.0                 | 102             | 60.0       | 1.7                   | 8.5                   |
|             | Chen et al. 2004                | 台湾   | 200              | 3.0          | 600                   | 50.0                 | 650             | 55.0       | 11.8                  |                       |
|             | Chen et al. 2010b<br>(40 年累積平均) | 台湾   | 188              | 3.0          | 564                   | 50.0                 | 614             | 55.0       | 11.2                  |                       |
|             | Chen et al. 2010b               |      | 400              | 3.0          | 1200                  | 50.0                 | 1250            | 55.0       | 22.7                  |                       |
|             |                                 |      |                  |              |                       |                      |                 |            |                       |                       |
| 膀<br>胱<br>癌 | NOAEL                           |      |                  |              |                       |                      |                 |            |                       |                       |
|             | Chen et al. 2010a<br>(40 年累積平均) | 台湾   | 75               | 3.0          | 225                   | 50.0                 | 275             | 55.0       | 5.0                   | 5.0                   |
|             | Chen et al. 2010a               |      | 75               | 3.0          | 225                   | 50.0                 | 275             | 55.0       | 5.0                   |                       |
|             | LOAEL                           |      |                  |              |                       |                      |                 |            |                       |                       |
|             | Chen et al. 2010a<br>(40 年累積平均) | 台湾   | 188              | 3.0          | 563                   | 50.0                 | 613             | 55.0       | 11.2                  | 11.5                  |
|             | Chen et al. 2010a               |      | 200              | 3.0          | 600                   | 50.0                 | 650             | 55.0       | 11.8                  |                       |
|             | BMDL <sub>01</sub>              |      |                  |              |                       |                      |                 |            |                       |                       |
|             | Chen et al. 2010a<br>(40 年累積平均) | 台湾   | 140              | 3.0          | 420                   | 50.0                 | 470             | 55.0       | 8.5                   | 9.7                   |
|             | Chen et al. 2010a               |      | 186              | 3.0          | 558                   | 50.0                 | 608             | 55.0       | 11.1                  |                       |

表 22 NOAEL、LOAEL、BMDL のまとめ（発がん影響：方式 2）

|                   | 用量反応評価に<br>用いた文献                | 国・地域 | 飲料水中<br>濃度 (μg/L) | 飲水量<br>(L/日) | 飲料水からの一日<br>摂取量(μg/日) | 調理水中の無機<br>ヒ素濃度を考慮<br>した食事由来摂<br>取量 (μg/日) | 一日摂取<br>量<br>(μg/日) | 体重<br>(kg) | 一日摂取量<br>(μg/kg 体重/日) | 幾何平均値<br>(μg/kg 体重/日) |
|-------------------|---------------------------------|------|-------------------|--------------|-----------------------|--------------------------------------------|---------------------|------------|-----------------------|-----------------------|
| 肺<br>癌            | NOAEL                           |      |                   |              |                       |                                            |                     |            |                       |                       |
|                   | Ferreccio et al. 2000           | チリ   | 19.5              | 1.5          | 29.3                  | 30.0                                       | 59.2                | 60.0       | 1.0                   | 4.9                   |
|                   | Chen et al. 2004                | 台湾   | 54.5              | 3.0          | 164                   | 121                                        | 284                 | 55.0       | 5.2                   |                       |
|                   | Chen et al. 2010b<br>(40 年累積平均) | 台湾   | 75                | 3.0          | 225                   | 148                                        | 373                 | 55.0       | 6.8                   |                       |
|                   | Chen et al. 2010b               |      | 200               | 3.0          | 600                   | 310                                        | 910                 | 55.0       | 16.5                  |                       |
|                   | LOAEL                           |      |                   |              |                       |                                            |                     |            |                       |                       |
|                   | Ferreccio et al. 2000           | チリ   | 39.5              | 1.5          | 59.3                  | 30.9                                       | 90.1                | 60.0       | 1.5                   | 10.6                  |
|                   | Chen et al. 2004                | 台湾   | 200               | 3.0          | 599                   | 309                                        | 908                 | 55.0       | 16.5                  |                       |
|                   | Chen et al. 2010b<br>(40 年累積平均) | 台湾   | 188               | 3.0          | 563                   | 294                                        | 856                 | 55.0       | 15.6                  |                       |
|                   | Chen et al. 2010b               |      | 400               | 3.0          | 1200                  | 570                                        | 1770                | 55.0       | 32.2                  |                       |
| 膀<br>胱<br>癌       | NOAEL                           |      |                   |              |                       |                                            |                     |            |                       |                       |
|                   | Chen et al. 2010a<br>(40 年累積平均) | 台湾   | 75                | 3.0          | 225                   | 440                                        | 665                 | 55.0       | 12.1                  | 12.1                  |
|                   | Chen et al. 2010a               |      | 75.95             | 3.0          | 225                   | 440                                        | 665                 | 55.0       | 12.1                  |                       |
|                   | LOAEL                           |      |                   |              |                       |                                            |                     |            |                       |                       |
|                   | Chen et al. 2010a<br>(40 年累積平均) | 台湾   | 188               | 3.0          | 563                   | 294                                        | 856                 | 55.0       | 15.6                  | 16.0                  |
|                   | Chen et al. 2010a               |      | 200               | 3.0          | 600                   | 310                                        | 910                 | 55.0       | 16.5                  |                       |
|                   | BMDL <sub>01</sub>              |      |                   |              |                       |                                            |                     |            |                       |                       |
|                   | Chen et al. 2010a<br>(40 年累積平均) | 台湾   | 140               | 3.0          | 420                   | 232                                        | 652                 | 55.0       | 11.9                  | 13.5                  |
| Chen et al. 2010a | 186                             |      | 3.0               | 558          | 292                   | 850                                        | 55.0                | 15.5       |                       |                       |

## 5. まとめ及び今後の課題

無機ヒ素曝露による非発がん影響として、ヒ素で汚染された飲料水を長期間摂取した地域における疫学調査では皮膚病変、発達神経影響及び生殖・発生影響が、飲料水中無機ヒ素濃度依存的に認められている。これらの影響のうち、最も低い濃度で影響がみられたのは皮膚病変であり、LOAELは7.6~124.5 µg/L、BMCL<sub>05</sub>は19.5~54.1 µg/Lであった。

また、無機ヒ素曝露により、ヒトにおいて発がん（肺癌、膀胱癌等）が認められ、また染色体異常等の遺伝毒性がみられている。このような物質については、これまでは発がんには閾値がないとしてリスク評価が行われてきたが、近年、染色体数的（indirect）異常、酸化ストレス、DNA合成阻害などの作用を示す間接的遺伝毒性物質による発がんには閾値が存在するとの考え方が導入されつつある。また、直接的遺伝毒性発がん物質（直接DNAに結合して付加体を生成する物質）であっても、遺伝毒性の強さや発がんにおける二次的作用メカニズムの関与を考慮した場合、実質的閾値を設定可能であることも提言されている（森田ら 2005）。

ヒトではヒ素により染色体異常が誘発されることから、無機ヒ素曝露による発がんには遺伝毒性が関与していることが示唆されるが、現在得られている知見からは、ヒ素の直接的なDNAへの影響の有無について判断することはできない。また、動物実験（げっ歯類）のデータからは、ヒ素による発がんメカニズムについて、突然変異誘発などDNAに直接作用し付加体を生成するというよりも、間接的な作用によりDNA損傷が引き起こされることが示唆されている。こういった観点から閾値メカニズムが仮定できる可能性もあるが、現時点においては知見が不足している。

以上より、本専門調査会としては、発がん曝露量における閾値の有無について判断できる状況にないと判断した。

本評価において、上記のヒ素で汚染された飲料水を長期間摂取した疫学調査により飲料水中濃度に食事から摂取する量を加味して算定した無機ヒ素のNOAEL（又はLOAEL）又はBMDLの値は、皮膚病変でLOAEL 4.3~5.2 µg/kg 体重/日及びBMDL<sub>05</sub> 4.0~4.2 µg/kg 体重/日、神経系（IQ低下）への影響でNOAEL 3.0~4.1 µg/kg 体重/日、生殖・発生への影響でNOAEL 8.8~11.1 µg/kg 体重/日、肺癌でNOAEL 4.1~4.9 µg/kg 体重/日並びに膀胱癌でNOAEL 5.0~12.1 µg/kg 体重/日及びBMDL<sub>01</sub> 9.7~13.5 µg/kg 体重/日であった。しかしながら、飲料水濃度をもとにした疫学調査からのNOAEL又はBMDLの算定においては、飲料水濃度からの一日無機ヒ素摂取量推定の際に全体的に摂取量が過小に評価されている可能性があるほか、飲料水からの曝露が高い場合においても表19~22で示すように食事由来の曝露の寄与が比較的大きい事例が散見されることから、その結果には無視できない誤差が伴っていると考えられた。

他方、我が国において、事故や汚染による過剰な曝露ではなく、通常の生活を送っている場合の推定無機ヒ素摂取量は、数種の陰膳調査による平均値で0.130~0.674 µg/kg 体重/日であった。そのうち食品安全委員会（2013）の行った調査で

は平均値  $0.315 \mu\text{g/kg}$  体重/日、95 パーセンタイル値  $0.754 \mu\text{g/kg}$  体重/日とのデータがある。

本評価で算定した NOAEL 又は BMDL の値と、推定無機ヒ素摂取量にはそれぞれに不確実性があると考えられるが、両者はかけ離れたものではない。そのため、日本人における一部の高曝露者では今回算定した NOAEL 又は BMDL を超える無機ヒ素を摂取している可能性がある。

ヒ素汚染地域の飲料水中ヒ素濃度から総無機ヒ素摂取量を推定することの妥当性と、その推定値に基づく用量反応性評価の結果を飲料水からの摂取がほとんどない我が国のヒ素曝露状況の評価に適用することの妥当性については検討が必要であり、NOAEL 又は BMDL を算定して TDI やユニットリスクを判定する詳細なリスク評価を食品健康影響評価として実施するには解明しなければならない課題は多い。例えば、飲料水汚染地域と我が国との食生活、環境、衛生状態、医療体制及びライフスタイルの違いに伴う様々な要因による影響が、無機ヒ素曝露による健康影響の発現の違いに関連している可能性がある。また、無機ヒ素曝露でみられる健康影響に対する喫煙や他の化合物の寄与については不明な点が多い。

有害性評価に必要な発がんメカニズムなどについての知見が不足し、また、曝露量評価の不確実性が高い場合には、最新の科学的知見に基づく食品健康影響評価によっても解明できない要因がまだ多く含まれており、その結果、推定と現実との間の乖離がもたらされたと考えるべきである。有害性評価結果と現在の我が国の状況とが食い違う場合には、現実の状況を踏まえることが必要である。

したがって、今後、曝露量評価や用量反応データを裏付けるための、我が国における曝露実態及び食事由来のヒ素曝露を明らかにした上で、通常的生活での曝露レベルの集団を対象とした疫学調査及び毒性メカニズムに関する研究が必要である。また、有機ヒ素については、食品健康影響評価に資する有機ヒ素に関する毒性学的な影響に係るデータが不足していることから、更なるデータの蓄積が必要である。

<別紙：略号等>

|            |                                          |
|------------|------------------------------------------|
| AAS        | 原子吸光分析                                   |
| ACE        | アンジオテンシン変換酵素                             |
| AFS        | 原子蛍光分析                                   |
| AES        | 原子発光分析                                   |
| As(III)    | 3 価のヒ素                                   |
| As(V)      | 5 価のヒ素                                   |
| AS3MT      | 3 価ヒ素メチル転移酵素                             |
| AsBe       | アルセノベタイン                                 |
| AsC        | アルセノコリン                                  |
| ATSDR      | (米国) 毒性物質疾病登録機関                          |
| BBN        | N-n-ブチル-N-ブタン-4-オール-ニトロソアミン              |
| BMCL       | ベンチマーク濃度の 95%信頼下限値                       |
| BMD        | ベンチマーク用量、ベンチマークドース                       |
| BMDL       | ベンチマークドースの 95%信頼下限値                      |
| BMDS       | ベンチマークドースソフトウェア                          |
| BMI        | body mass index                          |
| BMR        | ベンチマークレスポンス                              |
| BUN        | 尿素窒素                                     |
| CAMA       | calcium acid methanearsonate             |
| Camk4      | Ca <sup>2+</sup> /カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ IV |
| CHO 細胞     | チャイニーズハムスター卵巣細胞                          |
| CI         | 信頼区間                                     |
| CONTAM パネル | EFSA の「フードチェーンにおける汚染物質に関する科学パネル」         |
| CpG        | シトシン-リン酸-グアニン                            |
| DEN        | N-ニトロソジエチルアミン                            |
| DES        | ジエチルスチルベストロール                            |
| DMA(III)   | ジメチル亜ヒ酸                                  |
| DMA(V)     | ジメチルアルシン酸 (カコジル酸)                        |
| DMAE       | ジメチルアルセノエタノール                            |
| DMBA       | 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracene         |
| DMBDD 処置   | 多臓器イニシエーション処置                            |
| DPAA       | ジフェニルアルシン酸                               |
| DSMA       | disodium methanearsonate                 |
| EC         | 欧州委員会                                    |
| EFSA       | 欧州食品安全機関                                 |
| EPA        | 米国環境保護庁                                  |

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| EPA/IRIS         | 米国環境保護庁/統合リスク情報システム     |
| ER- $\alpha$     | エストロゲン受容体- $\alpha$     |
| ETAAS            | 電気加熱原子吸光分析              |
| EU               | 欧州連合                    |
| FAO              | 国際連合食糧農業機関              |
| FFQ              | 食物摂取頻度調査                |
| GC               | ガスクロマトグラフィー             |
| HEALS            | ヒ素健康影響縦断研究              |
| HEPO             | 高効率光酸化                  |
| HGAAS            | 水素化物発生原子吸光分析            |
| HR               | ハザード比                   |
| HSD              | ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ      |
| IARC             | 国際がん研究機関                |
| IC <sub>50</sub> | 50%阻害濃度                 |
| ICP              | 誘導結合プラズマ                |
| ICSC             | 国際化学物質安全性カード            |
| JECFA            | FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議    |
| LC               | 液体クロマトグラフィー             |
| LD <sub>50</sub> | 半数致死量                   |
| LE ラット           | Long Evans ラット          |
| LTP              | 長期増強                    |
| LOAEL            | 最小毒性量                   |
| LOD              | 検出限界                    |
| LOEL             | 最小作用量                   |
| LOQ              | 定量限界                    |
| LPS              | リポポリサッカライド              |
| MAP              | 微小管結合タンパク質              |
| MMA(III)         | モノメチル亜ヒ酸                |
| MMA(V)           | モノメチルアルソン酸              |
| MOE              | 曝露マージン                  |
| MOS              | 安全マージン                  |
| MS               | 質量分析法                   |
| MSMA             | メチルアルソン酸ナトリウム           |
| MT               | メタロチオネイン                |
| MT-null          | メタロチオネイン-I/II-ノックアウト    |
| NA               | 適用できない                  |
| ND               | 不検出                     |
| NEDO             | 独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 |
| NF-H             | 神経細線維重鎖サブユニットタンパク質      |
| NF-L             | 神経細線維軽鎖サブユニットタンパク質      |

|        |                                      |
|--------|--------------------------------------|
| NF-M   | 神経細線維中鎖サブユニットタンパク質                   |
| NHANES | 米国国民健康栄養調査                           |
| NOAEL  | 無毒性量                                 |
| NOEL   | 無作用量                                 |
| NTP    | 米国国家毒性プログラム                          |
| OR     | オッズ比                                 |
| PAD    | 末梢動脈疾患                               |
| PO     | 光酸化                                  |
| PTWI   | 暫定耐容週間摂取量                            |
| RfD    | 参照用量                                 |
| RR     | 相対リスク                                |
| SAM    | <i>S</i> -アデノシル-L-メチオニン              |
| SCE    | 姉妹染色分体交換                             |
| SD     | 標準偏差                                 |
| SD ラット | Sprague-Dawley ラット                   |
| SE     | 標準誤差                                 |
| SMR    | 標準化死亡比                               |
| TAM    | タモキシフェン                              |
| TDI    | 耐容一日摂取量                              |
| TeMA   | テトラメチルアルソニウム                         |
| TMAO   | トリメチルアルシンオキサイド                       |
| TPA    | 12- <i>O</i> -テトラデカノイルホルボール-13-アセテート |
| TWI    | 耐容週間摂取量                              |
| UVR    | 紫外線                                  |
| V79 細胞 | チャイニーズハムスター肺線維芽細胞                    |
| WHO    | 世界保健機関                               |

