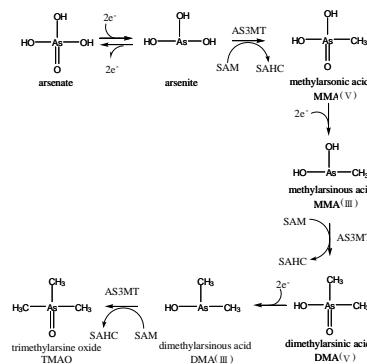


(報告書p.59-61参照)

無機ヒ素化合物の代謝

無機ヒ素は、生体内に吸収された後にメチル化代謝され、主としてDMA(V)として尿中に排泄される。

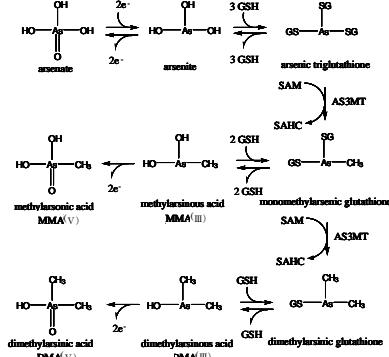
酸化的なメチル化反応



(Aposhian et al. 2000参考)

SAM: S-アデノシル-L-メチオニン
SAHC: S-アデノシルホモシステイン
AS3MT: 3価ヒ素メチル転移酵素(AS3MT)

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



(Hayakawa et al. 2005; Thomas et al. 2007参考)

AS3MTにおいては、動物での種差やヒトでの遺伝子多型の相違が報告されている(Lindberg et al. 2007; Hernández et al. 2008)。

41/61

(報告書p.61-62参照)

ヒジキ摂取後のヒ素の生体内運動

無機ヒ素は、生体内に吸収された後にメチル化代謝され、主としてDMA(V)として尿中に排泄される。

HPLC-ICP-MSにて、42歳男性がヒジキ加工食品8食分(無機ヒ素 825 µg: As(V)629、As(III)196、DMA35、未同定12 µg As)摂取後の尿中ヒ素の形態別分析とその経時的变化を観察。

As(V)、As(III)、MMA、DMAはヒジキ摂取後それぞれ4、6.5、13、17.5時間でピーク濃度に達し、50時間で全体の28%(それぞれ11.2、31.8、40.9、104.0 µg)が尿中排泄。

著作権処理の都合により、
この場所に挿入されていた
"Nakajima et al. Appl Organomet Chem
2006; 20: 557-64. Figure 4"
を省略させて頂きます。

出典: Nakajima et al. 2006 42/61

(報告書p.61-62参照)

海産動植物由来のヒ素代謝

■ 海産植物

アルセノシュガー

DMA(V)、ジメチルアルセノエタノール(DMAE)などに代謝変換され、尿中排泄される(Ma and Le 1998; Francesconi et al. 2002; Heinrich-Ramm et al. 2002)。

■ 海産動物

AsBe

大部分は代謝されず摂取後速やかに排泄される。

43/61

(報告書p.61-62参照)

尿中ヒ素の形態別分析

ヒ素に曝露されていない日本人男性210名の
HPLC-ICP-MSによる尿中ヒ素の形態別分析

単位: $\mu\text{g As/L}$

| Study | 値 | As(III) | As(V) | MMA | DMA | AsBe | others | Total As |
|-------------------------------|--------------|---------|-------|-----|------|------|--------|----------|
| Hata et al. 2007 210人男性 | 中央値 | 3.5 | 0.1 | 3.1 | 42.6 | 61.3 | 5.2 | 141.3 |
| | 中央値 Crで調整 | 3.0 | 0.1 | 2.6 | 35.9 | 52.1 | 3.5 | 114.9 |

平均年齢43.7歳(19-72歳)

AsBeの中央値が61.3、DMAの中央値が42.6 $\mu\text{g As/L}$ と
多く尿中に排泄される。

食べ物の趣向について質問し、65 %から回答を得た。
尿中ヒ素濃度との関係をみた結果、肉好き(n=49)よりもシーフード好き(n=81)の方が、
DMA($p<0.01$)とAsBe ($p<0.01$)が高値であった。

出典: Hata et al. 2007 44/61

(報告書p.61-62参照)

