

(案)

汚染物質評価書

ヒ素

2012年2月

食品安全委員会

化学物質・汚染物質専門調査会

目 次

1		
2		
3		
4	I. 背景.....	1
5	1. 経緯.....	1
6	2. 現行規制等.....	1
7	II. 評価対象物質の概要.....	3
8	1. 物理化学的特性.....	3
9	(1) 金属ヒ素.....	3
10	(2) 無機ヒ素化合物.....	4
11	(3) 有機ヒ素化合物.....	6
12	①有機ヒ素化合物.....	6
13	②海洋生態系に存在する有機ヒ素化合物.....	9
14	(4) ヒ素の分析法.....	11
15	①原子吸光分析.....	11
16	②原子蛍光分析.....	12
17	③誘導結合プラズマ原子発光分析.....	12
18	④誘導結合プラズマ質量分析.....	13
19	2. 主たる用途及び生産量.....	13
20	3. 環境中の分布・動態.....	14
21	(1) 大気.....	14
22	(2) 土壌.....	15
23	(3) 水域・底質・地下水.....	16
24	(4) 生態系におけるヒ素の循環.....	16
25	① 海洋生態系.....	17
26	② 陸上生態系.....	18
27	III. ヒトにおける曝露.....	19
28	1. 吸入曝露.....	19
29	2. 経口曝露.....	19
30	(1) 食品からの曝露.....	19
31	① 海産物.....	20
32	② 農畜産物.....	24
33	(2) 飲料水からの曝露.....	26
34	(3) 経口曝露量の推定.....	26

1	① 総ヒ素	26
2	② 無機ヒ素	26
3	③ 有機ヒ素	27
4	IV. 安全性にかかる知見の概要	27
5	1. 体内動態	27
6	(1) 吸収	27
7	(2) 分布	28
8	(3) 代謝	29
9	(4) 排泄	32
10	2. 無機ヒ素化合物	33
11	(1) ヒトにおける影響	33
12	① 急性及び亜急性影響	33
13	② 慢性影響	36
14	a. 発がん性	36
15	b. 皮膚への影響	42
16	c. 生殖・発生への影響	44
17	d. 神経発達への影響	46
18	e. 心血管系への影響	48
19	f. 遺伝毒性	49
20	(2) 実験動物等における影響	53
21	① 急性毒性	53
22	② 反復投与毒性	54
23	a. 亜急性毒性試験	54
24	b. 慢性毒性試験	54
25	③ 発がん性	55
26	④ 神経毒性	55
27	⑤ 免疫毒性	56
28	⑥ 生殖・発生毒性	57
29	⑦ 遺伝毒性	57
30	4. 分子機構	59
31	< 参照 >	63
32		

I. 背景

1. 経緯

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。

この自ら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、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専門調査会が選定し、国民からの意見・情報の募集などを行った上で、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、2009年3月19日の第278回食品安全委員会において、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。

2. 現行規制等

日本では古くからヒ素の毒性が知られており、三酸化二ヒ素を含む鉱石は「銀の毒」、「石見銀山ねずみ捕り」などと呼ばれ殺鼠剤や暗殺などに用いられていた。

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1に示す。

表1 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	第一種指定化学物質	ヒ素及びその無機化合物
毒劇物取締法	毒物	ヒ素、ヒ素化合物
化学物質排出把握管理促進法	第一種指定化学物質	ヒ素及びその無機化合物
食品衛生法	残留農薬基準: 1.0～3.5 µg As/g (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 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 (溶出試験検液濃度、農用地(田に限定)に限っては、更に、15 µg As/g 土壌 未満であること)	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
土壌汚染防止法	特定有害物質	ヒ素及びその化合物
土壌汚染対策法	特定有害物質	ヒ素及びその化合物
	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
	指定医薬品	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	特定化学物質等（第二類物質、特別管理物質）	三酸化二ヒ素
	危険物可燃性のガス	ヒ化水素
	名称等を表示すべき危険物及び有害物	三酸化二ヒ素
	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
	作業環境評価基準 管理濃度: 3 $\mu\text{g As}/\text{m}^3$	三酸化二ヒ素

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」を用いることとする。

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）の他、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も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 3 の名称、有機ヒ素化合物については表 4 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。

なお、本評価書においては、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 $\mu\text{g As}$ と表記した。

（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、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 2 に示す（NCBI 2004; NIH 1994; The Merck Index 2006; 岩波理化学辞典 1998）。

1

表 2 金属ヒ素の物理化学的特性

物質名	ヒ素 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 ³)	1.97	5.778 (25°C/4°C)	4.73
溶解度	二硫化炭素: 可溶 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、透明ろう状でやわらかい。紫外線照射により灰色ヒ素となる。		

2

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

4

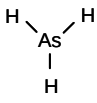
5 (2) 無機ヒ素化合物

6 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
7 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三酸化
8 二ヒ素（H₃AsO₃）になり、食品、生体内では溶解して存在する。

9 主な無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
10 Merck Index 2006; 岩波理化学辞典 1998）。

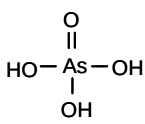
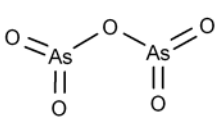
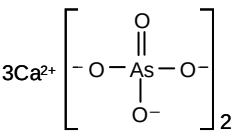
1

表 3 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 Diarsenic trioxide (無水亜ヒ酸)			アルシン Arsine (ヒ化水素)	ヒ化ガリウム Gallium Arsenide
	アルセノ ライト	クロード タイト	無定形		
IUPAC 名	arsenic(3+); oxygen(2-)			arsane	gallanylidynearsane
CAS 登録番号	1327-53-3			7784-42-1	1303-00-0
化学式	As ₂ O ₃			AsH ₃	GaAs
構造式					Ga ≡ As
分子量	197.84			77.95	144.64
形状	立方晶系 結晶	単斜晶形 結晶	菱形 8 面の 非晶形	気体	立方晶系結晶
色調	白色	無色	無色	無色	灰色、 金属光沢のある灰色
臭い	無臭	—	—	不快なニンニク臭	湿らせるとニンニク臭
融点 (°C)	275	313	—	-117	1238
沸点 (°C)	465	—	—	-62.5	—
密度 (g/cm ³)	3.86	3.74	—	3,186 µg/L (gas)	5.3176 (25°C)
溶解度	水: 20.5 g/L (25°C)、17 g/L (16°C) 冷水: ゆっくり溶ける 15 parts の沸騰水、希塩酸、水酸化アルカリ液、炭酸塩溶液: 可溶 アルコール、クロロホルム、エーテル: 実質的に不溶 グリセリン: 可溶 クロードタイト 希酸、アルカリ: 可溶 エタノール: 不溶			水: 0.28 g/L (20°C) 過マンガン酸カリウム溶液や臭素水中に吸収される。	水: <1 g/L (20°C) DMSO、95%エタノール、メタノール、アセトン: <1 g/g 塩酸: 可溶
その他	—			空気中で酸化されて As ₂ O ₂ を生ずる。300°C でヒ素と水素に分解する。 蒸気密度 2.7 (air=1)	—

2

1

価数	5 価		
物質名	ヒ酸 Arsenic acid	五酸化二ヒ素 Arsenic pentoxide	ヒ酸カルシウム Calcium arsenate
IUPAC 名	arsoric acid	—	—
CAS 登録番号	7778-39-4	1303-28-2	7778-44-1
化学式	AsH ₃ O ₄	As ₂ O ₅	As ₂ Ca ₃ O ₈
構造式			
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 (℃)	35	—	(分解する)
沸点 (℃)	160 (1/2 水和物)	—	—
密度 (g/cm ³)	2.2	4.32	3.620
溶解度	水: 590 g/L、 3,020,000 µg/L (12.5 °C、1/2 水和物) 水、アルコール、グリセリン: 易溶 (1/2 水和物)	水: 658 g/L (20 °C)、2,300 g/L (20 °C) エタノール: 可溶 酸、アルカリ: 可溶	水: 0.13 g/L (25 °C) 希酸: 可溶 有機溶媒: 不溶
その他	水和物としてのみ存在。 溶液中でのみ存在。 水和物は、160 °C 以上で水分子を失う。	300 °C で分解	—

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

3

4

5 (3) 有機ヒ素化合物

6 ①有機ヒ素化合物

7 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
8 チルヒ素化合物、トリメチルヒ素化合物、テトラメチルヒ素化合物が存在する。主な
9 有機ヒ素化合物の物理化学的特性を表 4 に示す (NCBI 2004; NIH 1994; The Merck
10 Index 2006; 化学大辞典 1963)。

1

表 4 主な有機ヒ素化合物の物理化学的特性

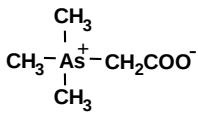
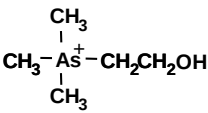
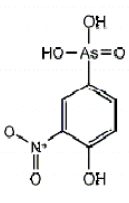
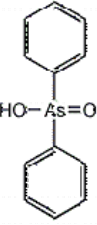
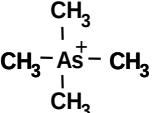
	モノメチルアル ソン酸 Monomethyl arsenic acid MMA(V)	モノメチル 亜ヒ酸 Methyl arsonous acid MMA(III)	ジメチル アルシン酸 (カコジル酸) Dimethyl arsenic acid (Cacodylic acid) DMA(V)	ジメチル亜ヒ酸 Dimethyl arsinous acid DMA(III)	トリメチル アルシンオキシド Trimethyl arsine oxide TMAO
IUPAC 名	methylarsonic acid	methylarsonous acid	dimethylarsinic acid	dimethylarsinous acid	dimethylarsoryl methane
CAS 登録番号	124-58-3	—	75-60-5	—	4964-14-1
化学式	CH ₃ AsO ₃	CH ₃ AsO ₂	C ₂ H ₇ AsO ₂	C ₂ H ₇ AsO	C ₃ H ₉ 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、 槍型プレート状 (無水アルコール 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 ³)	—	—	—	—	
溶解度	水: 256 g/L (20°C) エタノール: 可 溶	—	水: 2,000 g/L (25°C) 酢酸: 可溶 エタノール: 可溶 ジエチルエーテル: 不溶	—	
その他	酸味 強二塩基酸	—	—	—	

2

3

4

5

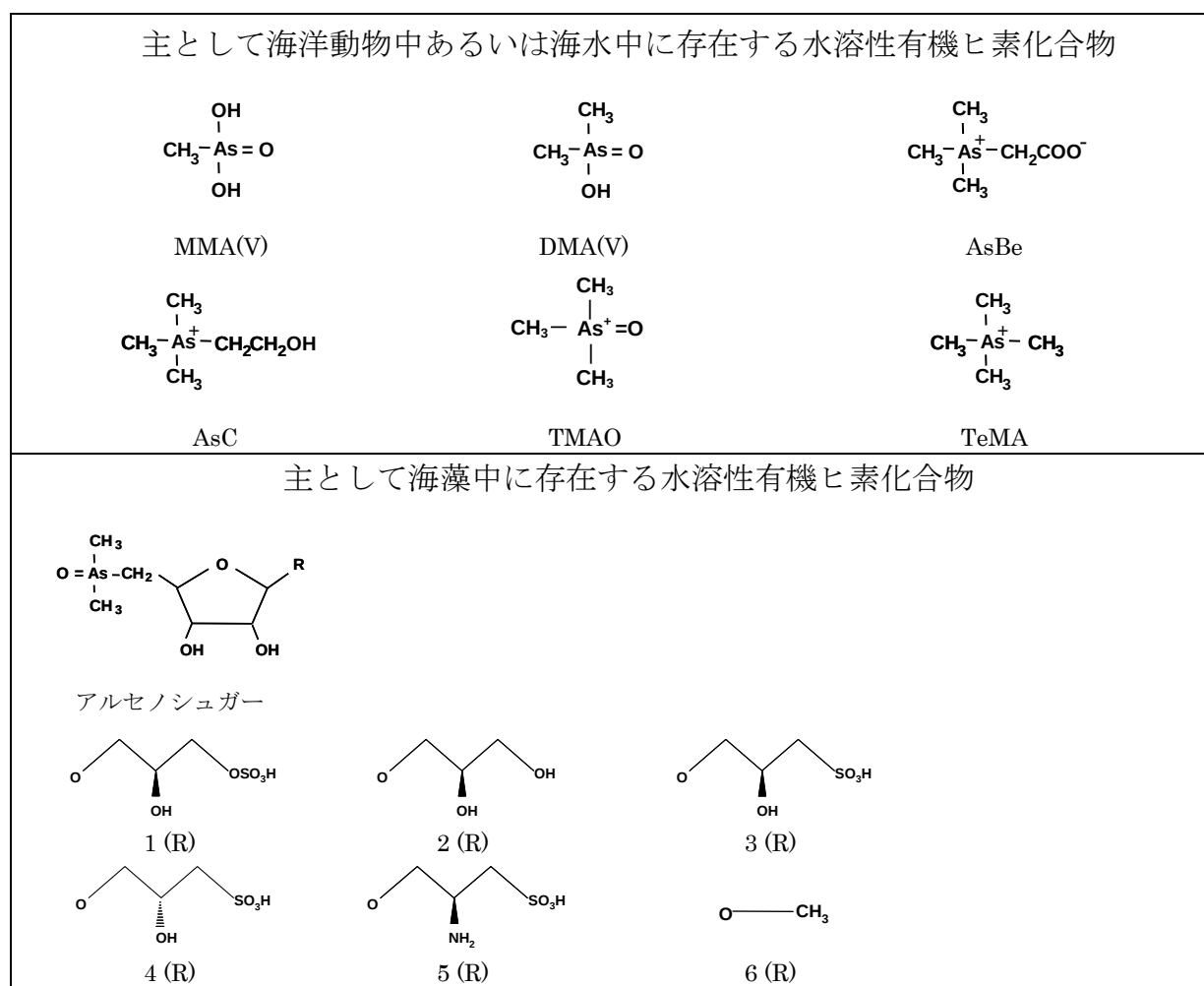
	アルセノベタイン Arsenobetaine AsBe	アルセノコリン Arsenocholine AsC	ロキササルゾン Roxarsone	ジフェニルアル シン酸 Diphenylarsinic acid DPAA	テトラメチルア ルソニウム Tetramethyl arsonium TeMA
IUPAC 名	2- trimethylarsoniumy l acetate	2- hydroxyethyl (trimethyl) arsanium	(4-hydroxy-3-nitrophe nyl) arsenic acid	dihenylarsinic acid	tetramethylars anium
CAS 登録番号	64436-13-1	39895-81-3	121-19-7	4656-80-8	—
化学式	C ₅ H ₁₁ AsO ₂	C ₅ H ₁₄ AsO	C ₆ H ₆ AsNO ₆	C ₁₂ H ₁₁ AsO ₂	C ₄ H ₁₂ As
構造式					
分子量	178.06	165.09	263.04	262.14	135.06
形状	—	—	針状又は菱面体晶系板 状の房状集合体	—	—
色調	—	—	淡黄色	—	—
臭い	—	—	—	—	—
融点 (°C)	—	—	—	174	—
沸点 (°C)	—	—	—	—	—
密度 (g/cm ³)	—	—	—	—	—
溶解度	—	—	冷水: 微溶 メタノール、エタノー ル、酢酸、アセトン、 アルカリ: 易溶 約 30 parts の沸騰水: 可溶 エーテル、酢酸エチル: 不溶 希鉍酸: 微溶	水、エタノール: 易溶 エーテル、ベンゼ ン: 微溶	—
その他		—	—	—	

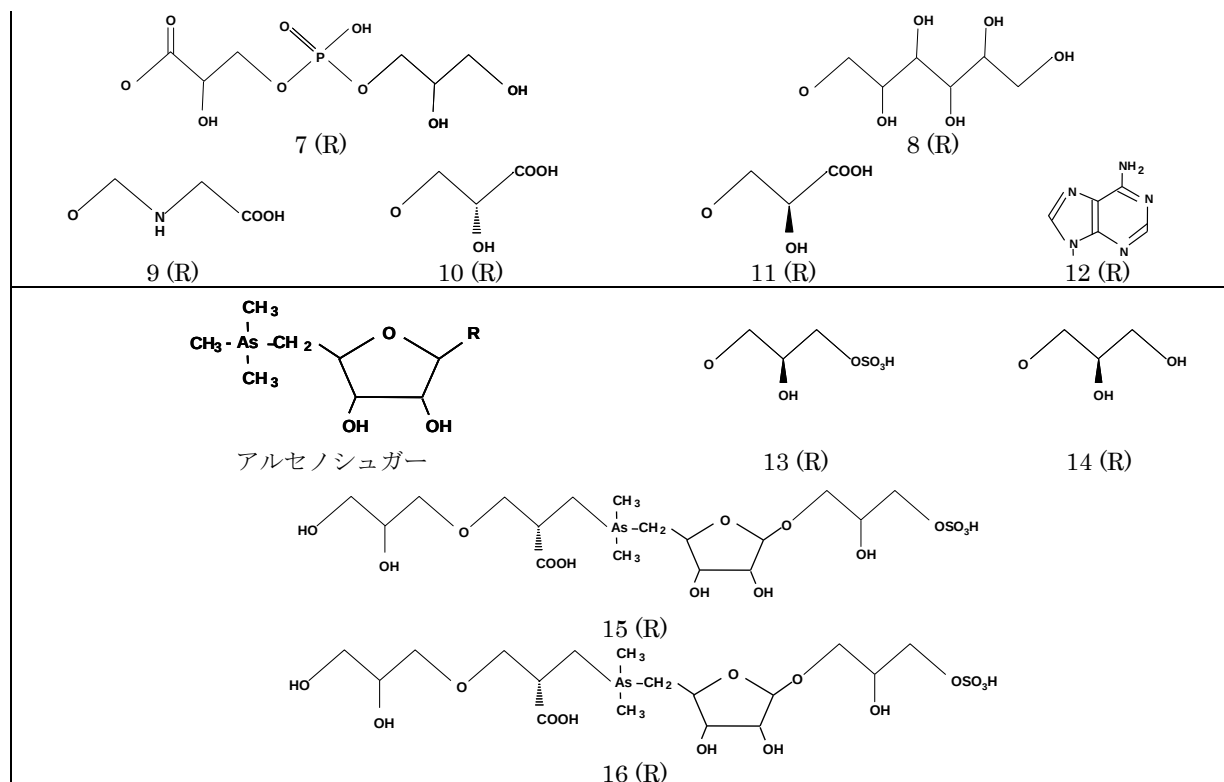
(NCBI 2004; NIH 1994; The Merck Index 2006; 化学大辞典 1963 より引用)

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（LC）・原子吸光法や LC-誘導結合プラズマ（ICP）発光分析法が利用されてきたが、近年ではさらに高感度な LC-ICP-質量分析法が開発され、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、まだま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。





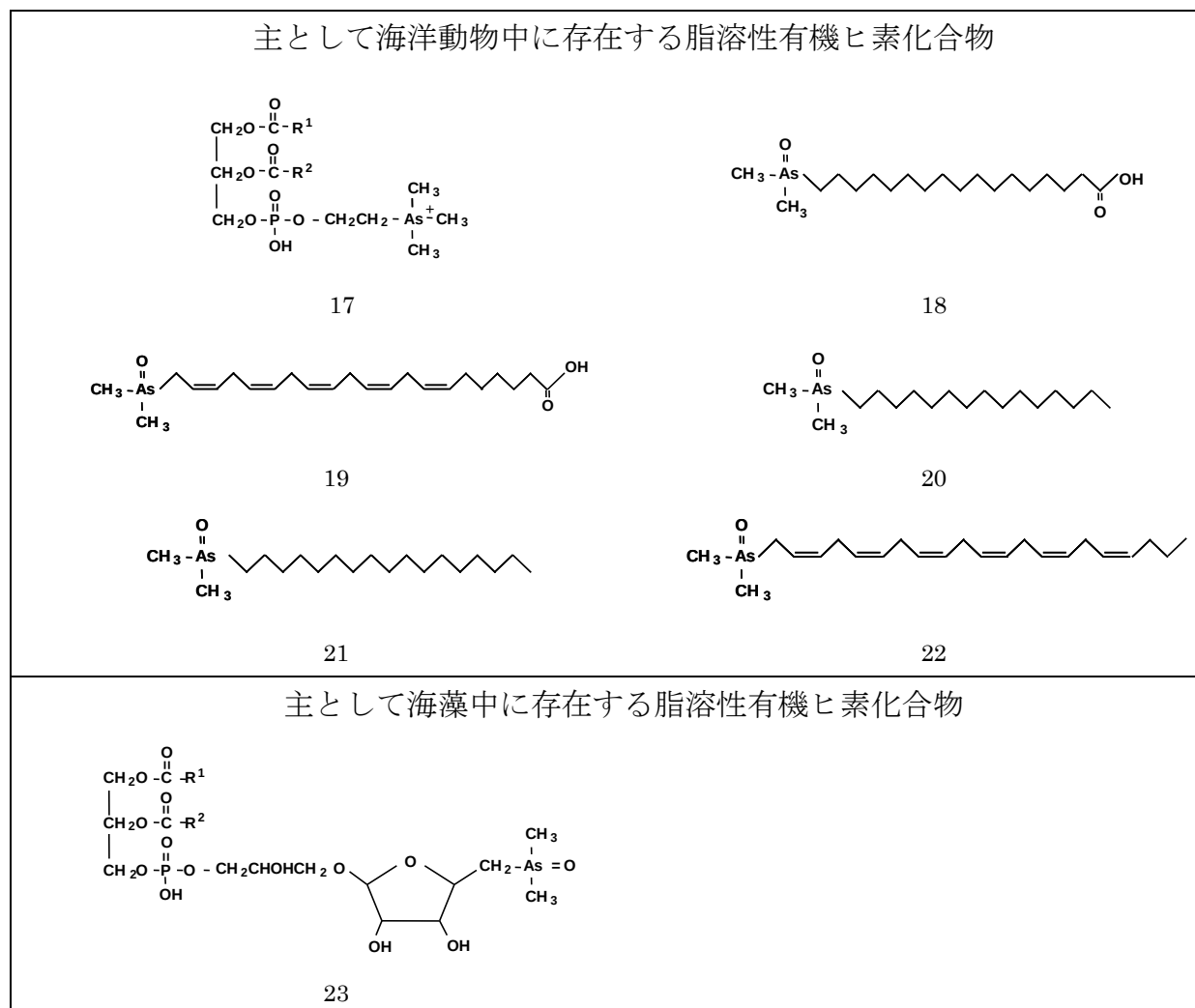


図1 海洋生態系に存在する主な有機ヒ素化合物

(花岡 2011 より引用)

(4) ヒ素の分析法

ヒ素の分析法には、主に原子吸光分析、原子蛍光分析、誘導結合プラズマ原子発光分析、誘導結合プラズマ質量分析がある。食品中のヒ素を分析する際には通常、溶液化を行い、しばしば誘導体化過程を経てから測定を実施する。

①原子吸光分析

原子吸光分析 (AAS) では、液相、気相のいずれにおいても元素分析物が、その元素に特有の波長で光を吸収する原子に熱分解される。熱分解は炎、電気的に加熱されたグラファイトあるいはシリカチューブ内で通常行われる。通常の AAS では、液体試料は分析する原子を産生するために直接炎に吸引されるが、この方法はヒ素を測定

1 するには非常に感度が低い。むしろヒ素を測定するには、AAS は原子化を増強する
2 ために水素化物生成過程あるいは電熱加熱を併用しなければならない。

3 水素化物生成過程を伴う原子吸光分析は 1970～1980 年代に食品中の総ヒ素量を測
4 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。より低い最
5 低定量限界を得るために、連続あるいは一括測定が用いられることもある。水素化物
6 生成 AAS では、食品中のヒ素含有量を約 0.02 $\mu\text{g As/g}$ 乾燥質量まで測定することが
7 できる。

8 最近では水素化物生成 AAS に基づき、食品中のヒ素を測定するために、二種類の
9 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）、
10 これらの手法は試料を溶液化する過程が水素化物生成 AAS と異なる。

11 電熱原子吸光分析（ET-AAS）は、グラファイト炉原子吸光分析（GFAAS）とも
12 言われ、少量（一般的に 10～20 μL ）の試料溶液を AAS で検出するより早く分析物
13 を原子化するためにグラファイトチューブ内で電熱加熱を行う。この方法は水素化物
14 生成過程を用いないため、非常に感度が良いとされる。しかしながら、この方法は時
15 間を消費する標準追加手順によってのみ克服可能な厳しい試料基質の影響を被る。

16 ET-AAS 法は 2.3～79 $\mu\text{g As/g}$ 乾燥質量の濃度範囲で 8 種類の海産物試料中のヒ素を
17 測定する共同研究で使用されており（Julshamn et al. 2000）、この方法は海産物中
18 の総ヒ素を測定する上で欧州において標準的な手法として認められている。この方法
19 では 0.1 $\mu\text{g As/g}$ 乾燥質量まで定量測定することが可能である（Julshamm et al.
20 2000）。

21 22 ②原子蛍光分析

23 原子蛍光分析（AFS）では、気相分析物である原子は電磁放射の吸収によって高エ
24 ネルギー状態に励起され、これらの光学発光はより長い特異的な波長で測定される。
25 水素化物生成過程と組み合わせることで、AFS では 0.01 $\mu\text{g As/g}$ かそれ未満の高感度
26 な定量測定が可能である（Vilano and Rubio 2001）。しかしながら、この方法は水
27 素化物生成 AAS より安定性が低いため、限定的な使用にとどまっている。

28 29 ③誘導結合プラズマ原子発光分析

30 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
31 に用いられている手法ではないが、誘導結合プラズマ原子発光分析（ICPAES）は微
32 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。原子発光分析では元素分
33 析物は高エネルギー状態に熱で励起され、これらが低エネルギー状態に戻る際に、そ
34 の元素特有の波長で発光する。誘導結合プラズマは、分析される元素を励起状態に高
35 い比率で変換する高エネルギー励起源である。しかしながら水素化物生成過程と組合
36 わせることにより、ICPAES は約 0.015 $\mu\text{g As/g}$ 乾燥質量まで定量データが得られる
37 と報告されている（Boutakhrir et al. 2005）。

④誘導結合プラズマ質量分析

誘導結合プラズマ質量分析 (ICPMS) は、低い最低定量限界、多くの望ましい特徴、幅広い直線ダイナミックレンジを備えた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た。試料の組成から元素成分へ変換するために高エネルギーアルゴンプラズマ (8000 K) を利用する。それはイオン化され、選択的な検出及び定量を行うために質量分析計に輸送される。ヒ素は一種類の自然発生性同位体のみを有しており、 m/z 75(As^+)で測定される。

ICPMS は食品中のヒ素を測定するために幅広く利用されている。例えば、最近の研究では $0.07\text{--}22 \mu\text{g As/g}$ 乾燥質量の範囲の食品中のヒ素含有量を測定できるため、ICPMS の適合性が示された (Julshamn et al. 2007)。ICPMS は $0.01 \mu\text{g As/g}$ 乾燥質量のレベルのヒ素を測定することのできる最も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。必要な場合は、より低い最低定量限界を得ることも可能である。

一般的に、干渉や基質の影響は ICPMS 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) の総溶存固形物を含む試料溶液は十分に許容されず、塩素イオンは ICPMS のアルゴンプラズマ中に ArCl^+ (m/z 75、 As^+ と同様の整数質量) 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。この干渉は衝突/反応セル工学を用いることにより解消することが可能であり、それはすべての最新の ICPMS に新しく導入されている。一部の例で、新しい多原子干渉が衝突細胞によって生じるにも関わらず標準操作の中でネブライザーガス流量の慎重な最適化を行うことは、通常より詳細なスペクトル干渉を研究した分析上の偏りを減らすための有効で単純な方法である (Noel et al. 2005; Durfaily et al. 2008)。可能な限り塩素干渉による影響を低減するために、水素化物生成が ICPMS と併用されている。加えて、水素化物生成-ICPMS (HG-ICPMS) は従来の ICPMS と比較して、より低い最低定量限界を得ることが可能だが、水素化物生成-AAS (HG-AAS) が従来の AAS に比べて劇的に改善されたのに比べると、さほどの改善はみられない。

2. 主たる用途及び生産量

ヒ素は、農薬、殺鼠剤、木材防腐剤として用いられてきた。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。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)、4-ニトロフェニルアルソン酸 (ニタルソン)、N-アセチル-4-アミノフェニルアルソン酸 (アルサセチン)、4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニルアルソン酸 (ロキササルソン) 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。

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。

三酸化二ヒ素は、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。また、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。

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 2011）（表 5）、2006 年における使用量は 144 t（109 t As）以上であり、国内で消費する三酸化二ヒ素の大部分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 2011）。また、2009 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 53.3 t、ドイツからの輸入が 16.4 t、輸出が 4.4 t であった（石油天然ガス・金属鉱物資源機構 2011）。

表 5 三酸化二ヒ素の主要生産国と生産量（単位：t）

国名	2004	2005	2006	2007	2008	2009
日本	40	40	40	40	40	40
中国	30,000	30,000	30,000	25,000	25,000	25,000
チリ	8,000	11,500	11,800	11,400	10,000	11,500
モロッコ	—	6,900	6,900	8,950	8,800	7,000
ペルー	3,500	3,600	3,500	4,320	4,000	4,000
メキシコ	1,800	1,650	1,750	1,600	513	1,500
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
世界合計	49,500	59,400	59,800	55,900	52,700	53,500

（石油天然ガス・金属鉱物資源機構 2011 より引用）

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、有機ヒ素を含む農薬散布やヒ素に汚染された地下水の農業用水利用などの人間活動に由来する。

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、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多量に排出される粉じん中のヒ素は、主に三酸化二ヒ素であることがわかっている (Cheng and Focht 1979)。

大気中のヒ素濃度は、都市部で 2-2,320 ng As/m³、その他の地方で 1.0-28 ng As/m³、極地方で 0.007-1.9 ng As/m³との報告があり、特に都市部で高い (Schroeder et al. 1987)。

環境省から発表されている「平成 19 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果について」では平成 19 年度のヒ素及びその化合物の年平均値は 2,000 µg/m³であり、微量である (環境省 2008b)。

また、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 µg/g (Seifert et al. 2000)、カナダの調査で 7.3 µg/g (Butte and Heinzow 2002)、汚染地区のハウスダスト中のヒ素濃度として、12.6 µg/g (2.6-57 µg/g) 及び 10.8 µg/g (1.0-49 µg/g) (Wolz et al. 2003)、10.8 µg/g (1.0-172 µg/g) (Tsuji et al. 2005) という高い値が報告されている。

(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 µg/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 µg/g-100 µg/g 以上と大きくばらついている (ATSDR 2007)。

土壌中のヒ素の形態としては、一般的に嫌気的条件下である土壌内部では三酸化二ヒ素が多いが、原子状ヒ素、アルシンも存在する (Bhumbla and Keefer 1994)。これらのヒ素は、鉄、アルミニウム若しくは酸化マンガンと結合することで難溶性となり地表に留まるが、還元的な環境では可溶性となり地下水へ浸透する。水域では無機ヒ素は主に 5 価及び 3 価の酸化型として存在する。また、ヒ素濃度は土壌中の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。

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 µg As/L 以下、土壌含有量基準は 150 µg As/g 以下と定められている。環境省 (2011) の平成 21 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超過事例数は 158 件と報告されている。

人為起源のヒ素汚染として、ヒ素に汚染された水の農業利用に伴う土壌汚染と、そこで栽培される作物の汚染がある。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 (カコジル酸、カコジル酸ナトリウム) や家禽

1 の飼料添加物（ロキサルソン等）が使用されている。家禽から排出される糞や敷藁な
2 どの廃棄物に含まれる未変化体のロキサルソンは、土壤中の微生物によって無機態の
3 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
4 県高千穂町の土呂久で、ヒ素製造に伴う周辺地域の汚染事例がある（日本地質学会環
5 境地質研究委員会 1998）。

6 7 8 （３）水域・底質・地下水

9 一般的に海水中のヒ素濃度は $2 \mu\text{g/L}$ と比較的安定している（Andreae 1978）。海
10 水中の自然起源のヒ素として、土壌や岩石の風化作用、火山活動からの水域への流入
11 によるものが考えられる。また、土壌から溶解し地下水へ移行するものも考えられて
12 いる（Nriagu and Pacyna 1988）。その他に人為起源のヒ素として、農薬の土壌散
13 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
14 挙げられる（経済産業省と環境省 2005）。

15 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 As(V) が主であり、
16 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
17 ていない海泥では $5\text{--}40 \mu\text{g/g}$ （乾燥重量）のヒ素を含んでいる。また、酸化的環境に
18 ある底泥では As(V) が多く、還元的環境にある底泥では As(III) が多い。なお、還元的
19 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、銅や亜鉛の硫化物を含む
20 場合には、海水への溶解度、移動性が低くなる。

21 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
22 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
23 （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）。