## <参照>

- Adams JH, Haller L, Boa FY, Doua F, Dago A, Konian K. (1986) Human African trypanosomiasis (T.b. gambiense): a study of 16 fatal cases of sleeping sickness with some observations on acute reactive arsenical encephalopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 12(1): 81-94.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (2000) Toxicological Profile for Arsenic. AT, NE. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (2007) Toxicological Profile for Arsenic [Internet]. AT, NE. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.atsdr.cdc.gov/substances/toxsubstance.asp?toxid=3>.
- Ahmad SA, Sayed MH, Barua S, Khan MH, Faruquee MH, Jalil A, Hadi SA, Talukder HK. (2001) Arsenic in drinking water and pregnancy outcomes. *Environ Health Perspect* 109(6): 629-631.
- Ahsan H, Chen Y, Kibriya MG, Slavkovich V, Parvez F, Jasmine F, Gamble MV, Graziano JH. (2007) Arsenic metabolism, genetic susceptibility, and risk of premalignant skin lesions in Bangladesh. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16(6): 1270-1278.
- Ahsan H, Chen Y, Parvez F, Zablotska L, Argos M, Hussain I, Momotaj H, Levy D, Cheng ZQ, Slavkovich V, van Geen A, Howe GR, Graziano JH. (2006) Arsenic exposure from drinking water and risk of premalignant skin lesions in Bangladesh: baseline results from the health effects of arsenic longitudinal study. *Am J Epidemiol* 163(12): 1138-1148.
- Albert C, Williams TD, Morrissey CA, Lai VW, Cullen WR, Elliott JE. (2008) Tissue uptake, mortality, and sublethal effects of monomethylarsonic acid (MMA(V)) in nestling zebra finches (*Taeniopygia guttata*). *J Toxicol Environ Health A* 71(6): 353-360.
- Albertini RJ, Anderson D, Douglas GR, Hagmar L, Hemminki K, Merlo F, Natarajan AT, Norppa H, Shuker DE, Tice R, Waters MD, Aitio A. (2000) IPCS guidelines for the monitoring of genotoxic effects of carcinogens in humans. International Programme on Chemical Safety. *Mutat Res* 463(2): 111-172.
- Almela C, Clemente MJ, Velez D, Montoro R. (2006) Total arsenic, inorganic arsenic, lead and cadmium contents in edible seaweed sold in Spain. *Food Chem Toxicol* 44(11):1901-1908.
- Amacher DE, Paillet SC. (1980) Induction of trifluorothymidine-resistant mutants by metal ions in L5178Y/TK+/- cells. *Mutat Res* 78(3): 279-288.
- Amayo KO, Petursdottir A, Newcombe C, Gunnlaugsdottir H, Raab A, Krupp EM, Feldmann J. (2011) Identification and quantification of arsenolipids using reversed-phase HPLC coupled simultaneously to high-resolution ICPMS and high-resolution electrospray MS without species-specific standards. *Anal Chem* 83: 3589-3595.
- Anawar HM. (2012) Arsenic speciation in environmental samples by hydride generation and electrothermal atomic absorption spectrometry. *Talanta* 88: 30-42.
- Andreae MO. (1983) 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; pp.378-391.

- Andreae MO. (1978) Distribution and speciation of arsenic in natural waters and some marine algae. *Deep Sea Res* 25: 391-402.
- Andrew AS, Bernardo V, Warnke LA, Davey JC, Hampton T, Mason RA, Thorpe JE, Ihnat MA, Hamilton JW. (2007) Exposure to arsenic at levels found in US drinking water modifies expression in the mouse lung. *Toxicol Sci* 100: 75-87.
- Andrewes P, Demarini DM, Funasaka K, Wallace K, Lai VW, Sun H, Cullen WR, Kitchin KT. (2004) Do arsenosugars pose a risk to human health? The comparative toxicities of a trivalent and pentavalent arsenosugar. *Environ Sci Technol* 38(15): 4140-4148.
- Aposhian HV, Gurzau ES, Le XC, Gurzau A, Healy SM, Lu X, Ma M, Yip L, Zakharyan RA, Maiorino RM, Dart RC, Tircus MG, Gonzalez-Ramirez D, Morgan DL, Avram D, Aposian MM. (2000) Occurrence of monomethylarsonous acid in urine of humans exposed to inorganic arsenic. *Chem Res Toxicol* 13(8): 693-697.
- Arkus J, Stańczyk M, Lewińska D, Stepnik M. (2005) Modulation of murine peritoneal macrophage function by chronic exposure to arsenate in drinking water. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 27(2): 315-330.
- Arnold LL, Eldan M, Nyska A, van Gemert M, Cohen SM. (2006) Dimethylarsinic acid: results of chronic toxicity/oncogenicity studies in F344 rats and in B6C3F1 mice. *Toxicology* 223(1-2): 82-100.
- Arnold LL, Eldan M, van Gemert M, Capen CC, Cohen SM. (2003) Chronic studies evaluating the carcinogenicity of monomethylarsonic acid in rats and mice. *Toxicology*. 190(3): 197-219.
- Arroyo-Abad U, Mattusch J, Mothers S, Moder M, Wennrich R, Elizalde-Gonzalez MP, Matysik F-M. (2010) Detection of arsenic-containing hydrocarbons in canned cod liver tissue. *Talanta* 82: 38-43.
- Baastrop R, Sorensen M, Balstrom T, Frederiksen K, Larsen CL, Tjonneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O. (2008) Arsenic in drinking-water and risk for cancer in Denmark. *Environ Health Perspect* 116(2): 231-237.
- Bardullas U, Limon-Pacheco JH, Giordano M, Carrizales L, Mendoza-Trejo MS, Rodriguez VM. (2009) Chronic low-level arsenic exposure causes gender-specific alterations in locomotor activity, dopaminergic systems, and thioredoxin expression in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 239(2): 169-177.
- Barrett JC, Lamb PW, Wang TC, Lee TC. (1989) Mechanisms of arsenic-induced cell transformation. *Biol Trace Elem Res* 21: 421-429.
- Basu A, Mahata J, Roy AK, Sarkar JN, Poddar G, Nandy AK, Sarkar PK, Dutta PK, Banerjee A, Das M, Ray K, Roychaudhury S, Natarajan AT, Nilsson R, Giri AK. (2002) Enhanced frequency of micronuclei in individuals exposed to arsenic through drinking water in West Bengal, India. *Mutat Res* 516: 29-40.
- Basu A, Ghosh P, Das JK, Banerjee A, Ray K, Giri AK. (2004) Micronuclei as biomarkers of carcinogen exposure in populations exposed to arsenic through drinking water in West Bengal, India: A comparative study in three cell types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13(5): 820-827.
- Bates MN, Rey OA, Biggs ML, Hopenhayn C, Moore LE, Kalman D, Steinmaus C, Smith AH. (2004) Case-control study of bladder cancer and exposure to arsenic in Argentina. *Am J Epidemiol* 159(4): 381-389.

- Bates MN, Smith AH, Cantor KP. (1995) Case-control study of bladder cancer and arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 141: 523-530.
- Beauchemin D, Bednas ME, Berman SS, McLaren JW, Siu KWM, Sturgeon RE. (1988) Identification and quantitation of arsenic species in a dogfish muscle reference material for trace elements. *Anal Chem* 60: 2209-2212.
- Becker N, Wahrendorf J.(1998) Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland. (In German). In: Deutsches Krebsforschungszentrum, ed. Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland. Heidelberg, Germany: Springer Verlag,:306-36.
- Beckman L. (1986) Nordenson I. Interaction between some common genotoxic agents. *Hum Hered.* 36: 397-401.
- Bekemeier H, Hirschelmann R. (1989) Reactivity of resistance blood vessels ex vivo after administration of toxic chemicals to laboratory animals: arteriolotoxicity. *Toxicol lett* 49(1): 49-54.
- Benbrahim-Tallaa L, Waterland RA, Styblo M, Achanzar WE, Webber MM, Waalkes MP. (2005a). Molecular events associated with arsenic-induced malignant transformation of human prostatic epithelial cells: aberrant genomic DNA methylation and K-ras oncogene activation. *Toxicol Appl Pharmacol*, 206: 288–298. doi:10.1016/j.taap.2004.11.017
- Bhumbla DK, Keefer RF. (1994) Arsenic mobilization and bioavailability in soils. In: Nriagu JO, editors. *Arsenic in the Environment Part I: Cycling and Characterization*. New York: John Wiley & Sons; pp. 51-82.
- Biggs ML, Kalman DA, Moore LE, Hoppenhayn-Rich C, Smith MT, Smith AH. (1997) Relationship of urinary arsenic to intake estimates and a biomarker of effect, bladder cell micronuclei. *Mutat Res* 386: 185–195
- Biswas S, Talukder G, Sharma A. (1999) Prevention of cytotoxic effects of arsenic by short-term dietary supplementation with selenium in mice in vivo. *Mutat Res* 441: 155–160.
- Blakley BR, Sisodia CS, Mukkur TK. (1980) The effect of methylmercury, tetraethyl lead, and sodium arsenite on the humoral immune response in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 52: 245–254.
- Boutakhrat K, Claus R, Bolle F, Degroodt JM, Goeyens L. (2005) Open digestion under reflux for the determination of total arsenic in seafood by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry with hydride generation. *Talanta* 66(4): 1042-1047.
- Brown RM, Newton D, Pickford CJ, Sherlock JC. (1990) Human Metabolism of arsenobetaine ingested with fish. *Human & Experimental Toxicology* 9 (1), 41-46.
- Brune D, Nordberg G, Wester PO. (1980) 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* 16(1): 13-35.
- Buchet JP, Lauwerys R, Roels H. (1981) Urinary excretion of inorganic arsenic and its metabolites after repeated ingestion of sodium metaarsenite by volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 48(2): 111-118.

- Burns FJ, Uddin AN, Wu F, Nadas A, Rossman TG. (2004) Arsenic-induced enhancement of ultraviolet radiation carcinogenesis in mouse skin: a dose-response study. *Environ Health Perspect* 112(5): 599-603.
- Butte W, Heinzow B. (2002) Pollutants in house dust as indicators of indoor contamination. *Rev Environ Contam Toxicol* 175: 1-46.
- Byrne AR, Slejkovec Z, Stijve T, Fay L, Gossler W, Gailer J, Irgonic KJ. (1995) Arsenobetaine and other arsenic species in mushrooms. *Appl Organomet Chem* 9(4): 305-313.
- Canadian Food Inspection Agency (CFIA). (2001) Inorganic Arsenic and Hijiki Seaweed Consumption [Internet]. [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.inspection.gc.ca/english/fssa/concen/specif/arsenice.shtml>.
- Carmignani M, Boscolo P, Castellino N. (1985) Metabolic fate and cardiovascular effects of arsenic in rats and rabbits chronically exposed to trivalent and pentavalent arsenic. *Arch Toxicol Suppl* 8: 452-455.
- Cebrian ME, Albores A, Aguilar M, Blakely E. (1983) Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico. *Hum Toxicol* 2(1): 121-133. (A1S025)
- CEN (European Committee for Standardization). (2005) EN 14546:2005. Foodstuffs - Determination of trace elements - Determination of total arsenic by hydride generation atomic absorption spectrometry (HG-AAS) after dry ashing.
- CEN (European Committee for Standardization). (2006) EN 14627:2006. Foodstuffs - Determination of trace elements - Determination of total arsenic and selenium by atomic absorption spectrometry (AAS) hydride technique after pressure digestion.
- CEN (European Committee for Standardization). (2008) EN 15763:2008. Foodstuffs - Determination of trace elements - Determination of arsenic, cadmium, mercury and lead in foodstuffs by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) after pressure digestion.
- Cerda S, Weitzman SA (1997). Influence of oxygen radical injury on DNA methylation. *Mutat Res*, 386: 141–152.
- Chakraborty T, Das U, Poddar S, Sengupta B, De M. (2006) A study in an arsenic exposed population in West Bengal, India. *Bull Environ Contam Toxicol*.76: 970-976.
- Challenger F. (1951) Biological methylation. *Adv Enzymol Relat Subj Biochem* 12: 429-491.
- Chanda S, Dasgupta UB, Guhamazumder D, Gupta M, Chaudhuri U, Lahiri S, Das S, Ghosh N, Chatterjee D. (2006) DNA hypermethylation of promoter of gene p53 and p16 in arsenic-exposed people with and without malignancy. *Toxicol Sci* 89(2): 431-437.
- Chattopadhyay S, Pal Ghosh S, Ghosh D, Debnath J. (2003) Effect of dietary co-administration of sodium selenite on sodium arsenite-induced ovarian and uterine disorders in mature albino rats. *Toxicol Sci* 75(2): 412-422.
- Chen CJ, Chuang YC, You SL, Lin TM, Wu HY. (1986) A retrospective study on malignant neoplasms of bladder, lung and liver in blackfoot disease endemic area in Taiwan. *Br J Cancer*, 53: 399–405.
- Chen CJ, Chiou HY. (2001) Chen and Chiou Respond to 'Arsenic and cancer of the urinary tract' by Cantor. *Am J Epidemiol*, 153: 422–423.