尿中ヒ素の形態別分析

海外の研究データと比べても、尿中のDMA、AsBeは高値

単位: $\mu\text{g As/L}$

| Study | 値 | As(III) | As(V) | MMA | DMA | AsBe | others | Total As |
|--|-----|---------|-------|------|------|------|--------|----------|
| Hata et al.2007 (日本) 210人男性 | 中央値 | 3.5 | 0.1 | 3.1 | 42.6 | 61.3 | 5.2 | 141.3 |
| | 平均値 | 6.7 | 0.6 | 4.5 | 54.0 | 97.0 | 9.3 | 173.3 |
| Apostoli et al.1999 (イタリア) コントロール群39人男性 (シーフードの消費は少ない) | 中央値 | 0.3 | | 0.9 | 5.2 | 9.5 | | 10.6 |
| Tsuji et al.2005 (米国) 439人(206人男性、233人女性) | 平均値 | 0.78 | | 0.46 | 2.5 | | | 15.7* |

*形態別分析したAsは3.9

出典: Hata et al. 2007よりデータを抜粋 45/61

調査結果

2. 調査報告概要

5. ヒトや動物におけるヒ素の毒性

- 報告書 4.疫学調査及び中毒事例 p.63-77
5.毒性試験 p.78-95
6.国際機関等の評価とその根拠 p.96-102

46/61

(報告書p.64-69参照)

急性中毒及び慢性中毒

■ 急性中毒

- ヒ素の経口摂取による中毒事例に関しては、急性中毒では和歌山のカレー事件、亜急性中毒では森永ヒ素ミルク事件などの中毒事件が例として挙げられる。

■ 慢性中毒

- 痰学調査は無機ヒ素に汚染された飲料水による報告が主であり、食品での慢性中毒の明確な事例はないと判断されるが、ケルプサプリメントに関しては問題提示されている。

[飲料水の無機ヒ素汚染が原因で起こるような慢性ヒ素中毒]

最小影響量700~1,400 µg/日が数年間継続した場合、最初の症状が腹部・軀幹部に色素沈着と色素脱失が雨滴状に認められ、ついで、手掌や足底部に角化症(5~6年)が発症。

1日の曝露量が3,000~5,000 µg/日と高い場合には、段階的な症状の出現ではなく、色素沈着や色素脱失と同時期に角化症が発症。ボーエン病や皮膚がんも発症。

47/61

(報告書p.69-75参照)

生殖・発生毒性、次世代影響

- ヒ素化合物は胎盤を通過し、胎児へ移行する(Lindgren et al. 1984; Concha et al. 1998)。

- 自然由来の無機ヒ素による飲料水汚染で、以下の報告がある。

- 自然流産、死産、早産のリスク増加

(Ahmad et al. 2001; Hopenhayn-Rich et al. 2003; Milton et al. 2005; von Ehrenstein et al. 2006; Cherry et al. 2008)

- 出生時体重の低下

(Hopenhayn-Rich et al. 2003; Yang et al. 2003; Huyck et al. 2007; Rahman et al. 2009)

- 妊娠時から出生後の累積曝露の影響として、乳児の生存率低下や幼児

及び児童の知的機能への影響

(Wasserman et al. 2004; Wasserman et al. 2007; Wang et al. 2007; von-Ehrenstein et al. 2007)

48/61

(報告書p.74-77参照)

遺伝毒性

慢性ヒ素曝露地域において、遺伝毒性に関しては、DNA methylationによる遺伝子発現調節(Marsit et al. 2006; Chanda et al. 2006)、酸化ストレスの誘発による遺伝子障害(Matsui et al. 1999; An et al. 2004)などの報告がある。

発がん性

ヒ素汚染飲料水などによる高濃度曝露では、膀胱がん、肺がん、皮膚がんを引き起こすというに十分なエビデンスがあり、一致した見解があるものの、用量依存性があり、低濃度曝露における発がんリスクとの相関は明らかになっていない(Baastrup et al. 2008)。

49/61

(報告書p.78-95参照)

毒性試験

- 動物実験において無機ヒ素の遺伝毒性のデータは限られており、無機ヒ素に汚染された飲料水による疫学研究から無機ヒ素に発がん性があると考えられていたが、発がん性についてはいくつかの研究が報告されているのみで、IARCが「無機ヒ素の発がん性は実験動物で限られた証拠がある(IARC 1973)」と結論した時点から状況は変化していない(IARC 2004)。
- 近年、無機ヒ素よりもその代謝物であるDMA(V)に変異原性(Yamanaka et al. 1989)、DNA鎖切断(Tezuka et al. 1993)、4倍体形成(Eguchi et al. 1997)などの遺伝毒性が示された。
- 海産物由来のAsBe、AsC、アルセノシュガーについては、染色体異常誘発能が低いことが示されているが(Oya-Ohta et al. 1996)、これらの遺伝毒性については未解明の部分が多い。

50/61