24 河川水の場合には、飲料水のヒ素基準値（ $0.01 \mu\text{g/g}$ ）をかなり下回る $0.001 \mu\text{g/g}$
25 以下のレベルから、この基準値をはるかに超えるレベルまで様々な濃度で存在する
26 （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
27 生源のほか、人為的な汚染源、たとえば、鉱山からの排水や温泉排水なども考えられ
28 る（辰巳ら 2002）。

29 30 31 （４）生態系におけるヒ素の循環

32 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
33 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、き
34 わめて微量ながら、堆積岩等に由来するそれらを直接的に（空気経由で）、あるいは
35 間接的に（堆積岩性の土壌から植物組織に移行した後に）取り込んでいると予想され
36 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 μg -100 $\mu\text{g/g}$ 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 AsBe (海洋動物に普遍的に検出される有機ヒ素化合物) や AsC (海洋生態系における AsBe の前駆体) は、海水中から直接的には検出されない。しかし、5 μm のプランクトンネットを通過した海水から濃縮沈殿法を用いて回収した微細懸濁物 (植物プランクトンを含まない) には、これらの有機ヒ素化合物が存在していた (Hanaoka et al. 1997)。

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

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、さら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、As(III)、MMA(V)、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 MA(V) を残基として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、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、海水中の DMA(V) 濃度の季節的变化が起きると考えられる (Neff 1997)。

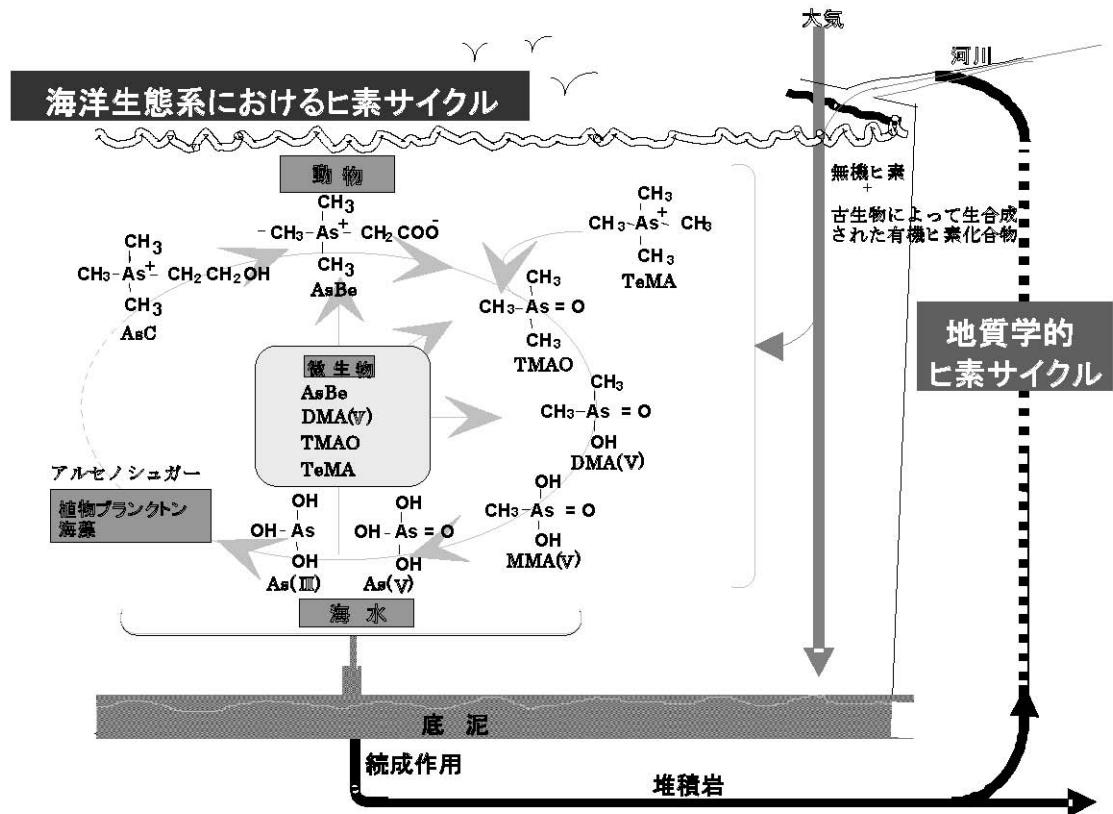


図2 海洋生態系における仮説としてのヒ素循環系（花岡 2011 より改変）

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持つヒ素化合物に変換される例もあるものと推測される。ヒ素濃度の高いキノコの分析では、MMA(V)のみを高度に蓄積するもの、As(III)と As(V)のみを蓄積するもの、DMA(V)を主成分とするもの、AsBe を含むものがあるとの報告がある (Byrne et al. 1995)。

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気的条件下でロキサルソンを無機ヒ素に変換する (Stolz et al. 2007)。大気中に含まれるヒ素においても、微生物の揮発作用などの役割は重要と考えられている。土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、さらに酸化を受けて DMA(V)に戻り、粉塵に吸着した状態で動いている様子が捉えられ、報告されている (Mukai et al. 1986)。

Ⅲ. ヒトにおける曝露

1. 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。ヒ素の大気中濃度 ($0.011 \mu\text{g As/m}^3$) から、ヒトの体重 1 kg 当たりの 1 日推定摂取量は $0.0044 \mu\text{g As/kg}$ 体重/日とされる (製品評価技術基盤機構 化学物質評価研究 2008)。

有機ヒ素を含む農薬が使われていた時にはタバコに最高 $52 \mu\text{g/g}$ 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)。たばこの主流煙には 1 本当たり $0.1\text{--}1.4 \mu\text{g}$ が (Cogbill and Hobbs 1957)、副流煙には 1 本当たり $0.015\text{--}0.023 \mu\text{g}$ (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)。

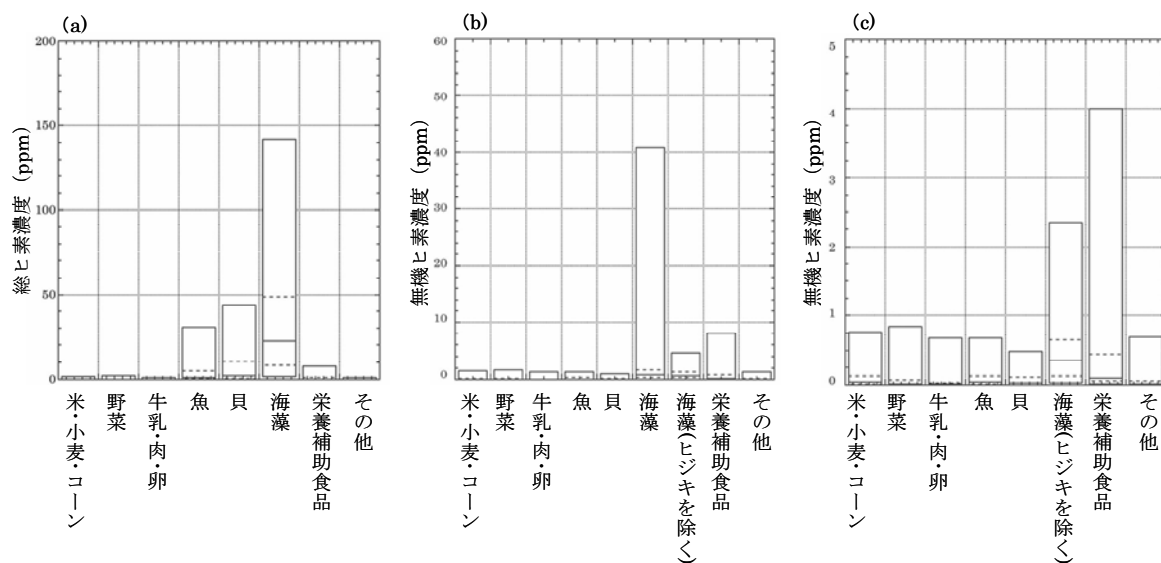
2. 経口曝露

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・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。

(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。

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



(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積させるのみならず、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、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もっと高くなる可能性もある。

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、ナマズの一種等、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）、ムラサキイガイやホタテなど植物プランクトンあるいは藻類を餌とする様々な二枚貝（Shibata and Morita 1992）、巻貝（Morita and Shibata 1987）、さらには植物プランクトンを食べる動物プランクトンにも認められる（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)。

海産物の無機態・有機態ヒ素含量及び水溶性・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 海産物の無機態・有機態ヒ素含量及び水溶性・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) 無機態	As(V) 無機態	有機態	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* ¹	0.16* ¹	0.22* ¹	7.0* ¹	5.1* ¹	1.8* ¹
節足動物	タイショウエビ	筋肉	41.3	0.00	0.00	39.2	39.8	1.0
	サクラエビ	全体	7.6	0.07	0.00	7.2	6.0	1.0
軟体動物	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	Perinereis sp.	全体	5.1	0.00	0.00	5.1	3.3	1.5
褐藻	ヒジキ	〃	61.3	36.7* ²		15.2	—	—
	マコンブ	〃	25.4	0.8* ²		20.2	—	—
	ワカメ	〃	8.3	0.6* ²		6.5	—	—

*¹ 湿重量基準 *² 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 ^a		
	湿重量	乾重量		Significant	Minor	Trace
褐藻類	<i>Ecklonia radiata</i>	10	>80	3, 2, 7	-	-
	<i>Hizikia fusiforme</i>	10	>80	ヒ酸, 1	3	7, 5
	<i>Laminaria japonica</i>	4	>80	3, 4	2, 7	-
	<i>Sphaerotrichia divaricate</i>	2	75	2	7, 3, 5	-
	<i>Undaria pinnatifida</i>	2.8	71	23 ^b	-	-
	<i>Sargassum thunbergii</i>	4	51	1	-	13
						5,
	<i>Sargassum lacerifolium</i>	40	>80	1	7, 3, 4, 2	DMA(V), 6, 8, 16
	<i>Spathoglossum pacificum</i>		16.3	69	3	2, 7
	<i>Pachydictyon coriaceum</i>		16.7	72	3	2 7
緑藻類	<i>Codium fragile</i>	0.6	67	2	7, DMA(V)	-
	<i>Ulva pertusa</i>		17.1	40	2	7
	<i>Bryopsis maxima</i>		19.4	20	7	2
	<i>Caulerpa brachypus</i>		11.6	32	UK	-
	<i>Corallina pilulifera</i>		21.6	15	7	2, UK
紅藻類	<i>Cyrtomenia sparsa</i>		44.8	69	7	2
	<i>Ahnfeltia paradoxa</i>		11.7	58	7, UK	2, 1
	<i>Coeloseira pacifica</i>		23.1	35	7, UK	2
	<i>Laurencia okamura</i>		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 μg As/g、最大値が約 154 μg 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。アルセノシュガーに関しては、無機ヒ素のような急性毒性は認めないと考えられている (Sakurai et al. 1997; Andrewes et al. 2004)。

カナダ (CFIA 2001)、英国 (FSA 2004) 等においては、ヒジキ中には無機ヒ素が多く含まれることから、摂食を控えることが勧告された。英国食品基準庁 (FSA) はヒジキをはじめとする海藻中の総ヒ素及び無機ヒ素濃度を測定し、ヒジキは他の海藻食品に比べ総ヒ素濃度、無機ヒ素濃度ともに高いと報告した (Rose et al. 2007)。

日本で消費されるヒジキに含まれるヒ素濃度や日本人のヒジキの摂取量について、いくつかの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について原子吸光分析法を用いて測定しており、ヒジキ (加熱調理されたもの) 中の総ヒ素、無機ヒ素、DMA(V) を 1.204、0.479、0.569 $\mu\text{g/g}$ と報告した。日本における 14 家庭での調理済みヒジキ (野菜などの具材を含む) の摂取状況は、摂取回数が 2.4 ± 1.3 回/月、1 日予想消費量が 6.4 ± 4.3 g (1.1-14 g、中央値 5.5 g) であり、調理済みヒジキ中のヒジキ含有量からヒジキの 1 日予想平均消費量を 3.3 g (湿重量) と算出した。

高速液体クロマトグラフィー/誘導結合プラズマ質量分析法を用いて、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) 中の総ヒ素、As(III)、As(V)、MMA(V)、DMA(V)、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、0.028 $\mu\text{g As/g}$ (湿重量) であり、1 日総ヒ素平均摂取量は 8.0 ± 6.6 μg (0.21-23 μg 、中央値 7.1 μg) と示された。これらの結果から、著者らは調理済みヒジキを摂取することによる皮膚がんの発症リスクを 2.4×10^{-4} (1.6×10^{-6} - 7.0×10^{-4}) とし、他のがんの発症リスクに関しても無視することができないかもしれないと報告した (Nakamura et al. 2008)。

平成 14 年度の国民栄養調査によれば、日本人の 1 日当たりの海藻摂取量は 14.6 g (湿重量) で、これには海苔や昆布といった他の海藻類が含まれている。そのため海藻類の国内生産量、輸入量及び輸出量から、海藻類中にヒジキの占める割合を試算したところ 6.1% であり、摂取量の割合もこれと大きな差はないと仮定し、ヒジキの 1 日当たりの摂取量を約 0.9 g (湿重量) と推定した。WHO が 1988 年当時に定めた無機ヒ素の PTWI は 15 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週であり、体重 50 kg の人の場合、107 $\mu\text{g/人/日}$ (750 $\mu\text{g/人/週}$) に相当する。FSA 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 $\mu\text{g/g}$ であり、仮にこのヒジキを摂食するとしても、毎日 4.7 g (湿重量) (1 週間当たり 33 g) 以上を継続的に摂取しない限り、ヒ素の PTWI を超えることはない。ただし、この PTWI は、2010 年に開催された第 72 回 JECFA 会合において取り下げられた。

海藻中に含まれるヒ素による中毒の健康被害が起きたとの報告はなく、ヒジキは食物繊維を豊富に含み、必須ミネラルも含んでいる。以上から、ヒジキを極端に多く摂取するのではなく、バランスのよい食生活を心がければ健康上のリスクが高まることはないことが示された (厚生労働省 2004)。

このように日本国内のヒジキについて複数の報告がなされているが、試料の採取状況、ヒ素濃度の測定方法、ヒジキの消費量の算出方法の違いなどから大きくその値が異なるため、ヒジキにおけるヒ素の毒性については未だ明らかになっていないのが現状である。

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)。野菜や果実類中に含まれているヒ素濃度は約 $0.01 \mu\text{g/g}$ 程度である (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)。

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の調査が行われ、中間とりまとめの公表が行われている (表 8)。それによれば、コメ中の総ヒ素は平均 $0.16 \mu\text{g/g}$ ($0.04\text{-}0.33 \mu\text{g/g}$) であった (農林水産省 2006)。また、玄米中の総ヒ素 (乾燥重量当たり) $0.118\text{-}0.26 \mu\text{g/g}$ に対して、無機ヒ素は $0.108\text{-}0.227 \mu\text{g/g}$ で、無機ヒ素の割合は $62.2\text{-}96.3\%$ であった (Hamano-Nagaoka et al. 2008)。

ヒ素による汚染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豚の生体内モデルを使用して比較したところ、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。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 (Juhasz et al. 2006)。

畜産物に関して、有機ヒ素化合物であるロキササルソンの大部分は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% で総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 総ヒ素分析結果（15 年産）

作物	分析 点数	定量限 界	定量限界 未満の点数		定量限 界以上 点数	最高値 μg/g	平均 値	平均 値	平均 値	平均 値
			割合 %	(1) μg/g			(2) μg/g	(3) μg/g	(4) μg/g	
米	199	0.01	0	0	199*	0.33	-	-	-	0.160
小麦	156	0.01	143	92	13	0.02	0.001	0.008	-	-
大豆	100	0.01	99	99	1	0.01	0.000 1	0.005	-	-
かんしょ	30	0.01	29	97	1	0.01	0.000 3	0.004	-	-
さといも (皮つき)	28	0.01	20	71	8	0.03	0.006	0.01	-	-
さといも (皮をむいたもの)	29	0.01	29	100	0	-	0	0.006	-	-
だいこん	30	0.01	30	100	0	-	0	0.003	-	-
にんじん	30	0.01	30	100	0	-	0	0.004	-	-
ばれいしょ	28	0.01	28	100	0	-	0	0.004	-	-
キャベツ	30	0.01	30	100	0	-	0	0.003	-	-
ブロッコリー	30	0.01	29	97	1	0.01	0.000 3	0.004	-	-
はくさい	40	0.01	40	100	0	-	0	0.003	-	-
レタス	29	0.01	29	100	0	-	0	0.003	-	-
ほうれんそう	100	0.01	80	80	20	0.05	0.004	0.01	-	-
ねぎ	30	0.01	29	97	1	0.02	0.001	0.005	-	-
たまねぎ	21	0.01	21	100	0	-	0	0.005	-	-
きゅうり	29	0.01	29	100	0	-	0	0.005	-	-
なす	30	0.01	29	97	1	0.01	0.000 3	0.007	-	-
トマト	28	0.01	28	100	0	-	0	0.003	-	-
ピーマン	30	0.01	30	100	0	-	0	0.004	-	-
いちご	40	0.01	40	100	0	-	0	0.005	-	-
しいたけ	30	0.01	14	47	16	0.11	-	-	0.02	-
りんご	59	0.01	58	98	1	0.03	0.000 5	0.004	-	-
みかん (外果皮をむいたもの)	60	0.01	60	100	0	-	0	0.003	-	-
なつみかん (外果皮をむいたもの)	30	0.01	30	100	0	-	0	0.003	-	-
なつみかん (外果皮)	30	0.01	30	100	0	-	0	0.003	-	-
かき	28	0.01	25	89	3	0.01	0.001	0.006	-	-
キウイフルーツ (果皮をむいたもの)	30	0.01	30	100	0	-	0	0.003	-	-

3 ※ 米の総ヒ素の最低値は 0.04 μg/g であった。

4 注) 平均値は GEMS/Food が示す方法に従い以下により算出した。

5 a. 米及びしいたけを除く品目については定量限界未満の分析点数が全分析点数の 60%を超えてい
6 たことから、GEMS/Food が示す方法に従い、以下により平均値 (1) 及び平均値 (2) を算出した。

7 平均値 (1) : 定量限界未満の濃度を「0」として算出

1 平均値 (2) : 検出限界未満の濃度を「検出限界」とし、検出限界以上かつ定量限界未満の濃度を
2 「定量限界」として算出

3 b. しいたけについては定量限界未満の分析点数が全分析点数の 60%未満であったことから、定量
4 限界未満の濃度を「定量限界の 1/2」として平均値(3)を算出した。

5 c. 米についてはすべての試料が定量限界以上であったことから、試料ごとの濃度を用いて平均値(4)
6 を算出した。

7 (農林水産省 2006 より引用)

10 (2) 飲料水からの曝露

11 表流水を水源として水道水へと供給される場合は、水道水の水質基準 (10 µg/L)
12 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
13 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。日本で
14 は約 2%の地下水が水道水水質基準を上回るヒ素を含んでいる (環境省 2011)。こ
15 れまでに日本の地下水から検出されたヒ素の最大値は 480 µg/L である (環境省
16 2002)。

17 また、日本において飲泉に用いられている温泉水の中のヒ素を調査した 81 検体か
18 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
19 (0.116-1,024) µg As/L であった (千葉ら 2008)。

22 (3) 経口曝露量の推定

23 ①総ヒ素

24 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あるいはマーケットバス
25 ケット方式を用いて調査が実施されている。

26 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
27 間以上の総ヒ素摂取量を測定したところ、1 日総ヒ素摂取量は 201.6 ± 142.9 µg
28 ($31.0-682.0$ µg) 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
29 行ったところ、1 日総ヒ素摂取量が 182.3 ± 114.0 µg ($27.0-376.0$ µg) であったと報
30 告した。Yamauchi ら (1992) では 35 名 (男 12 名、女 23 名) の成人について陰
31 膳方式により 1 日総ヒ素摂取量を 195 ± 235 µg ($15.8-1039$ µg) と報告した。厚生労
32 働省のトータルダイエット調査ではマーケットバスケット方式により 2002-2006 年
33 における日本人の 1 日総ヒ素摂取量を 177.8 µg (うち飲料水は 0.1 µg) と推定した。

35 ②無機ヒ素

36 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
37 原子吸光分析法により 1 日無機ヒ素摂取量を測定したところ、 13.7 ± 7.8 µg ($1.2-31.7$

μg)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日無機ヒ素摂取量は $10.3 \pm 5.5 \mu\text{g}$ ($1.8\text{--}22.6 \mu\text{g}$)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、1日無機ヒ素摂取量は $33.7 \pm 25.1 \mu\text{g}$ ($8.34\text{--}101 \mu\text{g}$)と報告された。厚生労働省のトータルダイエツト調査では、飲料水を含めた全食品を14群に分け、国民栄養調査による食品摂取量に基づき、小売店等から食品を購入し必要に応じて調理した後、食品群ごとに水素化物発生原子吸光分析法による測定を行い、国民1人当たりの平均的な1日摂取量を推定するマーケットバスケット方式で1日無機ヒ素摂取量を推定したところ、1日無機ヒ素摂取量は $62.8 \mu\text{g}$ であった。

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、1日当たりメチルアルソン酸 $7.6 \pm 7.9 \mu\text{g}$ ($0.6\text{--}36.0 \mu\text{g}$)、ジメチルアルシン酸 $34.0 \pm 34.7 \mu\text{g}$ ($0\text{--}110 \mu\text{g}$)、トリメチルヒ素化合物 $120.4 \pm 97.8 \mu\text{g}$ ($0\text{--}425 \mu\text{g}$)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 $6.5 \pm 4.6 \mu\text{g}$ ($0.6\text{--}19.0 \mu\text{g}$)、ジメチルアルシン酸 $49.9 \pm 49.8 \mu\text{g}$ ($2.8\text{--}183.6 \mu\text{g}$)、トリメチルヒ素化合物 $87.3 \pm 76.8 \mu\text{g}$ ($10\text{--}271.4 \mu\text{g}$)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、1日有機ヒ素摂取量は $\text{MMA} 2.25 \pm 2.5 \mu\text{g}$ ($0.16\text{--}9.63 \mu\text{g}$)、 $\text{DMA} 12.9 \pm 11.1 \mu\text{g}$ ($0.36\text{--}38.0 \mu\text{g}$)、 $\text{TMAO} 148 \pm 226 \mu\text{g}$ ($1.95\text{--}946 \mu\text{g}$)が検出された。

IV. 安全性にかかる知見の概要

1. 体内動態

(1) 吸収

無機ヒ素の経口摂取による消化管からの吸収は、ヒトにおいて55-87%である(Buchet 1981; Crecelius 1977; Kumana 2002; Mappes 1977; Tam 1979)。飲料水中に存在する亜ヒ酸塩及びヒ酸塩は、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、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(Mappes 1977; Vahter 2002)。

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。Buchetら(1981)が実施した MMA(V) 又は DMA(V) のいずれかのヒ素の単一経口投与量($500 \mu\text{g As}$)を摂取したボランティアを対象とした研究では、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胃腸吸収は $>75\%$ であることが示唆された。Francesconiら(2002)は、男性ボランティア1名において摂取4日後にアルセノシュガーの約80%が尿中に排泄される

1 ことを見出し、ヒトにおけるほぼ完全な吸収の科学的根拠を示した。しかし、尿中排
2 泄に基づく最新のデータからは、アルセノシュガーの吸収には極めて大きな個人差が
3 あることが示唆されている（Raml et al., 2009）。

4 職業性の吸入曝露を除くと大気からの取込みはわずかである。採鉱による職業性曝
5 露では、経気道的に取り込まれた不溶性の硫ヒ鉄鉱を含む微小粒子（1-2 μm ）が酸化
6 され、三酸化二ヒ素などの水溶性のヒ素化合物に変換されて吸収される（Liu and
7 Chen 1996）。気道からの吸収量は主に粒子径と溶解度に依存する。一方、吸収され
8 ずに気道粘膜から除去された粒子は、嚥下されて消化器系から吸収される（日本産業
9 衛生学会許容濃度等に関する委員会 2000）。

10 皮膚経路によるヒ素の吸収はわずかで、ヒ素は皮膚や毛髪に結合する（NRC
11 2001）。

12 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、げっ歯類
13 では、胃腸管から有意な程度まで吸収され（摂取用量の >40%）、3 価の有機ヒ素化
14 合物は一般に吸収率は低い（Goodman and Gilman 1980; Vahter 1994; Hughes et al.
15 2005）。最近、Juhasz ら（2006）は、豚における MMA(V)及び DMA(V)の胃腸吸
16 収はそれぞれ 17%及び 33%であることを見いだした。

17 マウスの系統差について、C57BL、C3H 及び B6C3F₁ を用いて検討されており、
18 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。

21 （２）分布

22 ヒトのヒ化水素中毒では、最初の数日は血液中にヒ素が検出され、致死的な濃度で
23 は多量のヒ素が肝臓、腎臓、脾臓に分布した。

24 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
25 迅速に肝細胞に取り込まれやすく（Lerman and Clarkson 1983）、また As(III)は As(V)
26 より 10 倍ほどチオール基と親和性が高かった（Jacobson-Kram and Montalbano
27 1985）。

28 消化管から門脈経路で肝臓に取り込まれたヒ素は効率よくメチル化され、他の器官
29 に再分布するか、還元型グルタチオン（GSH）と抱合体を形成して胆汁中に排出され
30 る（Suzuki et al. 2004; Vahter 2002）。

31 ヒトの血漿中からは、遊離ヒ素（As(III)、As(V)）、MMA(III)、MMA(V)、DMA(III)、
32 DMA(V)、AsBe、AsC が検出された（Suzuki et al. 2002）。

33 無機ヒ素化合物であるヒ化水素の職業性の曝露では少量のヒ素が作業者の毛髪に
34 検出されている（Lazariew 1956）。ヒ化水素中毒になった石油産業の作業場で、採
35 取した組織、血液、尿からヒ素が検出され、致死的な症例ではヒ素の濃度は肺で 0.4
36 $\mu\text{g/g}$ 、尿で 260 $\mu\text{g/L}$ 、血液で 434 $\mu\text{g/L}$ であった。また、胃の内容物にはヒ素は検出
37 されなかった（Teitelbaum and Kier 1969）。亜鉛プラントで致死的なヒ化水素濃度

に曝露された症例で、ヒ素は肝臓で 11,800 $\mu\text{g/g}$ 、脾臓で 7,900 $\mu\text{g/g}$ 、腎臓で 3,200 $\mu\text{g/g}$ 、脳で 600 $\mu\text{g/g}$ 、尿で 600 $\mu\text{g/g}$ 、血液では微量が検出された (Fowler and Weissberg 1974)。

インド、ムンバイ (旧名ボンベイ) のヒ素曝露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 ± 1.0 、血液 5.9 ± 3.9 、腎臓 12.4 ± 20.7 、肝臓 14.5 ± 6.9 、脾臓 15.2 ± 16.6 、肺 19.9 ± 22.7 $\mu\text{g/g}$ 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、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、すべての組織で大きな個人差があった (Yamauchi and Yamamura 1983)。

また、母乳に排泄されるヒ素濃度は低いこと (Concha et al. 1998a; Concha et al. 1998b; Fangstrom et al. 2008)、ヒ素化合物は胎盤を通過し、胎児へ移行することが報告されている (Lindgren et al. 1984; Concha et al. 1998a)。

(3) 代謝

生体内に吸収された無機ヒ素はメチル化代謝され、主として 5 価メチルヒ素化合物の一つである DMA(V)として尿中に排泄される。

代謝によりメチル化された MMA(V)及び DMA(V)は急性毒性が低く、ヒ素のメチル化は生体における解毒機構と考えられてきた。しかしながら、その中間代謝物である 3 価メチル化ヒ素 (MMA(III)、DMA(III)) は強い細胞毒性及び遺伝子障害性を示すことから、近年では、メチル化代謝は無機ヒ素の解毒というよりはむしろ代謝活性化のプロセスと考えられている。

また、インド西ベンガル州のヒ素汚染地域において、ヒ素中毒症状を呈する住民の尿中ヒ素は 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)。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、ヒ素の 3 価から 5 価への酸化にともないメチル基が導入される酸化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た (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) をはじめとするメチル転移酵素による触媒反応であると考えられている (Thomas et al. 2007)。その過程で活性酸素が生じ、酸化ストレスを誘発することも報告されている (Hu et al. 2002)。他方では、DMA(III)の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

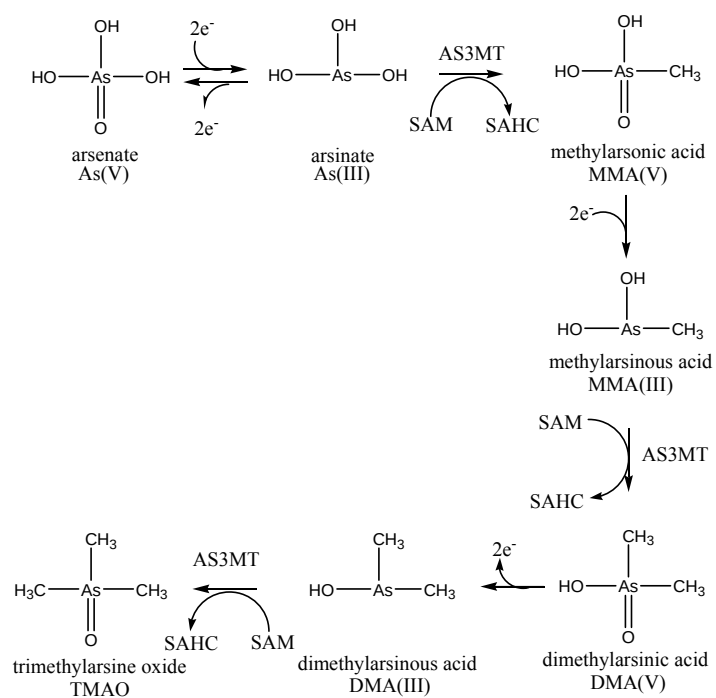
報告されている (Yamanaka et al. 1990; Kitchin 2001)。また、尿中にジメチルチオアルシン酸などの DMA(V)より毒性の高い含硫ヒ素化合物が検出され、それらはジメチルヒ素と生体内含硫化合物との反応により生成する可能性が指摘されている (Yoshida et al. 2003; Raml et al. 2007; Naranmandura et al. 2007)。

一方、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、尿中及び血中の主代謝物は DMA(V)であり、尿、血、臓器、羊毛におけるヒ素濃度はヒ素非曝露のヒツジと比較して高い値を示した (Feldmann et al. 2000)。さらに、マウス盲腸細菌叢及び盲腸組織を用い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°C、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著しく低かった (37°C 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、主代謝物の 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 (10mM) においても細胞毒性は認められなかった (Raml et al. 2005)。

魚や甲殻類に存在する AsBe や AsC 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 (Yamauchi and Yamamura 1984)。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 (IPCS 2001)。

無機ヒ素のメチル化代謝には種差が認められる。マーモセット、チンパンジー及びモルモットでは肝臓のヒ素メチル転移酵素が欠損しており MMA(V)及び DMA(V)の尿中排泄は認められていない。一方、リーサスモンキー、ウサギ、マウス、ラット及びハムスターは肝臓にヒ素メチル転移酵素が存在し、ヒ素のメチル化代謝能を有している (Goering et al. 1999)。また、これら実験動物の尿中に排泄される MMA(V)の割合はヒトと比較して圧倒的に少なく、MMA(V)から DMA(V)へのメチル化が効率的であることが報告されている (Vahter 2000)。

マウスの系統差について、C57BL、C3H 及び B6C3F₁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 (Hughes et al. 1999)。



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）

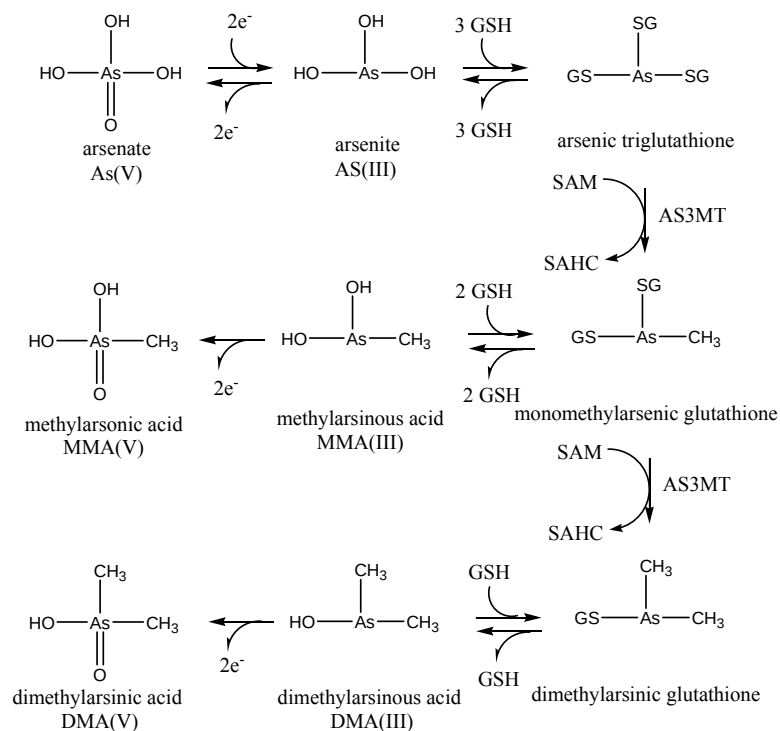


図 5 ヒ素化合物の代謝
(3 価ヒ素－グルタチオン複合体形成を介したメチル化反応)