- Chen B, Arnold LL, Cohen SM, Thomas DJ, Le XC. (2011) Mouse arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase genotype affects metabolism and tissue dosimetry of arsenicals after arsenite administration in drinking water. *Toxicol Sci* 124(2): 320-326.
- Chen CL, Chiou HY, Hsu LI, Hsueh YM, Wu MM, Wang YH, Chen CJ. (2010a) Arsenic in drinking water and risk of urinary tract cancer: a follow-up study from northeastern Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19(1): 101-110.
- Chen CL, Chiou HY, Hsu LI, Hsueh YM, Wu MM, Chen CJ. (2010b) Ingested arsenic, characteristics of well water consumption and risk of different histological types of lung cancer in northeastern Taiwan. *Environ Res* 110(5): 455-462.
- Chen CJ, Chuang YC, Lin TM, Wu HY. (1985) Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease-endemic area in Taiwan: high-arsenic artesian well water and cancers. *Cancer Res* 45(11 Pt 2): 5895-5899.
- Chen H, Li S, Liu J, Diwan BA, Barrett JC, Waalkes MP. (2004) Chronic inorganic arsenic exposure induces hepatic global and individual gene hypomethylation: implications for arsenic hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 25(9): 1779-1786.
- Chen CJ, Wang CJ. (1990) Ecological correlation between arsenic level in well water and age-adjusted mortality from malignant neoplasms. *Cancer Res* 50(17): 5470-5474.
- Chen CJ, Kuo TL, Wu MM. (1988a) Arsenic and cancers. *Lancet* 331: 414-415.
- Chen CJ, Wu MM, Lee SS, Wang JD, Cheng SH, Wu HY. (1988b) Atherogenicity and carcinogenicity of high-arsenic artesian well water. Multiple risk factors and related malignant neoplasms of blackfoot disease. *Arteriosclerosis* 8: 452-460.
- Chen Y, Graziano JH, Parvez F, Hussain I, Momotaj H, van Geen A, Howe GR, Ahsan H. (2006). Modification of risk of arsenic-induced skin lesions by sunlight exposure, smoking, and occupational exposures in Bangladesh. *Epidemiology* 17(4): 459-467.
- Cheng CN, Focht DD. (1979) Production of arsine and methylarsines in soil and in culture. *Appl Environ Microb* 38(3): 494-498.
- Cherry N, Shaikh K, McDonald C, Chowdhury Z. (2008) Stillbirth in rural Bangladesh: arsenic exposure and other etiological factors: a report from Gonoshasthaya Kendra. *Bull World Health Organ* 86(3): 172-177.
- Chiang HS, Guo HR, Hong CL, Lin SM, Lee EF. (1993) The incidence of bladder cancer in the black foot disease endemic area in Taiwan. *Br J Urol* 71(3): 274-278.
- Chiou HY, Hsueh YM, Liaw KF, Horng SF, Chiang MH, Pu YS, Lin JSN, Huang CH, Chen CJ. (1995). Incidence of internal cancers and ingested inorganic arsenic: a seven-year follow-up study in Taiwan. *Cancer Res*, 55:1296-1300.
- Chiou HY, Chiou ST, Hsu YH, Chou YL, Tseng CH, Wei ML, Chen CJ. (2001) Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: A follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Am J Epidemiol* 153(5): 411-418.
- Cogbill EC, Hobbs ME. (1957) Transfer of metallic constituents of cigarettes to the main-stream smoke. *Tobacco Science*, 1, 68-73.

- Cohen SM, Yamamoto S, Cano M, Arnold LL. (2001) Urothelial cytotoxicity and regeneration induced by dimethylarsinic acid in rats. *Toxicol. Sci* 59: 68–74.
- Cohen SM, Wanibuchi H, Fukushima S. (2002a) Lower urinary tract. In: *Handbook of Toxicologic Pathology*, 2nd edn, Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA (eds), Vol. 2. Academic Press: San Diego, CA; pp. 337–361.
- Colognato R, Coppedè F, Ponti J, Sabbioni E, Migliore L. (2007) Genotoxicity induced by arsenic compounds in peripheral human lymphocytes analysed by cytokinesis-block micronucleus assay. *Mutagenesis* 22(4): 255–261.
- Concha G, Vogler G, Lezcano D, Nermell B, Vahter M. (1998a) Exposure to inorganic arsenic metabolites during early human development. *Toxicol Sci* 44(2): 185–190.
- Conklin SD, Ackerman AH, Fricke MW, Creed PA, Creed JT, Kohan MC, Herbin-Davis K, Thomas DJ. (2006) In vitro biotransformation of an arsenosugar by mouse anaerobic cecal microflora and cecal tissue as examined using IC-ICP-MS and LC-ESI-MS/MS. *Analyst* 131(5): 648–655.
- Crecelius EA. (1977). Changes in the chemical speciation of arsenic following ingestion by man. *Environ Health Perspect*, 19: 147–150.
- Crown S, Kenan G, Nyska A, et al. (1987) Cacodylic acid toxicity in dietary administration to rats for 13 weeks: a preliminary study. Luxembourg Industries (Pamol) Ltd. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency.
- Cui X, Wakai T, Shirai Y, Hatakeyama K, Hirano S. (2006) Chronic oral exposure to inorganic arsenate interferes with methylation status of p16(INK4a) and RASSF1A and induces lung cancer in A/J mice. *Toxicol Sci* 91(2): 372–381.
- Cullen WR, Reimer KJ. (1989) Arsenic speciation in the environment. *Chem Rev* 89(4): 713–764.
- Cuzick J, Sasieni P, Evans S. (1992) Ingested arsenic, keratoses, and bladder cancer. *Am J Epidemiol* 136: 417–421.
- Dang HS, Jaiswal DD, Somasundaram S. (1983) Distribution of arsenic in humans tissues and milk. *Sci Total Environ* 29: 171–175.
- Das T, Roychoudhury A, Sharma A, Talukder G. (1993) Modification of clastogenicity of three known clastogens by garlic extract in mice in vivo. *Environ Mol Mutagen* 21(4): 383–388.
- Deknadt G, Léonard A, Arany J, Jenar-Du Buisson G, Delavignette E. (1986) In vivo studies in male mice on the mutagenic effects of inorganic arsenic. *Mutagenesis* 1: 33–34.
- Dieke SH, Richter CP. (1946) Comparative assays of rodenticides on wild Norway rats. *Public Health Rep* 61: 672–679.
- DiPaolo JA, Casto BC. (1979) Quantitative studies of in vitro morphological transformation of Syrian hamster cells by inorganic metal salts. *Cancer Res.* 1979; 39: 1008–1013.
- Dong JT, Luo XM. (1993) Arsenic-induced DNA-strand breaks associated with DNA-protein crosslinks in human fetal lung fibroblasts. *Mutat Res* 302(2): 97–102.
- Dong JT, Luo XM. (1994) Effects of arsenic on DNA damage and repair in human fetal lung fibroblasts. *Mutat Res* 315(1): 11–15.

- Eastmond DA, Tucker JD. (1989) Identification of aneuploidy-inducing agents using cytokinesis-blocked human lymphocytes and an antikinetochore antibody. *Environ Mol Mutag* 13: 34-43.
- Edmonds MS, Baker DH. (1986) Toxic effects of supplemental copper and roxarsone when fed alone or in combination to young pigs. *J Anim Sci* 63(2): 533-537.
- Edmonds JS, Francesconi KA, Cannon JR, Raston CL, Skelton BW, White AH. (1977) Isolation, crystal structure and synthesis of arsenobetaine, the arsenical constituent of the western rock lobster *Panulirus longipes cygnus* George. *Tetrahedron Lett* 18(18): 1543-1546.
- Edmonds JS, Francesconi KA, Healy PC, White AH. (1982) 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*: 2989-2993.
- Edmonds JS, Shibata Y, Francesconi KA, Rippingale RJ, Morita M. (1997) Arsenic transformations in short marine food chains studied by HPLC-ICP MS. *Appl Organometal Chem* 11(6): 281-287.
- EFSA (European Food Safety Authority). (2006) Guidance of the Scientific Committee on a request from EFSA related to Uncertainties in Dietary Exposure Assessment. *The EFSA Journal* 438, pp. 54
- EFSA (European Food Safety Authority) .(2009) Panel on Contaminants in the Food Chain. Scientific opinion on arsenic in food: Vol. 7: 1351. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1351.pdf>
- EFSA (European Food Safety Authority) .(2009a) Use of the benchmark dose approach in risk assessment Guidance of the Scientific Committee. *The EFSA Journal* (2009) 1150, 1-72
- Eguchi N, Kuroda K, Endo G. (1997) Metabolites of arsenic induced tetraploids and mitotic arrest in cultured cells. *Arch Environ Contam Toxicol* 32(2): 141-145.
- Endo G, Kuroda K, Okamoto A, Horiguchi S. (1992) Dimethylarsenic acid induces tetraploids in Chinese hamster cells. *Bull Environ Contam Toxicol* 48(1): 131-137.
- Enterline PE, Day R, Marsh GM. (1995) Cancers related to exposure to arsenic at a copper smelter. *Occup. Environ. Med.*, 52, 28-32.
- Fan SR, Ho IC, Yeoh FL, Lin CJ, Lee TC. (1996) Squalene inhibits sodium arsenite-induced sister chromatid exchanges and micronuclei in Chinese hamster ovary-K1 cells. *Mutat Res* 368(3-4): 165-169.
- Fangstrom B, Moore S, Nermell B, Kuenstl L, Goessler W, Grandner M, Kabir I, Palm B, Arifeen SE, Vahter M. (2008) Breast-feeding protects against arsenic exposure in Bangladeshi infants. *Environ Health Perspect* 116(7): 963-969.
- Feldmann J, John K, Pengprecha P. (2000) Arsenic metabolism in seaweed-eating sheep from Northern Scotland. *Fresenius J Anal Chem* 368(1): 116-121.
- Ferreccio C, González C, Milosavljevic V, Marshall G, Sancha AM, Smith AH. (2000) Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology*. 11: 673-679.
- Fischer JM, Robbins SB, Al-Zoughool M, Kannamkumarath SS, Stringer SL, Larson JS, Caruso JA, Talaska G, Stambrook PJ, Stringer JR. (2005) Co-mutagenic activity of arsenic and benzo[a]pyrene in mouse skin. *Mutat Res* 588(1): 35-46.

- Florea AM, Splettstoesser F, Busselberg D. (2007) Arsenic trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) induced calcium signals and cytotoxicity in two human cell lines: SY-5Y neuroblastoma and 293 embryonic kidney (HEK). *Toxicol Appl Pharmacol* 220(3): 292-301.
- Food Standards Agency (FSA). (2004) Agency advises against eating hijiki seaweed [Internet]. [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.food.gov.uk/news/pressreleases/2004/jul/hijikipr>
- Fowler BA, Woods JS, Schiller CM. (1977) Ultrastructural and biochemical effects of prolonged oral arsenic exposure on liver mitochondria of rats. *Environ Health Perspect* 19: 197-204.
- Francesconi KA, Edmonds JS. (1994) 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; pp. 221-261.
- Francesconi KA, Edmonds JS. (1997) Arsenic and Marine Organisms. *Adv Inorg Chem* 44: 147-189.
- Francesconi KA, Tanggaar R, McKenzie CJ, Goessler W. (2002) Arsenic metabolites in human urine after ingestion of an arsenosugar. *Clin Chem* 48(1): 92-101.
- Gaines TB. (1960) The acute toxicity of pesticides to rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2: 88-99.
- Gebel T. (1998) Suppression of arsenic-induced chromosome mutagenicity by antimony. *Mutat Res* 412: 213-218.
- Gherardi RK, Chariot P, Vanderstigel M, Malapert D, Verroust J, Astier A, Brun-Buisson C, Schaeffer A. (1990) Organic arsenic-induced Guillain-Barré-like syndrome due to melarsoprol: a clinical, electrophysiological, and pathological study. *Muscle Nerve* 13(7): 637-645.
- Ghosh P, Basu A, Mahata J, Basu S, Sengupta M, Das JK, Mukherjee A, Sarkar AK, Mondal L, Ray K, Giri AK. (2006) Cytogenetic damage and genetic variants in the individuals susceptible to arsenic-induced cancer through drinking water. *Int J Cancer* 118:2470-2478.
- Gibson DP, Brauninger R, Shaffi HS, Kerckaert GA, LeBoeuf RA, Isfort RJ, Aardema MJ. (1997) Induction of micronuclei in Syrian hamster embryo cells: comparison to results in the SHE cell transformation assay for National Toxicology Program test chemicals. *Mutat Res* 392(1-2): 61-70.
- Globus JH, Ginsburg SW. (1933) Pericapillary encephalorrhagia due to arsphenamine: so-called arphenamine encephalitis. *Arch Neurol Psychiatry* 30: 1226-1247.
- Goering PL, Aposhian HV, Mass MJ, Cebrian M, Beck BD, Waalkes MP. (1999) The enigma of arsenic carcinogenesis: role of metabolism. *Toxicol Sci* 49(1): 5-14.
- Golub MS, Macintosh MS, Baumrind N. (1998) Developmental and reproductive toxicity of inorganic arsenic: animal studies and human concerns. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 1(3): 199-241.
- Gonsebatt ME, Vega L, Salazar AM, Montero R, Guzmán P, Blas J, Del Razo LM, García-Vargas G, Albores A, Cebrián ME, Kelsh M, Ostrosky-Wegman P. (1997) Cytogenetic effects in human exposure to arsenic. *Mutat Res* 386: 219-228.
- Goodman LS, Gilman A. (1980) *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*.
- Grandjean P, Murata K. (2007) Developmental arsenic neurotoxicity in retrospect. *Epidemiology* 18(1): 25-26.
- Grantham DA, Jones JF. (1977) Arsenic contamination of water wells in Nova Scotia. *J Am Water Works Assoc* 69: 653-657.

- Guo HR, Chiang HS, Hu H, Lipsitz SR, Monson RR. (1997) Arsenic in drinking water and incidence of urinary cancers. *Epidemiology* 8(5): 545-550.
- Guo HR, Yu HS, Hu H, Monson RR. (2001) Arsenic in drinking water and skin cancers: cell-type specificity (Taiwan, ROC). *Cancer Causes Control* 12(10): 909-916.
- Guo X, Liu Z, Huang C, You L. (2006) Levels of arsenic in drinking-water and cutaneous lesions in Inner Mongolia. *J Health Popul Nutr* 24: 214-220.
- Gur E, Nyska A. (1990) Acute oral toxicity in rat with Target MSMA. 6.6. LSRI Project No. PAL/024/MSMA. Unpublished. 1990:55.
- Haller L, Adams H, Merouze F, Dago A. (1986) Clinical and pathological aspects of human African trypanosomiasis (*T. b. gambiense*) with particular reference to reactive arsenical encephalopathy. *Am J Trop Med Hyg* 35(1): 94-99.
- Hamadeh HK, Vargas M, Lee E, Menzel DB. (1999) Arsenic disrupts cellular levels of p53 and mdm2: a potential mechanism of carcinogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 263: 446-449.
- Hamadeh HK, Trouba KJ, Amin RP, Afshari CA, Germolec D. (2002). Coordination of altered DNA repair and damage pathways in arsenite-exposed keratinocytes. *Toxicol Sci*, 69: 306–316.
- Hamano-Nagaoka M, Nishimura T, Matsuda R, Maitani T. (2008) Evaluation of a nitric acid-based partial-digestion method for selective determination of inorganic arsenic in rice. *J Food Hyg Soc Jpn* 49(2): 95-99.
- Hanaoka K, Gossler W, Irgolic KJ, Ueno S, Kaise T. (1997) Occurrence of arsenobetaine and arsenocholine in micro-suspended particles. *Chemosphere* 35(11): 2463-2469.
- Hanaoka K, Yamamoto H, Kawashima K, Tagawa S, Kaise T. (1988) Ubiquity of arsenobetaine in marine animals and degradation of arsenobetaine by sedimentary microorganisms. *Appl Organometal Chem* 2(4): 371-376.
- Haque R, Mazumder DN, Samanta S, Ghosh N, Kalman D, Smith MM, Mitra S, Santra A, Lahiri S, Das S, De BK, Smith AH. (2003) Arsenic in drinking water and skin lesions: dose-response data from West Bengal, India. *Epidemiology* 14(2): 174-182.
- Harrington-Brock K, Cabrera M, Collard DD, Doerr CL, McConnell R, Moore MM, Sandoval H, Fuscoe JC. (1999) Effects of arsenic exposure on the frequency of HPRTmutant lymphocytes in a population of copper roasters in Antofagasta, Chile: a pilot study. *Mutat Res* 431: 247–257.
- Harrison JWE, Packman EW, Abbott DD. (1958) Acute oral toxicity and chemical and physical properties of arsenic trioxides. *Arch Ind Health* 17: 118-123.
- Hartmann A, Speit G. (1994) Comparative investigations of the genotoxic effects of metals in the single cells gel (SCG) assay and the sister chromatid exchange (SCE) test. *Environ Mol Mutagen* 23(4): 299-305.
- Hartwig A, Groblichhoff UD, Beyersmann D, Natarajan AT, Filon R, Mullenders LHF. (1997) Interaction of arsenic(III) with nucleotide excision repair in UV-irradiated human fibroblasts. *Carcinogenesis* 18: 399-405.

- Hata A, Endo Y, Nakajima Y, Ikebe M, Ogawa M, Fujitani N, Endo G. (2007) HPLC-ICP-MS speciation analysis of arsenic in urine of Japanese subjects without occupational exposure. *J Occup Health* 49(3): 217-223.
- Hayakawa T, Kobayashi Y, Cui X, Hirano S. (2005) A new metabolic pathway of arsenite: arsenic-glutathione complexes are substrates for human arsenic methyltransferase Cyt19. *Arch Toxicol* 79(4): 183-191.
- Hayashi H, Kanisawa M, Yamanaka K, Ito T, Uda N, Ohji H, Okudela K, Okada S, Kitamura S. (1998) Dimethylarsinic acid, a main metabolite of inorganic arsenics, has tumorigenicity and progression effects in the pulmonary tumors of A/J mice. *Cancer Lett* 125(1-2): 83-88.
- Hei TK, Liu SX, Waldren C. (1998) Mutagenicity of arsenic in mammalian cells: role of reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci USA* 95(14): 8103-8107.
- Heinrich-Ramm R, Mindt-Prufert S, Szadkowski D. (2002) Arsenic species excretion after controlled seafood consumption. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 778(1-2): 263-273.
- Hernandez A, Xamena N, Sekaran C, Tokunaga H, Sampayo-Reyes A, Quinteros D, Creus A, Marcos R. (2008b) High arsenic metabolic efficiency in AS3MT287Thr allele carriers. *Pharmacogenet Genomics* 18(4): 349-355. (A1S0177)
- Hernandez A, Xamena N, Surrallés J, Sekaran C, Tokunaga H, Quinteros D, Creus A, Marcos R. (2008a) Role of the Met287Thr polymorphism in the AS3MT gene on the metabolic arsenic profile. *Mutat Res* 637(1-2): 80-92.
- Hill DS, Włodarczyk BJ, Finnell RH. (2008) Reproductive consequences of oral arsenate exposure during pregnancy in a mouse model. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 83(1): 40-47.
- Holland RH, Acevedo AR. (1966) Current status of arsenic in American cigarettes. *Cancer* 19(9): 1248-1250.
- Hong Y, Piao F, Zhao Y, Li S, Wang Y, Liu P. (2009) Subchronic exposure to arsenic decreased Sdhα expression in the brain of mice. *Neurotoxicology* 30(4): 538-543.
- Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Fuchs A, Bergoglio R, Tello EE, Nicolli H, Smith AH. (1996) Bladder cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Argentina. *Epidemiology*, 7: 117-124.
- Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Smith AH. (1998) Lung and kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Cordoba, Argentina. *Int J Epidemiol* 27(4): 561-569.
- Hopenhayn-Rich C, Ferreccio C, Browning SR, Huang B, Peralta C, Gibb H, Hertz-Picciotto I. (2003) Arsenic exposure from drinking water and birth weight. *Epidemiology* 14(5): 593-602.
- Hsueh YM, Cheng GS, Wu MM, Yu HS, Kuo TL, Chen CJ. (1995) Multiple risk factors associated with arsenic-induced skin cancer: effects of chronic liver disease and malnutritional status. *Br J Cancer*, 71: 109-114.
- Hsueh YM, Chiou HY, Huang YL, Wu WL, Huang CC, Yang MH, Lue LC, Chen GS, Chen CJ. (1997) Serum β-carotene level, arsenic methylation capability, and incidence of skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 6: 589-596.
- Hu Y, Jin X, Snow ET. (2002) Effect of arsenic on transcription factor AP-1 and NF-kappaB DNA binding activity and related gene expression. *Toxicol Lett* 133(1): 33-45.

- Huang H, Huang CF, Wu DR, Jinn CM, Jan KY. (1993) Glutathione as a cellular defense against arsenite toxicity in cultured Chinese hamster ovary cells. *Toxicology*. 79(3): 195-204.
- Huang SC, Lee TC. (1998) Arsenite inhibits mitotic division and perturbs spindle dynamics in HeLa S3 cells. *Carcinogenesis* 19: 889-896.
- Hughes MF, Devesa V, Adair BM, Styblo M, Kenyon EM, Thomas DJ. (2005) Tissue dosimetry, metabolism and excretion of pentavalent and trivalent monomethylated arsenic in mice after oral administration. *Toxicol Appl Pharmacol* 208(2): 186-197.
- Hughes MF, Kenyon EM, Edwards BC, Mitchell CT, Thomas DJ. (1999) Strain-dependent disposition of inorganic arsenic in the mouse. *Toxicology* 137(2): 95-108.
- Hughes MF, Kitchin KT. (2006) Arsenic, Oxidative Stress, and Carcinogenesis. In: Singh KK, editors. *Oxidative stress, disease and cancer*. New York: Imperial Press; pp. 825-850.
- Inoue Y, Date Y, Yoshida K, Chen H, Endo G. (1996) 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 Organomet Chem* 10: 707-711.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (2004) Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Volume 84. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol84/index.php>
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (2012) A review of human carcinogens Part C: Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Volume 100 Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
- Irvine L, Boyer IJ, DeSesso JM. (2006) Monomethylarsonic acid and dimethylarsinic acid: developmental toxicity studies with risk assessment. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 77(1): 53-68. (A1S0359)
- Ishii K, Tamaoka A, Otsuka F, Iwasaki N, Shin K, Matsui A, Endo G, Kumagai Y, Ishii T, Shoji S, Ogata T, Ishizaki M, Doi M, Shimojo M. (2004) Diphenylarsinic acid poisoning from chemical weapons in Kamisu, Japan. *Ann Neurol* 56(5): 741-745.
- Jacobson-Kram D, Montalbano D. (1985) The reproductive effects assessment group's report on the mutagenicity of inorganic arsenic. *Environ. Mutagen* 7: 787-804.
- Jaghabir MT, Abdelghani A, Anderson AC. (1988) Oral and dermal toxicity of MSMA to New Zealand white rabbits, *Oryctolagus cuniculus*. *Bull Environ Contam Toxicol* 40(1): 119-122.
- Jin Y, Xi S, Li X, Lu C, Li G, Xu Y, Qu C, Niu Y, Sun G. (2006) Arsenic speciation transported through the placenta from mother mice to their newborn pups. *Environ Res* 101(3): 349-355.
- Jensen TJ, Novak P, Eblin KE, Gandolfi AJ, Futscher BW. (2008) Epigenetic remodeling during arsenical-induced malignant transformation. *Carcinogenesis* 29: 1500-1508.
- Jha AN, Noditi M, Nilsson R, Natarajan AT. (1992) Genotoxic effects of sodium arsenite on human cells. *Mutat. Res.* 284(2): 215-221.
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). (1984) Evaluation of certain food additives and contaminants (Twenty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food

- Additives). WHO Technical Report Series, No. 710, and corrigendum. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). (1989) Evaluation of certain food additives and contaminants. 33rd report of the Joint FAO/WHO expert Committee on Food Additives, 759. World Health Organization Technical Report Series; (Geneva).
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). (2010) Summary report of the seventy-second meeting of JECFA, [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_959\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_959_eng.pdf), (accessed in August 2011).
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). (2011) Evaluation of certain contaminants in food (Seventy-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). Technical Report Series, No. 959.
- Jomova K, Jenisova Z, Feszterova M, Baros S, Liska J, Hudecova D, Rhodes CJ, Valko M. (2011) Arsenic: toxicity, oxidative stress and human disease. *J Appl Toxicol* 31(2): 95-107.
- Juhasz AL, Smith E, Weber J, Rees M, Rofe A, Kuchel T, Sansom L, Naidu R. (2006) In Vivo Assessment of arsenic bioavailability in rice and its significance for human health risk assessment. *Environ Health Perspect* 114(12): 1826-1831.
- Juhasz AL, Smith E, Weber J, Rees M, Rofe A, Kuchel T, Sansom L, Naidu R. (2008) Application of an in vivo swine model for the determination of arsenic bioavailability in hydroponically-grown vegetables. *Chemosphere* 71, 1963-1969.
- Julshamn K, Thorlacius A, Lea P. (2000) Determination of arsenic in seafood by electrothermal atomic absorption spectrometry after microwave digestion: NMKL collaborative study. *J AOAC Int* 83(6): 1423-1428.
- Julshamn K, Maage A, Norli HS, Grobecker KH, Jorhem L, Fecher P. (2007) Determination of arsenic, cadmium, mercury, and lead by inductively coupled plasma/mass spectrometry in foods after pressure digestion: NMKL interlaboratory study. *J AOAC Int* 90(3): 844-856. (EFSA 2009 より引用)
- Kaise T, Yamauchi H, Horiguchi Y, Tani T, Watanabe S, Hirayama T, Fukui S. (1989) A comparative study on acute toxicity of methylarsonic acid, dimethylarsinic acid and trimethylarsine oxide in mice. *Appl Organomet Chem* 3(3): 273-277.
- Kannan GM, Tripathi N, Dube SN, Gupta M, Flora SJ. (2001) Toxic effects of arsenic (III) on some hematopoietic and central nervous system variables in rats and guinea pigs. *J Toxicol Clin Toxicol* 37(7): 675-682.
- Karagas MR, Stukel TA, Tosteson TD. (2002) Assessment of cancer risk and environmental levels of arsenic in New Hampshire. *Int J Hyg Environ Health* 205(1-2): 85-94.
- Karagas MR, Tosteson TD, Morris JS, Demidenko E, Mott LA, Heaney J, Schned A. (2004) Incidence of transitional cell carcinoma of the bladder and arsenic exposure in New Hampshire. *Cancer Causes Control* 15(5): 465-472.
- Kashiwada E, Kuroda K, Endo G. (1998) Aneuploidy induced by dimethylarsinic acid in mouse bone marrow cells. *Mutat Res* 413(1): 33-38.

- Kato K, Hayashi H, Hasegawa A, Yamanaka K, Okada S. (1994) DNA damage induced in cultured human alveolar (L-132) cells by exposure to dimethylarsinic acid. *Environ Health Perspect.* 102(Suppl 3): 285-288.
- Kawaguchi K, Oku N, Rin K, Yamanaka K, Okada S. (1996) Dimethylarsenics reveal DNA damage induced by superoxide anion radicals. *Biol Pharm Bull.* 19(4): 551-553.
- Kennedy S, Rice DA, Cush PF. (1986) Neuropathology of experimental 3-nitro-4-hydroxyphenylarsonic acid toxicosis in pigs. *Vet Pathol* 23(4): 454-461.
- Kenyon EM, Hughes MF, Adair BM, Highfill JH, Crecelius EA, Clewell HJ, Yager JW. (2008) Tissue distribution and urinary excretion of inorganic arsenic and its methylated metabolites in C57BL6 mice following subchronic exposure to arsenate in drinking water. *Toxicol Appl Pharmacol* 232(3): 448-455.
- Kerckaert GA, Brauninger R, LeBoeuf RA, Isfort RJ. (1996) Use of the Syrian hamster embryo cell transformation assay for carcinogenicity prediction of chemicals currently being tested by the national toxicology program in rodent bioassays. *Environ Health Perspect.* 104(Suppl. 5): 1075-1084.
- Kerkvliet NI, Steppan LB, Koller LD, Exon JH. (1980) Immunotoxicology studies of sodium arsenate-effects of exposure on tumor growth and cell-mediated tumor immunity. *J Environ Pathol Toxicol* 4(5-6): 65-79.
- Kerr KB, Cavett JW, Thompson OL. (1963) The toxicity of an organic arsenical, 3-nitro-4-hydroxyphenylarsonic acid. I. Acute and subacute toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 5: 507-525.
- Kinoshita A, Wanibuchi H, Morimura K, Wei M, Nakae D, Arai T, Minowa O, Noda T, Nishimura S, Fukushima S. (2007a) Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in Ogg1-deficient mice. *Cancer Sci* 98(6): 803-814.
- Kitchin KT. (2001) Recent advances in arsenic carcinogenesis: modes of action, animal model systems, and methylated arsenic metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol* 172(3): 249-261.
- Klein CB, Leszczynska J, Hickey C, Rossman TG. (2007) Further evidence against a direct genotoxic mode of action for arsenic-induced cancer. *Toxicol Appl Pharmacol* 222(3): 289-297.
- Kligerman AD, Doerr CL, Tennant AH, Harrington-Brock K, Allen JW, Winkfield E, Poorman-Allen P, Kundu B, Funasaka K, Roop BC, Mass MJ, DeMarini DM. (2003) Methylated trivalent arsenicals as candidate ultimate genotoxic forms of arsenic: induction of chromosomal mutations but not gene mutations. *Environ Mol Mutagen* 42(3): 192-205.
- Kochhar TS, Howard W, Hoffman S, Brammer-Carleton L. (1996) Effect of trivalent and pentavalent arsenic in causing chromosome alterations in cultured Chinese hamster ovary (CHO) cells. *Toxicol Lett* 84(1): 37-42.
- Kozul CD, Hampton TH, Davey JC, Gosse JA, Nomikos AP, Eisenhauer PL, Weiss DJ, Thorpe JE, Ihnat MA, Hamilton JW. (2009) Chronic exposure to arsenic in the drinking water alters the expression of immune response genes in mouse lung. *Environ Health Perspect* 117(7): 1108-1115.
- Kroes R, van Logten MJ, Berkvens JM, de Vries T, van Esch GJ. (1974) Study on the carcinogenicity of lead arsenate and sodium arsenate and on the possible synergistic effect of diethylnitrosamine. *Food Cosmet Toxicol* 12(5-6): 671-679.