(4) 排泄

ヒ素及び代謝産物は、主に尿及び胆汁に排泄される。多くの哺乳動物種及びヒトのヒ素化合物の排泄は主に尿を経路としている (Schuhmacher-Wolz et al. 2009)。ヒト尿中排泄におけるヒ素化合物の一般的な割合は、DMA(V) (40-75%)、ヒ酸及び三酸化二ヒ素 (20-25%) さらに他の 5 価メチルヒ素化合物である MMA(V) (15-25%) である (ATSDR 2007)。しかしながら、海藻類や魚介類には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を使った報告がある。ヒジキ加工食品摂取後の尿中ヒ素の形態別分析とその経時的変化を観察した結果、ヒ酸、三酸化二ヒ素、MMA(V)、DMA(V)はヒジキ摂取後それぞれ 4、6.5、13、17.5 時間でピーク濃度に達すること (Nakajima et al. 2006)、ヒジキ摂取後 48-50 時間後で 50-90%のヒ素が排泄されることが報告されている (山内と山村 1979; 福井ら 1981)。

ヒトの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た (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 (Brune et al. 1980)。

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 µg As/L、DMA(V)の中央値が 42.6 µg 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 (Ma and Le 1998; Francesconi et al. 2002; Heinrich-Ramm et al. 2002)。

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 日であり (Buchet et al. 1981)、ヒトのヒ素メチル化代謝能は、実験動物と比較して低い。一方、ラットでは代謝生成した DMA(V)が赤血球に保持されるため、ヒト、マウス及びハムスターなどの哺乳動物と比較して尿中排泄が遅く、ヒ素が体内に長期間貯留する (Vahter 1981; Marafante et al. 1982; Lerman and Clarkson 1983)。

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)。

2. 無機ヒ素化合物

(1) ヒトにおける影響

ヒ素は古くから毒物として自殺や他殺に用いられてきた。ヒ素化合物は 20 世紀から今日まで一貫して需要があり、銅製錬所、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故も内外で多発しており、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。

①急性及び亜急性影響

無機ヒ素化合物による急性中毒は経口摂取による事例が大部分である。一般に無機ヒ素化合物は有機 (メチル) ヒ素化合物に比較して毒性は高い傾向がある。最近の研究により、無機ヒ素とメチルヒ素化合物に共通して、As(III)は As(V)より毒性が強い傾向にあることが分かってきた。ヒ素は SH 基を含む酵素に対してキレート化合物を形成し酵素活性阻害により毒性を発現する。

ヒト成人における致死量が過去の事故例から算出されている。最も事例の多い三酸化二ヒ素では、体内吸収量として 100-300 mg と推測され、動物より感受性は高いと

されている。自殺や他殺においては吸収量の数倍-十倍程度の摂取があり、嘔吐により排泄されている。

ヒト経口摂取の事例をみると、三酸化二ヒ素や亜ヒ酸ナトリウムにおける最小致死量は 2 mg/kg 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、腎障害が出現し、早い場合には 24 時間以内で死亡する。また、摂取後 2-3 週ごろより末梢神経障害として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 $1.3\text{-}3.6 \text{ mg/日}$ 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。

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、口腔内汚染が生じ、嚥下によりヒ素は消化管に取り込まれ吸収される。そのことから、経口摂取と同様に、消化器症状として悪心、下痢、腹痛、さらに、中枢と末梢の神経障害が認められることもある (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、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)。

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例として挙げられる。

和歌山カレー毒物事件

平成 10 年 7 月 25 日、和歌山市園部において 67 名が急性ヒ素中毒になり、4 名が三酸化二ヒ素摂取約 12 時間後に死亡した。生存者は 63 名で男性 29 名、女性 34 名である。1-12 歳は 20 名、13-67 歳が 43 名である。63 名における三酸化二ヒ素の推定摂取量 (吸収量) は平均 53 mg 、 100 mg 以上の摂取が 4 名、 $50\text{-}99 \text{ mg}$ の摂取が 25 名であった。このうち、最も多かった摂取量は 141 mg 、最も少なかった摂取量は 18 mg であった。12 歳以下の 20 名のヒ素摂取量は $48.5 \pm 23 \text{ mg}$ 、13 歳以上の 43 名の値は $55.5 \pm 26.3 \text{ mg}$ であり、有意差はなかった。

カレーに混入した三酸化二ヒ素は、大部分が余熱で溶解してイオン化し、一部は結晶として摂取された。カレー摂取後、約 5-10 分で腹部症状を認めた。嘔気・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・重症者では低血圧が数日続き、頻脈、虚脱、ショックもみられ、循環器障害が主な死因となった。重症者では中枢神経障害として、頭痛、脱力感、痙攣、精神障害を認めた。中・

重症者では約 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）が腹部と脇の下、首筋に認められた。さらに、爪に Mees 線（白線）が徐々に出現した。Mees 線は体内での急激な栄養障害により顕在化するとの考えがある。この他に、結膜炎、顔面浮腫、口内炎、落屑、脱毛など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して誤診されたために、急性ヒ素中毒の基本的治療であるキレート剤の 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）。

森永ヒ素ミルク事件

食品への無機ヒ素汚染としては、森永ヒ素ミルク事件は内外で最も深刻な事件である。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 $\mu\text{g/g}$ 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ていて、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、新生児約 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。幼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、幼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、腹部膨満であり、臨床検査異常としては貧血、顆粒数減少、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）。

学童期における追跡調査結果（大阪大学医学部; 15 年目以後、小児科、皮膚科、眼科、耳鼻咽喉科、精神神経科）では、成長の遅れ、白斑黒皮症、角化症、精神発達遅延、てんかん、難聴などの脳障害が認められた（NAS 1977）。

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

1 表 9 森永ヒ素ミルク事件に関する疫学調査

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

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

5 ②慢性影響

6 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
7 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。さらに、
8 漢方薬（医薬品；硫化ヒ素、雄黄）を多用する華僑やインド人においても中毒事例が
9 知られる。

10 吸入曝露（経気道曝露）の問題は職業性曝露が主で、過去においては銅製錬所、非
11 鉄精錬所、農薬工場などの事例が有名である。しかし、経済的先進国におけるこれら
12 の職場環境は十分に改善されており、ヒ素系の化合物半導体製造や液晶ガラス製造の
13 作業における無機ヒ素曝露が懸念されるものの、健康被害の顕在化までには至って
14 いないと考えられている。

15 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
16 ことにより慢性的にヒ素に曝露され、飲料水中のヒ素濃度が 100 µg As/L を超えると
17 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
18 （WHO 1989）。

20 a. 発がん性

21 IARC は 2011 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
22 素が、膀胱がん、肺がん、皮膚がんを引き起こすというに十分なエビデンスがあり、
23 いずれのがんも用量依存性が示されているとした（IARC 2011）。根拠となった知見
24 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
25 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、
26 低濃度での影響濃度に一定の数値を導き出すには至っていない（製品評価技術基盤機
27 構 2008）。最近の Baastrup らの研究においても低濃度のヒ素曝露と発がんリスク
28 の相関はなかった（Baastrup et al. 2008）。Chu らの膀胱がんのメタアナリシスに

1 おいても、スロープファクターを計算すると、EPA (1.5×10^{-3}) と NEC (8.85×10^{-4})
2 より低い値 (1.27×10^{-4}) となった (Chu et al. 2006)。

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

6 7 (a) 皮膚がん

8 2011 年、IARC は、飲料水中無機ヒ素の再レビューを発表し、皮膚がん (特に扁平
9 上皮がん) との因果関係を確認した。検討した調査には皮膚がんの罹患率及び死亡率
10 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;
11 Chen et al., 1985, 1988a; Wu et al., 1989; Chen and Wang, 1990; Tsai et al., 1999)、
12 チリでの皮膚がんの死亡率に関する生態学的調査 (Rivara et al. 1997; Smith et al.
13 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
14 al. 1995, 1997) などと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
15 一貫して無機ヒ素曝露による皮膚がんの有意なリスク上昇が示されたとしている
16 (IARC 2011)。

17 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
18 Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) における地理情報システム
19 (GIS) 解析では、水中ヒ素及び非黒色腫皮膚がん及び黒色腫の間には地理的要因の
20 調整後に関連は認められなかったが、 $2 \mu\text{g/L}$ を上回るレベルの被験者がごくわずかし
21 かいなかった (Baastrup et al., 2008)。組織学的特異性 (例、基底細胞がん及び扁
22 平上皮がんの組合せ) が不足していたため、非黒色腫皮膚がんに関する推論を行うこ
23 とは困難であった。

24 25 (b) 膀胱がん

26 2011 年 IARC は、飲料水中の無機ヒ素と膀胱がんとの間にみられる関係は偶然や
27 バイアスによるものではなく、用量 - 反応関係も得られていることから、膀胱におい
28 て発がん性があるとした。台湾 (Chen et al. 1985; Chen et al. 1988a; Wu et al. 1989;
29 Chen and Wang 1990; Chiang et al. 1993; Tsai et al. 1999)、チリ (Rivara et al.
30 1997; Smith et al. 1998; Marshall et al. 2007)、アルゼンチン (Hopenhayn-Rich et
31 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
32 (Chen et al. 1988b; Chiou et al. 1995, 2001; Chen and Chiou 2001) や日本 (Tsuda
33 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、
34 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 2011)。

35 Kurttio らは、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
36 名を対象として、膀胱、腎臓がんと井戸水によるヒ素曝露の関連について調べた
37 (Kurttio et al., 1999)。最終的なコホートは 1981-1995 年のに膀胱がんを診断され

た 61 名（男 50、女 11）、腎臓がんと診断された 49 名（男 24、女 25）、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 $\mu\text{g/L}$ ）。腎臓がんリスクに関しては、どの曝露指標においても有意な関連を認めなかった。膀胱がんリスクに関しては、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、 $<0.1 \mu\text{g/L}$ 曝露群と比較して、 $0.1-0.5 \mu\text{g/L}$ 曝露群では $\text{RR}=1.53$ ($95\%\text{CI}=0.75-3.09$)、 $\geq 0.5 \mu\text{g/L}$ 曝露群では $\text{RR}=2.44$ ($95\%\text{CI}=1.11-5.37$) であった。しかし、累積ヒ素曝露量を指標とした場合には、膀胱がんリスクに関して $<500 \mu\text{g}$ 曝露群と比較して $\geq 2,000 \mu\text{g}$ 曝露群でも有意差を認めなかった ($\text{RR}=1.50$ ($95\%\text{CI}=0.71-3.15$))。

これまで行われた調査のうち、Bates らは、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、女 20、平均 64.2 歳、対照群：266 名、男 194、女 72、平均 61.1 歳）を用いて、低濃度の飲料水中ヒ素曝露と膀胱がんの関連を評価した (Bates et al., 1995)。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累積濃度 (index 2) の二つの指標を用いた。曝露は $0.5-160 \mu\text{g/L}$ (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への曝露年数、膀胱感染の既往歴、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がんのオッズ比は、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 (オッズ比 (OR) $=3.33$ ($90\%\text{CI}=1.0-10.8$))。同様の調整後、index 2 を指標とした場合、診断 30-39 年前の $\geq 13,000 (\mu\text{g/L}\cdot\text{years})$ 曝露群で膀胱がんリスクに上昇傾向が認められた ($\text{OR}=3.07$ ($90\%\text{CI}=1.1-8.4$))。

また、Steinmaus らは、歴史的に $100 \mu\text{g/L}$ 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、膀胱がんヒ素摂取量との関係を調査した (Steinmaus et al., 2003)。症例群は 1994-2000 年に原発性膀胱がんとして初めて診断された 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。膀胱がんリスクの増加は、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 $>82,800 \mu\text{g}$ 曝露群においても認められなかった ($\text{OR}=0.73$, $95\%\text{CI}=0.45-1.17$)。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 ($\geq 80 \mu\text{g/日}$ 、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 ($\text{OR}=3.67$, $95\%\text{CI}=1.43-9.42$, $p<0.01$)。

また、Bates らは、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、女 20、平均 68.9 歳、対照群：男 94、女 20、平均 68.3 歳）を対象として、人口ベースの膀胱がん症例対照

研究を実施した (Bates et al., 2004) 。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がん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、喫煙者に限り膀胱がん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 らは、台湾北東部 8,086 名を 12 年間追跡調査し、ヒ素低濃度曝露と膀胱がんの関係及びヒ素汚染された井戸水の飲用期間、登録時に井戸水をまだ使用しているか、潜伏期間 (ヒ素曝露が始まった年齢) の影響について評価した (Chen et al., 2010a) 。膀胱がんの発生は national cancer registry 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 件の膀胱がんが発生し、ヒ素濃度の増加に伴って膀胱がん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、 $< 10 \mu\text{g/L}$ 曝露群に対して $50\text{-}99.9 \mu\text{g/L}$ 曝露群では $\text{RR}=4.18$ ($95\%\text{CI}=1.37\text{-}12.8$) であり、 $> 100 \mu\text{g/L}$ の高曝露群では 5 倍以上 ($\text{RR}=7.73$ ($95\%\text{CI}=2.69\text{-}22.3$)) になった。累積ヒ素曝露量 $5,000\text{-}10,000 (\mu\text{g/L}\cdot\text{years})$ 群における年齢及び性別で調整した RR は 3.88 ($95\%\text{CI}=1.18\text{-}12.7$) であった。

一方、膀胱がんの過剰リスクを確認できないものもあった。例えば、Baastrup らは、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、女 29,502、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の関連についてコックス回帰モデルを用いて検討した (Baastrup et al., 2008) 。コホートの平均ヒ素曝露濃度は $1.2 \mu\text{g/L}$ ($0.05\text{-}25.3 \mu\text{g/L}$) であった。喫煙、教育、BMI、飲酒、職業等で調整後、時間加重平均ヒ素曝露量と膀胱がん ($p=0.75$) のリスクには有意な関連を認めなかった。

ヒ素と膀胱がんに関して、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。

また、Meliker らは、米国ミシガンにおいて人口ベースの症例対照研究を行った (Meliker et al., 2010) 。2000-2004 年に膀胱がんと診断された 411 名 (男 315、女 96) 及び対照 566 名 (男 418、女 148) 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 $0.02\text{-}25 \mu\text{g/L}$ 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、膀胱がんの家族歴、年齢、人種及び性別で調整後、時間加重生涯平均曝露 $< 1 \mu\text{g/L}$ 群と比較して $> 10 \mu\text{g/L}$ 群で膀胱がんリスクの増加は認められなかった ($\text{OR}=1.10$ ($95\%\text{CI}=0.65\text{-}1.86$)) 。喫煙者においても、教育、ハイリスク職業への従事歴、膀胱がんの家族歴、年齢、人種及び性別で調整後、

同様に $>10\text{ }\mu\text{g/L}$ 群で膀胱がんリスクの増加は認められなかった ($\text{OR}=0.94$ ($95\%\text{CI}=0.50\text{-}1.78$))。

(c) 肺がん

2011年のIARC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された。台湾 (Chen et al. 1985, 1988a; Wu et al. 1989; Chen and Wang 1990; Tsai et al. 1999) やチリやアルゼンチン (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 (Ferreccio et al. 2000) やバングラデシュ (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、無機ヒ素が肺がんを引き起こす十分な根拠があるとした (IARC 2011)。

Ferreccio らは、1958-1970年の飲料水ヒ素濃度が $860\text{ }\mu\text{g/L}$ であったチリ北部において1994-1996年に肺がんと診断された患者151名 (男72%、平均61歳) 及び頻度マッチングさせた入院患者419名 (男61%、平均64歳) を対象として症例対照研究を行った (Ferreccio et al., 2000)。被験者には飲料水源及び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、飲料水中ヒ素濃度と肺がんオッズ比に明らかな相関が認められ、 $<10\text{ }\mu\text{g/L}$ 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オッズ比は、10-29、30-49、50-199及び200-400 $\mu\text{g/L}$ 曝露群でそれぞれ $\text{OR}=1.6$ ($95\%\text{CI}=0.5\text{-}5.3$)、 $\text{OR}=3.9$ ($95\%\text{CI}=1.2\text{-}12.3$)、 $\text{OR}=5.2$ ($95\%\text{CI}=2.3\text{-}11.7$) 及び $\text{OR}=8.9$ ($95\%\text{CI}=4.0\text{-}19.6$) であった。また、飲料水中ヒ素曝露と喫煙の相互作用に関しては、非喫煙者のヒ素 $\leq 49\text{ }\mu\text{g/L}$ 曝露群と比較して、喫煙者の $\geq 200\text{ }\mu\text{g/L}$ 曝露群では $\text{OR}=32.0$ ($95\%\text{CI}=7.22\text{-}198.0$) 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では、1989-2000年のチリでの若年成人死亡 (30-49歳) について、アントファガスタとその近郊で上水道に高濃度 (約 $1,000\text{ }\mu\text{g/L}$) のヒ素が含まれていた期間 (1958-1970年) 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) に出生した幼少期曝露群を、チリのその他の地域で出生した対照群と比較した (Smith et al., 2006)。幼少期曝露群における標準化死亡比 (SMR) は、肺がんでは 7.0 ($95\%\text{CI}=5.4\text{-}8.9$)、 $p<0.001$)、気管支拡張症では 12.4 ($95\%\text{CI}=3.3\text{-}31.7$)、 $p<0.001$) であった。また子宮内+幼少期曝露群におけるSMRは、肺がんでは 6.1 ($95\%\text{CI}=3.5\text{-}9.9$)、 $p<0.001$)、気管支拡張症では 46.2 ($95\%\text{CI}=21.1\text{-}87.7$)、 $p<0.001$) であった。

Chen らは、台湾南西部の2,503名 (男1,154、女1,349) 及び北東部の8,088名 (男4,053、女4,035) を対象として約8年間追跡調査を行った (Chen et al., 2004b)。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。肺がん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、新しく肺がんと診断されたのは139件であった。喫煙、年齢、性別、通学期

間及びコホート（烏脚病、居住地）で調整後、肺がんリスクは飲料水中ヒ素曝露濃度と関連し（ $p < 0.001$ ）、RRは $< 10 \mu\text{g/L}$ 曝露群と比較して $100\text{--}299 \mu\text{g/L}$ 曝露群でRR=2.28（95%CI=1.22-4.27）、 $\geq 700 \mu\text{g/L}$ 曝露群ではRR=3.29（95%CI=1.60-6.78）であった。肺がんリスクに対してヒ素曝露と喫煙に相乗効果が認められ、年齢、性別、コホート、通学期間及び飲酒で調整後のRRに基づく相乗影響指標は1.62-2.52であった。

さらに、Chen らは、台湾北東部の住民 8,086 名（男 3,481、女 3,407、平均 59.1 歳）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 名について解析した（Chen et al., 2010b）。台湾におけるがん登録プロフィールにより 178 件の肺がん発生を確認した。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、肺がんリスクとヒ素濃度の間に有意な用量-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 $< 10 \mu\text{g/L}$ 曝露群と比較して $\geq 300 \mu\text{g/L}$ 曝露群では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、肺扁平上皮がん及び肺小細胞がんでは認められ、肺腺がんでは認められなかった。年齢、性別、教育及び飲酒を調整後の RR は非喫煙者の $< 10 \mu\text{g/L}$ 曝露群と比較して喫煙者（25 pack·year）の $< 10 \mu\text{g/L}$ 曝露群ではRR=4.08（95%CI=1.83-9.10）であった。

デンマークにおける前向きコホート研究において、時間加重平均ヒ素曝露と肺がん発生率の増加の証拠は認められなかった（ $p=0.75$ ）（Baastrop et al., 2008）。

(d) その他のがん

IARC 報告書（IARC 2011）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の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された。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がん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（Chiou et al. 2001）。前立腺がんと肝臓がん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がん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 らがチリで行った研究（Rivara et al. 1997）では、無機ヒ素曝露と前立腺がん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）肝臓がん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 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ほうが南米よりもヒ素への感受性が高い可能性を示唆した (IARC, 2011)。よって、IARC は肝臓がん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) 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、ついで、手掌や足底部に角化症 (5-6 年) が発症するとしている。なお、1 日の曝露量が 3,000-5,000 $\mu\text{g}/\text{日}$ 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がんの発症も認める。

皮膚色素沈着過剰及び掌蹠角化症などの皮膚 (真皮) 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., 2006a; Chen et al., 2006)、インド (Haque et al., 2003) 及びモンゴル (Yoshida et al., 2004; 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 $\mu\text{g}/\text{L}$ での皮膚病変の発生率増加が報告されている。

Ahsan らは、バングラデシュ、Araihazar において 2000-2002 年に HEALS に採用された 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 (Ahsan et al., 2006)。井戸水中ヒ素濃度と井戸使用状況、尿中ヒ素濃度に基づいて個々の被験者のヒ素曝露量を算出した。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) 及び土地所有で調整した皮膚病変の有病割合オッズ比は、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 $\text{OR}=1.91$ (95%CI=1.26-2.89)、40.1-91.0 $\mu\text{g}/\text{L}$ 群で $\text{OR}=3.03$ (95%CI=2.05-4.50)、91.1-175.0 $\mu\text{g}/\text{L}$ 群で $\text{OR}=3.71$ (95%CI=2.53-5.44)、175.1-864.0 $\mu\text{g}/\text{L}$ 群で $\text{OR}=5.39$ (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 μg 群と比較すると 48,200-226,400 μg 群で $\text{OR}=1.83$ (95%CI=1.25-2.69) であった。

Rahman らは、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易罹患性について評価した (Rahman et al., 2006a)。4 歳以上の全住民 166,934 名 (男 74,408、女 92,526)

1 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
2 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
3 の住民からランダムに 2,201 名を選び、適合する 1,830 名（男 833、女 997）を選択
4 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原子
5 吸光分析法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
6 年以降のヒ素曝露に関して、皮膚病変患者（男 200 $\mu\text{g/L}$ 、女 211 $\mu\text{g/L}$ ）は対照群（男
7 143 $\mu\text{g/L}$ 、女 155 $\mu\text{g/L}$ ）より多かった。年齢及びアセットスコアで調整したオッズ比
8 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 $\text{OR}=1.94$
9 （95%CI=1.10-3.42）であり、平均ヒ素曝露量を指標とした場合、男性の 10-49 $\mu\text{g/L}$
10 群で $\text{OR}=3.25$ （95%CI=1.43-7.38）であった。また、平均ヒ素曝露量の五分位でみる
11 と最高曝露群の皮膚病変のオッズ比は、男 $\text{OR}=10.9$ （95%CI=5.80-20.4）、女 $\text{OR}=5.78$
12 （95%CI=3.10-10.8）と男性が有意に高かった（ $p=0.005$ ）。

13 Chen らは、バングラデシュ、Araihazar における HEALS の 11,062 名（男 4,721
14 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の関係
15 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、クロスセクシ
16 ョナル解析を行った（Chen et al., 2006）。個々の井戸の使用歴から時間加重井戸水
17 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、
18 肥料使用及び日光曝露（男性）で調整したオッズ比は、女性非喫煙者 28.1-113.0 $\mu\text{g/L}$
19 群で $\text{OR}=2.3$ （95%CI=1.1-4.5）であり、男性喫煙者 28.1-113.0 $\mu\text{g/L}$ 群で $\text{OR}=2.6$
20 （95%CI=1.5-4.5）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
21 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
22 いた。

23 Haque らは、インド、西ベンガルにおける 1995-1996 年のクロスセクショナル調
24 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
25 （Haque et al., 2003）。20 年以上にわたる詳細なヒ素曝露調査を用い、1998 及び
26 2000 年に再調査した。年齢、性別、喫煙、BMI、社会人口学的要因（教育、世帯主
27 の教育、職業）及び住居タイプで調整したオッズ比は、生涯平均曝露を指標とした場
28 合、50-99 $\mu\text{g/L}$ 曝露群で $\text{OR}=3.3$ （95%CI=1.7-6.4）であった。最初の曝露から皮膚
29 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の間に強
30 い用量-反応関係を認めた。

31 Guo らは、モンゴル内陸部 Hatao Plain 村において、1996-1998 年に皮膚疾患と診
32 断された 227 名（皮膚角化症（162 名：男 69；女 93、平均 42.5 歳、井戸使用期間平
33 均 15.6 年）、色素沈着（65 名：男 47；女 18、平均 52.4 歳、平均 15.2 年））及び
34 診断されなかった 221 名（平均 37.6 歳：男 93；女 128、平均 15.2 年）を対象に、
35 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（Guo et al.,
36 2006）。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、
37 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 $\mu\text{g/L}$ 群；OR=5.25、95%CI=1.32-83.24、200-499 $\mu\text{g/L}$ 群；OR=10.97、95%CI=1.50-79.95、 $\geq 500 \mu\text{g/L}$ 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 らは、井戸水によるヒ素曝露が 20 年以上続いているモンゴル内陸部 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（Xia et al., 2009）。調査した 12,334 名（男 6,202 名、女 6,107 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オッズ比は、0-5 $\mu\text{g/L}$ 群と比較すると、5.1-10 $\mu\text{g/L}$ 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

無機ヒ素による汚染飲料水からの環境性ヒ素中毒の研究から、自然流産、死産、早産のリスク（Ahmad et al. 2001; Hopenhayn-Rich et al. 2003; Milton et al. 2005; von Ehrenstein et al. 2006; 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、自然流産及び早産に関する妊娠転帰について調査した（Ahmad et al. 2001）。年齢、社会経済的地位、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 $\geq 100 \mu\text{g/L}$ 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（Milton et al. 2005）。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 µg/L の曝露群 (51-100 µg/L 群 10 例、101-500 µg/L 群 37 例、 ≥ 500 µg/L 群 20 例) と ≤ 50 µg/L の非曝露群を比較した結果、自然流産 OR=2.5 (95%CI=1.5-4.3)、死産 OR=2.5 (95%CI=1.3-4.9)、新生児死亡 OR=1.8 (95%CI=0.9-3.5) であった。

von Ehrenstein らは、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 (von Ehrenstein et al. 2006)。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 µg/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、OR=6.07 (95%CI=1.54-24.0、 $p=0.01$) 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、死産のリスクはさらに増加し、OR=13.1 (95%CI=3.17-54.0、 $p=0.002$) であった。

Cherry らは、バングラデシュの約 8,600 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 (Cherry et al. 2008)。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 例と社会経済学的及び健康因子に関するデータを用い、the 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 µg/L 未満群の 2.96% に対し、10-49.9 µg/L 群では 3.79% であるものの有意差は認められず、 ≥ 50 µg/L 群では 4.43% と有意 ($< 5\%$) な上昇であった。また、社会経済学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 µg/L に対する死産のオッズ比が、 $10 \leq$ ヒ素濃度 < 50 µg/L では (OR=1.23、95%CI=0.87-1.74)、 ≥ 50 µg/L では (OR=1.80、95%CI=1.14-2.86) 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 (Hopenhayn-Rich et al. 2003)。それぞれの都市での飲料水中ヒ素濃度はアントファガスタは 40 g/L、バルパライソでは 1 g/L であった。対象者は詳細なインタビューに回答し、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、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少数であり、いずれもバングラデシュの極めて大規模なものであった。Kwok らは、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 (Kwok et al., 2006)。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 $\mu\text{g/g}$ (検出限界-0.528 $\mu\text{g/g}$)、0.139 $\mu\text{g/g}$ (検出限界-0.635 $\mu\text{g/g}$)、0.024 $\mu\text{g/g}$ (検出限界-0.668 $\mu\text{g/g}$) 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))、幼児期低体重 (OR=1.000 (95%CI=0.999-1.001)) であり、ヒ素曝露との関連は認められなかった。

また、Rahman らは、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 (Rahman et al. 2007)。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消失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)、409 $\leq$ (中央値 515) $\mu\text{g/L}$ 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)、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格 (体重、身長、頭囲、胸囲) との関連について検討した (Rahman et al., 2009)。ヒ素曝露量は、妊娠 8 週及び 30 週付近で採取した尿中の無機ヒ素及びメチル化代謝物の濃度により測定した。ヒ素曝露と出生時体格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格に用量-反応関係は認められなかった。一方、尿中ヒ素 < 100 $\mu\text{g/L}$ 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 $\geq$ 100 $\mu\text{g/L}$ の高曝露群では、出生時体格と曝露量の間に相関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 らは、バングラデシュ、Araihazar 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、女 103、平均 10.0 ± 0.4 歳）を無作為抽出し、ヒ素曝露と知的機能の関係に対する横断研究を実施した（Wasserman et al. 2004）。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 $0.094\text{--}790 \mu\text{g/L}$ （平均 $117.8 \mu\text{g/L}$ ）、マンガン濃度は平均 $1,386 \mu\text{g/L}$ 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 $0.1\text{--}5.5 \mu\text{g/L}$ に対し、 $50.1\text{--}176 \mu\text{g/L}$ 又は $177\text{--}790 \mu\text{g/L}$ では、フルスケールスコアの低下（各 $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ ）及びパフォーマンススコアの低下（各 $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ ）が有意に大きかった。

また、Wasserman らは、バングラデシュ、Araihazar で実施中の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ている 11,749 例を親とする小児から、6 歳児 301 例（男 150 例、女 151 例、平均 6.1 ± 0.18 歳）を無作為抽出し、ヒ素曝露と知的機能の関係について検討した（Wasserman et al. 2007）。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検査を用いて評価した。飲料水中ヒ素濃度は $0.10\text{--}864 \mu\text{g/L}$ （平均 $120.1 \mu\text{g/L}$ ）、マンガン濃度は平均 $1,302 \mu\text{g/L}$ であった。飲料水中マンガン、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（Wang et al. 2007）。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、 $190 \pm 183 \mu\text{g/L}$ ）、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 ± 14.7 に対し、中濃度ヒ素群 100.6 ± 15.6 （ $p < 0.05$ ）、高濃度ヒ素群 95.1 ± 16.6 （ $p < 0.01$ ）、高濃度フッ素群 100.5 ± 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 らは、子宮内及び小児期に受けた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（von-Ehrenstein et al. 2007）。知的機能はウェクスラー児童用知能検査の

6 種類の下位検査により評価した。また、尿中ヒ素濃度及び妊娠期間を含む生活用水を 409 の井戸より採取して水中ヒ素濃度を測定した。線形回帰分析の結果、尿中ヒ素濃度を 3 分位数で層別化したところ、単語、組合せ及び絵画完成の調整スコア低下とヒ素濃度は相関していた。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検査の相対的低下率は、単語 12%、組合せ 21%、絵画完成 13%であった。しかし、妊娠中又は小児期におけるテスト結果と生活用水中ヒ素濃度との間には相関関係が認められなかった。

e. 心血管系への影響

Tseng らは、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、女 319、平均 52.6 ±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）の関連性について調査した（Tseng et al., 1996）。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井戸水試用期間③住所歴、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トリグリセリド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、 $\geq 20,000 \mu\text{g/L} \cdot \text{years}$ 群で $\text{OR}=4.28$ (95%CI=1.26-14.5) 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 らが疫学的エビデンスの系統的レビューを実施している（Navas-Acien et al., 2005）。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（CHD）の死亡率と罹患率、及び特異的心筋梗塞罹患率、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、臨床検査に基づく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%CI=2.20-5.48) 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（n: 症例数=20、対照例数=20）では $\text{OR } 1.66$ が認められたが、これは統計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（n: 症例=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用量関連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. 遺伝毒性

無機ヒ素化合物は DNA に共有結合することはないと考えられており (Kitchin and Wallance 2008)、これは大腸菌を用いた試験系で SOS 系の誘導がみられないこととも合致する (Rossman et al. 1984)。無機ヒ素化合物は細菌や哺乳類細胞を用いた試験系において点突然変異を生じず、チミジンキナーゼやヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼといった単一の遺伝子座で弱い変異原性を示すことが報告されている (Rossman 2003; ATSDR 2007)。ヒトでは無機ヒ素の曝露により、染色体異常や小核形成といった遺伝毒性を生じることが知られているが (De Chaudhuri et al. 2008; Ghosh et al. 2008)、遺伝子突然変異はみられないといわれている (ATSDR 2007)。

(a) ヒトにおける遺伝毒性 (*in vivo*)

これまで飲料水を介した長期的な曝露によるヒ素の遺伝毒性に関して、多くの調査が行われてきた一方で、ヒ素の職業的曝露に関する知見は限定的である。曝露は主に無機ヒ素であるが、ヒト体内においてヒ素はメチル化されるため、無機ヒ素と有機ヒ素の複合曝露について考慮する必要がある。これまで MMA と DMA (ナトリウム塩として) が農薬に使われてきたが、現在は農薬への使用は減ってきているため、農薬への職業的曝露によるヒトへの影響に関する調査を行うことが難しくなっている。