- Kruger K, Straub H, Himer AV, Hippler J, Binding N, Musshoff U. (2009) Effects of monomethylarsonic and monomethylarsonous acid on evoked synaptic potentials in hippocampal slices of adult and young rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 236(1): 115-123.
- Kumagai Y, Sumi D. (2007) Arsenic: signal transduction, transcription factor, and biotransformation involved in cellular response and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 47: 243-262.
- Kumana CR, Au WY, Lee NS, Kou M, Mak RW, Lam CW, Kwong YL. (2002) Systemic availability of arsenic from oral arsenic-trioxide used to treat patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Pharmacol* (2002) 58: 521–526
- Kurtio PPE, Kahelin H, Auvinen A, Pekkanen J. (1999) Arsenic concentrations in well water and risk of bladder and kidney cancer in Finland. *Environ Health Perspect* 107(9): 705-710.
- Kwok RK, Kaufmann RB, Jakariya M. (2006) Arsenic in drinking-water and reproductive health outcomes: a study of participants in the Bangladesh Integrated Nutrition Programme. *J Health Popul Nutr* 24(2): 190-205.
- Lamble J, Hill S. (1996) Arsenic speciation in biological samples by on-line high performance liquid chromatography-microwave digestion-hydride generation-atmoci absorption spectrometry. *Anal Chim Acta* 334: 261-270.
- Landsberger S, Wu D. (1995) The impact of heavy metals from environmental tobacco smoke on indoor air quality as determined by Compton suppression neutron activation analysis. *Sci Total Environ* 173-174: 323-337.
- Lantz RC, Chau B, Sarihan P, Witten ML, Pivniouk VI, Chen GJ. (2009) In utero and postnatal exposure to arsenic alters pulmonary structure and function. *Toxicol Appl Pharmacol* 235(1): 105-113.
- Lantzs H, Gebel T. (1997) Genotoxicity of selected metal compounds in the SOS chromotest. *Mutat Res* 389: 191–197.
- Larsen EH, Pritzl G, Hansen SH. (1993) Arsenic speciation in seafood samples with emphasis on minor constituents: an investigation using high-performance liquid chromatography with detection by inductively coupled plasma mass spectrometry. *J Anal At Spectrom* 8: 1075-1084.
- Larsen EH, Hansen M, Gossler W. (1998) Speciation and health risk considerations of arsenic in the edible mushroom *Laccaria amethystina* collected from contaminated and uncontaminated locations. *Appl Organomet Chem* 12(4): 285-291.
- Lee MY, Bae ON, Chung SM, Kang KT, Lee JY, Chung JH. (2002) Enhancement of platelet aggregation and thrombus formation by arsenic in drinking water: a contributing factor to cardiovascular disease. *Toxicol Appl Pharmacol* 179(2): 83-88.
- Lee TC, Oshimura M, Barrett JC. (1985a) Comparison of arsenic-induced cell transformation, cytotoxicity, mutation and cytogenetic effects in Syrian hamster embryo cells in culture. *Carcinogenesis* 6(10): 1421-1426.
- Lee DC, Roberts JR, Kelly JJ, Fishman SM. (1995) Whole-bowel irrigation as an adjunct in the treatment of radiopaque arsenic. *Am J Emerg Med* 13(2): 244-245.
- Lerda E.(1994) Sister-chromatid exchange (SCE) among individuals chronically exposed to arsenic in dinking water. *Mutation Research* 312: 111-120

- Lerman S, Clarkson TW. (1983) The metabolism of arsenite and arsenate by the rat. *Fundam Appl Toxicol* 3(4): 309-314.
- Lewis AS, Reid KR, Pollock MC and Campleman SL.(2012) Speciated arsenic in air: Measurement methodology and risk assessment considerations, *J. Air Waste Manag. Assoc.* **62**:2-17
- Lin SM, Yang ML. (1988) Arsenic, selenium and zinc in patients with blackfoot disease. *Biol. Trace Elem. Res.* 15: 213–221.
- Lin JK, Tseng SF. (1992) Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges induced by N-nitroso-2-acetylaminofluorene and their modifications by arsenite and selenite in Chinese hamster ovary cells. *Mutat. Res.* 265: 203-210.
- Lindberg AL, Ekstrom EC, Nermell B, Rahman M, Lonnerdal B, Persson LA, Vahter M. (2008) Gender and age differences in the metabolism of inorganic arsenic in a highly exposed population in Bangladesh. *Environ Res* 106(1): 110-120.
- Lindberg AL, Goessler W, Grandjean M, Nermell B, Vahter M. (2007) Evaluation of the three most commonly used analytical methods for determination of inorganic arsenic and its metabolites in urine. *Toxicol Lett* 168(3): 310-318.
- Lindgren A, Danielsson BR, Dencker L, Vahter M. (1984) Embryotoxicity of arsenite and arsenate: distribution in pregnant mice and monkeys and effects on embryonic cells in vitro. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 54(4): 311-320.
- Liu Yee-Chien, Huang Haimei. (1996) Lowering extracellular calcium content protects cells from arsenite-induced killing and micronuclei formation. *Mutagenesis.* 11(1): 75-78.
- Liu YC, Huang H. (1997) Involvement of calcium-dependent protein kinase C in arsenite-induced genotoxicity in Chinese hamster ovary cells. *J Cell Biochem* 64(3): 423-433.
- Liu J, Liu Y, Goyer RA, Achanzar W, Waalkes MP. (2000) Metallothionein-I/II null mice are more sensitive than wild-type mice to the hepatotoxic and nephrotoxic effects of chronic oral or injected inorganic arsenicals. *Toxicol Sci* 55: 460-467.
- Liu F, Jan KY. (2000) DNA damage in arsenite - and cadmium-treated bovine aortic endothelial cells. *Free Radical Biology & Medicine.* 28(1): 55-63.
- Liu J, Waalkes MP. (2008) Liver is a target of arsenic carcinogenesis. *Toxicol Sci* 105(1): 24-32.
- Lubin JH, Pottern LM, Stone BJ, Fraumeni JF Jr. (2000) Respiratory cancer in a cohort of copper smelter workers: results from more than 50 years of follow-up. *Am J Epidemiol* 151: 554–565.
- Lunde G. (1977) Occurrence and transformation of arsenic in the marine environment. *Environ Health Perspect* 19: 47-52.
- Lunde G. (1973) Separation and analysis of organic-bound and inorganic arsenic in marine organisms. *J Sci Food Agric* 24(9): 1021-1027.
- Luo JH, Qiu ZQ, Shu WQ, Zhang YY, Zhang L , Chen JA. (2009) Effects of arsenic exposure from drinking water on spatial memory, ultra-structures and NMDAR gene expression of hippocampus in rats. *Toxicol Lett* 184(2): 121-125.
- Lynn S, Lai HT, Gurr JR, Jan KY. (1997) Arsenite retards DNA break rejoining by inhibiting DNA ligation. *Mutagenesis.* 12(5): 353-358.

- Lynn S, Shiung JN, Gurr JR, Jan KY. (1998) Arsenite stimulates poly (ADP-ribosylation) by generation of nitric oxide. *Free Radic Biol Med* 24: 442-449.
- Ma M, Le XC. (1998) Effect of arsenosugar ingestion on urinary arsenic speciation. *Clin Chem* 44(3): 539-550.
- Mäki-Paakkanen J, Kurttio P, Paldy A, Pekkanen J. (1998) Association between the clastogenic effect in peripheral lymphocytes and human exposure to arsenic through drinking water. *Environ Mol Mutag* 32: 301-313.
- Makris KC, Quazi S, Punamiya P, Sarkar D, Datta R. (2008) Fate of arsenic in swine waste from concentrated animal feeding operations. *J Environ Qual* 37(4): 1626-1633.
- Mahata J, Basu A, Ghosal S, Sarkar JN, Roy AK, Poddar G, Nandy AK, Banerjee A, Ray K, Natarajan AT, Nilsson R, Giri AK. (2003) Chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in individuals exposed to arsenic through drinking water in West Bengal, India *Mutat Res* 534(1-2): 133-143.
- Mandal BK, Ogra Y, Suzuki KT. (2001) Identification of dimethylarsinous and monomethylarsonous acids in human urine of the arsenic-affected areas in West Bengal, India. *Chem Res Toxicol* 14(4): 371-378.
- Mappes R. (1977) Experiments on the excretion of arsenic in urine. *Int Arch Occup Environ Health* 40: 267-272.
- Marafante E, Bertolero F, Edel J, Pietra R. (1982) Sabbioni E. Intracellular interaction and biotransformation of arsenite in rats and rabbits. *Sci Total Environ* 24(1): 27-39.
- Marshall G, Ferreccio C, Yuan Y, Bates MN, Steinmaus C, Selvin S, Liaw J, Smith AH. (2007) Fifty-year study of lung and bladder cancer mortality in Chile related to arsenic in drinking water. *J Natl Cancer Inst* 99: 920-928.
- Marsit CJ, Karagas MR, Danaee H, Liu M, Andrew A, Schned A, Nelson HH, Kelsey KT. (2006) Carcinogen exposure and gene promoter hypermethylation in bladder cancer. *Carcinogenesis* 27(1): 112-116.
- Martinez V, Creus A, Venegas W, Arroyo A, Beck JP, Gebel TW, Surralles J, Marcos R. (2005) Micronuclei assessment in buccal cells of people environmentally exposed to arsenic in northern Chile. *Toxicol Lett* 155: 319-327.
- Martinez EJ, Kolb BL, Bell A, Savage DD, Allan AM. (2008) Moderate perinatal arsenic exposure alters neuroendocrine markers associated with depression and increases depressive-like behaviors in adult mouse offspring. *Neurotoxicology* 29(4): 647-655.
- Mass MJ, Tennant A, Roop BC, Cullen WR, Styblo M, Thomas DJ, Kligerman AD. (2001) Methylated trivalent arsenic species are genotoxic. *Chem Res Toxicol* 14(4): 355-361.
- McCarty KM, Chen YC, Quamruzzaman Q, Rahman M, Mahiuddin G, Hsueh YM, Su L, Smith T, Ryan L, Christiani DC. (2007) Arsenic methylation, GSTT1, GSTM1, GSTP1 polymorphisms, and skin lesions. *Environ Health Perspect* 115(3): 341-345.

- Mealey J, Brownwill GL, Sweet WH. (1959) Radioarsenic in plasma, urine, normal tissues, and intracranial neoplasms. *Arch Neurol Psychiatr* 81: 310–320.
- Meliker JR, Slotnick MJ, AvRuskin GA, Schottenfeld D, Jacquez GM, Wilson ML, Goovaerts P, Franzblau A, Nriagu JO. (2010) Lifetime exposure to arsenic in drinking water and bladder cancer: a population-based case-control study in Michigan, USA. *Cancer Causes Control* 21: 745-757.
- Meng Z, Hsie AW. (1996) Polymerase chain reaction-based deletion analysis of spontaneous and arsenite-enhanced gpt mutants in CHO-As52 cells. *Mutat Res* 356(2): 255-259.
- Milstein LS, Essader A, Murrell C, Pellizzari ED, Fernando RA, Raymer JH, Akinbo O. (2003) Sample preparation, extraction efficiency, and determination of six arsenic species present in food composites. *J Agric Food Chem*. 51: 4180-4184.
- Milton AH, Smith W, Rahman B, Hasan Z, Kulsum U, Dear K, Rakibuddin M, Ali A. (2005) Chronic arsenic exposure and adverse pregnancy outcomes in bangladesh. *Epidemiology* 16(1): 82-86.
- Mink PJ, Alexander DD, Barraj LM, Kelsh MA, Tsuji JS. (2008) Low-level arsenic exposure in drinking water and bladder cancer: a review and meta-analysis. *Regul Toxicol Pharmacol* 52(3): 299-310.
- Mishra D, Flora SJ. (2008) Differential oxidative stress and DNA damage in rat brain regions and blood following chronic arsenic exposure. *Toxicol Ind Health* 24(4): 247-256.
- Motiwale L, Ingle AD, Rao KV. (2005) Mouse skin tumor promotion by sodium arsenate is associated with enhanced PCNA expression. *Cancer Lett* 223(1): 27-35.
- Mohri T, Hisanaga A, Ishinishi N. (1990) Arsenic intake and excretion by Japanese adults: a 7-day duplicate diet study. *Food Chem Toxicol* 28(7): 521-529.
- Moore LE, Smith AH, Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Kalman DA, Smith MT. (1997a) Micronuclei in exfoliate bladder cells among individuals chronically exposed to arsenic in drinking water. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 6: 31–36.
- Moore LE, Smith AH, Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Kalman DA, Smith MT. (1997b) Decrease in bladder cell micronucleus prevalence after intervention to lower the concentration of arsenic in drinking water. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 6: 1051-1056.
- Moore MM, Harrington-Brock K, Doerr CL. (1997c) Relative genotoxic potency of arsenic and its methylated metabolites. *Mutat Res* 386(3): 279-290.
- Morikawa T, Wanibuchi H, Morimura K, Ogawa M, Fukushima S. (2000) Promotion of skin carcinogenesis by dimethylarsinic acid in keratin (K6)/ODC transgenic mice. *Jpn J Cancer Res* 91(6): 579-581.
- Morita M, Shibata Y. (1987) Speciation of arsenic compounds in marine life by high performance liquid chromatography combined with inductively coupled argon plasma atomic emission spectrometry. *Anal Sci* 3: 575-577.
- Morrison JL. (1969) Distribution of arsenic from poultry litter in broiler chickens, soil, and crops. *J Agr Food Chem* 17: 1288-1290.
- Mukai H, Ambe Y, Muku T, Takeshita K, Fukuma T. (1986) Seasonal variation of methylarsenic compounds in airborne particulate matter. *Nature* 324: 239-241.

- Murai T, Iwata H, Otoshi T, Endo G, Horiguchi S, Fukushima S. (1993) Renal lesions induced in F344/DuCrj rats by 4-weeks oral administration of dimethylarsinic acid. *Toxicol Lett* 66(1): 53-61.
- Mure K, Uddin AN, Lopez LC, Styblo M, Rossman TG. (2003) Arsenite induces delayed mutagenesis and transformation in human osteosarcoma cells at extremely low concentrations. *Environ Mol Mutagen* 41(5): 322-331.
- Nagymajtenyi L, Selyes A, Berencsi G. (1985) Chromosomal aberrations and fetotoxic effects of atmospheric arsenic exposure in mice. *J Appl Toxicol* 5(2): 61-63.
- Nakajima Y, Endo Y, Inoue Y, Yamanaka K, Kato K, Wanibuchi H, Endo G. (2006) Ingestion of Hijiki seaweed and risk of arsenic poisoning. *Appl Organomet Chem* 20: 557-564.
- Nakamura Y, Narukawa T, Yoshinaga J. (2008) Cancer risk to Japanese population from the consumption of inorganic arsenic in cooked hijiki. *J Agric Food Chem* 56(7): 2536-2540.
- Nakamuro K, Sayato Y. (1981) Comparative studies of chromosomal aberration induced by trivalent and pentavalent arsenic. *Mutat Res* 88: 73-80.
- Naranmandura H, Suzuki N, Iwata K, Hirano S, Suzuki KT. (2007) Arsenic metabolism and thioarsenicals in hamsters and rats. *Chem Res Toxicol* 20(4): 616-624.
- Narukawa T, Kuroiwa T, Inagaki K, Takatsu A, Chiba K. (2005) Decomposition of organoarsenic compounds for total arsenic determination in marine organisms by the hydride generation technique. *Appl Organometal Chem* 19: 239-245.
- Narukawa T, Kuroiwa T, Yarita T, Chiba K. (2006) Analytical sensitivity of arsenobetaine on atomic spectrometric analysis and the purity of the synthetic arsenobetaine. *Appl Organometal Chem* 20: 565-572.
- Narukawa T, Inagaki K, Kuroiwa T, Chiba K. (2008) The extraction and speciation of arsenic in rice flour by HPLC-ICP-MS. *Talanta* 77: 427-432.
- National Academy of Science (NAS). (1977) 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; pp. 186-187.
- National Center for Biotechnology Information (NCBI). (2004) PubChem Substance [Internet]. [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pcsubstance>
- National Institutes of Health (NIH). (1994) Hazardous Substances Data Bank (HSDB) [Internet]. Maryland: US Department of Health and Human Services. [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>
- Navas-Acien A, Sharrett AR, Silbergeld EK, Schwartz BS, Nachman KE, Burke TA, Guallar E. (2005) Arsenic exposure and cardiovascular disease: a systematic review of the epidemiologic evidence. *Am J Epidemiol* 162(11): 1037-1049.
- Navas-Acien A, Umans JG, Howard BV, Goessler W, Francesconi KA, Crainiceanu CM, Silbergeld EK, Guallar E. (2009) Urine arsenic concentrations and species excretion patterns in American Indian Communities over a 10-year period. *The Strong Heart Study. Environ Health Perspect.* Neff JM. (1997) Ecotoxicology of arsenic in the marine environment. *Environ Toxicol Chem* 16: 917-927.