メキシコにおけるパイロット調査で、高濃度のヒ素 (390 µg/L、おそらく 10 年以上) に汚染された井戸水を飲んでいて 9 名の女性と 2 名の男性は、対照群 (11 名の女性と 2 名の男性、井戸水中のヒ素濃度 19–60 µg/L) と比較しても、末梢血リンパ球の染色体異常及び姉妹染色分体交換が有意ではなかった。両群の年齢範囲は 21–62 歳であった。HPRT 座での変異頻度も曝露群の方が上昇していたが、有意ではなかった (Ostrosky-Wegman et al. 1991)。さらに最近の調査では、408 µg/L という高濃度の井戸水に曝露された 35 名のメキシコ人と 29.9 µg/L の濃度の井戸水を飲んでいて対照群 34 名との比較が行われた。平均年齢は曝露群が 40.6 歳、対照群が 39.0 歳で、性比もほぼ同様であった (詳細なデータは提示されていない)。曝露群において、一つの細胞当たりの染色体異常数は 0.08 と、対照群の 0.03 と比べて有意に上昇していた。さらに、小核形成の頻度も曝露群では 1,000 細胞当たり平均 2.21 (口腔内細胞)、2.22 (尿路上皮細胞) であったのに対し、対照群では 0.56 (口腔内細胞)、0.48 (尿路上皮細胞) と、曝露群において有意な上昇が確認された (Gonsebatt et al. 1997)。曝露群内において、男性の方が女性よりもより多くの染色体異常及び高頻度の小核形成を呈したが、このような性差がみられたのは、おそらく、調査対象となった男性は乾燥した気候の中で畑作業をするため、女性よりもより多くの水を飲んだためだろうと考えられた。なお、曝露群における喫煙率は 29%、対照群における喫煙率は 33% であり、喫煙は染色体異常及び小核形成と有意な関連はなかった。職業上、遺伝毒性物

1 質と疑われる物質に曝露されている人や何らかの治療を行っていた人は調査の対象
2 から除外された。

3 米国ネバダ州で、飲料水中の中濃度のヒ素に曝露された 98 名（飲料水中の平均ヒ
4 素濃度 109 $\mu\text{g/L}$ 、少なくとも 5 年間）の末梢血リンパ球における姉妹染色分体交換
5 及び染色体異常を調査したところ、83 名の対照群（飲料水中の平均ヒ素濃度 12 $\mu\text{g/L}$ ）
6 との間に有意な差は確認されなかった(Vig et al. 1984)。統計学的解析において、性
7 別、年齢、喫煙、職業曝露といった因子について交絡の調整が行われた。

8 さらに最近のネバダ州における調査では、平均ヒ素濃度 16 $\mu\text{g/L}$ の水を飲んでい
9 対照群 18 名の剥離した膀胱の細胞における小核形成頻度が 1,000 細胞当たり 1.57 で
10 あったのに対し、1,312 $\mu\text{g/L}$ の水を以上飲んでいた曝露群 18 名における小核形成頻
11 度は 2.79 であり、有意な小核形成頻度の上昇が確認された (Warner et al. 1994)。
12 この調査の解析では年齢、性別、喫煙に関してマッチングが行われ、職業による交絡
13 が調整された。これとは対照的に、口腔内細胞ではそのような小核形成頻度の有意な
14 上昇はみられなかった。

15 Mäki-Paakkanen ら (1998) は、長期間にわたり 410 $\mu\text{g/L}$ という中濃度のヒ素を
16 含む飲料水に曝露されてきた 32 名のフィンランド人（年齢 15–83 歳、平均 52 歳）
17 において、末梢血リンパ球における染色体異常の頻度を調べた。対照群 8 名（年齢
18 37–76 歳、平均 50 歳）は同じ村から選ばれ、彼らの飲料水中のヒ素濃度は 1 $\mu\text{g/L}$
19 以下であった。推定される生涯累積ヒ素用量の中央値はそれぞれ曝露群で 455 mg、
20 対照群で 7mg であった。喫煙、性別、魚介類の摂取及び居住歴について交絡が調整
21 された。調整後の線形回帰解析において、染色体異常は尿中のヒ素濃度と有意な相関
22 があることがわかった ($r^2 = 0.27$; $p = 0.04$)。

23 内モンゴルにおけるパイロット調査では、平均 17 年にわたり 527.5 $\mu\text{g/L}$ の飲料水
24 中ヒ素に曝露された曝露群 19 名が、対照群 13 名（飲料水中ヒ素濃度 4.4 $\mu\text{g/L}$ ）と比
25 較された (Tian et al. 2001)。喫煙、食事、年齢、健康状態などにかんするデータが
26 収集された。小核形成の頻度は、口腔内粘膜細胞及び気道上皮から採取された喀痰中
27 の細胞において 3.4 倍であり、これは対照群と比較して有意であった。喫煙者を除外
28 した解析では、6 倍とさらに大きな差がみられた。膀胱の細胞においても小核形成頻
29 度は 2.7 倍であり、非喫煙者に限定した解析では 2.4 倍であった。

30 台湾の烏脚病発生地域で、ネスティッド症例対照調査が行われた (Liou et al.
31 1999)。686 名を 4 年間追跡した後、31 名ががんを発症した。コホート調査が開始
32 する際、22 名から血液が採取された。対照群は、同コホート内でがんを発症しな
33 かった者の中から性別、年齢、居住地、井戸水の飲水歴、喫煙についてマッチングされ
34 選ばれた。両群間で、末梢血リンパ球の姉妹染色分体交換に有意な差はみられなかつ
35 た。染色体異常に関しては、発症群の方が対照群と比較して有意に頻度が高かったが、
36 これは染色分体異常ではなく、染色体異常によるものであった。ヒ素への曝露（井戸
37 水を飲んだ期間）に関して、両群間に差はなかった。

1 インドの西ベンガルにおいて、ヒ素中毒の兆候を皮膚に呈した 45 名（井戸水中ヒ
2 素濃度 368 $\mu\text{g/L}$ ）とヒ素に汚染されていない二地域（井戸水中ヒ素濃度 5.50 $\mu\text{g/L}$ ）
3 の健康な対照群 21 名が比較された（Basu et al. 2002）。小核形成の頻度は、口腔内
4 粘膜細胞（細胞 100 個当たり 5.15 対 0.77）及び尿路上皮細胞（5.74 対 0.56）にお
5 いて有意に上昇していた。年齢構成、社会経済的地位は両群において似通っていた。
6 飲料水を介したヒ素曝露はおそらく平均 11 年ほどであったと考えられた。

7 ヒ素に職業的に曝露されたヒトにおける遺伝的な損傷に関してはこれまであまり
8 明らかにされていない。職業曝露されているヒトは他の遺伝毒性物質にも曝露されて
9 いる。ヒ素及び他の物質に曝露された 9 名の製錬業者の末梢血リンパ球において、染
10 色体損傷の有意な増加が確認された。製錬業者では 819 の有糸分裂当たり 87 の染色
11 体異常であったのに対し、対照群では 1,012 有糸分裂当たり 13 の染色体異常であっ
12 た（Beckman et al. 1977）。ただしこの調査では、曝露期間や年齢に関する情報は
13 提示されていない。その後の調査で、ヒ素及びその他の毒性物質に曝露された 33 名
14 の製銅業者（年齢 20–62 歳）を対象に、末梢血リンパ球における染色体異常が調査
15 された（Nordenson and Beckman 1982）。尿を用いてヒ素による内部曝露の影響が
16 解析されたが、解析方法の詳細は明らかでない。染色体異常の頻度は年齢、喫煙及び
17 ヒ素への曝露の度合いと有意に関連していなかった。ヒ素及び他の毒性物質への職業
18 曝露がない 15 名の労働者（26–60 歳）と比較すると、染色体異常の頻度が有意な増
19 加が確認された（100 細胞当たりのギャップ数 5.4 対 2.1 ($p < 0.001$)、染色体切断
20 数 1.4 対 0.1 ($p < 0.001$)、染色分体の切断数 1.3 対 0.6 ($p < 0.05$)）。

21 ヒ素による染色体損傷が異数性誘発性であるか又は染色体異常誘発性であるかに
22 ついての調査がいくつか行われている（Dulout et al. 1996; Moore, L.E. et al.
23 1996, 1997a）。異数性及び染色体異常いずれのタイプの損傷も誘発されていたが、高
24 濃度のヒ素曝露においては染色体異常のほう为主であった（Moore, L.E. et al. 1996,
25 1997a）。

26 *HPRT*座の変異に関する知見として、Ostrosky-Wegman ら（1991）によるパイ
27 ロット調査以外では、15 名のチリの精銅工場の労働者（24–66 歳）を対象とした調
28 査がある。労働者の曝露は低度、中度、高度の 3 群に分けられたが、*HPRT*座の変異
29 は確認されなかった。労働者の平均勤務年数は 43 か月であり、労働者の曝露状態は
30 尿中のヒ素レベルが用いられた。非常に高濃度で曝露された労働者においても（尿中
31 ヒ素濃度 260 $\mu\text{g/L}$ ）、末梢血リンパ球の *HPRT*座変異誘導は確認されなかった。著
32 者らは、*in vivo* において、*HPRT*アッセイはヒ素の遺伝毒性を検出するには感度が低
33 いようだ結論付けた（Harrington-Brock et al. 1999）。

34 チリにおいて、飲料水中の 600 $\mu\text{g/L}$ のヒ素に長期間曝露された 70 名と 55 名の
35 対象群（飲料水中ヒ素濃度 15 $\mu\text{g/L}$ ）を対象とした調査が行われた（Biggs et al. 1997;
36 Moore, L.E. et al. 1997a）。対照群は年齢、喫煙、居住期間（平均 19.3 年）、教育、
37 人種に関してマッチングしたうえで選ばれた。小核形成の頻度上昇は第 2–4 五分位

(尿中ヒ素濃度 54–729 µg/L) においては確認されたが、第 5 五分位 (尿中ヒ素濃度 729 µg/L 以上) では確認されなかった。セントロメア陽性の小核形成は第 4 五分位において 3.1 倍の増加 (95% CI、1.4–6.6) を、セントロメア陰性の小核形成は第 3 五分位において 7.5 倍の増加 (95% CI、2.8–20.3) を示したことから、染色体切断が小核形成の主因となっていることが示唆された。さらに、この調査の 34 名を対象に、飲料水をヒ素濃度 600 µg/L のものから 45 µg/L のものに変更するという介入調査が行われた。8 週間後、すべての被験者において小核数は減少し、介入前は膀胱細胞における小核の数が 1,000 細胞当たり 2.63 だったのに対し、介入後は 1.80 に減少した。剥離した膀胱細胞での小核形成の頻度は、喫煙者において、介入前の 1,000 細胞当たり 4.45 から介入後は 1.44 と有意に減少したが、非喫煙者においては有意な減少はみられなかった (1,000 細胞当たり 2.05 対 1.90) 。このことから、喫煙者の膀胱の細胞がヒ素の遺伝毒性により感受性が高いことが示唆された (Moore, L.E. et al. 1997b) 。

アンデスの山岳地帯において、ヒ素濃度 200 µg/L の飲料水に長年曝露されてきた女性 12 名と子ども 10 名が、ヒ素濃度 0.7 µg/L の飲料水を飲む 10 名の女性と子ども 12 名と比較された。交絡因子と疑われる喫煙、アルコールの摂取、コカの葉の摂取が解析に含まれた。末梢血リンパ球の二核性細胞 1,000 個当たりの小核形成は曝露群において有意に上昇していた (女性において 41 対 8.5、子どもにおいて 35 対 5.6) (Dulout et al. 1996) 。さらに、異数性の頻度も有意に上昇していた (0.21% 対 0%) 。これに対し、曝露群における姉妹染色分体交換の頻度は有意な関連がなかった (女性において 1 細胞当たり 5.7 対 5.5、子どもにおいて 4.4 対 4.6) 。染色体の転座もみられなかった。

姉妹染色分体交換の誘発については、130 µg/L 以上のヒ素濃度の井戸水から 20 年にわたり曝露を受けてきたアルゼンチンの住民の末梢血リンパ球において確認されている (Lerda 1994) 。ヒ素以外の遺伝毒性物質への曝露に関しても解析の際、考慮に入れられた。姉妹染色分体交換の頻度は曝露群 282 名の非喫煙者において 1 細胞当たり 10.5 であったのに対し、ヒ素濃度 20 µg/L 以下の水を 20 年以上飲料水としてきた対象群 155 名 (ボランティア) においては 7.5 であった。曝露群の平均年齢 56.71 歳は対照群の平均年齢 38.90 歳と比べて有意に高かった。更なる解析で曝露群から 50 歳以上の者を除外した結果、性別及び年齢と姉妹染色分体交換との間に有意な相関はみられなかった。また、姉妹染色分体交換はヒ素濃度 100 µg/L から誘発されていた。さらに、男女双方で飲料水中のヒ素は姉妹染色分体交換と関連があり、性別により影響を受けるものではなかった。ただし、この知見では統計学的解析に関して詳細なデータが提供されておらず、また尿中のヒ素の定量方法が感度の低いものであったため、知見としての価値は限定的である。

(b) ヒト培養細胞における遺伝毒性試験 (*in vitro*)

1 i. 染色体異常試験

2 ヒト末梢血リンパ球、ヒト子宮頸がん細胞 (HeLa S3) に As(III) を 0.18 µg As/L
3 あるいは 375 µg As/L で添加したところ、微小管の機能不全による異数体の増加がみ
4 られ (Ramirez et al. 1997; Huang and Lee 1998) 、同様にヒト末梢血リンパ球に対
5 して As(III) 400 µg/L では異数体の増加が観察された (Eastmond and Tucker 1989)。

6 ヒト末梢血リンパ球に As(III) を 52 µg As/L、187 µg As/L 添加した場合には染色体
7 異常の増加が観察された (Nordenson et al. 1981; Kligerman and Tennant 2007)
8 ヒト白血球に対して 235 µg As/L の As(III) は染色体異常を誘導した (Nakamuro and
9 Sayato 1981) 。ヒト臍帯線維芽細胞に対して 288 µg As/L の As(III)、1,297 µg As/L
10 の As(V) では、染色体異常の増加が観察された (Oya-Ohta et al. 1996) 。

11 ヒト末梢血リンパ球、ヒト白血球にそれぞれ As(V) を 749-7492 µg As/L、600 µg/L
12 添加したところ、染色体異常が観察されたが (Kligerman and Tennant 2007;
13 Nakamuro and Sayato 1981) 、ヒト末梢血リンパ球に As(V) を 259 µg As/L 添加し
14 たところ、染色体異常は認められなかった (Nordenson et al. 1981) 。

15
16 ii. 小核試験

17 ヒト末梢血リンパ球、ヒト線維芽細胞を用いた小核試験では As(III) でそれぞれ 34.6、
18 375 µg As/L で小核形成が確認された (Schaumloffel and Gebel 1998; Yih and Lee
19 1999) 。

20
21 iii. 姉妹染色分体交換試験

22 ヒト末梢血リンパ球細胞に As(III) を添加した場合、姉妹染色分体交換が確認され
23 ると報告されている (Gebel et al. 1997; Rasmussen and Menzel 1997、17 µg As/L;
24 Nordenson et al. 1981、17 µg As/L) 。

25
26
27 (2) 実験動物等における影響

28 ① 急性毒性

29 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 (LD₅₀) は、マウス
30 (C3H、C57H46、Dbal、Swiss-Webster) で 26,000-39,000 µg As/kg 体重、ラッ
31 ト (Sprague-Dawley、Sherman、wild Norway) で 15,000-145,000 µg As/kg 体重
32 であった (Dieke and Richer 1946; Gaines 1960; Harrison et al. 1958) 。また、ヒ
33 酸カルシウム (As(V)) を Sherman ラットに経口投与したところ LD₅₀ が 112,000 µg
34 As/kg 体重、ヒ酸鉛 (As(V)) の LD₅₀ は 175,000 µg As/kg 体重であった (Gaines 1960)。

35 無機ヒ素の LD₅₀ 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
36 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 日で死亡すると言わ
37 れている (EFSA 2009) 。

② 反復投与毒性

一般的に As(V) より As(III) がより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

亜ヒ酸塩 (As(III)) を Sprague-Dawley ラットに 4 週間反復飲水投与を行ったところ 300 µg/kg 体重/日で血小板凝集亢進による血栓症の増加がみられ (Lee et al. 2002)、三酸化二ヒ素 (As(III)) の Wistar-Barby ラットへの 4 週間反復経口投与では 15,000 µg/kg 体重/日でノルエピネフリンに対する血管反応性の低下が認められた (Bekemeier and Hirschelmann 1989)。亜ヒ酸ナトリウム (As(III)) を Wistar ラットに 28 日間反復飲水投与を行ったところ、0.4 µg/g 群で卵巣刺激ホルモン、黄体ホルモン、エストラジオールの分泌が低下し、卵巣、子宮重量が低下することが確認された (Chattopadhyay et al. 2003)。ヒ酸ナトリウム (As(V)) を CD ラットに 6 週間飲水投与を行ったところ 85 µg/g 群で有意な体重減少が示唆された (Fowler et al. 1977)。

b. 慢性毒性試験

亜ヒ酸ナトリウム (As(III)) 50,000 µg/L を雄の Wistar ラット及び雌の NZW ウサギにそれぞれ 18 あるいは 10 か月間飲水投与を行ったところ、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た。しかし、ヒ酸ナトリウム (As(V)) 50,000 µg/L を投与した雄の Wistar ラットでは、心血管系器官の変化は認められなかった (Carmignani et al. 1985; WHO 2001)。亜ヒ酸塩 (As(III)) 及びヒ酸塩 (As(V)) 50 µg/g を Wistar ラットにそれぞれ 200 日間反復飲水投与を行った。抗酸化酵素の経時的変化を伴いながら投与後 80 日で血圧の上昇がみられ、その変化はヒ酸塩より亜ヒ酸塩で顕著であった。高血圧の最も一般的なマーカーであるアンジオテンシン変換酵素 (ACE) はいずれの投与群においても有意な変化は認められなかった一方、CYP4A は両投与群で高い発現がみられた。著者らはヒ素誘導性高血圧には ACE より CYP4A が重要な役割を果たしている可能性を示唆した (Yang et al. 2007)。

ヒ素による消化管刺激の所見は経口胃管を用いた投与試験において報告されている。2 年間経口投与試験では、亜ヒ酸塩を 2,400 µg/kg 体重で投与されたイヌにおいて消化管障害が報告されたが、ラットでは亜ヒ酸塩、ヒ酸塩ともに 30,000 µg/kg 体重でも消化管障害は確認されなかった (Byron et al. 1967; Kroes et al. 1974)。

血球数、ヘム合成関連酵素の変化及び貧血が多くの研究で報告されており、ヘマトクリット値を変動させる最低亜ヒ酸塩用量 (16 週間飲水投与) は、ラット及びモル

モットでそれぞれ約 900 µg/kg 体重/日、約 700 µg/kg 体重/日であった (Kannan et al. 2007)。

亜ヒ酸ナトリウム (As(III)) をメタロチオネイン I/II 欠損マウス及びその野生型マウスに 48 週間反復経口投与を行ったところ、それぞれ 22.5 µg/g、45 µg/g で腎臓の相対重量の増加がみられ、病理組織学的検査では尿細管上皮細胞の空胞化、炎症細胞の浸潤、糸球体の腫大、間質性腎炎及び尿細管上皮細胞の萎縮が観察された。同様にヒ酸ナトリウム (As(V)) について 48 週間反復経口投与を行ったところ、両系統のマウスにおいて 75 µg/g で腎臓の相対重量の増加がみられた (Liu et al. 2000)。

③ 発がん性

発がん性が明確なヒトと比較して、実験動物における研究では無機ヒ素の慢性経口投与において腫瘍発生率の増加は通常確認されていない。三酸化ヒ素、様々なヒ酸塩及び亜ヒ酸ナトリウムの経口投与試験はマウスやラットで発がん性は認められず、亜ヒ酸ナトリウムやヒ酸塩を投与したイヌにおいても同様であった (IARC 1973; 1980)。動物における腫瘍原性の欠如の原因は分かっていないが、ヒ素のトキシコキネティクスにおける種特異的な差に関連したものである可能性が考えられている。重要な例外としてマウスの経胎盤発がん性試験が挙げられており (Waalkes et al. 2007; Liu Waalkes 2008)、そのため無機ヒ素に曝露された胎児マウスは、肺、膀胱及び肝臓といったヒ素の発がんにおけるヒトの重要な標的組織を含む種々の組織において腫瘍あるいは全腫瘍性病変を生ずる (Waalkes et al. 2003; 2004)。腫瘍プロモーターである TPA (12-o-tetradecanoyl phorbol-13-acetate) (Waalkes et al. 2004)、diethylstilbestrol あるいは tamoxifen (Waalkes et al. 2006) は、様々なマウスの組織において胎児期のヒ素曝露による発がん性応答を増強する。子宮内へのヒ素曝露では皮膚がんは生じないが、腫瘍幹細胞応答が変化することにより TPA 曝露後の皮膚がん発生を増強させる (Waalkes et al. 2008)。つまり、経胎盤発がん性を生じる無機ヒ素の明らかな証拠はあるが、適用する用量が非常に高いためヒトへの外挿は限定的であると考えられている (42,400 及び 85,000 µg/L 亜ヒ酸塩含有飲水を胎齢 8-18 日に自由給水)。他の動物試験では、皮膚において無機ヒ素が他の発がん性物質の増強作用を有していることが示されている。そのためマウスにおいて、亜ヒ酸ナトリウム (≥1,250 µg/L 含有飲水) は太陽紫外線 (UV) と (Rossman et al. 2001; Burns et al. 2004)、ヒ酸塩 (25,000 µg/L 含有飲水を 25 週間自由給水) は 9, 10 dimethyl 1-2-benzanthracene (DMBA) とともに共発がん性物質である (Motiwale et al. 2005)。

④ 神経毒性

実験動物における経口投与による神経学的影響は、一般的にヒトにおける曝露量より高用量 (400-26,600 µg As/kg 体重/日) で認められている (Schulz et al. 2002)。

ラットやマウスを用いた多くの研究は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)。ラットで高用量の無機ヒ素を経口投与した後 (10,000、20,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、2-4 週間)、行動学的に最も多く観察されるのが自発運動活性の低下である。加えてラットではヒ素の経口投与後、学習や記憶を反映した様々な試験で遅延が観察された (Rodriguez et al. 2001; 2002)。28 日間、20,000 μg As/kg 体重の亜ヒ酸塩をラットに投与したところ、行動活性、握力、回転棒試験の成績に影響がみられた (Yadav et al. 2009)。

マウスに 60 日間 1 及び 4 $\mu\text{g}/\text{g}$ の三酸化二ヒ素を 60 日間飲水投与したところ、記憶 (Morris の水迷路試験) に関連した用量依存性の神経行動学的変化が認められた。小脳の長期的な抑制の Creb 依存性に関連した重要な遺伝子発現が GeneChip 解析により明らかにされ、 Ca^{2+} /カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ IV (Camk4) の発現低下が示された。最終的にタウリンやビタミン C といった抗酸化物質は Camk 4 の発現低下を阻止することができないことから、酸化非依存性経路を通じて発現低下を生じたものと考えられた (Wang et al. 2009)。

飲料水の無機ヒ素 (68,000 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、3 か月間) に曝露されたラットにおいて、空間記憶能の明らかな低下がみられたほか、神経細胞や血管内皮細胞の病理学的変化が認められ、さらに海馬におけるアスパラギン酸受容体の遺伝子発現も低下していた。これらの影響は 2,720 及び 13,600 $\mu\text{g}/\text{L}$ 投与群ではみられなかった (Luo 2009)。

ラットに亜ヒ酸塩の単回投与 (15,000-20000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の尾静脈投与、Vahidnia et al. 2006) や 4-12 週間の反復経口投与 (3,000、10,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重、胃内投与) した結果、神経線維軽鎖サブユニットタンパク質が減少した (Vahidnia et al. 2008)。

マウスへの無機ヒ素の飲水投与 (50-5,000 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、4 か月間) では、ドーパミン作動性マーカー及び自発運動活性における性依存性変化、脳の抗酸化能低下を生じた (Bardullas et al. 2009)。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)。

⑤免疫毒性

飲料水中 0.1、1.0 及び 50 $\mu\text{g}/\text{L}$ の亜ヒ酸塩に 5 週間曝露した雄マウスでは、免疫反応に関与する転写物が減少した (Andrew et al. 2007)。10 及び 100 $\mu\text{g}/\text{L}$ の亜ヒ酸塩を C57BL/6J マウスに飲水あるいは飼料から 5-6 週間摂取させると、自然免疫を調節する上で重要な遺伝子及びタンパク質発現が減少し、免疫応答が乱れることが明らかとなった。著者らは、この自然免疫の調節不全が呼吸器ウイルス感染による疾病リスクを高める可能性があるかと推測している (Kozul et al. 2009)。亜ヒ酸塩を雄マ

ウスに 500、2,000 及び 10,000 µg/L 飲水投与すると、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生じた (Blakley et al. 1980)。

ヒ酸塩 2,500、25,000 及び 100,000 µg/L を雄マウスに 10-12 週間飲水投与したところ、免疫抑制を示唆する所見は認められず、NOAEL は 25,000 µg/kg 体重/日であった (Kerkvliet et al. 1980)。対照的にヒ酸塩 500、5,000 及び 50,000 µg/L を雌マウスへ 12 週間飲水投与すると、マウスから分離された腹腔内マクロファージの機能を低下させることが明らかとなった (Arkusz et al. 2005)。

⑥生殖・発生毒性

実験動物を用いたデータから、ヒ素は、両性において、臓器重量の減少及び組織内の炎症増加を含む生殖器の変化を引き起こす可能性が示唆されている。しかし、これらの影響が生殖能力に有意な影響を与えるわけではない (ATSDR 2007)。

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ヒ素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、肺構造の変化が観察された (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を確認した (Lantz et al. 2009)。タンパク質及び遺伝子発現に関連した機能変化も、気道周囲の形態学的構造変化と同様であった。

ヒ素曝露に対して発達期の脳は特に脆弱であり、胎児曝露及び出生直後の曝露では行動に関連した神経毒性を生じることが知られている (Rodriguez et al. 2003; Wang et al. 2006)。胎齢 15 日-4 か月齢まで高い亜ヒ酸塩 (37,000 µg/L) に飲水曝露されたラットでは、対照群のラットと比較して自発運動活性の増加、空間記憶量の変化がみられた (Rodriguez et al. 2002)。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 100,000 µg/L を含む飲料水) は、学習及び記憶行動やいくつかの反射反応の変化を生じた (Xia et al. 2009)。

妊娠期及び授乳期に比較的低い濃度のヒ素 (ヒ酸塩 50 µg/L) を母マウス (C57BL/6J) に曝露したところ、児マウスではうつ病及びうつ病様行動に関連する神経内分泌マーカーに変化がみられ、周産期のヒ素曝露がうつ病様行動を示す個体の海馬背側部において、海馬-下垂体-副腎とセロトニン作動系の調節相互作用を阻害することが明らかとなった (Martinez et al. 2008)。

⑦遺伝毒性

a. 実験動物を用いた遺伝毒性試験 (*in vivo*)

(a) 変異原性試験

As(III)を MutaTMマウスに 5,756 µg As/kg 体重で腹腔内投与（5 回）を行ったところ、肺、腎臓、膀胱及び骨髓に *LacZ* 遺伝子の変異は認められなかった（Noda et al. 2002）。

(b) 染色体異常試験

As(III)を Swiss マウスに 58 あるいは 1,442 µg As/kg 体重でそれぞれ皮下投与（4 回）、経口投与を行った場合に骨髓細胞に染色体異常が認められた（Roy Choudhury et al. 1996; Biswas et al. 1999）。

(c) 小核試験

As(III)を B6C3F1 マウスに 2,884 µg As/kg 体重で経口投与（4 回）を行った場合や BALB/c マウスに 288、2,884、5,768 µg 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; Deknudt et al. 1986; Tinwell et al. 1991）。また MutaTMマウスに As(III)を 5,756 µg 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の小核形成の有意な増加が確認された（Noda et al. 2002）。一方、B6C3F1 マウスに As(III)を 14 週間吸入暴露を実施したところ、末梢血赤血球の小核形成の増加は観察されなかった（NTP 2000）。

(d) コメットアッセイ

雄の Swiss マウスに As(III)を経口投与したところ、98-1,629 µg As/kg 体重で投与 24 時間以降に白血球の DNA 鎖切断増加がみられた（Saleha Banu et al. 2001）。

(e) 優性致死試験

雄の BALB/c マウスに 2,884 mg As/kg 体重で As(III)を腹腔内投与した場合、生殖細胞の異常は確認されなかった（Deknudt et al. 1986）。

b. 細菌及び実験動物の培養細胞を用いた遺伝毒性試験 (*in vitro*)

(a) 細菌を用いた復帰突然変異試験

Salmonella typhimurium を用いた試験系では As(III)に対して変異原性は認められなかった（NTP 2000）。*Escherichia coli* (*E. coli*) (WP2、WP6) の試験系を用いた報告では、1,874,000 µg As/L の As(III)には復帰変異能はないとされている（Rossman et al. 1980）。

(b) 細菌を用いた SOS 試験

As(III)は 60,560 µg As/L では *E. coli* (PQ37) の SOS 遺伝子発現を誘導しないことが知られている（Lantzsich and Gebel 1997）。

1
2 (c) 哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験

3 マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK^{+/+}) に対して As(III) が 577 µg As/L、As(V) が 4,571
4 µg As/L でチミジンキナーゼ遺伝子座の突然変異の増加がみられたが (Moore M.M.
5 et al. 1997)、チャイニーズハムスター卵巣細胞では As(III) の 375 µg As/L でウアバ
6 イン耐性、750、7,498 µg As/L で 6-チオグアニン抵抗性はみられず (Lee et al. 1985b;
7 Rossman et al. 1980)、シリアンハムスター胚細胞では As(III) の 750 µg As/L、As(V)
8 の 14,258 µg As/L でウアバイン耐性及び 6-チオグアニン抵抗性は認められなかった
9 (Lee et al. 1985a)。

10
11 (d) 哺乳類細胞を用いた染色体異常試験

12 マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK^{+/+})、シリアンハムスター胚細胞に対して、それ
13 ぞれ As(III) は 865、461 µg As/L、As(V) は 4,571、9,198 µg As/L で染色体異常の増
14 加がみられた (Moore M.M. et al. 1997; Lee et al. 1985a)。

15
16 (e) 哺乳類細胞を用いた小核試験

17 マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK^{+/+}) に対して As(III) は 865 µg As/L、As(V) は 4,571
18 µg As/L で小核形成の増加がみられ (Moore M.M. et al. 1997)、チャイニーズハム
19 スター卵巣細胞、肺線維芽細胞 (V79) では、それぞれ As(III) が 3,005、246 µg As/L
20 で小核形成の増加が観察された (Wang et al. 1997; Gebel 1998)。

21
22 (f) 哺乳類細胞を用いた姉妹染色分体交換試験

23 As(III) に対して、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた試験では 375 µg As/L
24 (Lee et al. 1985b)、シリアンハムスター胚細胞を用いた試験では、58 µg As/L の
25 As(III) 及び 749 µg As/L の As(V) で姉妹染色分体交換がみられた (Lee et al. 1985a)。
26

27 (g) 哺乳類細胞を用いた細胞形質転換試験

28 シリアンハムスター胚細胞に対し、115 µg As/L の As(III)、599-8,991 µg As/L の
29 As(V) で用量依存性にコロニー形成能の増加がみられた (Lee et al. 1985a)。
30
31

32 4. 分子機構

33 ヒ素誘導性発がんに関連して、いくつかの異なるメカニズムが提案されており、3
34 価のヒ素種がこれらのメカニズムに最も関連している (NRC 1999; NRC 2001;
35 Simeonova and Luster 2000; Kitchin 2001; Hughes 2002)。しかしながら 5 価のヒ
36 素に曝露された後、*in vivo* で 3 価のヒ素種が形成されることは注意しなければなら

ない。3 価のメチルヒ素は As(III) より強い毒性や遺伝毒性を有しているが、5 価のメチルヒ素は As(V) より毒性や遺伝毒性は低いとされている。

(1) 遺伝毒性

ヒ素は染色体異常、小核、異数体、核内倍加及び遺伝子増幅を誘導する。これらはヒ素に曝露されたことから生じる遺伝子の不安定性に寄与している。ヒ素は点突然変異の誘導能はないと考えられている (NRC 1999; NRC 2001)。3 価のメチルヒ素分子は、*in vitro* で細胞内で DNA 損傷を誘導する能力があり、活性酸素種により仲介される *in vitro* での DNA 鎖破壊を引き起こす唯一の分子種である (Yamanaka and Okada 1994; Nesnow et al. 2002; Kitchin and Ahmad 2003)。

(2) DNA 修復の変化

As(III) は修復過程とは別の経路の相互作用により、ヒトの線維芽細胞で UVC (紫外線) による DNA 損傷の核酸除去修復を阻害する。低濃度の As(III) では切断過程、高濃度では連結過程を阻害する (Hartwig et al. 1997)。

As(III) はジスルフィド共有結合に関連した DNA リガーゼ I、II (Li and Rossman 1989; Lee-Chen et al. 1992)、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 修復酵素の一種である PARP の活性は、低濃度のヒ素 (それぞれ 5 μ M、10 nM) によってヒト T 細胞リンパ腫由来 Molt-3 細胞及び HeLa 細胞内で阻害される (Yager and Wiencke 1997; Hartwig et al. 2003)。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性ホルムアミド・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 (Asmuss et al. 2000)。

(3) 酸化ストレスの誘導

ヒ素の曝露は一般的に *in vitro*、*in vivo* のいずれにおいても活性酸素種を生じる。これらは As(III)、MMA(III)、DMA(III) の DNA 損傷活性に関連している可能性がある。ヒ素種、特に DMA(III) はフェリチンから鉄を放出する (Ahmad et al. 2000)；この遊離鉄はフェントン及び/あるいはハーバー・ワイズ反応を通じて活性酸素種を産生する。活性酸素種は As(III) に曝露されたヒト・ハムスターハイブリッド細胞 (Liu et al. 2001)、MMA(III) あるいは DMA(III) を用いて *in vitro* で添加された ϕ X174 DNA において検出されている (Nesnow et al. 2002)。これらは DNA や遺伝子発現を変化させるストレス反応に関与している可能性がある。例えば、酸化 DNA 損傷の評価マーカーとして最も一般的に用いられている 8-OHdG の形成やシクロオキシゲナーゼ Cox-2 発現は dimethyl arsenite を投与されたラットに膀胱がんを増加させる (Wei et al. 2002)。DMA(III) は DMA(V) を投与されたラットの尿中に *in vivo* で産生され (Cohen et al. 2002)、その後に生じる活性酸素種の遺伝子反応は、これらの動物に

みられるヒ素誘導性膀胱がんにとって重要な因子になる可能性がある (Wei et al. 2002)。

(4) DNA メチル化の変化

ヒ素による DNA メチル化の変化は、がんの進展に役割を果たしている可能性がある。 *in vitro* 及び *in vivo* の研究では、ヒ素の発がん性が 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を示している (Mass and Wang 1997; Zhao et al. 1997; Okoji et al. 2002)。

(5) 細胞形質転換

ヒ素はシリアンハムスター胚細胞、BALB/3T3 細胞やラット肝細胞、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と悪性腫瘍の形成が確認された (肺への転移を示す線維肉腫) (Lee et al. 1985a; Bertolero et al. 1987; Zhao et al. 1997)。

(6) 細胞増殖の変化

細胞増殖の増加はヒ素の曝露後、様々な実験系で直接的、あるいは間接的に示されている (Germolec et al. 1997; Kitchin 2001; Hughes 2002)。

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あるいは肝臓で認められている (Yamamoto et al. 1995; Brown and Kitchin 1996)。細胞増殖の刺激はヒ素によって *in vitro* で添加された正常なヒト皮膚角化細胞で示されている (Germolec et al. 1997)。

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 (Cohen et al. 2002)。

(7) 細胞シグナル伝達の変化

ヒ素はマイトジェン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* や腫瘍増殖因子- α といった前がん遺伝子の発現も誘導する (Cavigelli et al. 1996; Germolec et al. 1998; Simeonova et al. 2000; Chen et al. 2001)。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、ヒ素を添加した角化細胞系 (HaCaT) で認められた。ヒ素誘導性皮膚発がんのモデルとして、*P53-MDM2* ループ誘導性細胞停止の破壊が考えられている (Hamadeh et al. 1999)。

(8) ステロイド受容体結合と遺伝子発現の変化

ヒ素は糖質コルチコイド受容体に結合するステロイドを阻害するが、アンドロゲン、エストロゲン、鉱質コルチコイドあるいはプロゲステロン受容体へのリガンド結合に

1 影響は及ぼさない。この特異的な阻害は乳がん組織に含まれるプロゲステロン受容体
2 の評価を行う上で糖質コルチコイド受容体を選択的に阻害するヒ素の利用方法にな
3 る可能性がある (Lopez et al. 1990)。MCF-7 細胞では、ヒ素はエストラジオールの
4 エストロゲン受容体- α (ER- α) への結合を阻害した (Stoica et al. 2000)。

5 さらに、ヒ素は乳がん細胞系において ER- α の発現を阻害するが、ER- β の発現は影
6 響を受けないことから、筆者らは ER- α の発現におけるヒ素の役割は、ER- α 陽性乳が
7 んに対して新規治療手法となりうると結論付けている (Chen et al. 2002c)。

8 9 (9) 遺伝子増幅

10 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
11 強する。遺伝子の増幅はヒ素の発がん性に関与する可能性のあるメカニズムとして考
12 えられている (Lee et al. 1988)。

<参照>

- Adams, J.H., Haller, L., Boa, F.Y., 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) . Toxicological Profile for Arsenic. AT, NE. Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2000. (A1S0456)
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) . Toxicological Profile for Arsenic [Internet]. AT, NE. Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2007 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.atsdr.cdc.gov/substances/toxsubstance.asp?toxid=3>. (A1S0457)
- Aggarwal M, Naraharisetti SB, Dandapat S, Degen GH, Malik JK. Perturbations in immune responses induced by concurrent subchronic exposure to arsenic and endosulfan. *Toxicology* 251 (1-3), 51-60. 2008
- Ahlborn GJ, Nelson GM, Ward WO, Knapp G, Allen JW, Ouyang M, Roop BC, Chen Y, O'Brien T, Kitchin KT, Delker DA. Dose response evaluation of gene expression profiles in the skin of K6/ODC mice exposed to sodium arsenite. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008 Mar 15;227(3):400-416. (A1S0335)
- Ahmad S, Kitchin KT, Cullen WR. Arsenic species that cause release of iron from ferritin and generation of activated oxygen. *Arch Biochem Biophys.* 2000 Oct 15;382(2):195-202. (A1S0336)
- Ahmad S, Kitchin KT, Cullen WR. Plasmid DNA damage caused by methylated arsenicals, ascorbic acid and human liver ferritin. *Toxicol Lett* 2002; 133(1):47-57.
- Ahmad SA, Sayed MH, Barua S, Khan MH, Faruquee MH, Jalil A, Hadi SA, Talukder HK. Arsenic in drinking water and pregnancy outcomes. *Environ Health Perspect.* 2001 Jun;109(6):629-631. (A1S0252)
- Ahsan, H., Chen, Y., Kibriya, M.G., Slavkovich, V., Parvez, F., Jasmine, F., Gamble, M.V., Graziano, J.H. (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. Arsenic exposure from drinking water and risk of premalignant skin lesions in Bangladesh: baseline results from the health effects of arsenic longitudinal study. *American Journal of Epidemiology* 163 (12), 1138-1148. 2006

1 Ahsan H, Perrin M, Rahman A, Parvez F, Stute M, Zheng Y, Milton AH, Brandt-Rauf P, van
 2 Geen A, Graziano J. 2000. Associations between drinking water and urinary arsenic levels
 3 and skin lesions in Bangladesh. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 42
 4 (12), 1195-1201.

5 Albert C, Williams TD, Morrissey CA, Lai VW, Cullen WR, Elliott JE. Tissue uptake,
 6 mortality, and sublethal effects of monomethylarsonic acid (MMA(V)) in nestling zebra
 7 finches (*Taeniopygia guttata*). *J Toxicol Environ Health A*. 2008; 71(6):353-360.

8 Albertini RJ, Anderson D, Douglas GR, Hagmar L, Hemminki K, Merlo F, Natarajan AT,
 9 Norppa H, Shuker DE, Tice R, Waters MD, Aitio A. IPCS guidelines for the monitoring of
 10 genotoxic effects of carcinogens in humans. International Programme on Chemical Safety.
 11 *Mutat Res*. 2000 Aug;463(2):111-72.

12 Amacher DE, Paillet SC. Induction of trifluorothymidine-resistant mutants by metal ions in
 13 L5178Y/TK⁺ cells. *Mutat Res*. 1980 Jul;78(3):279-88.

14 American Conferences of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). TLVs and BEIs.
 15 Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists; 2005
 16 (A1S0493)

17 Amster E, Tiwary A, Schenker MB. Case report: potential arsenic toxicosis secondary to
 18 herbal kelp supplement. *Environ Health Perspect* 2007;115(4):606-608. (A1S0253)

19 An Y, Gao Z, Wang Z, Yang S, Liang J, Feng Y, Kato K, Nakano M, Okada S, Yamanaka
 20 K. Immunohistochemical analysis of oxidative DNA damage in arsenic-related human skin
 21 samples from arsenic-contaminated area of China. *Cancer Lett*. 2004 Oct 8;214(1):11-18.
 22 (A1S0254)

23 An Y, Kato K, Nakano M, Otsu H, Okada S, Yamanaka K. Specific induction of oxidative
 24 stress in terminal bronchiolar Clara cells during dimethylarsenic-induced lung tumor
 25 promoting process in mice. *Cancer Lett*. 2005 Dec 8;230(1):57-64. (A1S0337)

26 Andreae MO. Biotransformation of arsenic in the marine environment. In: Lederer WH,
 27 Fensterheim RJ Chemical Manufacturers Association (U.S.); United States. National
 28 Bureau of Standards. Arsenic-Industrial, Biomedical, Environmental Perspectives. New
 29 York: Van Nostrand Reinhold Co. Inc; 1983:378-391. (A1S0002)

30 Andreae MO. Distribution and speciation of arsenic in natural waters and some marine algae.
 31 *Deep Sea Res* 1978;25:391-402. (A1S0001)

32 Andrew AS, Karagas MR, Hamilton JW. Decreased DNA repair gene expression among
 33 individuals exposed to arsenic in United States drinking water. *Int J Cancer*. 2003 Apr
 34 10;104(3):263-8.

35 Andrew AS, Burgess JL, Meza MM, Demidenko E, Waugh MG, Hamilton JW, Karagas MR.
 36 Arsenic exposure is associated with decreased DNA repair in vitro and in individuals
 37 exposed to drinking water arsenic. *Environ Health Perspect*. 2006 Aug;114(8):1193-8.

Andrew AS, Bernardo V, Warnke LA, Davey JC, Hampton T, Mason RA, Thorpe JE, Ihnat
 MA,
 Hamilton JW. Exposure to arsenic at levels found in US drinking water modifies
 expression
 in the mouse lung. *Toxicological Sciences* 100, 75-87. 2007
 Andrewes P, Demarini DM, Funasaka K, Wallace K, Lai VW, Sun H, Cullen WR, Kitchin KT.
 Do arsenosugars pose a risk to human health? The comparative toxicities of a trivalent and
 pentavalent arsenosugar. *Environ Sci Technol.* 2004 Aug 1;38(15):4140-4148. (A1S0084)
 Andrewes P, Kitchin KT, Wallace K. Dimethylarsine and trimethylarsine are potent
 genotoxins in vitro. *Chem Res Toxicol.* 2003 Aug;16(8):994-1003. (A1S0338)
 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. Occurrence of monomethylarsonous acid in urine of humans exposed to inorganic
 arsenic. *Chem Res Toxicol.* 2000 Aug;13(8):693-697. (A1S0165)
 Arkusz J, Stańczyk M, Lewińska D, Stepnik M. Modulation of murine peritoneal
 macrophage function by chronic exposure to arsenate in drinking water.
Immunopharmacol Immunotoxicol. 2005;27(2):315-330.
 Arnold LL, Eldan M, Nyska A, van Gemert M, Cohen SM. Dimethylarsinic acid: results of
 chronic toxicity/oncogenicity studies in F344 rats and in B6C3F1 mice. *Toxicology.* 2006
 Jun 1;223(1-2):82-100. (A1S0339)
 Arnold LL, Eldan M, van Gemert M, Capen CC, Cohen SM. Chronic studies evaluating the
 carcinogenicity of monomethylarsonic acid in rats and mice. *Toxicology.* 2003 Aug
 28;190(3):197-219. (A1S0340)
 Asmuss M, Mullenders LHF, Eker A, Hartwig A. Differential effects of toxic metal
 compounds on the activities of Fpg and XPA, two zinc finger proteins involved in DNA
 repair. *Carcinogenesis.* 2000; 21:2097-2104.
 Baastrup R, Sorensen M, Balstrom T, Frederiksen K, Larsen CL, Tjonneland A, Overvad K,
Raaschou-Nielsen O. Arsenic in drinking-water and risk for cancer in Denmark. *Environ*
Health Perspect 2008;116(2):231-237. (A1S0255)
 Barrett JC, Lamb PW, Wang TC, Lee TC. Mechanisms of arsenic-induced cell transformation.
Biol Trace Elem Res. 1989 Jul-Sep;21:421-429. (A1S0341)
 Basu, A., Mahata, J., Roy, A.K., Sarkar, J.N., Poddar, G., Nandy, A.K., Sarkar, P.K., Dutta,
 P.K., Banerjee, A., Das, M., Ray, K., Roychaudhury, S., Natarajan, A.T., Nilsson, R. & Giri,
 A.K. (2002) Enhanced frequency of micronuclei in individuals exposed to arsenic through
 drinking water in West Bengal, India. *Mutat. Res.*, 516, 29–40
 Basu A, Mahata J, Gupta S, Giri AK. Genetic toxicology of a paradoxical human carcinogen,
 arsenic: a review. *Mutat Res.* 2001 May;488(2):171-194. (A1S0342)

Basu P, Ghosh RN, Grove LE, Klei L, Barchowsky A. Angiogenic Potential of
 3-Nitro-4-Hydroxy Benzene Arsonic Acid (Roxarsone). *Environ Health Perspect*
 2008;116(4):520-523. (A1S0085)
 Bates MN, Rey OA, Biggs ML, Hopenhayn C, Moore LE, Kalman D, Steinmaus C, Smith AH.
 Case-control study of bladder cancer and exposure to arsenic in Argentina. *American*
Journal of
Epidemiology 159 (4), 381-389.2004
 Bates MN, Smith AH, Cantor KP. Case-control study of bladder cancer and arsenic in
 drinking water. *Am J Epidemiol.* 1995; 141: 523-530;
 Bau DT, Gurr JR, Jan KY. Nitric oxide is involved in arsenite inhibition of pyrimidine dimer
 excision. *Carcinogenesis* 2001; 22(5):709-716.
 Beane Freeman LE, Dennis LK, Lynch CF, Thorne PS, Just CL. Toenail arsenic content and
 cutaneous melanoma in Iowa. *American Journal of Epidemiology* 160 (7), 679-687. 2004
 Becker and Wahrendorf. 1993
 Beckman G, Beckman L, Nordenson I. Chromosome aberrations in workers exposed to
 arsenic. *Environ Health Perspect.* 1977 Aug;19:145-146. (A1S0256)
 Bekemeier H, Hirschelmann R. Reactivity of resistance blood vessels ex vivo after
 administration of toxic chemicals to laboratory animals: arteriolotoxicity. *Toxicol lett* 1989;
 49(1):49-54.
 Bencko V, Symon K. Health aspects of burning coal with a high arsenic content. I. Arsenic in
 hair, urine, and blood in children residing in a polluted area. *Environ Res*
 1977;13(3):378-385. (A1S0257)
 Benramdane L, Bressolle F, Vallon JJ. Arsenic speciation in humans and food products: a
 review. *J Chromatogr Sci.* 1999 Sep;37(9):330-344. (A1S0003)
 Bertolero F, Pozzi G, Sabbioni E, Saffiotti U. Cellular uptake and metabolic reduction of
 pentavalent to trivalent arsenic as determinants of cytotoxicity and morphological
 transformation. *Carcinogenesis.* 1987; 8:803-808.
 Bhumbla DK, Keefer RF. Arsenic mobilization and bioavailability in soils. In: Nriagu JO,
 editors. *Arsenic in the Environment Part I: Cycling and Characterization.* New York: John
 Wiley & Sons; 1994:51-82. (A1S0004)
 Biggs, M.L., Kalman, D.A., Moore, L.E., Hopenhayn-Rich, C., Smith, M.T. & Smith, A.H.
 (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. Prevention of cytotoxic effects of arsenic by shortterm
 dietary supplementation with selenium in mice in vivo. *Mutat. Res.* 1999; 441, 155–160

1 Biswas R, Poddar S, Mukherjee A. Investigation on the genotoxic effects of long-term
2 administration of sodium arsenite in bone marrow and testicular cells in vivo using the
3 comet assay. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2007;26(1):29-37.

4 Blair PC, Thompson MB, Bechtold M, Wilson RE, Moorman MP, Fowler BA. Evidence for
5 oxidative damage to red blood cells in mice induced by arsine gas. *Toxicology.* 1990a
6 Jul;63(1):25-34. (A1S0433)

7 Blair PC, Thompson MB, Morrissey RE, Moorman MP, Sloane RA, Fowler BA. Comparative
8 toxicity of arsine gas in B6C3F1 mice, Fischer 344 rats, and Syrian golden hamsters:
9 system organ studies and comparison of clinical indices of exposure. *Fundam Appl Toxicol.*
10 1990b May;14(4):776-787. (A1S0434)

11 Blakley, B.R., Sisodia, C.S. and Mukkur, T.K. (1980) The effect of methylmercury, tetraethyl
12 lead, and sodium arsenite on the humoral immune response in mice. *Toxicol. Appl.*
13 *Pharmacol.*, 52, 245–254.

14 Blom S, Lagerkvist B, Linderholm H. Arsenic exposure to smelter workers. Clinical and
15 neurophysiological studies. *Scand J Work Environ Health.* 1985;11(4):265-269. (A1S0435)

16 Branch S, Ebdon L, Ford M, Foulkes M, O'Neill P. Determination of arsenic in samples with
17 high chloride content by inductively coupled plasma mass spectrometry. *J Anal At*
18 *Spectrom* 1991;6:151-154. (A1S0005)

19 Brender JD, Suarez L, Felkner M, Gilani Z, Stinchcomb D, Moody K, Henry J, Hendricks K.
20 Maternal exposure to arsenic, cadmium, lead, and mercury and neural tube defects in
21 offspring. *Environ Res* 2006; 101(1):132-139.

22 Brown CC, Chu KC. Approaches to epidemiologic analysis of prospective and retrospective
23 studies: Example of lung cancer and exposure to arsenic. In: *Risk Assessment Proc. SIMS*
24 *Conf. on Environ. Epidemiol.* June 28-July 2, 1982, Alta, VT. SIAM Publications. 1983a.
25 (U.S.EPA 1998 より引用) (A1S0487)

26 Brown CC, Chu KC. Implications of the multistage theory of carcinogenesis applied to
27 occupational arsenic exposure. *J Natl Cancer Inst* 1983b;70(3):455-463. (A1S0436)

28 Brown CC, Chu KC. A new method for the analysis of cohort studies: implications of the
29 multistage theory of carcinogenesis applied to occupational arsenic exposure. *Environ*
30 *Health Perspect* 1983c;50:293-308. (A1S0437)

31 Brown JL, Kitchin KT. Arsenite, but not cadmium, induces ornithine decarboxylase and heme
32 oxygenase activity in rat liver: Relevance to arsenic carcinogenesis. *Cancer Lett.* 1996; 98:227-231.

33 Brown JL, Kitchin KT, George M. Dimethylarsinic acid treatment alters six different rat
34 biochemical parameters: relevance to arsenic carcinogenesis. *Teratog Carcinog Mutagen.*
35 1997;17(2):71-84. (1S0343)

Brune D, Nordberg G, Wester PO. Distribution of 23 elements in the kidney, liver and lungs of workers from a smeltery and refinery in North Sweden exposed to a number of elements and of a control group. *Sci Total Environ.* 1980 Sep;16(1):13-35. (A1S0166)

Buchet JP, Lauwerys R, Roels H. Urinary excretion of inorganic arsenic and its metabolites after repeated ingestion of sodium metaarsenite by volunteers. *Int Arch Occup Environ Health.* 1981;48(2):111-118. (A1S0167)

Burgdorf W, Kurvink K, Cervenka J. Elevated sister chromatid exchange rate in lymphocytes of subjects treated with arsenic. *Hum Genet.* 1977 Apr 7;36(1):69-72.

Burgess JL, Meza MM, Josyula AB, Poplin GS, Kopplin MJ, McClellan HE, Sturup S, Lantz RC, 2007. Environmental arsenic exposure and urinary 8-OHdG in Arizona and Sonora. *Clinical Toxicology* 45 (5), 490-498.

Burns FJ, Uddin AN, Wu F, Nadas A, Rossman TG. Arsenic-induced enhancement of ultraviolet radiation carcinogenesis in mouse skin: a dose-response study. *Environ Health Perspect* 2004; 112(5):599-603.

Butte W, Heinzow B. Pollutants in house dust as indicators of indoor contamination. *Rev Environ Contam Toxicol.* 2002;175:1-46. (A1S0006)

Byron WR, Bierbower GW, Brouwer JB, Hansen WH. Pathologic changes in rats and dogs from two-year feeding of sodium arsenite or sodium arsenate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1967; 10(1):132-147.

Byrne AR, Slejkovec Z, Stijve T, Fay L, Gossler W, Gailer J, Irgonic KJ. Arsenobetaine and other arsenic species in mushrooms. *Appl Organomet Chem.* 1995;9(4):305-313. (A1S0007)

Calderon J, Navarro ME, Jimenez-Capdeville ME, Santos-Diaz MA, Golden A, Rodriguez-Levy I, Borja-Aburto V, Diaz-Barriga F. 2001. Exposure to arsenic and lead and neuropsychological development in Mexican children. *Environmental Research* 85 (2), 69-76.

California Environmental Protection Agency (Cal/EPA). Chronic Toxicity summary, Arsenic and Arsenic Compounds [Internet]. Sacramento, CA: California Environmental Protection Agency; 2000 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://oehha.ca.gov/air/chronic_rels/pdf/arsenics.pdf. (A1S0488)

Canadian Food Inspection Agency (CFIA). Inorganic Arsenic and Hijiki Seaweed Consumption[Internet]. 2001 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.inspection.gc.ca/english/fssa/concen/specif/arsenice.shtml>. (A1S0473)

Cantor KP, Lubin JH. Arsenic, internal cancers, and issues in inference from studies of low-level exposures in human populations. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007 Aug 1;222(3):252-257. Epub 2007 Feb 24.

Carapella SC. Arsenic and arsenic alloys. In: Kroschwitz JI, Howe-Grant M, editors. Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology. 4th ed. Vol. 3. New York: John Wiley & Sons; 1992:624-633. (A1S0008)

Carmignani M, Boscolo P, Castellino N. Metabolic fate and cardiovascular effects of arsenic in rats and rabbits chronically exposed to trivalent and pentavalent arsenic. Arch Toxicol Suppl. 1985;8:452-455. (A1S0344)

Cavigelli M, Li WW, Lin A, Su B, Yoshioka K, Karin M. The tumor promoter arsenite stimulates AP-1 activity by inhibiting a JNK phosphatase. EMBO J. 1996; 15:6269-6279.

Cebrian ME, Albores A, Aguilar M, Blakely E. Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico. Hum Toxicol. 1983 Jan;2(1):121-133. (A1S0258)

Challenger F. Biological methylation. Adv Enzymol Relat Subj Biochem. 1951;12:429-491. (A1S0168)

Chanda S, Dasgupta UB, Guhamazumder D, Gupta M, Chaudhuri U, Lahiri S, Das S, Ghosh N, Chatterjee D. DNA hypermethylation of promoter of gene p53 and p16 in arsenic-exposed people with and without malignancy. Toxicol Sci. 2006 Feb;89(2):431-437. (A1S0259)

Chatterjee A, Shibata Y, Yoshinaga J, Morita M. Application of a nitrogen microwave-induced plasma mass spectrometer as an element-specific detector for arsenic speciation analysis. J Anal At Spectrom 1999;14:1853-1859. (A1S0009)

Chatterjee A, Shibata Y, Yoshinaga J, Morita M. Estimation of arsenobetaine in the NIES candidate certified reference material no.18 human urine by HPLC-ICP-MS using different chromatographic conditions. Appl Organomet Chem 2001;15:306-314. (A1S0010)

Chattopadhyay S, Bhaumik S, Nag Chaudhury A, Das Gupta S. Arsenic induced changes in growth development and apoptosis in neonatal and adult brain cells in vivo and in tissue culture. Toxicol Lett 2002;128(1-3):73-84. (A1S0345)

Chattopadhyay S, Pal Ghosh S, Ghosh D, Debnath J. Effect of dietary co-administration of sodium selenite on sodium arsenite-induced ovarian and uterine disorders in mature albino rats. Toxicol Sci 2003; 75(2):412-422.

Chen, CL, Chiou HY, Hsu LI, Hsueh YM, Wu MM, Wang YH, Chen CJ. Arsenic in drinking water and risk of urinary tract cancer: a follow-up study from northeastern Taiwan. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010a. 19(1):101-10.

Chen CL, Chiou HY, Hsu LI, Hsueh YM, Wu MM, Chen CJ. Ingested arsenic, characteristics of well water consumption and risk of different histological types of lung cancer in northeastern Taiwan. Environ Res. 2010b Jul;110(5):455-62.

Chen CJ, Chuang YC, Lin TM, Wu HY. Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease-endemic area in Taiwan: high-arsenic artesian well water and cancers. Cancer Res. 1985 Nov;45(11 Pt 2):5895-5899. (A1S0260)

Chen CJ, Hsu LI, Wang CH, Shih WL, Hsu YH, Tseng MP, Lin YC, Chou WL, Chen CY, Lee CY, Wang LH, Cheng YC, Chen CL, Chen SY, Wang YH, Hsueh YM, Chiou HY, Wu MM. 2005. Biomarkers of exposure, effect, and susceptibility of arsenic-induced health hazards in Taiwan. *Toxicology and Applied Pharmacology* 206 (2), 198-206.

Chen GC, Guan LS, Hu WL, Wang ZY. Functional repression of estrogen receptor α by arsenic trioxide in human breast cancer cells. *Anticancer Res.* 2002c; 22:633-638.

Chen H, Li S, Liu J, Diwan BA, Barrett JC, Waalkes MP. Chronic inorganic arsenic exposure induces hepatic global and individual gene hypomethylation: implications for arsenic hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2004;25(9):1779-1786. (A1S0347)

Chen H, Liu J, Zhao CQ, Diwan BA, Merrick BA, Waalkes MP. Association of c-myc overexpression and hyperproliferation with arsenite-induced malignant transformation. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2001 Sep 15;175(3):260-268. (A1S0346)

Chen Y, Megosh LC, Gilmour SK, Sawicki JA, O'Brien TG. K6/ODC transgenic mice as a sensitive model for carcinogen identification. *Toxicol Lett.* 2000 Jul 27;116(1-2):27-35. (A1S0348)

Chen CJ, Wang CJ. Ecological correlation between arsenic level in well water and age-adjusted mortality from malignant neoplasms. *Cancer Res.* 1990 Sep 1;50(17):5470-5474. (A1S0169)

Chen C-J, Kuo T-L, Wu M-M. Arsenic and cancers. *Lancet*, 1988a; 331: 414–415.

Chen C-J, Wu M-M, Lee S-S et al. Atherogenicity and carcinogenicity of high-arsenic artesian well water. Multiple risk factors and related malignant neoplasms of blackfoot disease. *Arteriosclerosis*, 1988b; 8: 452–460.

Chen F, Zhang Z, Bower J, Lu Y, Leonard SS, Ding M, Castranova V, Piwnicka-Worms H, Shi X. Arsenite-induced Cdc25C degradation through the KEN-box and ubiquitin-proteasome pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002a; 99(4):1990-1995.

Chen F, Zhang Z, Bower J, Lu Y, Leonard SS, Ding M, Castranova V, Piwnicka-Worms H, Shi X, 2002b. Arsenite-induced Cdc25C degradation is through the KEN-box and ubiquitin-proteasome pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99 (4), 1990-1995.

Cheng CN, Focht DD. Production of arsine and methylarsines in soil and in culture. *Appl Environ Microb.* 1979;38(3):494-498. (A1S0011)

Cherry N, Shaikh K, McDonald C, Chowdhury Z. Stillbirth in rural Bangladesh: arsenic exposure and other etiological factors: a report from Gonoshasthaya Kendra. *Bull World Health Organ.* 2008;86(3):172-177. (A1S0262)

Chiang HS, Guo HR, Hong CL, Lin SM, Lee EF. The incidence of bladder cancer in the black foot disease endemic area in Taiwan. *Br J Urol* 1993;71(3):274-278. (A1S0263)

Chilvers DC, Peterson PJ. Global cycling of arsenic. In: Hutchinson TC, Meema KM, eds. Lead, mercury, cadmium and arsenic in the environment. Chichester, New York: John Wiley & Sons 1987:279-301. (A1S0012)

Chiou HY, Chiou ST, Hsu YH, Chou YL, Tseng CH, Wei ML, Chen CJ. 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. *American Journal of Epidemiology* 153 (5), 411-418.2001.

Chouchane S, Snow ET. In vitro effect of arsenical compounds on glutathione-related enzymes. *Chem Res Toxicol.* 2001 May;14(5):517-522. (A1S0349)

Chu HA, Crawford-Brown DJ. Inorganic arsenic in drinking water and bladder cancer: a meta-analysis for dose-response assessment. *Int J Environ Res Public Health* 2006;3(4):316-322. (A1S0264)

Chung CJ, Huang CJ, Pu YS, Su CT, Huang YK, Chen YT, Hsueh YM, 2008. Urinary 8-hydroxydeoxyguano sine and urothelial carcinoma risk in low arsenic exposure area. *Toxicology and Applied Pharmacology* 226 (1), 14-21.

Cogbill and Hobbs 1957.

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. 2002. Lower urinary tract. In *Handbook of Toxicologic Pathology*, 2nd edn, Haschek WM, Rousseaux CG, MA Wallig (eds), Vol. 2. Academic Press: San Diego, CA: 337–361.

Cohen SM, Arnold LL, Eldan M, Lewis AS, Beck BD. Methylated arsenicals: the implications of metabolism and carcinogenicity studies in rodents to human risk assessment. *Crit Rev Toxicol.* 2006; 36(2):99-133.

Cohen SM, Arnold LL, Uzvolgyi E, Cano M, St John M, Yamamoto S, Lu X, Le VC. Possible role of dimethylarsinous acid in dimethylarsinic acid-induced urothelial toxicity and regeneration in the rat. *Chem Res Toxicol.* 2002; 15:1150-1157.

Cohen SM, Ohnishi T, Arnold LL, Le XC. Arsenic-induced bladder cancer in an animal model. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007; 222(3):258-263.

Colognato R, Coppedè F, Ponti J, Sabbioni E, Migliore L. Genotoxicity induced by arsenic compounds in peripheral human lymphocytes analysed by cytokinesis-block micronucleus assay. *Mutagenesis.* 2007 Jul;22(4):255-61. Epub 2007 Mar 15.

Concha G, Vogler G, Lezcano D, Nermell B, Vahter M. Exposure to inorganic arsenic metabolites during early human development. *Toxicol Sci.* 1998a Aug;44(2):185-190. (A1S0265)

Concha G, Vogler G, Nermell B, Vahter M. Low-level arsenic excretion in breast milk of native Andean women exposed to high levels of arsenic in the drinking water. *Int Arch Occup Environ Health*. 1998b;71(1):42-46. (A1S0266)

Conklin SD, Ackerman AH, Fricke MW, Creed PA, Creed JT, Kohan MC, Herbin-Davis K, Thomas DJ. 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*. 2006 May;131(5):648-655. (A1S0170)

Crown S, Kenan G, Nyska A, Wanar T. 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. 1990.

Cui X, Wakai T, Shirai Y, Yokoyama N, Hatakeyama K, Hirano S. Arsenic trioxide inhibits DNA methyltransferase and restores methylation-silenced genes in human liver cancer cells. *Hum Pathol* 2006; 37(3):298-311.

Cullen WR, McBride BC, Reglinski J. The reaction of methylarsenicals with thiols: Some biological implications. *J Inorg Biochem* 1984;21:179-194. (A1S0350)

Cullen WR, Reimer KJ. Arsenic speciation in the environment. *Chem Rev* 1989;89(4):713-764. (A1S0013)

Dhar P, Mohari N, Mehra RD. Preliminary morphological and morphometric study of rat cerebellum following sodium arsenite exposure during rapid brain growth (RBG) period. *Toxicology* 2007; 234(1-2):10-20.

Dakeishi M, Murata K, Grandjean P. 2006. Long-term consequences of arsenic poisoning during infancy due to contaminated milk powder. *Environmental Health* 5 (31).

Dang, H.S., Jaiswal, D.D. and 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. Modification of clastogenicity of three known clastogens by garlic extract in mice in vivo. *Environ Mol Mutagen*. 1993;21(4):383-388. (A1S0351)

De Chaudhuri S, Manjari K, Mayukh B, Das JK, Papiya M, Santanu B, Susanta R, Singh KK, Giri AK, 2008. Arsenic-induced health effects and genetic damage in keratotic individuals: Involvement of p53 arginine variant and chromosomal aberrations in arsenic susceptibility. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research* 659 (1-2), 118-125.

Deknuddt, 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 and Richter CP. Comparative assays of rodenticides on wild Norway rats. *Public Health Rep* 1946; 61: 672-679.