- Nishikawa T, Wanibuchi H, Ogawa M, Kinoshita A, Morimura K, Hiroi T, Funae Y, Kishida H, Nakae D, Fukushima S. (2002) 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* 100(2): 136-139.
- Nishioka H. (1975) Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. *Mutat Res* 31(3): 185-189.
- Noda Y, Suzuki T, Kohara A, Hasegawa A, Yotsuyanagi T, Hayashi M, Sofuni T, Yamanaka K, Okada S. (2002) In vivo genotoxicity evaluation of dimethylarsinic acid in Muta mouse. *Mutat Res* 513(1-2): 205-212.
- Nordenson I, Sweins A, Beckman L. (1981) Chromosome aberrations in cultured human lymphocytes exposed to trivalent and pentavalent arsenic. *Scand J Work Environ Health* 7: 277-281.
- Nriagu JO, Pacyna JM. (1988) Quantitative assessment of worldwide contamination of air, water and soils by trace metals. *Nature* 333(6169): 134-139.
- NTP (National Toxicology Programme). (1989) Toxicology and Carcinogenesis Studies of Roxarsone (CAS No. 121-19-7) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies), National Toxicology Programme Tech Rep Ser 345. pp. 198
- Oberly TJ, Hoffman WP, Garriott ML. (1996) An evaluation of the twofold rule for assessing a positive response in the L5178Y TK<sup>+</sup>/mouse lymphoma assay. *Mutat. Res.* 369(3-4): 221-232.
- Ochi T, Suzuki T, Barrett JC, Tsutsui T. (2004) A trivalent dimethylarsenic compound, dimethylarsine iodide, induces cellular transformation, aneuploidy, centrosome abnormality and multipolar spindle formation in Syrian hamster embryo cells. *Toxicology*. 203: 155-163.
- Oguri T, Yoshinaga J, Tao H, Nakazato T. (2012) Daily intake of inorganic arsenic and some organic arsenic species of Japanese subjects, *Food Chem. Toxicol.*, 50, 2663-2667
- Ochi T, Kita K, Suzuki T, Rumpler A, Goessler W, Francesconi KA. (2008) Cytotoxic, genotoxic and cell-cycle disruptive effects of thio-dimethylarsinate in cultured human cells and the role of glutathione. *Toxicol Appl Pharmacol* 228(1): 59-67.
- Odanaka Y, Matano O, and Goto S. (1980) Biomethylation of inorganic arsenic by the rat and some laboratory animals. *Bull Environ Contam Toxicol* 24: 452-459.
- Oremland RS, Stolz JF. (2003) The ecology of arsenic. *Science* 300: 939-944.
- Ostrosky-Wegman P, Gonshebat ME, Montero R, Vega L, Barba H, Espinosa J, Palao A, Cortinas C, García-Vargas G, Del Razo LM, Cebrián M. (1991) Lymphocyte proliferation kinetics and genotoxic findings in a pilot study on individuals chronically exposed to arsenic in Mexico. *Mutat Res* 250: 477-482.
- Oya-Ohta Y, Kaise T, Ochi T. (1996) 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* 357(1-2): 123-129.
- Pacyna JM. (1987) 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; pp. 69-87.

- Poddar S, Mukherjee P, Talukder G, Sharma A. (2000) Dietary protection by iron against clastogenic effects of short-term exposure to arsenic in mice in vivo. *Food Chem Toxicol* 38(8): 735-737.
- Poma K, Degraeve N, Kirsch-Volders M, Susanne C. (1981) Cytogenetic analysis of bone marrow cells and spermatogonia of male mice after in vivo treatment with arsenic. *Experientia* 37(2): 129-130.
- Poma K, Degraeve N, Susanne C. (1987) Cytogenetic effects in mice after chronic exposure to arsenic followed by a single dose of ethylmethane sulfonate. *Cytologia*. 52: 445-449.
- Pomroy C, Charbonneau SM, McCullough RS, Tam GKH. (1980) Human retention studies with 74-As. *Toxicol Appl Pharmacol* 53: 550-556.
- Rahman A, Vahter M, Ekstrom EC, Rahman M, Golam Mustafa AH, Wahed MA, Yunus M, Persson LA. (2007) Association of arsenic exposure during pregnancy with fetal loss and infant death: a cohort study in Bangladesh. *Am J Epidemiol* 165(12): 1389-1396.
- Rahman A, Vahter M, Smith AH, Nermell B, Yunus M, El Arifeen S, Persson LA, Ekström EC. (2009) Arsenic exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study in Bangladesh. *Am J Epidemiol* 169(3): 304-312.
- Rahman M, Vahter M, Sohel N, Yunus M, Wahed MA, Streatfield PK, Ekstrom EC, Persson LA. (2006a) Arsenic exposure and age and sex-specific risk for skin lesions: a population-based casereferent study in Bangladesh. *Environ Health Perspect* 114(12): 1847-1852.
- Ramírez P, Eastmond DA, Laclette JP, Ostrosky-Wegman P. (1997) Disruption of microtubule assembly and spindle formation as a mechanism for the induction of aneuploid cells by sodium arsenite and vanadium pentoxide. *Mutat Res* 386(3): 291-298.
- Raml R, Goessler W, Traar P, Ochi T, Francesconi KA. (2005) Novel thioarsenic metabolites in human urine after ingestion of an arsenosugar, 2',3'-dihydroxypropyl 5-deoxy-5-dimethylarsinoyl-beta-D-ribose. *Chem Res Toxicol* 18(9): 1444-1450.
- Raml R, Raber G, Rumpler A, Bauernhofer T, Goessler W, Francesconi KA. (2009) Individual variability in the human metabolism of an arsenic-containing carbohydrate, 2',3'-dihydroxypropyl 5-deoxy-5-dimethylarsinoyl-beta-D-ribose, a naturally occurring arsenical in seafood. *Chem Res Toxicol* 22(9): 1534-1540.
- Raml R, Rumpler A, Goessler W, Vahter M, Li L, Ochi T, Francesconi KA. (2007) Thio-dimethylarsinate is a common metabolite in urine samples from arsenic-exposed women in Bangladesh. *Toxicol Appl Pharmacol* 222(3): 374-380.
- Rasmussen RE, Menzel DB. (1997) Variation in arsenic-induced sister chromatid exchange in human lymphocytes and lymphoblastoid cell lines. *Mutat Res* 386(3): 299-306.
- Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS). (1998)
- Reichard JF, Schnekenburger M, Puga A. (2007) Long term low-dose arsenic exposure induces loss of DNA methylation. *Biochem Biophys Res Commun* 352 (1), 188-192.
- Rice DA, Kennedy S, McMurray CH, Blanchflower WJ. (1985) Experimental 3-nitro-4-hydroxyphenylarsonic acid toxicosis in pigs. *Res Vet Sci* 39(1): 47-51.
- Ridley WP, Dizikes LJ, Wood JM. (1977) Biomethylation of toxic elements in the environment. *Science* 197(4301): 329-332.

- Rin K, Kawaguchi K, Yamanaka K, Tezuka M, Oku N, Okada S (1995) DNA-strand breaks induced by dimethylarsinic acid, a metabolite of inorganic arsenics, are strongly enhanced by superoxide anion radicals. *Biol Pharm Bull* 18(1): 45-48.
- Rivara MI, Cebrian M, Corey G, Hernandez M, Romieu I. (1997) Cancer risk in an arsenic-contaminated area of Chile. *Toxicol Ind Health* 13(2-3): 321-338.
- Rodriguez VM, Carrizales L, Jimenez-Capdeville ME, Dufour L, Giordano M. (2001) The effects of sodium arsenite exposure on behavioral parameters in the rat. *Brain Res Bull* 55(2): 301-308.
- Rodriguez VM, Carrizales L, Mendoza MS, Fajardo OR, Giordano M. (2002) Effects of sodium arsenite exposure on development and behavior in the rat. *Neurotoxicol Teratol* 24(6): 743-750.
- Rodriguez VM, Jimenez-Capdeville ME, Giordano M. (2003) The effects of arsenic exposure on the nervous system. *Toxicol Lett* 145(1): 1-18.
- Rodríguez VM, Del Razo LM, Limón-Pacheco JH, Giordano M, Sánchez-Peña LC, Uribe-Querol E, Gutierrez-Ospina G, Gonsebatt ME. (2005) Glutathione reductase inhibition and methylated arsenic distribution in Cd1 mice brain and liver. *Toxicol Sci* 84(1): 157-166.
- Rose M, Lewis J, Langford N, Baxter M, Origgi S, Barber M, MacBain H, Thomas K. (2007) Arsenic in seaweed--forms, concentration and dietary exposure. *Food Chem Toxicol* 45(7): 1263-1267.
- Roseman E, Aring CD. (1941) Encephalopathy following neoarsphenamine therapy. *N Engl J Med* 224: 550-553.
- Rossman TG. (1981) Enhancement of UV-mutagenesis by low concentrations of arsenite in *E. coli*. *Mutat Res* 91(3): 207-211.
- Rossman TG, Stone D, Molina M, Troll W. (1980) Absence of arsenite mutagenicity in *E coli* and Chinese hamster cells. *Environ Mutagen* 2(3): 371-379.
- Rossman TG, Molina M, Meyer LW. (1984) The genetic toxicology of metal compounds: I. Induction of lambda prophage in *E coli* WP2s (lambda). *Environ Mutagen* 6(1): 59-69.
- Rossman TG, Uddin AN, Burns FJ, Bosland MC. (2001) Arsenite is a cocarcinogen with solar ultraviolet radiation for mouse skin: an animal model for arsenic carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol* 176(1): 64-71.
- Rossman TG, Klein CB. (2011) Genetic and epigenetic effects of environmental arsenicals. *Metallomics*. 3(11): 1135-1141.
- Roy Choudhury A., Das T, Sharma A, Talukder G. (1996) Dietary garlic extract in modifying clastogenic effects of inorganic arsenic in mice: two-generation studies. *Mutat Res* 359: 165-170.
- Rupa DS, Schuler M, Eastmond DA. (1997) Detection of hyperdiploidy and breakage affecting the 1cen1q12 region of cultured interphase human lymphocytes treated with various genotoxic agents. *Environ Mole Mutagen*. 29(2): 161-167.
- Sabbioni E, M.Fischbach, G.Pozzi, R.Pietra, M.Gallorini, J.L.Piette. (1991) Cellular retention, toxicity and carcinogenic potential of seafood arsenic. I. Lack of cytotoxicity and transforming activity of arsenobetaine in the BALB/3T3 cell line. *Carcinogenesis*. 12(7): 1287-1291.
- Sakurai T, Kaise T, Ochi T, Saitoh T, Matsubara C. (1997) Study of in vitro cytotoxicity of a water soluble organic arsenic compound, arsenosugar, in seaweed. *Toxicology* 122(3): 205-212.

- Saleha Banu B, Danadevi K, Jamil K, Ahuja YR, Visweswara Rao K, Ishaq M. (2001) In vivo genotoxic effect of arsenic trioxide in mice using comet assay. *Toxicology* 162(3): 171-177.
- Sandström AM and Wall SG. (1993) Cancer incidence among male salaried employees at a smelter in northern Sweden. *Acta Oncol.* 32: 9-14.
- Sawada N, Iwasaki M, Inoue M, Takachi R, Sasazuki S, Yamaji T, Shimazu T, Tsugane S. (2013) Dietary arsenic intake and subsequent risk of cancer: the Japan Public Health Center-based (JPHC) Prospective Study. *Cancer Causes Control* 24:1403–1415
- Schaumloffel N, Gebel T. (1998) Heterogeneity of the DNA damage provoked by antimony and arsenic. *Mutagenesis* 13: 281-286.
- Schmeisser E, Goessler W, Kienzl N, Francesconi KA. (2005) Direct measurement of lipid-soluble arsenic species in biological samples with HPLC-ICPMS. *Analyst* 130: 948-955.
- Schmeisser E, Rimpler A, Kollroser M, Rechberger G, Goessler W, Francesconi KA. (2006) Arsenic fatty acids are human urinary metabolites of arsenolipids present in cod liver. *Angewandte Chemie International Edition* 45: 150-154.
- Schulz H, Nagymajtenyi L, Institoris L, Papp A, Siroki O. (2002) A study on behavioral, neurotoxicological, and immunotoxicological effects of subchronic arsenic treatment in rats. *J Toxicol Environ Health A* 65(16): 1181-1193.
- Schroeder WH, Dobson M, Kane DM, Johnson ND. (1987) Toxic trace elements associated with airborne particulate matter: a review. *Japca* 37(11): 1267-1285.
- Schuhmacher-Wolz U, Dieter HH, Klein D, Schneider K. (2009) Oral exposure to inorganic arsenic: evaluation of its carcinogenic and non-carcinogenic effects. *Crit Rev Toxicol* 39 (4): 271-298.
- Schwerdtle T, Walter I, Mackiw I, Hartwig A. (2003) Induction of oxidative DNA damage by arsenite and its trivalent and pentavalent methylated metabolites in cultured human cells and isolated DNA. *Carcinogenesis* 24(5): 967-974.
- Sciandrello G, Caradonna FM, Mauro M, Barbata G (2004). Arsenic-induced DNA hypomethylation affects chromosomal instability in mammalian cells. *Carcinogenesis*, 25: 413–417
- Seifert B, Becker K, Helm D, Krause C, Schulz C, Seiwert M. (2000) The German Environmental Survey 1990/1992 (GerES II): reference concentrations of selected environmental pollutants in blood, urine, hair, house dust, drinking water and indoor air. *J Exp Anal Environ Epidemiol* 10(6 Pt1): 552-565.
- Shen J, Wanibuchi H, Salim EI, Wei M, Doi K, Yoshida K, Endo G, Morimura K, Fukushima S. (2003a) 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* 193(3): 335-345.
- Shen J, Wanibuchi H, Salim EI, Wei M, Kinoshita A, Yoshida K, Endo G, Fukushima S. (2003b) Liver tumorigenicity or trimethylarsine oxide in male Fischer 344 rats-association with oxidative DNA damage and enhanced cell proliferation. *Carcinogenesis* 24(11): 1827-1835.
- Shibata Y, Morita M. (1989) Exchange of comments on identification and quantitation of arsenic species in a dogfish muscle reference material for trace elements. *Anal Chem* 61: 2116-2118.