Dong JT, Luo XM. Arsenic-induced DNA-strand breaks associated with DNA-protein crosslinks in human fetal lung fibroblasts. *Mutat Res*. 1993 Jun;302(2):97-102.

1 Dong JT, Luo XM. Effects of arsenic on DNA damage and repair in human fetal lung
2 fibroblasts. *Mutat Res.* 1994 Jul;315(1):11-5.

3 Dopp E, Hartmann LM, Florea AM, von Recklinghausen U, Pieper R, Shokouhi B,
4 Rettenmeier AW, Hirner AV, Obe G. Uptake of inorganic and organic derivatives of arsenic
5 associated with induced cytotoxic and genotoxic effects in Chinese hamster ovary (CHO)
6 cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004 Dec 1;201(2):156-65.

7 Dulout, F.N., Grillo, C.A., Seoane, A.I., Maderna, C.R., Nilsson, R., Vahter, M., Darroudi, F.
8 & Natarajan, A.T. (1996) Chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes from
9 native Andean women and children from northwestern Argentina exposed to arsenic in
10 drinking water. *Mutat. Res.*, 370, 151–158

11 Eastmond DA, Tucker JD. Identification of aneuploidy-inducing agents using
12 cytokinesis-blocked human lymphocytes and an antikinetochore antibody. *Environ Mol*
13 *Mutag.* 1989; 13:34-43.

14 Edmonds MS, Baker DH. Toxic effects of supplemental copper and roxarsone when fed alone
15 or in combination to young pigs. *J Anim Sci.* 1986; 63(2):533-537.

16 Edmonds JS, Francesconi KA, Cannon JR, Raston CL, Skelton BW, White AH. Isolation,
17 crystal structure and synthesis of arsenobetaine, the arsenical constituent of the western
18 rock lobster *Panulirus longipes cygnus* George. *Tetrahedron Lett.* 1977;18(18):1543-1546.
19 (A1S0086)

20 Edmonds JS, Francesconi KA, Healy PC, WhiteAH. Isolation and crystal structure of an
21 arsenic-containing sugar sulphate from the kidney of the giant clam, *Tridacna maxima*.
22 X-Ray crystal structure of
23 (2S)-3-[5-deoxy-5-(dimethylarsinoyl)-D-ribofuranosyloxy]-2-hydroxypropyl hydrogen
24 sulphate. *J Chem Soc Perkin Trans 1.* 1982:2989-2993. (A1S0087)

25 Edmonds JS, Shibata Y, Francesconi KA, Rippingale RJ, Morita M. Arsenic Transformations
26 in Short Marine Food Chains studied by HPLC-ICP MS. *Appl Organometal Chem.*
27 1997;11(6):281-287. (A1S0089)

28 Edmonds JS, Shibata Y, Francesconi KA, Yoshinaga J, Morita M. Arsenic lipids in the
29 digestive gland of the western rock lobster *Panulirus cygnus*: an investigation by HPLC
30 ICP-MS. *Sci Total Environ.* 1992;122(3):321-335. (A1S0088)

31 EFSA Journal 2009; 7(10):1351 doi:10.2903/j.efsa.2009.1351

32 Eguchi N, Kuroda K, Endo G. Metabolites of arsenic induced tetraploids and mitotic arrest in
33 cultured cells. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1997 Feb;32(2):141-145. (A1S0352)

34 Endo G, Kuroda K, Okamoto A, Horiguchi S. Dimethylarsenic acid induces tetraploids in
35 Chinese hamster cells. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1992 Jan;48(1):131-7.

36 Enterline PE, Marsh GM. Cancer among workers exposed to arsenic and other substances in
37 a copper smelter. *Am J Epidemiol* 1982;116(6):895-911. (A1S0438)

Falk H, Geerling R, Hattendorf B, Krenzel-Rothensee K, Schmidt KP. Capabilities and limits of ICP-MS for direct determination of element traces in saline solutions. *Fresenius J Anal Chem* 1997;359:352-356. (A1S0014)

Fan SR, Ho IC, Yeoh FL, Lin CJ, Lee TC. Squalene inhibits sodium arsenite-induced sister chromatid exchanges and micronuclei in Chinese hamster ovary-K1 cells. *Mutat Res.* 1996 Jul 5;368(3-4):165-9.

Fangstrom B, Moore S, Nermell B, Kuenstl L, Goessler W, Grandner M, Kabir I, Palm B, Arifeen SE, Vahter M. Breast-feeding protects against arsenic exposure in Bangladeshi infants. *Environ Health Perspect.* 2008;116(7):963-969. (A1S0267)

Fatmi Z, Azam I, Ahmed F, Kazi A, Gill AB, Kadir MM, Ahmed M, Ara N, Janjua NZ. Health burden of skin lesions at low arsenic exposure through groundwater in Pakistan. Is river the source? *Environmental Research*, 109 (5), 575-581. 2009

Feldmann J, John K, Pengprecha P. Arsenic metabolism in seaweed-eating sheep from Northern Scotland. *Fresenius J Anal Chem.* 2000 Sep;368(1):116-121. (A1S0171)

Ferrario D, Croera C, Brustio R, Collotta A, Bowe G, Vahter M, Gribaldo L. 2008. Toxicity of inorganic arsenic and its metabolites on haematopoietic progenitors "in vitro": Comparison between species and sexes. *Toxicology* 249 (2-3), 102-108.

Ferreccio C, Gonzalez V, Milosavljevic G, Marshall A. M. Sancha A. H. Smith. Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology.* 2000; 11:673-679;

Filippova M, Duerksen-Hughes PJ, 2003. Inorganic and dimethylated arsenic species induce cellular p53. *Chemical research in toxicology* 16 (3), 423-431.

Fischer JM, Robbins SB, Al-Zoughool M, Kannamkumarath SS, Stringer SL, Larson JS, Caruso JA, Talaska G, Stambrook PJ, Stringer JR. Co-mutagenic activity of arsenic and benzo[a]pyrene in mouse skin. *Mutat Res* 2005; 588(1):35-46.

Florea AM, Splettstoesser F, Busselberg D. Arsenic trioxide (As₂O₃) induced calcium signals and cytotoxicity in two human cell lines: SY-5Y neuroblastoma and 293 embryonic kidney (HEK). *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 220(3):292-301.

Food Standards Agency(FSA). Agency advises against eating hijiki seaweed[Internet]. 2004 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.food.gov.uk/news/pressreleases/2004/jul/hijikipr> (A1S0474)

Food Standards Australia New Zealand (FSANZ). Standard 1.4.1 contaminants and natural toxicants[Internet]. 2006 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.foodstandards.gov.au/_srcfiles/Standard_1_4_1_Contaminants_v109.pdf. (A1S0485)

Fowler, B.A., and Weissberg, J.B. (1974) Arsine poisoning. *New England J. Med.*, 291, 1171-1174.

1 Fowler BA, Woods JS, Schiller CM. Ultrastructural and biochemical effects of prolonged oral
2 arsenic exposure on liver mitochondria of rats. *Environmental Health Perspectives* 1977;
3 19:197-204.

4 Francesconi KA, Edmonds JS. Biotransformation of arsenic in the marine environment. In:
5 Nriagu JO, editors. *Arsenic in the Environment Part I: Cycling and Characterization*. New
6 York: John Wiley & Sons; 1994:221-261. (A1S0015)

7 Francesconi KA, Edmonds JS. Arsenic and Marine Organisms. *Adv Inorg Chem*.
8 1997;44:147-189. (A1S0090)

9 Francesconi KA, Tanggaar R, McKenzie CJ, Goessler W. Arsenic metabolites in human urine
10 after ingestion of an arsenosugar. *Clin Chem*. 2002 Jan;48(1):92-101. (A1S0172)

11 Fujino Y, Guo XJ, Liu J, Matthews IP, Shirane K, Wu KG, Kasai H, Miyatake M, Tanabe K,
12 Kusuda T, Yoshimura T, 2005. Chronic arsenic exposure and urinary 8-Hydroxy
13 2'-deoxyguanosine in an arsenic-affected area in Inner Mongolia, China. *Journal of*
14 *Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 15 (2), 147-152.

15 Gaines TB. The acute toxicity of pesticides to rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1960; 2:88-99.

16 Gebel T, Christensen S, Dunkelberg H. Comparative and environmental genotoxicity of
17 antimony and arsenic. *Anticancer Res*. 1997 Jul-Aug;17(4A):2603-7.

18 Gebel, T. (1998) Suppression of arsenic-induced chromosome mutagenicity by antimony.
19 *Mutat. Res.*, 412, 213–218

20 Germolec DR, Spalding J, Boorman GA, Wilmer JL, Yoshida T, Simeonova PP, Bruccoleri A,
21 Kayama F, Gaido K, Tennant R, Burleson F, Dong W, Lang RW, Luster MI. Arsenic can
22 mediate skin neoplasia by chronic stimulation of keratinocyte-derived growth factors.
23 *Mutat Res*. 1997; 386:209-218.

24 Germolec DR, Spalding J, Yu HS, Chen GS, Simeonova PP, Humble MC, Bruccoleri A,
25 Boorman GA, Foley JF, Yoshida T, Luster MI. Arsenic enhancement of skin neoplasia by
26 chronic stimulation of growth factors. *Am J Pathol*. 1998; 153:1775-1785.

27 Gherardi RK, Chariot P, Vanderstigel M, Malapert D, Verroust J, Astier A, Brun-Buisson C,
28 Schaeffer A. Organic arsenic-induced Guillain-Barré-like syndrome due to melarsoprol: a
29 clinical, electrophysiological, and pathological study. *Muscle Nerve*. 1990
30 Jul;13(7):637-645.

31 Ghosh P, Basu A, Singh KK, Giri AK. Evaluation of cell types for assessment of cytogenetic
32 damage in arsenic exposed population. *Mol Cancer*. 2008 May 28;7:45.

33 Gibson DP, Brauninger R, Shaffi HS, Kerckaert GA, LeBoeuf RA, Isfort RJ, Aardema MJ.
34 Induction of micronuclei in Syrian hamster embryo cells: comparison to results in the SHE
35 cell transformation assay for National Toxicology Program test chemicals. *Mutat Res*. 1997
36 Aug 1;392(1-2):61-70.

Globus JH, Ginsburg SW. Pericapillary encephalorrhagia due to arspenamine: so-called
 arphenamine encephalitis. *Arch Neurol Psychiatry*. 1933; 30:1226-1247.

Godfrey KM, Barker DJP. 2000. Fetal nutrition and adult disease. *American Journal of
 Clinical Nutrition* 71 (5), 1344S-1352S.

Goebel HH, Schmidt PF, Bohl J, Tettenborn B, Kramer G, Gutmann L. 1990. Polyneuropathy
 due to acute arsenic intoxication - biopsy studies. *Journal of Neuropathology and
 Experimental Neurology* 49 (2), 137-149.

Goering PL, Aposhian HV, Mass MJ, Cebrian M, Beck BD, Waalkes MP. The enigma of
 arsenic carcinogenesis: role of metabolism. *Toxicol Sci*. 1999 May;49(1):5-14. (A1S0173)

Golub MS, Macintosh MS, Baumrind N. Developmental and reproductive toxicity of
 inorganic arsenic: animal studies and human concerns. *J Toxicol Environ Health B Crit
 Rev*. 1998 Jul-Sep;1(3):199-241. (A1S0353)

Gonsebatt, M.E., Vega, L., Salazar, A.M., Montero, R., Guzmán, P., Blas, J., Del Razo, L.M.,
 García-Vargas, G., Albores, A., Cebrián, M.E., Kelsh, M. & Ostrosky-Wegman, P. (1997)
 Cytogenetic effects in human exposure to arsenic. *Mutat. Res.*, 386, 219–228

Goodman LS, Gilman A. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics.
 1980

Grandjean P, Murata K. Developmental arsenic neurotoxicity in retrospect. *Epidemiology* 18
 (1), 25-26. 2007.

Grantham DA, Jones JF. Arsenic contamination of water wells in Nova Scotia. *Journal of
 American Water Works Association* 1977;69:653-657. (A1S0016)

Greenberg, S.A. (1996) Acute demyelinating polyneuropathy with arsenic ingestion. *Muscle
 and Nerve*, 19(12), 1611-1613

Guha Mazumder DN, Haque R, Ghosh N, De BK, Santra A, Chakraborty D, Smith AH. 1998.
 Arsenic levels in drinking water and the prevalence of skin lesions in West Bengal, India.
International Journal of Epidemiology 27, 871-877.

Guo HR. 2004. Arsenic level in drinking water and mortality of lung cancer (Taiwan). *Cancer
 Causes & Control* 15 (2), 171-177.

Guo HR, Chiang HS, Hu H, Lipsitz SR, Monson RR. Arsenic in drinking water and incidence
 of urinary cancers. *Epidemiology* 1997;8(5):545-550. (A1S0268)

Guo HR, Yu HS, Hu H, Monson RR. Arsenic in drinking water and skin cancers: cell-type
 specificity (Taiwan, ROC). *Cancer Causes Control* 2001;12(10):909-916. (A1S0269)

Guo X:Z. Liu:C. Huang:L. You. Levels of arsenic in drinking-water and cutaneous lesions in
 Inner Mongolia. *J Health Popul Nutr*. 2006; 24:214-220;

Gur E, Nyska A . Acute oral toxicity in rat with Target MSMA. 6.6. LSRI Project No.
 PAL/024/MSMA. Unpublished. 1990:55. (A1S0480)

1 Hafeman DM, Ahsan H, Louis ED, Siddique AB, Slavkovich V, Cheng Z, van Geen A,
 2 Graziano JH. Association between arsenic exposure and a measure of subclinical sensory
 3 neuropathy in Bangladesh. *J Occup Environ Med.* 2005 Aug;47(8):778-784.
 4 Haller L, Adams H, Merouze F, Dago A. Clinical and pathological aspects of human African
 5 trypanosomiasis (*T. b. gambiense*) with particular reference to reactive arsenical
 6 encephalopathy. *Am J Trop Med Hyg.* 1986 Jan;35(1):94-99.
 7 Hamadeh HK, Vargas M, Lee E, Menzel DB. Arsenic disrupts cellular levels of p53 and
 8 mdm2: A potential mechanism of carcinogenesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;
 9 263:446-449.
 10 Hamano-Nagaoka M, Nishimura T, Matsuda R, Maitani T. Evaluation of a Nitric Acid-based
 11 Partial-digestion Method for Selective Determination of Inorganic Arsenic in Rice. *J. Food*
 12 *Hyg. Soc. Jpn.* 2008 49(2):95-99.
 13 Hanaoka K, Gossler W, Irgolic KJ, Ueno S, Kaise T. Occurrence of arsenobetaine and
 14 arsenocholine in micro-suspended particles. *Chemosphere.* 1997;35(11):2463-2469.
 15 (A1S0017)
 16 Hanaoka K, Kaise T, Kai N, Kawasaki Y, Miyasita H, Kakimoto K, Tagawa S.
 17 Arsenobetaine-decomposing Ability of Marine Microorganisms Occurring in Particles
 18 Collected at Depths of 1100 and 3500 Meters. *Appl Organometal Chem.*
 19 1997b;11(4):265-271. (A1S0018)
 20 Hanaoka K, Ohno H, Wada N, Ueno S, Goessler W, Kuehnelt D, Schlagenhaufen C, Kaise T,
 21 Irgolic KJ. Occurrence of organo-arsenicals in jellyfishes and their mucus. *Chemosphere.*
 22 2001b;44:743-749. (A1S0091)
 23 Hanaoka K, Tagawa S, Kaise T. Conversion of arsenobetaine to dimethylarsinic acid by
 24 arsenobetaine-decomposing bacteria isolated from coastal sediment. *Appl Organometal*
 25 *Chem.* 1991;5(5):435-438. (A1S0019)
 26 Hanaoka K, Tagawa S, Kaise T. The fate of organoarsenic compounds in marine ecosystems.
 27 *Appl Organometal Chem.* 1992;6(2):139-146. (A1S0021)
 28 Hanaoka K, Tagawa S, Kaise T. Arsenobetaine and its fate in marine ecosystems. In: Pandali
 29 SG, editors. *Trends in Comparative Biochemistry & Physiology*, Research Trends;
 30 1993:319-334. (A1S0020)
 31 Hanaoka K, Yamamoto H, Kawashima K, Tagawa S, Kaise T. Ubiquity of arsenobetaine in
 32 marine animals and degradation of arsenobetaine by sedimentary microorganisms. *Appl*
 33 *Organometal Chem.* 1988;2(4):371-376. (A1S0092)
 34 Hanaoka K, Yosida K, Tamano M, Kuroiwa T, Kaise T, Maeda S. Arsenic in the prepared
 35 edible brown alga hijiki, *Hizikia fusiforme*. *Appl Organomet Chem* 2001;15:561-565.
 36 (A1S0093)

1 Haque R, Mazumder DN, Samanta S, Ghosh N, Kalman D, Smith MM, Mitra S, Santra A,
 2 Lahiri S, Das S, De BK, Smith AH. Arsenic in drinking water and skin lesions:
 3 dose-response data from West Bengal, India. *Epidemiology*, 2003. 14(2):174-82.
 4 Harrington-Brock, K., Cabrera, M., Collard, D.D., Doerr, C.L., McConnell, R., Moore, M.M.,
 5 Sandoval, H. & Fuscoe, J.C. (1999) Effects of arsenic exposure on the frequency of
 6 HPRT mutant lymphocytes in a population of copper roasters in Antofagasta, Chile: A pilot
 7 study. *Mutat. Res.*, 431, 247-257
 8 Harrison JWE, Packman EW, Abbott DD. Acute oral toxicity and chemical and physical
 9 properties of arsenic trioxides. *Arch Ind Health* 1958; 17:118-123.
 10 Hartmann A, Speit G. Comparative investigations of the genotoxic effects of metals in the
 11 single cells gel (SCG) assay and the sister chromatid exchange (SCE) test. *Environ Mol*
 12 *Mutagen.* 1994;23(4):299-305.
 13 Hartwig A, Groblinghoff UD, Beyersmann D, Natarajan AT, Filon R, Mullenders LHF.
 14 Interaction of arsenic(III) with nucleotide excision repair in UV-irradiated human
 15 fibroblasts. *Carcinogenesis*. 1997; 18:399-405.
 16 Hartwig A, Pelzer A, Asmuss M, Burkle A. Very low concentration of arsenite suppress poly
 17 (ADP-ribosyl)ation in mammalian cells. *Int J Cancer*. 2003; 104:1-6.
 18 Hartwig A, Schwerdtle T. Arsenic-induced Carcinogenicity: New insights in molecular
 19 mechanism. In: Metal-complex DNA interactions. Hadjiladis N and Sletten E (Eds). John
 20 Wiley and Sons, Inc. 2009; 491-510.
 21 Hata A, Endo Y, Nakajima Y, Ikebe M, Ogawa M, Fujitani N, Endo G. HPLC-ICP-MS
 22 speciation analysis of arsenic in urine of Japanese subjects without occupational exposure.
 23 *J Occup Health*. 2007 May;49(3):217-223. (A1S0174)
 24 Hayakawa T, Kobayashi Y, Cui X, Hirano S. A new metabolic pathway of arsenite:
 25 arsenic-glutathione complexes are substrates for human arsenic methyltransferase Cyt19.
 26 *Arch Toxicol*. 2005 Apr;79(4):183-191. (A1S0175)
 27 Hayashi H, Kanisawa M, Yamanaka K, Ito T, Uda N, Ohji H, Okudela K, Okada S,
 28 Kitamura S. Dimethylarsinic acid, a main metabolite of inorganic arsenics, has
 29 tumorigenicity and progression effects in the pulmonary tumors of A/J mice. *Cancer Lett*.
 30 1998 Mar 13;125(1-2):83-88. (A1S0354)
 31 Health and Safety Executive(HSE). Inorganic arsenic compounds. Toxicity Review 16.
 32 London: HSE Books; 1986. (A1S0498)
 33 Heck JE, Andrew AS, Onega T, Rigas JR, Jackson BP, Karagas MR and Duell EJ. Lung
 34 cancer in a US population with low to moderate arsenic exposure. *Environmental Health*
 35 *Perspectives*, in
 36 press, doi: 10.1289/ehp.0900566. 2009.

1 Hei TK, Liu SX, Waldren C. Mutagenicity of arsenic in mammalian cells: role of reactive
 2 oxygen species. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(14):8103-8107.
 3 Heinrich-Ramm R, Mindt-Prufert S, Szadkowski D. Arsenic species excretion after controlled
 4 seafood consumption. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2002 Oct
 5 5;778(1-2):263-273. (A1S0176)
 6 Hernandez A, Xamena N, Sekaran C, Tokunaga H, Sampayo-Reyes A, Quinteros D, Creus A,
 7 Marcos R. High arsenic metabolic efficiency in AS3MT287Thr allele carriers.
 8 *Pharmacogenet Genomics.* 2008b Apr;18(4):349-355. (A1S0177)
 9 Hernandez A, Xamena N, Surralles J, Sekaran C, Tokunaga H, Quinteros D, Creus A,
 10 Marcos R. Role of the Met287Thr polymorphism in the AS3MT gene on the metabolic
 11 arsenic profile. *Mutat Res.* 2008a;637(1-2):80-92. (A1S0178)
 12 Higgins I, Welch K, Burchfield C. Mortality of Anaconda smelter workers in relation to
 13 arsenic and other exposures. University of Michigan, Dept. Epidemiology, Ann Arbor, MI.
 14 1982. (U.S.EPA 1998 より引用) (A1S0489)
 15 Hill DS, Wlodarczyk BJ, Finnell RH. Reproductive consequences of oral arsenate exposure
 16 during pregnancy in a mouse model. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2008;
 17 83(1):40-47.
 18 Hinwood AL, Jolley DJ, Sim MR. 1999. Cancer incidence and high environmental arsenic
 19 concentrations in rural populations: results of an ecological study. *International Journal of*
 20 *Environmental Health Research* 9 (2), 131-141.
 21 Hirata S, Toshimitsu H, Aihara M. Determination of arsenic species in marine samples by
 22 HPLC-ICP-MS. *Anal Sci.* 2006;22(1):39-43. (A1S0094)
 23 Holland RH and Acevedo AR. Current status of arsenic in American cigarettes. *Cancer* 1966;
 24 19(9):1248-1250.
 25 Hong HL, Fowler BA, Boorman GA. Hematopoietic effects in mice exposed to arsine gas.
 26 *Toxicol Appl Pharmacol.* 1989 Jan;97(1):173-182. (A1S0439)
 27 Hong F, Jin TY, Lu GD, Yin ZY. Renal dysfunction in workers exposed to arsenic and
 28 cadmium. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2003 Dec;21(6):432-6.
 29 Hong Y, Piao F, Zhao Y, Li S, Wang Y, Liu P. Subchronic exposure to arsenic decreased Sdha
 30 expression in the brain of mice. *Neurotoxicology* 2009; 30(4):538-543.
 31 Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Smith AH. Lung and kidney cancer mortality associated with
 32 arsenic in drinking water in Cordoba, Argentina. *Int J Epidemiol* 1998;27(4):561-569.
 33 (A1S0272)
 34 Hopenhayn-Rich C, Browning SR, Hertz-Picciotto I, Ferreccio C, Peralta C, Gibb H. Chronic
 35 arsenic exposure and risk of infant mortality in two areas of Chile. *Environ Health*
 36 *Perspect.* 2000 Jul;108(7):667-673. (A1S0271)

Hopenhayn-Rich C, Ferreccio C, Browning SR, Huang B, Peralta C, Gibb H, Hertz-Picciotto I.
 Arsenic exposure from drinking water and birth weight. *Epidemiology*. 2003
 Sep;14(5):593-602. (A1S0270)

Horiguchi S, Teramoto K, Kurono T, Ninomiya K. The arsenic, copper, lead, manganese and
 zinc contents of daily foods and beverages in Japan and the estimate of their daily intake.
Osaka City Medical Journal. 1978;24(1):131-141. (A1S0095)

Hsu YH, Li SY, Chiou HY, Yeh PM, Liou JC, Hsueh YM, Chang SH, Chen CJ. Spontaneous
 and induced sister chromatid exchanges and delayed cell proliferation in peripheral
 lymphocytes of Bowen's disease patients and matched controls of arseniasis-hyperendemic
 villages in Taiwan. *Mutat Res*. 1997 Jun;386(3):241-51.

Hu Y, Jin X, Snow ET. Effect of arsenic on transcription factor AP-1 and NF-kappaB DNA
 binding activity and related gene expression. *Toxicol Lett*. 2002 Jul 7;133(1):33-45.
 (A1S0179)

Hu Y, Su L, Snow ET. Arsenic toxicity is enzyme specific and its affects on ligation are not
 caused by the direct inhibition of DNA repair enzymes. *Mutat Res*. 1998 Sep
 11;408(3):203-218. (A1S0355)

Huang H, Huang CF, Wu DR, Jinn CM, Jan KY. Glutathione as a cellular defence against
 arsenite toxicity in cultured Chinese hamster ovary cells. *Toxicology*. 1993 May
 24;79(3):195-204.

Huang C, Ke Q, Costa M, Shi X. Molecular mechanisms of arsenic carcinogenesis. *Mol Cell
 Biochem*. 2004 Jan;255(1-2):57-66. (A1S0356)

Huang SC, Lee TC. Arsenite inhibits mitotic division and perturbs spindle dynamics in HeLa
 S3 cells. *Carcinogenesis*. 1998; 19:889-896.

Huang YK, Huang YL, Hsueh YM, Yang MH, Wu MM, Chen SY, Hsu LI, Chen CJ. Arsenic
 exposure, urinary arsenic speciation, and the incidence of urothelial carcinoma: a
 twelve-year follow-up study. *Cancer Causes Control* 2008;19(8):829-839. (A1S0273)

Huang Y, Zhang J, McHenry KT, Kim MM, Zeng W, Lopez-Pajares V, Dibble CC, Mizgerd JP,
 Yuan ZM. Induction of cytoplasmic accumulation of p53: a mechanism for low levels of
 arsenic exposure to predispose cells for malignant transformation. *Cancer Res* 2008b;
 68(22):9131-9136.

Hughes BJ, Olsen LG, Schmelzer L, Hite P, Bills P. Dermal pesticide exposure during seed
 corn production. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2005 Aug;75(2):219-227.

Hughes MF. Arsenic toxicity and potential mechanisms of action. *Toxicol Lett*. 2002 Jul
 7;133(1):1-16. (A1S0357)

Hughes MF, Kenyon EM, Edwards BC, Mitchell CT, Thomas DJ. Strain-dependent
 disposition of inorganic arsenic in the mouse. *Toxicology*. 1999 Sep 20;137(2):95-108.
 (A1S0180)

1 Hughes MF, Kitchin KT. Arsenic, Oxidative Stress, and Carcinogenesis. In: Singh KK,
 2 editors. Oxidative stress, disease and cancer. New York: Imperial Press; 2006. 825-850.
 3 (A1S0358)

4 Hulle MV. Fractionation of indium and speciation of arsenic in body fluids and tissues after
 5 exposure[Internet]. 2004 [cited 2009 Mar 23]. Available from:
 6 <https://biblio.ugent.be/input?func=downloadFile&fileOID=491720>. (A1S0096)

7 Huyck KL, Kile ML, Mahiuddin G, Quamruzzaman Q, Rahman M, Breton CV, Dobson CB,
 8 Frelich J, Hoffman E, Yousuf J, Afroz S, Islam S, Christiani DC. Maternal arsenic
 9 exposure associated with low birth weight in Bangladesh. J Occup Environ Med.
 10 2007;49(10):1097-1104. (A1S0274)

11 Inoue Y, Date Y, Sakai T, Shimizu N, Yoshida K, Chen H, Kuroda K, Endo G. Identification
 12 and quantification by LC-MS and LC-ICP MS of arsenic species in urine of rats chronically
 13 exposed to dimethylarsinic acid (DMAA). Appl Organomet Chem 1999;13:81-88. (A1S0022)

14 Inoue Y, Date Y, Yoshida K, Chen H, Endo G. Speciation of arsenic compounds in the urine of
 15 rats orally exposed to dimethylarsinic acid ion chromatography with ICP-MS as an
 16 element-selective detector. Appl Organomet Chem 1996;10:707-711. (A1S0023)

17 International Agency for Research on Cancer (IARC). Arsenic and inorganic arsenic
 18 compounds. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to
 19 humans. Vol. 2. Some Inorganic and Organometallic Compounds. Lyon, France, 1973;
 20 48-149.

21 International Agency for Research on Cancer (IARC) . Some Metals and Metallic Compounds,
 22 Summary of Data Reported and Evaluation, Arsenic and arsenic compounds, Lead and
 23 lead compounds, IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans,
 24 Volume 23 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1980
 25 [updated 1998 Apr. 7; cited 2009 Mar 23]. Available from: [http://](http://http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol23/volume23.pdf)
 26 <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol23/volume23.pdf>. (A1S0458)

27 International Agency for Research on Cancer (IARC) . Summaries & Evaluations, Arsenic
 28 and Arsenic Compounds (Group 1), Arsenic and arsenic compounds, Supplement 7
 29 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1987 [cited 2009
 30 Mar 23]. Available from: [http://](http://http://www.inchem.org/documents/iarc/suppl7/arsenic.html) <http://www.inchem.org/documents/iarc/suppl7/arsenic.html>
 31 <http://www.inchem.org/documents/iarc/suppl7/arsenic.html> (A1S0459)

32 International Agency for Research on Cancer (IARC) 1998 Monographs on the Evaluation of
 33 Carcinogenic Risks to Humans, Volume 2, Some Inorganic and Organometallic Compounds,
 34 Summary of Data Reported and Evaluation,
 35 <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol2/volume2.pdf>

36 International Agency for Research on Cancer (IARC) . Some drinking-water disinfectants
 37 and contaminants, including arsenic. IARC Monographs on the Evaluation of the

1 Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Volume 84 [Internet]. Lyon, France:
2 International Agency for Research on Cancer; 2004 [cited 2009 Mar 23]. Available from:
3 <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol84/index.php>. (A1S0460)

4 International Programme on Chemical Safety (IPCS), UNEP/ILO/WHO International
5 Programme on Chemical Safety (2002) Concise International Chemical Assessment
6 Document. No. 47 Arsine.

7 Irvine L, Boyer IJ, DeSesso JM. Monomethylarsonic acid and dimethylarsinic acid:
8 developmental toxicity studies with risk assessment. *Birth Defects Res B Dev Reprod*
9 *Toxicol.* 2006 Feb;77(1):53-68. (A1S0359)

10 Ishii K, Tamaoka A, Otsuka F, Iwasaki N, Shin K, Matsui A, Endo G, Kumagai Y, Ishii T,
11 Shoji S, Ogata T, Ishizaki M, Doi M, Shimojo M. Diphenylarsinic acid poisoning from
12 chemical weapons in Kamisu, Japan. *Ann Neurol* 2004;56(5):741-745. (A1S0275)

13 Jacobson-Kram, D. and Montalbano, D. (1985) The reproductive effects assessment group's
14 report on the mutagenicity of inorganic arsenic. *Environ. Mutagen.*, 7, 787-804.

15 Jaghabir MT, Abdelghani A, Anderson AC. Oral and dermal toxicity of MSMA to New
16 Zealand white rabbits, *Oryctolagus cuniculus*. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1988;
17 40(1):119-122.

18 Jin Y, Sun G, Li X, Li G, Lu C, Qu L. Study on the toxic effects induced by different arsenicals
19 in primary cultured rat astroglia. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004 May 1;196(3):396-403.

20 Jin Y, Xi S, Li X, Lu C, Li G, Xu Y, Qu C, Niu Y, Sun G. Arsenic speciation transported
21 through the placenta from mother mice to their newborn pups. *Environ Res.* 2006;
22 101(3):349-355.

23 Johnstone MR. Sulfhydryl agents; Arsenicals. In: Hochster RM, Quastel JH, editors.
24 *Metabolic inhibitors : a comprehensive treatise*. New York: Academic Press. 1963;2:99-118.
25 (A1S0360)

26 Juhasz AL, Smith E, Weber J, Rees M, Rofe A, Kuchel T, Sansom L, Naidu R. In Vivo
27 Assessment of Arsenic Bioavailability in Rice and Its Significance for Human Health Risk
28 Assessment. *Environ Health Perspect* 2006;114(12):1826-1831. (A1S0097)

29 Kaise T, Ochi T, Oya-Ohta Y, Hanaoka K, Sakurai T, Saitoh T, Matsubara C.
30 Cytotoxicological aspects of organic arsenic compounds contained in marine products using
31 the mammalian cell culture technique. *Appl Organometal Chem.* 1998;12(2):137-143.
32 (A1S0098)

33 Kaise T, Sakurai T, Saitoh T, Matsubara C, Takada-Oikawa N, Hanaoka K.
34 Biotransformation of arsenobetaine to trimethylarsine oxide by marine microorganisms in
35 a gill of clam *Meretrix lusoria*. *Chemosphere.* 1998;37(3):443-449. (A1S0024)

36 Kaise T, Watanabe S, Itoh K. The acute toxicity of arsenobetaine. *Chemosphere*
37 1985;14(9):1327-1332. (A1S0361)

1 Kaise T, Yamauchi H, Horiguchi Y, Tani T, Watanabe S, Hirayama T, Fukui S. A
 2 comparative study on acute toxicity of methylarsonic acid, dimethylarsinic acid and
 3 trimethylarsine oxide in mice. *Appl Organomet Chem* 1989;3(3):273-277. (A1S0362)
 4 Kannan GM, Tripathi N, Dube SN, Gupta M, Flora SJ. Toxic effects of arsenic (III) on some
 5 hematopoietic and central nervous system variables in rats and guinea pigs. *J Toxicol Clin*
 6 *Toxicol.* 2001; 37(7):675-682.
 7 Karagas MR, Le XC, Morris S, Blum J, Lu X, Spate V, Carey M, Stannard V, Klaue B,
 8 Tosteson TD. Markers of low level arsenic exposure for evaluating human cancer risks in a
 9 US population. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*
 10 14 (2), 171-175.2001.
 11 Karagas MR, Stukel TA, Tosteson TD. Assessment of cancer risk and environmental levels of
 12 arsenic in New Hampshire. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*
 13 205 (1-2), 85-94.2002.
 14 Karagas MR, Tosteson TD, Blum J, Klaue B, Weiss JE, Stannard V, Spate V, Morris JS.
 15 Measurement of low levels of arsenic exposure: A comparison of water and toenail
 16 concentrations. *American Journal of Epidemiology* 152 (1), 84-90. 2000.
 17 Karagas MR, Tosteson TD, Morris JS, Demidenko E, Mott LA, Heaney J, Schned A.
 18 Incidence of transitional cell carcinoma of the bladder and arsenic exposure in New
 19 Hampshire. *Cancer*
 20 *Causes & Control* 15 (5), 465-472. 2004.
 21 Kashiwada E, Kuroda K, Endo G. Aneuploidy induced by dimethylarsinic acid in mouse bone
 22 marrow cells. *Mutat Res.* 1998; 413(1):33-38.
 23 Katano S, Matsuo Y, Hanaoka Ki. Arsenic compounds accumulated in pearl oyster *Pinctada*
 24 *fucata*. *Chemosphere.* 2003;53(3):245-251. (A1S0099)
 25 Kato K, Yamanaka K, Hasegawa A, Okada S. Active arsenic species produced by
 26 GSH-dependent reduction of dimethylarsinic acid cause micronuclei formation in
 27 peripheral reticulocytes of mice. *Mutat Res.* 2003 Aug 5;539(1-2):55-63. (A1S0363)
 28 Kawasaki, S., Yazawa, S., Ohnishi, A. and Ohi, T. (2002) Chronic and predominantly sensory
 29 polyneuropathy in Toroku Valley where a mining company produced arsenic. *Rinsho*
 30 *Shinkeigaku*, 42(6), 504-511.
 31 Kazi TG, Arain MB, Baig JA, Jamali MK, Afridi HI, Jalbani N, Sarfraz RA, Shah AQ, Niaz A.
 32 2009. The correlation of arsenic levels in drinking water with the biological samples of skin
 33 disorders. *Science of the Total Environment* 407 (3), 1019-1026.
 34 Kennedy S, Rice DA, Cush PF. Neuropathology of experimental
 35 3-nitro-4-hydroxyphenylarsonic acid toxicosis in pigs. *Vet Pathol.* 1986; 23(4):454-461.

1 Kerkvliet NI, Steppan LB, Koller LD, Exon JH. Immunotoxicology studies of sodium
 2 arsenate-effects of exposure on tumor growth and cell-mediated tumor immunity. *J*
 3 *Environ Pathol Toxicol*. 1980 Nov;4(5-6):65-79.
 4 Kerr KB, Cavett JW, Thompson OL. The toxicity of an organic arsenical,
 5 3-nitro-4-hydroxyphenylarsonic acid. I. Acute and subacute toxicity. *Toxicol Appl*
 6 *Pharmacol*. 1963; 5:507-525.
 7 Kinoshita A, Wanibuchi H, Morimura K, Wei M, Nakae D, Arai T, Minowa O, Noda T,
 8 Nishimura S, Fukushima S. Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in Ogg1-deficient mice.
 9 *Cancer Sci*. 2007a Jun;98(6):803-814. (A1S0364)
 10 Kinoshita A, Wanibuchi H, Wei M, Yunoki T, Fukushima S. Elevation of
 11 8-hydroxydeoxyguanosine and cell proliferation via generation of oxidative stress by
 12 organic arsenicals contributes to their carcinogenicity in the rat liver and bladder. *Toxicol*
 13 *Appl Pharmacol*. 2007b Jun 15;221(3):295-305.
 14 Kishi Y, Sasaki H, Yamasaki H, Ogawa K, Nishi M, Nanjo K. 2001. An epidemic of arsenic
 15 neuropathy from a spiked curry. *Neurology* 56 (10), 1417-1418.
 16 Kitchin KT. Recent advances in arsenic carcinogenesis: modes of action, animal model
 17 systems, and methylated arsenic metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2001 May
 18 1;172(3):249-261. (A1S0181)
 19 Kitchin KT and Ahmad S. Oxidative stress as a possible mode of action for arsenic
 20 carcinogenesis. *Toxicol Lett*. 2003; 137:3-13.
 21 Kitchin KT, Wallace K. The role of protein binding of trivalent arsenicals in arsenic
 22 carcinogenesis and toxicity. *J Inorg Biochem*. 2008 Mar;102(3):532-539. (A1S0365)
 23 Klein CB, Leszczynska J, Hickey C, Rossman TG. Further evidence against a direct genotoxic
 24 mode of action for arsenic-induced cancer. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007; 222(3):289-297.
 25 Kligerman AD, Doerr CL, Tennant AH, Harrington-Brock K, Allen JW, Winkfield E,
 26 Poorman-Allen P, Kundu B, Funasaka K, Roop BC, Mass MJ, DeMarini DM. Methylated
 27 trivalent arsenicals as candidate ultimate genotoxic forms of arsenic: induction of
 28 chromosomal mutations but not gene mutations. *Environ Mol Mutagen*.
 29 2003;42(3):192-205. (A1S0366)
 30 Kligerman AD, Tennant AH. Insights into the carcinogenic mode of action of arsenic. *Toxicol*
 31 *Appl Pharmacol*. 2007; 222(3):281-288.
 32 Koch I, Feldmann J, Wang L, Andrewes P, Reimer KJ, Cullen WR. Arsenic in the Meager
 33 Creek hot springs environment, British Columbia, Canada. *Sci Total Environ*.
 34 1999;236(1-3):101-117. (A1S0025)
 35 Kochhar TS, Howard W, Hoffman S, Brammer-Carleton L. Effect of trivalent and
 36 pentavalent arsenic in causing chromosome alterations in cultured Chinese hamster ovary
 37 (CHO) cells. *Toxicol Lett*. 1996 Jan;84(1):37-42.

1 Kozul CD, Hampton TH, Davey JC, Gosse JA, Nomikos AP, Eisenhauer PL, Weiss DJ,
2 Thorpe JE, Ihnat MA, Hamilton JW. Chronic exposure to arsenic in the drinking water
3 alters the expression of immune response genes in mouse lung. *Environ Health Perspect.*
4 2009 Jul;117(7):1108-15. Epub 2009 Mar 4.

5 Kraus T, Quidenus G, Schaller KH. Normal values for arsenic and selenium concentrations
6 in human lung tissue. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2000 Apr;38(3):384-389. (A1S0100)

7 Kroes R, van Logten MJ, Berkvens JM, de Vries T, van Esch GJ. Study on the carcinogenicity
8 of lead arsenate and sodium arsenate and on the possible synergistic effect of
9 diethylnitrosamine. *Food Cosmet Toxicol* 1974; 12(5-6):671-679.

10 Kruger K, Straub H, Himer AV, Hippler J, Binding N, Musshoff U. Effects of
11 monomethylarsonic and monomethylarsonous acid on evoked synaptic potentials in
12 hippocampal slices of adult and young rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009; 236(1):115-123.

13 Kumagai Y, Sumi D. Arsenic: signal transduction, transcription factor, and
14 biotransformation involved in cellular response and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*
15 2007; 47:243-262.

16 Kurttio P, P.E., Kahelin H, Auvinen A, Pekkanen J, Arsenic concentrations in well water and
17 risk of bladder and kidney cancer in Finland. *Environ Health Perspect.*, 1999.
18 107(9):705-10.

19 Kwok RK, Kaufmann RB, Jakariya M. Arsenic in drinking-water and reproductive health
20 outcomes: a study of participants in the Bangladesh Integrated Nutrition Programme. *J*
21 *Health Popul Nutr.* 2006;24(2):190-205. (A1S0276)

22 Lagerkvist BJ, Zetterlund B. Assessment of exposure to arsenic among smelter workers: a
23 five-year follow-up. *Am J Ind Med.* 1994;25(4):477-488. (A1S0440)

24 Lammon CA, Le XC, Hood RD. Pretreatment with periodate-oxidized adenosine enhances
25 developmental toxicity of inorganic arsenic in mice. *Birth Defects Res B Dev Reprod*
26 *Toxicol* 2003; 68(4):335-343.

27 Landsberger S, Wu D. The impact of heavy metals from environmental tobacco smoke on
28 indoor air quality as determined by Compton suppression neutron activation analysis. *Sci*
29 *Total Environ.* 1995 Dec 1;173-174:323-337. (A1S0101)

30 Langley-Evans SC. 2006. Developmental programming of health and disease. *Proceedings of*
31 *the Nutrition Society* 65 (1), 97-105.

32 Lantz RC, Chau B, Sarihan P, Witten ML, Pivniouk VI, Chen GJ. In utero and postnatal
33 exposure to arsenic alters pulmonary structure and function. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009;
34 235(1):105-113.

35 Lantzs, H. & Gebel, T. (1997) Genotoxicity of selected metal compounds in the SOS
36 chromotest. *Mutat. Res.*, 389, 191–197

- 1 Larsen EH, Hansen M, Gossler W. Speciation and health risk considerations of arsenic in the
2 edible mushroom *Laccaria amethystina* collected from contaminated and uncontaminated
3 locations. *Appl Organomet Chem.* 1998;12(4):285-291. (A1S0026)
- 4 Lazariw, N.W. (1956) Toxic substances in industry. Vol. 2. Warsaw, Panstwowe
5 Wydawnictwa Techniczne, p. 163.
- 6 Lee MY, Bae ON, Chung SM, Kang KT, Lee JY, Chung JH. Enhancement of platelet
7 aggregation and thrombus formation by arsenic in drinking water: a contributing factor to
8 cardiovascular disease. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 179(2):83-88.
- 9 Lee TC, Huang RY, Jan KY. Sodium arsenite enhances the cytotoxicity, clastogenicity, and
10 6-thioguanine-resistant mutagenicity of ultraviolet light in Chinese hamster ovary cells.
11 *Mutat Res.* 1985b; 148:83-89.
- 12 Lee TC, Tanaka N, Lamb PW, Gilmer TM, Barrett JC. Induction of gene amplification by
13 arsenic. *Science* 1988; 241(4861):79-81.
- 14 Lee TC, Oshimura M, Barrett JC. Comparison of arsenic-induced cell transformation,
15 cytotoxicity, mutation and cytogenetic effects in Syrian hamster embryo cells in culture.
16 *Carcinogenesis.* 1985a Oct;6(10):1421-6.
- 17 Lee-Chen SF, Yu CT, Jan KY. Effect of arsenite on the DNA repair of UV-irradiated Chinese
18 hamster ovary cells. *Mutagenesis.* 1992; 7:51-55.
- 19 Lee-Feldstein A. Arsenic and respiratory cancer in humans: follow-up of copper smelter
20 employees in Montana. *J Natl Cancer Inst* 1983;70(4):601-610. (A1S0441)
- 21 Leonard SS, Harris GK, Shi X. Metal-induced oxidative stress and signal transduction. *Free*
22 *Radic Biol Med* 2004; 37(12):1921-1942.
- 23 Lerda, D5. (1994) Sister-chromatid exchange (SCE) among individuals chronically exposed to
24 arsenic in drinking water. *Mutat. Res.*, 312, 111–120
- 25 Lerman S, Clarkson TW. The metabolism of arsenite and arsenate by the rat. *Fundam Appl*
26 *Toxicol.* 1983 Jul-Aug;3(4):309-314. (A1S0182)
- 27 Lewis DR, Southwick JW, Ouellet-Hellstrom R, Rench J, Calderon RL. 1999. Drinking water
28 arsenic in Utah: A cohort mortality study. *Environmental Health Perspectives* 107 (5),
29 359-365.
- 30 Li YM, Broome JD. Arsenic targets tubulins to induce apoptosis in myeloid leukemia cells.
31 *Cancer Res* 1999; 59(4):776-780.
- 32 Li, G., Gao, H., Zhang, Z., Guo, X., Dai, G., Zhai, C., Yan, G. and Du, J. (1994)
33 Epidemiological investigation on the skin lesions of resident in arsenism area. *Neimenggu*
34 *Difangbing Fangzhiyanjiu*, 17, 150-153.
- 35 Li JH, Rossman TG. Inhibition of DNA ligase activity by arsenite: a possible mechanism of its
36 comutagenesis. *Mol Toxicol.* 1989;2(1):1-9. (A1S0367)

1 Liao CM, Shen HH, Chen CL, Hsu LI, Lin TL, Chen SC, Chen CJ. 2009. Risk assessment of
 2 arsenic-induced internal cancer at long-term low dose exposure. *Journal of Hazardous*
 3 *Materials* 165 (1-3), 652-663.
 4 Lin S, Cullen WR, Thomas DJ. Methylarsenicals and arsinothiols are potent inhibitors of
 5 mouse liver thioredoxin reductase. *Chem Res Toxicol*. 1999 Oct;12(10):924-930. (A1S0368)
 6 Lin S, Del Razo LM, Styblo M, Wang C, Cullen WR, Thomas DJ. Arsenicals inhibit
 7 thioredoxin reductase in cultured rat hepatocytes. *Chem Res Toxicol*. 2001; 14(3):305-311.
 8 Lindberg AL, Ekstrom EC, Nermell B, Rahman M, Lonnnerdal B, Persson LA, Vahter M.
 9 Gender and age differences in the metabolism of inorganic arsenic in a highly exposed
 10 population in Bangladesh. *Environmental Research*, 106 (1), 110-120. 2008.
 11 Lindberg AL, Goessler W, Grandner M, Nermell B, Vahter M. Evaluation of the three most
 12 commonly used analytical methods for determination of inorganic arsenic and its
 13 metabolites in urine. *Toxicol Lett*. 2007 Feb 5;168(3):310-318. (A1S0183)
 14 Lindgren A, Danielsson BR, Dencker L, Vahter M. Embryotoxicity of arsenite and arsenate:
 15 distribution in pregnant mice and monkeys and effects on embryonic cells in vitro. *Acta*
 16 *Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1984 Apr;54(4):311-320. (A1S0277)
 17 Liou SH, Lung JC, Chen YH, Yang T, Hsieh LL, Chen CJ, Wu TN. Increased
 18 chromosome-type chromosome aberration frequencies as biomarkers of cancer risk in a
 19 blackfoot endemic area. *Cancer Res*. 1999; 50:1481-1484.
 20 Liu SX, Athar M, Lippai I, Waldren C, Hei TK. Induction of oxyradicals by arsenic:
 21 implication for mechanism of genotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Feb
 22 13;98(4):1643-1648. (A1S0369)
 23 Liu YT, Chen Z. A retrospective lung cancer mortality study of people exposed to insoluble
 24 arsenic and radon. *Lung Cancer*. 1996 Mar;14 Suppl 1(1):S137-S148. (A1S0184)
 25 Liu J, Liu Y, Goyer RA, Achanzar W, Waalkes MP. Metallothionein-I/II null mice are more
 26 sensitive than wild-type mice to the hepatotoxic and nephrotoxic effects of chronic oral or
 27 injected inorganic arsenicals. *Toxicological Science* 2000; 55:460-467.
 28 Liu J, Waalkes MP. Liver is a target of arsenic carcinogenesis. *Toxicol Sci*. 2008;
 29 105(1):24-32.
 30 Locatelli C, Torsi G. A new voltammetric method for the simultaneous monitoring of heavy
 31 metals in sea water, sediments, algae and clams: application to the Goro Bay ecosystem.
 32 *Environ Monit Assess*. 2002;75(3):281-292. (A1S0102)
 33 Lopez S, Miyashita Y, Simons SS Jr. Structurally based, selective interaction of arsenite with
 34 steroid receptors. *J Biol Chem*. 1990; 265:16039-16042.
 35 Lunde G. Occurrence and transformation of arsenic in the marine environment. *Environ*
 36 *Health Perspect* 1977;19:47-52. (A1S0103)

1 Lunde G. Separation and analysis of organic-bound and inorganic arsenic in marine
 2 organisms. *J Sci Food Agric* 1973;24(9):1021-1027. (A1S0027)
 3 Luo, Z., Ma, L., Zang, Y., Zang, G., Naren, G., Fan, C., Zhou, Y., Li, H., Dai, Q. and Liang, X.
 4 (1994) Investigation on the chronic arsenism in Huhhot. *Neimenggu Difangbing*
 5 *Fangzhiyanjiu*, 19 (suppl), 44-47.
 6 Ma M, Le XC. Effect of arsenosugar ingestion on urinary arsenic speciation. *Clin Chem*. 1998
 7 Mar;44(3):539-550. (A1S0185)
 8 Maher W, Butler E. Arsenic in the marine environment. *Appl Organometal Chem*.
 9 1988;2(3):191-214. (A1S0028)
 10 Maier A, Schumann BL, Chang X, Talaska G, Puga A. Arsenic co-exposure potentiates
 11 benzo[a]pyrene genotoxicity. *Mutat Res*. 2002 May 27;517(1-2):101-111. (A1S0370)
 12 Mäki-Paakkanen, J., Kurttio, P., Paldy, A. & Pekkanen, J. (1998) Association between the
 13 clastogenic effect in peripheral lymphocytes and human exposure to arsenic through
 14 drinking water. *Environ. mol. Mutag.*, 32, 301–313
 15 Makris KC, Quazi S, Punamiya P, Sarkar D, Datta R. Fate of arsenic in swine waste from
 16 concentrated animal feeding operations. *J Environ Qual*. 2008;37(4):1626-1633.
 17 (A1S0029)
 18 Mandal BK, Ogra Y, Suzuki KT. Identification of dimethylarsinous and monomethylarsonous
 19 acids in human urine of the arsenic-affected areas in West Bengal, India. *Chem Res Toxicol*.
 20 2001 Apr;14(4):371-378. (A1S0186)
 21 Mappes, R. (1977) Experiments on the excretion of arsenic in urine. *Int. Arch. Occup.*
 22 *Environ. Health*, 40, 267-272.
 23 Marafante E, Bertolero F, Edel J, Pietra R, Sabbioni E. Intracellular interaction and
 24 biotransformation of arsenite in rats and rabbits. *Sci Total Environ*. 1982 May;24(1):27-39.
 25 (A1S0200)
 26 Marafante E, Vahter M. The effect of methyltransferase inhibition on the metabolism of
 27 [74As] arsenite in mice and rabbits. *Chem Biol Interact* 1984; 50(1):49-57.
 28 Marafante E, Vahter M, Envall J. The role of the methylation in the detoxication of arsenate
 29 in the rabbit. *Chem Biol Interact*. 1985 Dec 31;56(2-3):225-238. (A1S0187)
 30 Marsit CJ, Karagas MR, Danaee H, Liu M, Andrew A, Schned A, Nelson HH, Kelsey KT.
 31 Carcinogen exposure and gene promoter hypermethylation in bladder cancer.
 32 *Carcinogenesis*. 2006;27(1):112-116. (A1S0278)
 33 Martinez EJ, Kolb BL, Bell A, Savage DD, Allan AM. Moderate perinatal arsenic exposure
 34 alters neuroendocrine markers associated with depression and increases depressive-like
 35 behaviors in adult mouse offspring. *Neurotoxicology* 2008; 29(4):647-655.

Mass MJ, Tennant A, Roop BC, Cullen WR, Styblo M, Thomas DJ, Kligerman AD.
Methylated trivalent arsenic species are genotoxic. *Chem Res Toxicol*. 2001
Apr;14(4):355-361. (A1S0371)

Mass MJ and Wang L. Arsenic alters cytosine methylation patterns of the promoter of the
tumor suppressor gene p53 in human lung cells: A model for a mechanism of carcinogenesis.
Mutat Res. 1997; 386:263-277.

Matsui M, Nishigori C, Toyokuni S, Takada J, Akaboshi M, Ishikawa M, Imamura S, Miyachi
Y. The role of oxidative DNA damage in human arsenic carcinogenesis: detection of
8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in arsenic-related Bowen's disease. *J Invest Dermatol*. 1999
Jul;113(1):26-31. (A1S0279)

McCarty KM, Chen YC, Quamruzzaman Q, Rahman M, Mahiuddin G, Hsueh YM, Su L,
Smith T, Ryan L, Christiani DC. Arsenic methylation, GSTT1, GSTM1, GSTP1
polymorphisms, and skin lesions. *Environ Health Perspect*. 2007 Mar;115(3):341-5. Epub
2006 Dec 20.

McDonald C, Hoque R, Huda N, Cherry N. 2007. Risk of arsenic-related skin lesions in
Bangladeshi villages at relatively low exposure: a report from Gonoshasthaya Kendra.
Bulletin of the World Health Organization 85 (9), 668-673.

McDorman EW, Collins BW, Allen JW. Dietary folate deficiency enhances induction of
micronuclei by arsenic in mice. *Environ Mol Mutagen*. 2002;40(1):71-7.

McSheehy S, Szpunar J. Speciation of arsenic in edible algae by bi-dimensional
size-exclusion anion exchange HPLC with dual ICP-MS and electrospray MS/MS
detection. *J Anal At Spectrom*. 2000;15:79-87. (A1S0104)

McSheehy S, Szpunar J, Lobinski R, Haldys V, Tortajada J, Edmonds JS. Characterization of
arsenic species in kidney of the clam *Tridacna derasa* by multidimensional liquid
chromatography-ICPMS and electrospray time-of-flight tandem mass spectrometry. *Anal*
Chem. 2002 May 15;74(10):2370-2378. (A1S0030)

Mealey, J., Brownll, G.L., and Sweet, W.H. (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. Lifetime exposure to arsenic in drinking water and bladder
cancer: a population-based case-control study in Michigan, USA. *Cancer Causes Control*.
2010; 21:745-57.

Michaud DS, Wright ME, Cantor KP, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. Arsenic
concentrations in prediagnostic toenails and the risk of bladder cancer in a cohort study of
male smokers. *American Journal of Epidemiology* 160 (9), 853-859.2004.

1 Milton AH, Smith W, Rahman B, Hasan Z, Kulsum U, Dear K, Rakibuddin M, Ali A. Chronic
2 arsenic exposure and adverse pregnancy outcomes in bangladesh. *Epidemiology*.
3 2005;16(1):82-86. (A1S0280)

4 Mink PJ, Alexander DD, Barraj LM, Kelsh MA, Tsuji JS. Low-level arsenic exposure in
5 drinking water and bladder cancer: a review and meta-analysis. *Regul Toxicol Pharmacol*.
6 2008 Dec;52(3):299-310. Epub 2008 Aug 26.

7 Mishra D, Flora SJ. Differential oxidative stress and DNA damage in rat brain regions and
8 blood following chronic arsenic exposure. *Toxicol Ind Health* 2008; 24(4):247-256.

9 Mizoi M, Takabayashi F, Nakano M, An Y, Sagesaka Y, Kato K, Okada S, Yamanaka K. The
10 role of trivalent dimethylated arsenic in dimethylarsinic acid-promoted skin and lung
11 tumorigenesis in mice: tumor-promoting action through the induction of oxidative stress.
12 *Toxicol Lett*. 2005 Aug 14;158(2):87-94. (A1S0372)

13 Motiwale L, Ingle AD, Rao KV. Mouse skin tumor promotion by sodium arsenate is
14 associated with enhanced PCNA expression. *Cancer Lett* 2005; 223(1):27-35.

15 Mohri T, Hisanaga A, Ishinishi N. Arsenic intake and excretion by Japanese adults: a 7-day
16 duplicate diet study. *Food Chem Toxicol* 1990;28(7):521-529. (A1S0105)

17 Moore LE, Warner ML, Smith AH, Kalman D, Smith MT. Use of the fluorescent
18 micronucleus assay to detect the genotoxic effects of radiation and arsenic exposure in
19 exfoliated human epithelial cells. *Environ Mol Mutagen*. 1996;27(3):176-84.

20 Moore, L.E., Smith, A.H., Hopenhayn-Rich, C., Biggs, M.L., Kalman, D.A. & Smith, M.T.
21 (1997a) Micronuclei in exfoliate bladder cells among individuals chronically exposed to
22 arsenic in drinking water. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 6, 31–36

23 Moore LE, Smith AH, Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Kalman DA, Smith MT. Decrease in
24 bladder cell micronucleus prevalence after intervention to lower the concentration of
25 arsenic in drinking water. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997b; 6:1051-1056.

26 Moore MM, Harrington-Brock K, Doerr CL. Relative genotoxic potency of arsenic and its
27 methylated metabolites. *Mutat Res*. 1997; 386(3):279-290.

28 Morikawa T, Wanibuchi H, Morimura K, Ogawa M, Fukushima S. Promotion of skin
29 carcinogenesis by dimethylarsinic acid in keratin (K6)/ODC transgenic mice. *Jpn J Cancer*
30 *Res*. 2000 Jun;91(6):579-581. (A1S0373)

31 Morita M, Shibata Y. Speciation of arsenic compounds in marine life by high performance
32 liquid chromatography combined with inductively coupled argon plasma atomic emission
33 spectrometry. *Anal Sci* 1987;3:575-577. (A1S0106)

34 Morita M, Shibata Y. Isolation and identification of arseno-lipid from a brown alga, *Undaria*
35 *pinnatifida*(Wakame). *Chemosphere*. 1988;17(6):1147-1152. (A1S0107)

36 Morrison JL. Distribution of arsenic from poultry litter in broiler chickens, soil, and crops. *J*
37 *Agr Food Chem* 1969;17:1288-1290. (A1S0031)

Mostafa MG, McDonald JC, Cherry NM. Lung cancer and exposure to arsenic in rural Bangladesh. *Occupational and Environmental Medicine* 65 (11), 765-768. 2008.

Mukai H, Ambe Y, Muku T, Takeshita K, Fukuma T. Seasonal variation of methylarsenic compounds in airborne particulate matter. *Nature*. 1986;324:239-241. (A1S0032)

Murai T, Iwata H, Otsoshi T, Endo G, Horiguchi S, Fukushima S. Renal lesions induced in F344/DuCrj rats by 4-weeks oral administration of dimethylarsinic acid. *Toxicol. Lett.* 1993; 66(1):53-61.

Mure K, Uddin AN, Lopez LC, Styblo M, Rossman TG. Arsenite induces delayed mutagenesis and transformation in human osteosarcoma cells at extremely low concentrations. *Environ Mol Mutagen* 2003; 41(5):322-331.

Mure K et al. Arsenite induces delayed mutagenesis and transformation in human osteosarcoma cells at extremely low concentrations. *Environ Mol Mutagen* 2003; 41(5):322-331.

Myers, S.L., Lodbell, D.T., Liu, Z., Xia, Y., Ren, H., Li, Y., Kwok, R.K., Mumford, J.L. and Mendola, P. (2009) Maternal drinking water arsenic exposure and perinatal outcomes in Inner Mongolia, China. *Journal of Epidemiology and Community Health*.

Nagymajtenyi L, Selyes A, Berencsi G. Chromosomal aberrations and fetotoxic effects of atmospheric arsenic exposure in mice. *J Appl Toxicol*. 1985 Apr;5(2):61-63. (A1S0374)

Nakajima Y, Endo Y, Inoue Y, Yamanaka K, Kato K, Wanibuchi H, Endo G. Ingestion of Hijiki seaweed and risk of arsenic poisoning. *Appl Organomet Chem* 2006;20:557-564. (A1S0188)

Nakamura K, Hiseada Y, Pan L, Yamauchi H.. Detoxification system for inorganic arsenic: transformation of As₂O₃ into TMAO by vitamin B12 derivatives and conversion of TMAO into arsenobetaine. *Chem Commun (Camb)*. 2008;41:5122-5124. (A1S0375)

Nakamura M, Matsuzono Y, Tanaka S, Hashimoto Y. Chemical form of arsenic compounds and distribution of their concentrations in the atmosphere. *Appl Organomet Chem* 1990;4(3):223-230. (A1S0033)

Nakamura Y, Narukawa T, Yoshinaga J. Cancer risk to Japanese population from the consumption of inorganic arsenic in cooked hijiki. *J Agric Food Chem*. 2008 Apr 9;56(7):2536-2540. (A1S0281)

Nakamuro K, Sayato Y. Comparative studies of chromosomal aberration induced by trivalent and pentavalent arsenic. *Mutat Res*. 1981; 88:73-80.

Nam SH, Masamba WRL, Montaser A. Helium inductively coupled plasma-mass spectrometry: studies of matrix effects and the determination of arsenic and selenium in urine. *Spectrochim Acta Part B At Spectrosc* 1994;49:1325-1334. (A1S0034)

Naranmandura H, Suzuki N, Iwata K, Hirano S, Suzuki KT. Arsenic metabolism and thioarsenicals in hamsters and rats. *Chem Res Toxicol*. 2007 Apr;20(4):616-624. (A1S0189)

1 National Academy of Science(NAS). Late effect of exposure to arsenic. In: Arsenic. Committee
2 on Medical and Biologic Effects of Environmental Pollutants, editors. Washington, DC:
3 Division of medical sciences assembly of life sciences national research council;
4 1977:186-187. (A1S0479)

5 National Center for Biotechnology Information (NCBI). PubChem Substance[Internet]. 2004
6 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pcsubstance>. (A1S0444)

7 National Institutes of Health (NIH) . Hazardous Substances Data Bank (HSDB) [Internet].
8 Maryland: United States Department of Health and Human Services. 1994 [cited 2009 Mar
9 23]. Available from: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>. (A1S0446)

10 National Research Council (NRC) 1996. Arsenic in drinking water, National Academy Press,
11 Washington, D.C. pp.27-82.

12 National Research Council (NRC) 2001. Arsenic in drinking water 2001 Update. National
13 Academy Press, Washington, D.C. Available from:
14 <http://www.nap.edu/openbook/0309076293/html/R1.html>, p. 226.

15 Navas-Acien A, Sharrett AR, Silbergeld EK, Schwartz BS, Nachman KE, Burke TA, Guallar
16 E. Arsenic exposure and cardiovascular disease: a systematic review of the epidemiologic
17 evidence. *Am J Epidemiol*, 2005. 162(11):1037-49.

18 Navas-Acien A, Silbergeld EK, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Arsenic exposure and
19 prevalence of type 2 diabetes in US adults. *Journal of the American Medical Association*
20 300 (7), 814-822. 2008.

21 Navas-Acien A, Silbergeld EK, Streeter RA, Clark JM, Burke TA, Guallar E. Arsenic
22 exposure and type 2 diabetes: A systematic review of the experimental and epidemiologic
23 evidence. *Environmental Health Perspectives* 114 (5), 641-648.2006.

24 Nayak AS, Lage CR, Kim CH. (2007) Effects of low concentrations of arsenic on the innate
25 immune system of the zebrafish (*Danio rerio*). *Toxicol Sci*. 98(1):118-24. Epub 2007 Mar 30.