- Shibata Y, Morita M. (1992) Characterization of organic arsenic compounds in bivalves. *Appl Organomet Chem* 6: 343-349.
- Shibata Y, Sekiguchi M, Otsuki A, Morita M. (1996) Arsenic Compounds in Zoo- and Phyto-plankton of Marine Origin. *Appl Organometal Chem* 10(9): 713-719.
- Shinagawa A, Shiomi K, Yamanaka H, Kikuchi T. (1983) Selective determination of inorganic arsenic (III), (V) and organic arsenic in marine organisms. *Nippon Suisan Gakkai Shi* 49: 75-78.
- Shiomi K. (1994) 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; pp. 261-282.
- Shum S, Whitehead J, Vaughn L, Shum S, Hale T. (1995) Chelation of organoarsenate with dimercaptosuccinic acid. *Vet Hum Toxicol* 37(3): 239-242.
- Singh I. (1983) Induction of reverse mutation and mitotic gene conversion by some metal compounds in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.* 117: 149-152.
- Small HG Jr, McCants CB. (1962) Residual arsenic in soils and concentration in tobacco. *Tobacco Sci* 6: 34-36.
- Smith AH, Goycolea M, Haque R, Biggs ML. (1998) Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 147(7): 660-669.
- Smith AH, Marshall G, Yuan Y, Ferreccio C, Liaw J, von Ehrenstein O, Steinmaus C, Bates MN, Selvin S. (2006) Increased mortality from lung cancer and bronchiectasis in young adults after exposure to arsenic in utero and in early childhood. *Environ Health Perspect* 114(8): 1293-1296.
- Soffritti M, Belpoggi F, Degli Esposti D, Lambertini L. (2006) Results of a long-term carcinogenicity bioassay on Sprague-Dawley rats exposed to sodium arsenite administered in drinking water. *Ann NY Acad Sci* 1076: 578-591.
- Steinmaus C, Yuan Y, Bates MN, Smith AH. (2003) Case-control study of bladder cancer and drinking water arsenic in the Western United States. *Am J Epidemiol* 158(12): 1193-1201.
- Steinmaus C, Yuan Y, Liaw J, Smith AH. (2009) Low-level population exposure to inorganic arsenic in the United States and diabetes mellitus. *Epidemiology* 20(6): 807-815.
- Stolz JF, Perera E, Kilonzo B, Kail B, Crable B, Fisher E, Ranganathan M, Wormer L, Basu P. (2007) Biotransformation of 3-nitro-4-hydroxybenzene arsonic acid (roxarsone) and release of inorganic arsenic by *Clostridium* species. *Environ Sci Technol* 41(3): 818-823.
- Storer RD, McKelvey TW, Kraynak AR, Elia MC, Barnum JE, Harmon LS, Nichols WW, DeLuca JG. (1996) Revalidation of the in vitro alkaline elution/rat hepatocyte assay for DNA damage: improved criteria for assessment of cytotoxicity and genotoxicity and results for 81 compounds. *Mutat Res* 368(2): 59-101.
- Suzuki KT, Mandal BK, Ogra Y. (2002) Speciation of arsenic in body fluids. *Talanta* 58: 111-119.
- Sweins A. (1983) Protective effect of selenium against arsenic-induced chromosomal damage in cultured human lymphocytes. *Hereditas*. 98: 249-252.

- Tam GKH, Charbonneau SM, Bryce F, Bryce F, Pomroy C, Sandi E. (1979b) Metabolism of inorganic arsenic (<sup>74</sup>As) in humans following oral ingestion. *Toxicol Appl Pharmacol* 50:319-322.
- Tanaka H, Tsukuma H, Oshima A. (2010) Long-term prospective study of 6104 survivors of arsenic poisoning during infancy due to contaminated milk powder in 1955. *J Epidemiol* 20(6): 439-445.
- Tezuka M, Hanioka K, Yamanaka K, Okada S. (1993) Gene damage induced in human alveolar type II (L-132) cells by exposure to dimethylarsinic acid. *Biochem Biophys Res Commun* 191(3): 1178-1183.
- O'Neil MJ, Heckelman PE, Koch C, Roman KJ. (2006) *The Merck Index*. 14th ed. Merck and Co.
- Thomas DJ, Li J, Waters SB, Xing W, Adair BM, Drobna Z, Devesa V, Styblo M. (2007) Arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase and the methylation of arsenicals. *Exp Biol Med (Maywood)* 232(1): 3-13.
- Thorne PS, Hillebrand J, Magreni C, Riley EJ, Karol MH. (1986) Experimental sensitization to subtilisin. I. Production of immediate- and late-onset pulmonary reactions. *Toxicol Appl Pharmacol* 86(1): 112-123.
- Tian D, Ma H, Feng Z, Xia Y, Le XC, Ni Z, Allen J, Collins B, Schreinemachers D, Mumford JL. (2001) Analyses of micronuclei in exfoliated epithelial cells from individuals chronically exposed to arsenic via drinking water in inner Mongolia, China *J Toxicol Environ Health A* 64(6): 473-484.
- Tice RR, Yager JW, Andrews P, Crecelius E. (1997) Effect of hepatic methyl donor status on urinary excretion and DNA damage in B6C3F1 mice treated with sodium arsenite. *Mutat Res* 386: 315-334.
- Tinwell H, Stephens SC, Ashby J. (1991) 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* 95: 205-210.
- Tokar EJ, Diwan BA, Ward JM, Delker DA, Waalkes MP. (2011) Carcinogenic effects of “whole life” exposure to inorganic arsenic in CD1 mice. *Toxicol Sci* 119: 73-83.
- Tokudome S and Kuratsune M. (1976) A cohort study on mortality from cancer and other causes among workers at a metal refinery. *Int J Cancer* 17: 310-317.
- Tsai SM, Wang TN, Ko YC. (1999) Mortality for certain diseases in areas with high levels of arsenic in drinking water. *Arch Environ Health* 54(3):186-193.
- Tseng CH. (2008) Cardiovascular disease in arsenic-exposed subjects living in the arseniasishyperendemic areas in Taiwan. *Atherosclerosis* 199(1): 12-18.
- Tseng CH, Chong CK, Chen CJ, Tai TY. (1996) Dose-response relationship between peripheral vascular disease and ingested inorganic arsenic among residents in blackfoot disease endemic villages in Taiwan. *Atherosclerosis* 120(1-2): 125-133.
- Tseng WP. (1977) Effects and dose--response relationships of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ Health Perspect* 19: 109-119.
- Tseng WP, Chu HM, How SW, Fong JM, Lin CS, Yeh S. (1968) Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *J Natl Cancer Inst* 40(3): 453-463.
- Tsuda T, Babazono A, Yamamoto E, Kurumatani N, Mino Y, Ogawa T, Kishi Y, Aoyama H. (1995) Ingested arsenic and internal cancer: a historical cohort study followed for 33 years. *American Journal of Epidemiology* 141 (3), 198-209.

- Tsuji JS, Van Kerkhove MD, Kaetzel RS, Scrafford CG, Mink PJ, Barraj LM, Crecelius EA, Goodman M. (2005) Evaluation of exposure to arsenic in residential soil. *Environ Health Perspect* 113(12): 1735-1740.
- Uneyama C, Toda M, Yamamoto M, Morikawa K. (2007) Arsenic in various foods: cumulative data. *Food Addit Contam* 24(5): 447-534.
- United States Department of Health and Human Services (1998)
- United States Environmental Protection Agency(U.S.EPA).(1998) Integrated Risk Information System (IRIS). Arsenic, inorganic (CASRN 7440-38-2) [Internet]. Washington, DC: Environmental Protection Agency; [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.epa.gov/iris/subst/0278.htm>.
- United States Environmental Protection Agency(U.S.EPA).(1996) Integrated Risk Information System (IRIS). Cacodylic acid (CASRN 75-60-5) [Internet]. Washington, DC: Environmental Protection Agency; [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0587.htm>.
- US EPA (United States Environmental Protection Agency), (2005a) Issue Paper: Inorganic Arsenic Cancer Slope Factor, Final Draft. July 23, 2005 report of the EPA Intra-Agency Arsenic Cancer Slope Factor Workgroup.
- US EPA (United States Environmental Protection Agency). (2005b) Office of Pesticide Programs. Science Issue Paper: Mode of Action for Cacodylic Acid (Dimethylarsinic Acid) and Recommendations for Dose Response Extrapolation. July 26, 2005, Health Effects D
- United States Environmental Protection Agency(U.S.EPA). (2006) Revised Reregistration Eligibility Decision for MSMA, DSMA, CAMA, and Cacodylic Acid [Internet]. Washington, DC: Environmental Protection Agency; [cited 2009 Mar 23]. Available from: [http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/organic\\_arsenicals\\_red.pdf](http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/organic_arsenicals_red.pdf). (A1S0452
- United States Environmental Protection Agency (U.S.EPA). (2007) Framework for metals risk assessment. EPA120R07001. Available from: <http://www.epa.gov/osa/metalsframework/pdfs/metals-risk-assessment-final.pdf>.
- United States Food and Drug Administration (US FDA). (2011) Arsenic in apple juice analytical results, 2005-2011 toxic elements food and foodware program. Available from: <http://www.fda.gov/Food/FoodborneIllnessContaminants/Metals/ucm273328.htm>
- United States Food and Drug Administration (US FDA). (2012). Arsenic in pear juice analytical results, 2005-2011. Available from: <http://www.fda.gov/Food/FoodborneIllnessContaminants/Metals/ucm275452.htm>
- Vahidnia A, Romijn F, van der Voet GB, de Wolff FA. (2008a) Arsenic-induced neurotoxicity in relation to toxicokinetics: effects on sciatic nerve proteins. *Chem Biol Interact* 176(2-3): 188-195.
- Vahidnia A, van der Voet GB, de Wolff FA. (2007a) Arsenic neurotoxicity-a review. *Hum Exp Toxicol* 26(10): 823-832.
- Vahidnia A, van der Straaten RJ, Romijn F, van Pelt J, van der Voet GB, de Wolff FA. (2007b) Arsenic metabolites affect expression of the neurofilament and tau genes: an in-vitro study into the mechanism of arsenic neurotoxicity. *Toxicol In Vitro* 21(6): 1104-1112.

- Vahidnia A, van der Straaten RJ, Romijn F, van Pelt J, van der Voet GB, de Wolff FA. (2008b) Mechanism of arsenic-induced neurotoxicity may be explained through cleavage of p35 to p25 by calpain. *Toxicol In Vitro* 22(3): 682-687.
- Vahter M. (1981) Biotransformation of trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice and rats. *Environ Res* 25(2): 286-293.
- Vahter M. (1994) What are the chemical forms of arsenic in urine, and what can they tell us about exposure? *Clin Chem* 40(5): 679-680.
- Vahter M. (1999) Methylation of inorganic arsenic in different mammalian species and population groups. *Sci Prog* 82: 69-88.
- Vahter M. (2000) Genetic polymorphism in the biotransformation of inorganic arsenic and its role in toxicity. *Toxicol Lett* 112-113: 209-217.
- Vahter M. (2002) Mechanisms of arsenic biotransformation. *Toxicol* 181-182: 211-217.
- Vahter M, Marafante E. (1983) Intracellular interaction and metabolic fate of arsenite and arsenate in mice and rabbits. *Chem Biol Interact* 47(1): 29-44.
- Vahter M, Marafante E, Dencker L. (1984) Tissue distribution and retention of <sup>74</sup>As-dimethylarsinic acid in mice and rats. *Arch Environ Contam Toxicol* 13: 259-264. (EFSA 2009, ATSDR 2007 より引用)
- Vahter M, Norin H. (1980) Metabolism of <sup>74</sup>As-labeled trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice. *Environ. Res.* 24: 446-457.
- Valenzuela OL, Borja-Aburto VH, Garcia-Vargas GG, Cruz-Gonzalez MB, Garcia-Montalvo EA, Calderon-Aranda ES, Del Razo LM. (2005) Urinary trivalent methylated arsenic species in a population chronically exposed to inorganic arsenic. *Environ Health Perspect* 113(3): 250-254.
- Vega L, Gonsheff ME, Ostrosky-Wegman P. (1995) Aneugenic effects of sodium arsenite on human lymphocytes in vitro: an individual susceptibility effect detected. *Mutat Res* 334: 365-373.
- Velez D, Ybanez N, Montoro R. (1995) Percentages of Total Arsenic Represented by Arsenobetaine Levels of Manufactured Seafood Products. *J Agr Food Chem* 43(5): 1289-1294.
- Velez D, Ybanez N, Montoro R. (1996) Monomethylarsonic and Dimethylarsinic Acid Contents in Seafood Products. *J Agr Food Chem* 44(3): 859-864.
- Vilanó M, Rubio R. (2001) Determination of arsenic in seafood by focused microwave digestion and hydride generation-atomic fluorescence detection. *J AOAC Int* 84(2): 551-555.
- von Ehrenstein OS, Guha Mazumder DN, Hira-Smith M, Ghosh N, Yuan Y, Windham G, Ghosh A, Haque R, Lahiri S, Kalman D, Das S, Smith AH. (2006) Pregnancy outcomes, infant mortality, and arsenic in drinking water in West Bengal, India. *Am J Epidemiol* 163(7): 662-669.
- von Ehrenstein OS, Poddar S, Yuan Y, Mazumder DG, Eskenazi B, Basu A, Hira-Smith M, Ghosh N, Lahiri S, Haque R, Ghosh A, Kalman D, Das S, Smith AH. (2007) Children's intellectual function in relation to arsenic exposure. *Epidemiology* 18(1): 44-51.
- Vuyyuri SB, Ishaq M, Kuppala D, Grover P, Ahuja YR. (2006) Evaluation of micronucleus frequencies and DNA damage in glass workers exposed to arsenic. *Environ Mol Mutagen.* 47(7): 562-570.

- Waalkes MP, Ward JM, Liu J, Diwan BA. (2003) Transplacental carcinogenicity of inorganic arsenic in the drinking water: induction of hepatic, ovarian, pulmonary, and adrenal tumors in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 186(1): 7-17.
- Waalkes MP, Ward JM, Diwan BA. (2004a) 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* 25(1): 133-141.
- Waalkes MP, Liu J, Chen H, Xie Y, Achanzar WE, Zhou Y, Cheng M, Diwan BA. (2004b) Estrogen signaling in livers of male mice with hepatocellular carcinoma induced by exposure to arsenic *in utero*. *J Natl Cancer Inst* 96(6): 466-474.
- Waalkes MP, Liu J, Ward JM, Diwan BA. (2006a) Enhanced urinary bladder and liver carcinogenesis in male CD1 mice exposed to transplacental inorganic arsenic and postnatal diethylstilbestrol or tamoxifen. *Toxicol Appl Pharmacol* 215(3): 295-305.
- Waalkes MP, Liu J, Ward JM, Powell DA, Diwan BA. (2006b) Urogenital carcinogenesis in female CD1 mice induced by in utero arsenic exposure is exacerbated by postnatal diethylstilbestrol treatment. *Cancer Res* 66(3): 1337-1345.
- Wallinga D. (2006) *Playing Chicken: Avoiding Arsenic in Your Meat*. Minneapolis, MN: Institute for Agriculture and Trade Policy. [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.iatp.org/iatp/publications.cfm?accountID=421&refID=80529>
- Wan B, Christian RT, Soukup SW. (1982) Studies of cytogenetic effects of sodium arsenicals on mammalian cells in vitro. *Environ Mutagen* 4(4): 493-498.
- Wang TS, Huang H. (1994) Active oxygen species are involved in the induction of micronuclei by arsenite in XRS-5 cells. *Mutagenesis* 9(3): 253-257.
- Wang TS, Shu YF, Liu YC, Jan KY, Huang H. (1997) Glutathione peroxidase and catalase modulate the genotoxicity of arsenite. *Toxicology* 121: 229-237.
- Wang A, Holladay SD. (2006) Reproductive and developmental toxicity of arsenic in rodents: a review. *Int J Toxicol* 25(5): 319-331.
- Wang FM, Chen ZL, Zhang L, Gao YL, Sun YX. (2006) Arsenic uptake and accumulation in rice (*Oryza sativa* L.) at different growth stages following soil incorporation of roxarsone and arsanilic acid. *Plant Soil* 285: 359-367.
- Wang Y, Li S, Piao F, Hong Y, Lin P, Zhao Y. (2009a) Arsenic down-regulates the expression of Camk4, an important gene related to cerebellar LTD in mice. *Neurotoxicol Teratol* 31(5): 318-322.
- Wang TS, Chung CU, Wang ASS, Bau DT, Sammikkannu T, Jan KY, Cheng YM, Lee TC. (2002) Endonuclease III, formamidopyrimidine-DNA glycosylase, and proteinase K additively enhance arsenic-induced DNA strand breaks in human cells. *Chem Res Toxicol* 15(10): 1254-1258.
- Wang CT, Chang WT. (2001) Arterial tissue of arsenic, selenium and iron in blackfoot disease patients. *Clin Chem Lab Med* 39: 645-648.

- Wang SX, Wang ZH, Cheng XT, Li J, Sang ZP, Zhang XD, Han LL, Qiao XY, Wu ZM, Wang ZQ. (2007) Arsenic and fluoride exposure in drinking water: children's IQ and growth in Shanyin county, Shanxi province, China. *Environ Health Perspect* 115(4): 643-647.
- Wanibuchi H, Yamamoto S, Chen H, Yoshida K, Endo G, Hori T, Fukushima S. (1996) Promoting effects of dimethylarsinic acid on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced urinary bladder carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis* 17(11): 2435-2439.
- Warner ML, Moore LE, Smith MT, Kalman DA, Fanning E, Smith AH. (1994) Increased micronuclei in exfoliated bladder cells of individuals who chronically ingest arsenic-contaminated water in Nevada. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 3: 583-590.
- Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Factor-Litvak P, Kline J, van Geen A, Slavkovich V, Lolacono NJ, Levy D, Cheng Z, Graziano JH. (2007) Water arsenic exposure and intellectual function in 6-year-old children in Araihaazar, Bangladesh. *Environ Health Perspect* 115(2): 285-289.
- Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Factor-Litvak P, van Geen A, Slavkivuch V, Lolacono NJ, Cheng Z, Hussain I, Momotaj H, Graziano JH. (2004) Water arsenic exposure and children's intellectual function in Araihaazar, Bangladesh. *Environ Health Perspect* 112(13): 1329-1333.
- Wedepohl KH. (1991) 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; pp. 3-17.
- Wei M, Wanibuchi H, Morimura K, Iwai S, Yoshida K, Endo G, Nakae D, Fukushima S. (2002) Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in male F344 rats and genetic alterations in induced urinary bladder tumors. *Carcinogenesis* 23(8): 1387-1397.
- Wei M, Wanibuchi H, Yamamoto S, Li W, Fukushima S. (1999) Urinary bladder carcinogenicity of dimethylarsinic acid in male F344 rats. *Carcinogenesis* 20(9): 1873-1876.
- Wolz S, Fenske RA, Simcox NJ, Palcisko G, Kissel JC. (2003) Residential arsenic and lead levels in an agricultural community with a history of lead arsenate use. *Environ Res* 93(3): 293-300.
- World Health Organization (WHO). (2011) Food Additives Series 63. Safety evaluation of certain contaminants in food. Geneva, Switzerland: WHO, IPCS International Programme on Chemical Safety.
- World Health Organization (WHO). (1996) Guidelines for drinking-water quality, 2nd Edition. Geneva, Switzerland: WHO. 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](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq2v1/en/index1.html)
- World Health Organization (WHO). (2001) Environmental health criteria 224. Arsenic and Arsenic Compounds. Geneva, Switzerland: WHO, IPCS International Programme on Chemical Safety. [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc224.htm>
- World Health Organization (WHO). (2004) Guidelines for drinking-water quality. 3rd Edition. Geneva, Switzerland: WHO. 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/water_sanitation_health/dwq/gdwq3rev/en/index.html)
- Wu MM, Kuo TL, Hwang YH, Chen CJ. (1989) Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular diseases. *Am J Epidemiol* 130(6): 1123-1132.

- Xia Y, Wade TJ, Wu K, Li Y, Ning Z, Le XC, He X, Chen B, Feng Y, Mumford JL. (2009) Well water arsenic exposure, arsenic induced skin-lesions and self-reported morbidity in Inner Mongolia. *Int J Environ Res Public Health* 6(3): 1010-1025.
- Yadav RS, Sankhwar ML, Shukla RK, Chandra R, Pant AB, Islam F, Khanna VK. (2009) Attenuation of arsenic neurotoxicity by cucumin in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 240(3): 367-376.
- Yamamoto S, Konishi Y, Matsuda T, Murai T, Shibata MA, Matsui-Yuasa I, Otani S, Kuroda K, Endo G, Fukushima S. (1995) Cancer induction by an organic arsenic compound, dimethylarsinic acid (cacodylic acid), in F344/DuCrj rats after pretreatment with five carcinogens. *Cancer Res* 55(6): 1271-1276.
- Yamanaka K, Hasegawa A, Sawamura R, Okada S. (1989b) Dimethylated arsenics induce DNA strand breaks in lung via the production of active oxygen in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 165(1): 43-50.
- Yamanaka K, Tezuka M, Kato K, Hasegawa A, Okada S. (1993) Crosslink formation between DNA and nuclear proteins by in vivo and in vitro exposure of cells to dimethylarsinic acid. *Biochem Biophys Res Commun* 191(3): 1184-1191.
- Yamanaka K, H. Hayashi, K. Kato, A. Hasegawa, S. Okada. (1995) Involvement of preferential formation of apurinic/apyrimidinic sites in dimethylarsenic induced DNA strand breaks and DNA protein crosslinks in cultured alveolar epithelial cells. *Biophys. Res. Commun.* 207: 244-249.
- Yamanaka K, Hayashi H, Tachikawa M, Kato K, Hasegawa A, Oku N, Okada S. (1997) Metabolic methylation is a possible genotoxicity-enhancing process of inorganic arsenics. *Mutat Res Genetic Toxicol Environ Mutagenesis* 394(1-3): 95-101.
- Yamanaka K, Hoshino M, Okamoto M, Sawamura R, Hasegawa A, Okada S. (1990) 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* 168(1): 58-64.
- Yamanaka K, Ohtsubo K, Hasegawa A, Hayashi H, Ohji H, Kanisawa M, Okada S. (1996) 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* 17(4): 767-770.
- Yamanaka K, Okada S. (1994) Induction of lung-specific DNA damage by metabolically methylated arsenics via the production of free radicals. *Environ Health Perspect* 102(Suppl3): 37-40.
- Yamauchi H, Takahashi K, Mashiko M, Saitoh J, Yamamura Y. (1992) Intake of different chemical species of dietary arsenic by the Japanese, and their blood and urinary arsenic levels. *Appl Organomet Chem* 6(4): 383-388.
- Yamauchi H, Yamamura Y. (1983) Concentration and chemical species of arsenic in human tissue. *Bull Environ Contam Toxicol* 31: 267-277.
- Yamauchi H, Yamamura Y. (1984) Metabolism and excretion of orally ingested trimethylarsenic in man. *Bull Environ Contam Toxicol* 32: 682-687.
- Yang JL, Chen MF, Wu CW, Lee TC. (1992) Posttreatment with sodium arsenite alters the mutational spectrum induced by ultraviolet light irradiation in Chinese hamster ovary cells. *Environ Mol Mutagen* 20(3): 156-164.

- Yang HT, Chou HJ, Han BC, Huang SY. (2007) Lifelong inorganic arsenic compounds consumption affected blood pressure in rats. *Food Chem Toxicol* 45(12): 2479-2487.
- Yih LH, Ho IC, Lee TC. (1997) Sodium arsenite disturbs mitosis and induces chromosome loss in human fibroblasts. *Cancer Res.* 57(22): 5051-5059.
- Yih LH, Lee TC. (1999) Effects of exposure protocols on induction of kinetochore-plus and-minus micronuclei by arsenite in diploid human fibroblasts. *Mutat Res* 440: 75-82.
- Yokohira M, Arnold LL, Pennington KL, Suzuki S, Kakiuchi-Kiyota S, Herbin-Davis K, Thomas DJ, Cohen SM. (2011) Effect of sodium arsenite dose administered in the drinking water on the urinary bladder epithelium of female arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase knockout mice. *Toxicol Sci* 121(2): 257-266.
- Yoshida K, Kuroda K, Zhou X, Inoue Y, Date Y, Wanibuchi H, Fukushima S, Endo G. (2003) Urinary sulfur-containing metabolite produced by intestinal bacteria following oral administration of dimethylarsinic acid to rats. *Chem Res Toxicol* 16(9): 1124-1129.
- Zheng Y, Wu J, Ng JC, Wang G, Lian W. (2002) The absorption and excretion of fluoride and arsenic in humans. *Toxicol Lett* 133(1):77-82.
- Zhou X, Sun H, Ellen TP, Chen HB, Costa M. (2008) Arsenite alters global histone H3 methylation. *Carcinogenesis* 29 (9), 1831-1836.
- 井上尚英, 森 晃爾, 藤代一也. (1987) 臨床医からみた産業中毒例(3) 砒素中毒. *産業医学ジャーナル*. 10(6):45-49.
- 小川梨絵, 佐野栄, 榊原正幸. (2006) 海藻中のヒ素含有量と食品としての安全性について. *愛媛大学教育学部紀要*. 53(1):131-136
- 小栗朋子, 吉永淳, 田尾博明, 中里哲也. (2011) トータルダイエツト認証標準物質中無機ヒ素の定量. *分析化学* 60: 653-658
- 小栗朋子、高橋由梨、吉永淳. (2013) 土壌・室内塵中総ヒ素および無機ヒ素濃度. *環境化学* 23: 43-47
- 化学大辞典編集委員会. (1963) 化学大辞典 4. 共立出版
- 川辺能成, 駒井 武, 坂本靖英. (2003) わが国におけるヒ素を含む土壌・地下水からの暴露とリスクの推定, *資源と素材*, 119, 489-493
- 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](http://www.env.go.jp/press/file_view.php?serial=11141&hou_id=9545).
- 環境省. (2010) ヒ素及びその化合物に係る健康リスク評価について中央環境審議会大気環境部会 健康リスク総合専門委員会報告
- 環境省. (2013) 平成 23 年度土壌汚染対策法の施行状況及び土壌汚染調査・対策事例等に関する調査結果 [Internet]. 2013 [cited 2013 May 30]. Available from: <http://www.env.go.jp/water/report/h25-01/index.html>
- 北村直次, 粕山敏明. (1955) 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*. 6:42-43.

- 黒岩貴芳, 高津章子, 内海 昭. (1999) 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 82-83.
- 経済産業省, 環境省. (2005) 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/todokedegaisanshutudata.htm). ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/h15kohyo/1-1.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/1-1.pdf))
- 厚生労働省. (2003) 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、生活環境水道部会、水質管理専門委員会
- 厚生労働省. (2009 ) トータルダイエツト調査. 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](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/pdf/chem_as.pdf).
- 塩見一雄. (1992) 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. 33(1):1-10.
- 独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) . (2008 ) 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]. [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](http://www.safe.nite.go.jp/risk/files/pdf_hyoukasyo/252riskdoc.pdf))
- 鈴木泰夫編. (1993) 食品の微量元素含量表, 第一出版, 東京
- 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>.
- 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]. 2012 [cited 2013 May]. Available from: [http://mric.jogmec.go.jp/public/report/2012-05/44.As\\_20120619.pdf](http://mric.jogmec.go.jp/public/report/2012-05/44.As_20120619.pdf)
- 辰巳健一, 中埜渡丈嘉, 成田隆広, 眞柄泰基, 橘 治国. (2002) 豊平川における砒素化合物の動態. 水環境学会誌. 25(5):289-296.
- 千葉啓子, 高田礼子, 片桐裕史, 山内 博.(2008) 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. 17(1):47-53.
- 内閣府食品安全委員会. (2009) 平成 20 年度食品安全確保総合調査. 財団法人国際医学情報センター. 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.
- 内閣府食品安全委員会. (2013) 平成 24 年度食品安全確保総合調査. 日本食品分析センター. 陰膳サンプルを用いた化学物質・汚染物質の分析調査報告書
- 中嶋義明, 圓藤吟史, 井上嘉則, 雪田清廣, 圓藤陽子. (2006) 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. 54(1):29-33.
- 中原武利. (1997) 水素化合物生成/原子スペクトル法による化学種分析. 分析化学 46: 513-536
- 長倉三郎, 井口洋夫, 江沢 洋, 岩村 秀, 佐藤文隆, 久保亮五. (1998) 岩波理化学辞典 第 5 版. 岩波書店:
- 西村雅吉. (1998) 物質の動き. 環境化学 (改訂版) . 裳華房; 72.

- 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. (1997) 許容濃度等の勧告. 産業衛生学雑誌.39(4):129-149.
- 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. (2000) 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の提案理由（ヒ素及びヒ素化合物）. 産業衛生学雑誌. 2000;42:186-92.
- 日本水道協会. (2010) 水道統計 平成 22 年度版.
- 日本地質学会環境地質研究委員会編. (1998) 砒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;.
- 農林水産省. (2006) 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>.
- 農林水産省. (2012b) 有害化学物質含有実態調査結果データ集（平成15～22年度）; <http://www.maff.go.jp/j/press/syouan/seisaku/pdf/chem15-22r.pdf>
- 萩原良巳, 萩原清子, 山村尊房, 酒井 彰, Hoque BA, 畑山満則, 他. (2004) 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 47(B):15-30.
- 花岡研一. (2011) レアメタル便覧 In: レアメタルと生態系・健康、ヒ素 (As). 東京: 丸善: 588-595.
- 花岡研一. (2004) 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.70(3):284-287.
- 濱本英次. (1955) 粉乳による乳児砒素中毒症. 日医新報. 1649:3-12.
- 福井昭三, 平山晃久, 野原基司, 阪上嘉彦.(1981) 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. 22(6):513-519.
- 米国学術研究会議編. (1985) 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:15.
- ヒ素シンポジウム講演要旨集. (2007):32-33.
- 松尾禎士監修. (1991) 地球化学. 講談社サイエンティフィク.
- 森田 健, 石光 進, 森川 馨.(2005) リスクアセスメントにおける遺伝毒性. Environ Mutagen Res 27: 47-56.
- 山内 博, 山村行夫. (1979) 5 価ヒ素に富む海藻食品摂取後の尿中無機ヒ素及びメチルヒ素の動態. 産業医学.21:47-54.
- 山内 博, 山村行夫. (1980) 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 27(12):647-653.
- 山内 博, 木下純子, 永井尚子, 島崎久美子, 笠松美恵. (2002) 尿中砒素濃度からみた重症度分類及び砒素曝露と 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:32-49.