26 Neff JM. Ecotoxicology of arsenic in the marine environment. *Environ Toxicol Chem*
27 1997;16:917-927. (A1S0035)

28 Nesnow S, Roop BC, Lambert G, Kadiiska M, Mason RP, Cullen WR, Mass MJ. DNA damage
29 induced by methylated trivalent arsenicals is mediated by reactive oxygen species. *Chem*
30 *Res Toxicol*. 2002 Dec;15(12):1627-1634. (A1S0376)

31 Ninh TD, Nagashima Y, Shiomi K. Water-Soluble and Lipid-Soluble Arsenic Compounds in
32 Japanese Flying Squid *Todarodes pacificus*. *Agric Food Chem*. 2007;55(8):3196-3202.
33 (A1S0108)

34 Nishikawa T, Wanibuchi H, Ogawa M, Kinoshita A, Morimura K, Hiroi T, Funae Y, Kishida
35 H, Nakae D, Fukushima S. Promoting effects of monomethylarsonic acid, dimethylarsinic
36 acid and trimethylarsine oxide on induction of rat liver preneoplastic glutathione

1 S-transferase placental form positive foci: a possible reactive oxygen species mechanism.
 2 Int J Cancer. 2002 Jul 10;100(2):136-139. (A1S0377)
 3 Nishioka H. Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. Mutat Res. 1975
 4 Jun;31(3):185-9.
 5 Noda Y, Suzuki T, Kohara A, Hasegawa A, Yotsuyanagi T, Hayashi M, Sofuni T, Yamanaka
 6 K, Okada S. In vivo genotoxicity evaluation of dimethylarsinic acid in MutaMouse. Mutat
 7 Res. 2002; 513(1-2):205-212.
 8 Nordberg GF, Jin T, Hong F, Zhang A, Buchet JP, Bernard A. (2005) Biomarkers of cadmium
 9 and arsenic interactions. Toxicol Appl Pharmacol. 7;206(2):191-7.
 10 Nordenson, I. & Beckman, L. (1982) Occupational and environmental risks in and around a
 11 smelter in northern Sweden. VII. Reanalysis and follow-up of chromosomal aberrations in
 12 workers exposed to arsenic. Hereditas, 96, 175–181
 13 Nordenson I, Sweins A, Beckman L. Chromosome aberrations in cultured human
 14 lymphocytes exposed to trivalent and pentavalent arsenic. Scand J Work Environ Health.
 15 1981; 7:277-281.
 16 Norman JA, Pickford CJ, Sanders TW, Waller M. Human intake of arsenic and iodine from
 17 seaweed-based food supplements and health foods available in the UK. Food Addit Contam.
 18 1988;5(1):103-109. (A1S0109)
 19 Nriagu JO, Pacyna JM. Quantitative assessment of worldwide contamination of air, water
 20 and soils by trace metals. Nature. 1988 May 12;333(6169):134-139. (A1S0036)
 21 Ochi T, Kita K, Suzuki T, Rumpler A, Goessler W, Francesconi KA. Cytotoxic, genotoxic and
 22 cell-cycle disruptive effects of thio-dimethylarsinate in cultured human cells and the role of
 23 glutathione. Toxicol Appl Pharmacol 2008; 228(1):59-67.
 24 Okoji RS, Yu RC, Maronpot RR, Froines JR. Sodium arsenite administration via drinking
 25 water increases genome-wide and Ha-ras DNA hypomethylation in methyl-deficient
 26 C57BL/6J mice. Carcinogenesis. 2002; 23:777-785.
 27 Okui T, Fujiwara Y. Inhibition of human excision DNA repair by inorganic arsenic and the
 28 co-mutagenic effect in V79 Chinese hamster cells. Mutat Res. 1986 Oct;172(1):69-76.
 29 (A1S0378)
 30 Oremland RS, Stolz JF. The ecology of arsenic. Science. 2003;300:939-944. (A1S0037)
 31 Ostrosky-Wegman, P., Gonshebbatt, M.E., Montero, R., Vega, L., Barba, H., Espinosa, J., Palao,
 32 A., Cortinas, C., García-Vargas, G., Del Razo, L.M. & Cebrián, M. (1991) Lymphocyte
 33 proliferation kinetics and genotoxic findings in a pilot study on individuals chronically
 34 exposed to arsenic in Mexico. Mutat. Res., 250, 477–482
 35 Otto D, Xia Y, Wu K, He L, Telech J, Hundell H, Prah J, Mumford J, Wade T. Neurosensory
 36 effects of chronic human exposure to arsenic associated with body burden and
 37 environmental measures. Human & Experimental Toxicology 26 (3), 169-177. 2007.

Oya-Ohta Y, Kaise T, Ochi T. Induction of chromosomal aberrations in cultured human fibroblasts by inorganic and organic arsenic compounds and the different roles of glutathione in such induction. *Mutat Res.* 1996 Oct 25;357(1-2):123-129. (A1S0379)

Pacyna JM. Atmospheric emissions of arsenic, cadmium, lead and mercury from high temperature processes in power generation and industry. In: Hutchinson TC, Meema KM, editors. *Lead, Mercury, Cadmium and Arsenic in Environment*. New York: John Wiley & Sons. 1987:69-87. (A1S0038)

Pacyna JM, Scholtz MT, Li Y. Global budget of trace metal sources. *Environ Rev* 1995;3(2):145-159. (A1S0039)

Pershagen G, Bjorklund NE. On the pulmonary tumorigenicity of arsenic trisulfide and calcium arsenate in hamsters. *Cancer Lett.* 1985 May;27(1):99-104. (A1S0380)

Pershagen G, Nordberg G, Bjorklund NE. Carcinomas of the respiratory tract in hamsters given arsenic trioxide and/or benzo[a]pyrene by the pulmonary route. *Environ Res.* 1984 Aug;34(2):227-241. (A1S0381)

Petrick JS, Jagadish B, Mash EA, Aposhian HV. Monomethylarsonous acid (MMA(III)) and arsenite: LD(50) in hamsters and in vitro inhibition of pyruvate dehydrogenase. *Chem Res Toxicol.* 2001; 14(6):651-656.

Piatek K, Schwerdtle T, Hartwig A, Bal W. Monomethylarsonous acid destroys a tetrathiolate zinc finger much more efficiently than inorganic arsenite: mechanistic considerations and consequences for DNA repair inhibition. *Chem Res Toxicol.* 2008 Mar;21(3):600-606. (A1S0382)

Pinto SS, Enterline PE, Henderson V, Varner MO. Mortality experience in relation to a measured arsenic trioxide exposure. *Environ Health Perspect* 1977;19:127-130. (A1S0442)

Poddar S, Mukherjee P, Talukder G, Sharma A. Dietary protection by iron against clastogenic effects of short-term exposure to arsenic in mice in vivo. *Food Chem Toxicol.* 2000 Aug;38(8):735-7.

Poma K, Degraeve N, Kirsch-Volders M, Susanne C. Cytogenetic analysis of bone marrow cells and spermatogonia of male mice after in vivo treatment with arsenic. *Experientia.* 1981 Feb 15;37(2):129-30.

Pomroy, C., Charbonneau, S.M., McCullough, R.S. and Tam, G.K.H. (1980) Human retention studies with 74-As. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 53, 550-556.

Pongratz R. Arsenic speciation in environmental samples of contaminated soil. *Sci Total Environ.* 1998;224(1-3):133-141. (A1S0040)

Pruszkowski E, Neubauer K, Thomas R. An overview of clinical applications by inductively coupled plasma mass spectrometry. *At Spectrosc* 1998;19:111-115. (A1S0041)

Pukkala E, Kurttio P, Kahelin H, Auvinen A, Pekkanen J. Arsenic concentrations in well water and risk of bladder and kidney cancer in Finland. *Environ Health Perspect.* 1999; 107:705-10.

Raber G, Khoomrung S, Taleshi MS, Edmonds JS, Francesconi KA. Identification of arsenolipids with GC/MS. *Talanta.* 2009 May 15;78(3):1215-1218. (A1S0042)

Rahman A, Vahter M, Ekstrom EC, Rahman M, Golam Mustafa AH, Wahed MA, Yunus M, Persson LA. Association of arsenic exposure during pregnancy with fetal loss and infant death: a cohort study in Bangladesh. *Am J Epidemiol.* 2007;165(12):1389-1396. (A1S0282)

Rahman A, Vahter M, Smith AH, Nermell B, Yunus M, El Arifeen S, Persson LA, Ekström EC. Arsenic exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study in Bangladesh. *Am J Epidemiol.* 2009;169(3):304-312. (A1S0283)

Rahman M, Tondel M, Ahmad SA, Axelson O. Diabetes mellitus associated with arsenic exposure in Bangladesh. *Am J Epidemiol.* 1998 Jul 15;148(2):198-203. (A1S0284)

Rahman M, Vahter M, Sohel N, Yunus M, Wahed MA, Streatfield PK, Ekstrom EC, Persson LA. Arsenic exposure and age and sex-specific risk for skin lesions: a population-based casereferent study in Bangladesh. *Environmental Health Perspectives* 114 (12), 1847-1852. 2006a.

Rahman M, Vahter M, Wahed MA, Sohel N, Yunus M, Streatfield PK, El Arifeen S, Bhuiya A, Zaman K, Chowdhury AMR, Ekstrom EC, Persson LA. 2006b. Prevalence of arsenic exposure and skin lesions. A population based survey in Matlab, Bangladesh. *Journal of Epidemiology and Community Health* 60 (3), 242-248.

Ramírez P, Eastmond DA, Laclette JP, Ostrosky-Wegman P. Disruption of microtubule assembly and spindle formation as a mechanism for the induction of aneuploid cells by sodium arsenite and vanadium pentoxide. *Mutat Res.* 1997 Jun;386(3):291-8.

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):1444-50.

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.* 2009 Sep;22(9):1534-40.

Raml R, Rumpler A, Goessler W, Vahter M, Li L, Ochi T, Francesconi KA. Thio-dimethylarsinate is a common metabolite in urine samples from arsenic-exposed women in Bangladesh. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007 Aug 1;222(3):374-380. (A1S0190)

Raqib R, Ahmed S, Sultana R, Wagatsuma Y, Mondal D, Hoque AMW, Nermell B, Yunus M, Roy S, Persson LA, El Arifeen S, Moore S, Vahter M. 2009. Effects of in utero arsenic

exposure on child immunity and morbidity in rural Bangladesh. *Toxicology Letters* 185 (3), 197-202.

Rasmussen RE, Menzel DB. Variation in arsenic-induced sister chromatid exchange in human lymphocytes and lymphoblastoid cell lines. *Mutat Res.* 1997 Jun;386(3):299-306.

Reddy BS, Numoto S, Choi CI. Effect of dietary *Laminaria angustata* (brown seaweed) on azoxymethane-induced intestinal carcinogenesis in male F344 rats. *Nutr Cancer.* 1985;7(1-2):59-64. (A1S0383)

Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. (RTECS) (1998)

Rice DA, Kennedy S, McMurray CH, Blanchflower WJ. Experimental 3-nitro-4-hydroxyphenylarsonic acid toxicosis in pigs. *Res Vet Sci.* 1985; 39(1):47-51.

Ridley WP, Dizikes LJ, Wood JM. Biomethylation of toxic elements in the environment. *Science* 1977;197(4301):329-332. (A1S0043)

Rivara MI, Cebrian M, Corey G, Hernandez M, Romieu I. Cancer risk in an arsenic-contaminated area of Chile. *Toxicol Ind Health* 1997;13(2-3):321-338. (A1S0285)

Rodriguez VM, Carrizales L, Mendoza MS, Fajardo OR, Giordano M. Effects of sodium arsenite exposure on development and behavior in the rat. *Neurotoxicol Teratol* 2002;24(6):743-750. (A1S0384)

Rodriguez VM, Jimenez-Capdeville ME, Giordano M. The effects of arsenic exposure on the nervous system. *Toxicol Lett* 2003; 145(1):1-18.

Rose M, Lewis J, Langford N, Baxter M, Origgi S, Barber M, MacBain H, Thomas K. Arsenic in seaweed--forms, concentration and dietary exposure. *Food Chem Toxicol.* 2007 Jul;45(7):1263-1267. (A1S0191)

Roseman E, and Aring CD. (1941) Encephalopathy Following Neoarsphenamine Therapy. *N Engl J Med* 224:550-553.

Rossmann TG. Enhancement of UV-mutagenesis by low concentrations of arsenite in *E. coli*. *Mutat Res.* 1981 May;91(3):207-211. (A1S0385)

Rossmann TG, Stone D, Molina M, Troll W. Absence of arsenite mutagenicity in *E coli* and Chinese hamster cells. *Environ Mutagen.* 1980;2(3):371-9.

Rossmann TG. Mechanism of arsenic carcinogenesis: an integrated approach. *Mutat Res.* 2003; 533(1-2):37-65.

Rossmann TG, Molina M, Meyer LW. The genetic toxicology of metal compounds: I. Induction of lambda prophage in *E coli* WP2s(lambda). *Environ Mutagen* 1984; 6(1):59-69.

Rossmann TG, Molina M, Klein CB. Comutagens in *E. Coli* and Chinese hamster cells with special attention to arsenite. *Prog Clin Biol Res* 1986; 209A:403-408.

Rossmann TG, Uddin AN, Burns FJ, Bosland MC. Arsenite is a cocarcinogen with solar ultraviolet radiation for mouse skin: an animal model for arsenic carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001; 176(1):64-71.

- 1 Roth F. [After-effects of chronic arsenism in Moselle wine makers.]. Dtsch Med Wochenschr
2 1957;82(6):211-217. (A1S0286)
- 3 Roy Choudhury, A., Das, T., Sharma, A. & Talukder, G. (1996) Dietary garlic extract in
4 modifying clastogenic effects of inorganic arsenic in mice: Two-generation studies. Mutat.
5 Res., 359, 165–170
- 6 Rumpler A, Edmonds JS, Katsu M, Jensen KB, Goessler W, Raber G, Gunnlaugsdottir H,
7 Francesconi KA. Arsenic-containing long-chain fatty acids in cod-liver oil: a result of
8 biosynthetic infidelity? Angew Chem Int Ed Engl. 2008;47(14):2665-2667. (A1S0110)
- 9 Sakurai T, Kaise T, Ochi T, Saitoh T, Matsubara C. Study of in vitro cytotoxicity of a water
10 soluble organic arsenic compound, arsenosugar, in seaweed. Toxicology. 1997 Oct
11 19;122(3):205-212. (A1S0111)
- 12 Saleha Banu B, Danadevi K, Jamil K, Ahuja YR, Visweswara Rao K, Ishaq M. In vivo
13 genotoxic effect of arsenic trioxide in mice using comet assay. Toxicology. 2001 May
14 21;162(3):171-7.
- 15 Salim EI, Wanibuchi H, Morimura K, Wei M, Mitsuhashi M, Yoshida K, Endo G, Fukushima
16 S. Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in p53 heterozygous knockout and wild-type
17 C57BL/6J mice. Carcinogenesis. 2003 Feb;24(2):335-342. (A1S0386)
- 18 Salnikow K, Zhitkovich A. Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and
19 cocarcinogenesis: nickel, arsenic, and chromium. Chem Res Toxicol. 2008 Jan;21(1):28-44.
20 (A1S0387)
- 21 Schaumloffel N, Gebel T. Heterogeneity of the DNA damage provoked by antimony and
22 arsenic. Mutagenesis. 1998; 13:281-286.
- 23 Schulz H, Nagymajtenyi L, Institoris L, Papp A, Siroki O. A study on behavioral,
24 neurotoxicological, and immunotoxicological effects of subchronic arsenic treatment in rats.
25 J Toxicol Environ Health A. 2002; 65(16):1181-1193.
- 26 Schroeder WH, Dobson M, Kane DM, Johnson ND. Toxic trace elements associated with
27 airborne particulate matter: a review. Japca 1987;37(11):1267-1285. (A1S0044)
- 28 Schuhmacher-Wolz U, Dieter HH, Klein D, Schneider K. Oral exposure to inorganic arsenic:
29 evaluation of its carcinogenic and non-carcinogenic effects. Critical Reviews in Toxicology
30 39 (4), 271-298. 2009.
- 31 Schwerdtle T, Walter I, Mackiw I, Hartwig A. Induction of oxidative DNA damage by
32 arsenite and its trivalent and pentavalent methylated metabolites in cultured human cells
33 and isolated DNA. Carcinogenesis 2003; 24(5):967-974.
- 34 Seifert B, Becker K, Helm D, Krause C, Schulz C, Seiwert M. The German Environmental
35 Survey 1990/1992 (GerES II): reference concentrations of selected environmental
36 pollutants in blood, urine, hair, house dust, drinking water and indoor air. J Exp Anal
37 Environ Epidemiol 2000; 10(6 Pt1): 552-565.

Seike N, Wanibuchi H, Morimura K, Nishikawa T, Kishida H, Nakae D, Hirata K,
Fukushima S. Lack of promoting effect due to oral administration of dimethylarsinic acid
on rat lung carcinogenesis initiated with N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine. *Cancer Lett.*
2002 Jan 25;175(2):113-119. (A1S0388)

Shackelford D, Kenific C, Blusztajn A, Waxman S, Ren R. Targeted degradation of the
AML1/MDS1/EVI1 oncoprotein by arsenic trioxide. *Cancer Res* 2006; 66(23):11360-11369.

Shalat SL, Walker DB, Finnell RH. Role of arsenic as a reproductive toxin with particular
attention to neural tube defects. *J Toxicol Environ Health* 1996; 48(3):253-272.

Shen J, Liu J, Xie Y, Diwan BA, Waalkes MP. Fetal onset of aberrant gene expression
relevant to pulmonary carcinogenesis in lung adenocarcinoma development induced by in
utero arsenic exposure. *Toxicol Sci.* 2007 Feb;95(2):313-320. (A1S0389)

Shen J, Wanibuchi H, Salim EI, Wei M, Doi K, Yoshida K, Endo G, Morimura K, Fukushima
S. Induction of glutathione S-transferase placental form positive foci in liver and epithelial
hyperplasia in urinary bladder, but no tumor development in male Fischer 344 rats treated
with monomethylarsonic acid for 104 weeks. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2003 Dec
15;193(3):335-345. (A1S0390)

Shen J, Wanibuchi H, Salim EI, Wei M, Kinoshita A, Yoshida K, Endo G, Fukushima S. Liver
tumorigenicity or trimethylarsine oxide in male Fischer 344 rats-association with oxidative
DNA damage and enhanced cell proliferation. *Carcinogenesis.* 2003; 24(11):1827-1835.

Shen S, Lee J, Weinfeld M, Le XC, 2008. Attenuation of DNA damage-induced p53 expression
by arsenic: a possible mechanism for arsenic co-carcinogenesis. *Molecular Carcinogenesis*
47 (7), 508-518.

Shi H, Hudson LG, Ding W, Wang S, Cooper KL, Liu S, Chen Y, Shi X, Liu KJ. Arsenite
causes DNA damage in keratinocytes via generation of hydroxyl radicals. *Chem Res*
Toxicol 2004; 17(7):871-878.

Shibata Y, Morita M. Characterization of organic arsenic compounds in bivalves. *Appl*
Organomet Chem 1992;6:343-349. (A1S0112)

Shibata Y, Sekiguchi M, Otsuki A, Morita M. Arsenic Compounds in Zoo- and Phyto-plankton
of Marine Origin. *Appl Organometal Chem.* 1996;10(9):713-719. (A1S0113)

Shinagawa A, Shiomi K, Yamanaka H, Kikuchi T. Selective determination of inorganic
arsenic (III), (V) and organic arsenic in marine organisms. *Nippon Suisan Gakkai Shi*
1983;49:75-78. (A1S0114)

Shiomi K. Arsenic in marine organisms: chemical forms and toxicological aspects. In: Nriagu
JO, editors. *Arsenic in the Environment part II: Human Health and Ecosystem Effects.*
New York: John Wiley & Sons; 1994:261-282. (A1S0115)

Shiomi K, Horiguchi Y, Kaise T. Acute toxicity and rapid excretion in urine of tetramethylarsonium salts found in some marine animals. *Appl Organomet Chem.* 1988;2(4):385-389. (A1S0391)

Simeonova PP, Luster MI. Arsenic and atherosclerosis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 198(3):444-449.

Simeonova PP, Wang S, Toriuma W, Kommineni V, Matheson J, Unimye N, Kayama F, Harki D, Vallyathan V, Luster MI. Arsenic mediates cell proliferation and gene expression in the bladder epithelium: Association with activating protein-1 transactivation. *Cancer Res.* 2000; 60:3445-3453.

Small HG Jr, McCants CB. Residual arsenic in soils and concentration in tobacco. *Tobacco Sci.* 1962; 6:34-36.

Smith AH, Hopenhayn-Rich C, Warner M, Biggs ML, Moore L, Smith MT. Rationale for selecting exfoliated bladder cell micronuclei as potential biomarkers for arsenic genotoxicity. *J Toxicol Environ Health.* 1993 Oct-Nov;40(2-3):223-34.

Smith AH, Goycolea M, Haque R, Biggs ML. Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 1998;147(7):660-669. (A1S0287)

Smith AH, Marshall G, Yuan Y, Ferreccio C, Liaw J, von Ehrenstein O, Steinmaus C, Bates MN, Selvin S. Increased mortality from lung cancer and bronchiectasis in young adults after exposure to arsenic in utero and in early childhood. *Environ Health Perspect.* 2006;114(8):1293-1296. (A1S0288)

Smith CJ, Livingston SD, Doolittle DJ. An international literature survey of IARC Group I carcinogens reported in mainstream cigarette smoke. *Food Chem Toxicol.* 1997 Oct-Nov;35(10-11):1107-1130. (A1S0116)

Soto-Pena GA, Luna AL, Acosta-Saavedra L, Conde-Moo P, Lopez-Carrillo L, Cebrian ME, Bastida M, Calderon-Aranda ES, Vega L. 2006. Assessment of lymphocyte subpopulations and cytokine secretion in children exposed to arsenic. *Faseb Journal* 20 (2), 779-781.

Steinmaus C, Yuan Y, Bates MN, Smith AH. Case-control study of bladder cancer and drinking water arsenic in the Western United States. *American Journal of Epidemiology* 158 (12), 1193-1201. 2003.

Steinmaus C, Yuan Y, Liaw J, Smith AH. Low-level population exposure to inorganic arsenic in the United States and diabetes mellitus. *Epidemiology* 20 (6), ahead of print, doi: 10.1097/EDE.0b013e3181b0fd29. 2009.

Stevens JJ, Graham B, Walker AM, Tchounwou PB, Rogers C. The effects of arsenic trioxide on DNA synthesis and genotoxicity in human colon cancer cells. *Int J Environ Res Public Health.* 2010 May;7(5):2018-32. Epub 2010 Apr 28.

1 Stoica A, Pentecost E, Martin MB. Effects of arsenite on estrogen receptor- α expression and
2 activity in MCF-7 breast cancer cells. *Endocrinology*. 2000; 141:3595-3602.

3 Stolz JF, Perera E, Kilonzo B, Kail B, Crable B, Fisher E, Ranganathan M, Wormer L, Basu
4 P. Biotransformation of 3-nitro-4-hydroxybenzene arsonic acid (roxarsone) and release of
5 inorganic arsenic by *Clostridium* species. *Environ Sci Technol*. 2007;41(3):818-823.
6 (A1S0045)

7 Straif, K., Bendrhim-Talla, L., Baan, R., Grosse, Y., Secretan, B., El-Ghissassi, F., Bouvard,
8 V., Guha, N., Freeman, C., Galichet, L., Coglianò, V. (2000) Associations between drinking
9 water and urinary arsenic levels and skin lesions in Bangladesh. *Journal of Occupational*
10 *and Environmental Medicine*. 42(12), 1195-1201.

11 Storer RD, McKelvey TW, Kraynak AR, Elia MC, Barnum JE, Harmon LS, Nichols WW,
12 DeLuca JG. Revalidation of the in vitro alkaline elution/rat hepatocyte assay for DNA
13 damage: improved criteria for assessment of cytotoxicity and genotoxicity and results for
14 81 compounds. *Mutat Res*. 1996 Jun 12;368(2):59-101.

15 Su PF, Hu YJ, Ho IC, Cheng YM, Lee TC. Distinct gene expression profiles in immortalized
16 human urothelial cells exposed to inorganic arsenite and its methylated trivalent
17 metabolites. *Environ Health Perspect*. 2006 Mar;114(3):394-403. (A1S0392)

18 Sun, Y., Wang, J. and Wu, Y. (1994) Investigation report about chronic arsenism in
19 Bayinmaodao. *Neimenggu Difangbing Fangzhiyanjiu* 19(suppl), 63-66.

20 Suzuki S, Arnold LL, Muirhead D, Lu X, Le XC, Bjork JA, Wallace KB, Ohnishi T,
21 Kakiuchi-Kiyota S, Pennington KL, Cohen SM. Inorganic arsenic-induced
22 intramitochondrial granules in mouse urothelium. *Toxicol Pathol* 2008; 36(7):999-1005.

23 Suzuki, K.T., Katagiri, A., Sakuma, Y., Ogra, Y. and Ohmichi, M. (2004) Distributions and
24 chemical forms of arsenic after intravenous administration of dimethylarsinic and
25 monomethylarsonic acids to rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 198, 336– 344.

26 Suzuki, K.T., Mandal, B.K. and Ogra, Y. (2002) Speciation of arsenic in body fluids. *Talanta*,
27 58, 111–119.

28 Suzuki Y, Shimoda Y, Endo Y, Hata A, Yamanaka K, Endo G. Rapid and effective speciation
29 analysis of arsenic compounds in human urine using an anion-exchange column by
30 HPLC-ICP-MS. *J Occup Health*. 2009; 51(4):380-385. (A1S0046)

31 Szpunar J, Lobinski R. Speciation in the environmental field; trends in analytical chemistry.
32 *Fresenius J Anal Chem* 1999;363:550-557. (A1S0047)

33 Taleshi MS, Jensen KB, Raber G, Edmonds JS, Gunnlaugsdottir H, Francesconi KA.
34 Arsenic-containing hydrocarbons: natural compounds in oil from the fish capelin, *Mallotus*
35 *villosus*. *Chem Commun (Camb)*. 2008(39):4706-4707. (A1S0048)

- 1 Teitelbaum, D.T. and Kier, L.C. (1969) Arsine poisoning: report of five cases in the petroleum
2 industry and a discussion of the indications for exchange transfusion and hemodialysis.
3 Arch. Environ. Health, 19, 133-143.
- 4 Tezuka M, Hanioka K, Yamanaka K, Okada S. Gene damage induced in human alveolar type
5 II (L-132) cells by exposure to dimethylarsinic acid. Biochem Biophys Res Commun. 1993
6 Mar 31;191(3):1178-1183. (A1S0393)
- 7 The Merck Index. 14th ed. O'Neil MJ, Heckelman PE, Koch C, Roman KJ, editors. Merck and
8 Co;2006. (A1S0445)
- 9 The National Toxicology Program(NTP). Toxicology and carcinogenesis studies of roxarsone
10 (CAS NO. 121-19-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice[Internet]. 1989 [cited 2009 Mar 23].
11 Available from: http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr345.pdf. (A1S0497)
- 12 The National Toxicology Program (NTP). Toxicology and carcinogenesis studies of gallium
13 arsenide (CAS No. 1303-00-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Inhalation studies). Natl
14 Toxicol Program Tech Rep Ser. 2000; 492:1-306.
- 15 The Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and Environment(CSTEE). Opinion on:
16 Position Paper on: Ambient Air Pollution by Arsenic Compounds[Internet]. 2001 [cited
17 2009 Mar 23].Available from:
18 http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sct/docshtml/sct_out106_en.print.htm
19 (A1S0499)
- 20 Thomas DJ, Li J, Waters SB, Xing W, Adair BM, Drobna Z, Devesa V, Styblo M. Arsenic (+3
21 oxidation state) methyltransferase and the methylation of arsenicals. Exp Biol Med
22 (Maywood). 2007 Jan;232(1):3-13. (A1S0192)
- 23 Thorne PS, Hillebrand J, Magreni C, Riley EJ, Karol MH. (1986) Experimental sensitization
24 to subtilisin. I. Production of immediate- and late-onset pulmonary reactions. Toxicol Appl
25 Pharmacol. 86(1):112-23.
- 26 Tian D, Ma H, Feng Z, Xia Y, Le XC, Ni Z, Allen J, Collins B, Schreinemachers D, Mumford
27 JL. Analyses of micronuclei in exfoliated epithelial cells from individuals chronically
28 exposed to arsenic via drinking water in inner Mongolia, China. J Toxicol Environ Health
29 A. 2001 Nov 23;64(6):473-84.
- 30 Tice, R.R., Yager, J.W., Andrews, P. & Crecelius, E. (1997) Effect of hepatic methyl donor
31 status on urinary excretion and DNA damage in B6C3F1 mice treated with sodium
32 arsenite. Mutat. Res., 386, 315-334
- 33 Tinwell H, Stephens SC, Ashby J. Arsenite as the probable active species in the human
34 carcinogenicity of arsenic: mouse micronucleus assays on Na and K arsenite, orpiment, and
35 Fowler's solution. Environ Health Perspect. 1991 Nov;95:205-210. (A1S0394)
- 36 Tofail F, Vahter M, Hamadani JD, Nermell B, Huda SN, Yunus M, Rahman M,
37 Grantham-McGregor SM. Effect of arsenic exposure during pregnancy on infant

development at 7 months in rural Matlab, Bangladesh. *Environmental Health Perspectives* 117 (2), 288-293. 2009.

Tran HP, Prakash AS, Barnard R, Chiswell B, Ng JC. Arsenic inhibits the repair of DNA damage induced by benzo[a]pyrene. *Toxicol Lett* 2002; 133(1):59-67.

Tsai SM, Wang TN, Ko YC. Mortality for certain diseases in areas with high levels of arsenic in drinking water. *Arch Environ Health*. 1999 May-Jun;54(3):186-193. (A1S0289)

Tsai SY, Chou HY, The HW, Chen CM, Chen CJ. 2003. The effects of chronic arsenic exposure from drinking water on the neurobehavioral development in adolescence. *Neurotoxicology* 24 (4-5), 747-753.

Tseng CH. 2008. Cardiovascular disease in arsenic-exposed subjects living in the arseniasis hyperendemic areas in Taiwan. *Atherosclerosis* 199 (1), 12-18.

Tseng, CH, Chong CK, Chen CJ, Tai TY. Dose-response relationship between peripheral vascular disease and ingested inorganic arsenic among residents in blackfoot disease endemic villages in Taiwan. *Atherosclerosis*, 1996. 120(1-2):125-33.

Tseng CH, Tai TY, Chong CK, Tseng CP, Lai MS, Lin BJ, Chiou HY, Hsueh YM, Hsu KH, Chen CJ. 2000. Long-term arsenic exposure and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus: A cohort study in arseniasis-hyperendemic villages in Taiwan. *Environmental Health Perspectives* 108 (9), 847-851.

Tseng HP, Wang YH, Wu MM, The HW, Chiou HY, Chen CJ. 2006. Association between chronic exposure to arsenic and slow nerve conduction velocity among adolescents in Taiwan. *Journal of Health Population and Nutrition* 24 (2), 182-189.

Tseng WP. Effects and dose-response relationships of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ Health Perspect*. 1977 Aug;19:109-119. (A1S0290)

Tseng WP, Chu HM, How SW, Fong JM, Lin CS, Yeh S. Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *J Natl Cancer Inst*. 1968 Mar;40(3):453-463. (A1S0291)

Tsuji JS, Van Kerkhove MD, Kaetzel RS, Scrafford CG, Mink PJ, Barraj LM, Crecelius EA, Goodman M. Evaluation of exposure to arsenic in residential soil. *Environ Health Perspect*. 2005;113(12):1735-1740. (A1S0049)

Uneyama C, Toda M, Yamamoto M, Morikawa K. Arsenic in various foods: cumulative data. *Food Addit Contam*. 2007;24(5):447-534. (A1S0117)

United States Department of Health and Human Services 1998

United States Environmental Protection Agency (U.S.EPA) . Integrated Risk Information System (IRIS). Arsenic, inorganic (CASRN 7440-38-2) [Internet]. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 1998 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.epa.gov/iris/subst/0278.htm>. (A1S0470)

1 United States Environmental Protection Agency (U.S.EPA) . Integrated Risk Information
 2 System (IRIS). Arsenic (CASRN 7784-42-1) [Internet]. Washington, DC: Environmental
 3 Protection Agency; 1994 [cited 2009 Mar 23]. Available from:
 4 <http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0672.htm>. (A1S0494)
 5 United States Environmental Protection Agency (U.S.EPA) . Integrated Risk Information
 6 System (IRIS). Cacodylic acid (CASRN 75-60-5) [Internet]. Washington, DC:
 7 Environmental Protection Agency; 1996 [cited 2009 Mar 23]. Available from:
 8 <http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0587.htm>. (A1S0486)
 9 United States Environmental Protection Agency (U.S.EPA) . Revised Reregistration
 10 Eligibility Decision for MSMA, DSMA, CAMA, and Cacodylic Acid [Internet]. Washington,
 11 DC: Environmental Protection Agency; 2006 [cited 2009 Mar 23]. Available from:
 12 http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/organic_arsenicals_red.pdf. (A1S0452)
 13 United States Environmental Protection Agency (U.S.EPA) Framework for metals risk
 14 assessment. EPA120R07001. 2007. Available from:
 15 <http://www.epa.gov/osa/metalsframework/pdfs/metals-risk-assessment-final.pdf>.
 16 United States Environmental Protection Agency Science Advisory Board (US EPA SAB).
 17 Advisory on EPA's assessments of carcinogenic effects of organic and inorganic arsenic.
 18 United States Environmental Protection Agency Science Advisory Board. EPA-SAB-07-008,
 19 Washington DC, USA. Available from: <http://www.epa.gov/sab/pdf/sab-07-008.pdf>, pp88.
 20 Vahidnia A, Romijn F, Tiller M, van der Voet GB, de Wolff FA. Arsenic-induced toxicity:
 21 effect on protein composition in sciatic nerve. Hum Exp Toxicol 2006; 25(11):667-674.
 22 Vahidnia A, Romijn F, van der Voet GB, de Wolff FA. Arsenic-induced neurotoxicity in
 23 relation to toxicokinetics: effects on sciatic nerve proteins. Chem Biol Interact 2008;
 24 176(2-3):188-195.
 25 Vahidnia A, van der Voet GB, de Wolff FA. Arsenic neurotoxicity-a review. Hum Exp Toxicol
 26 2007; 26(10):823-832.
 27 Vahidnia A, van der Straaten RJ, Romijn F, van Pelt J, van der Voet GB, de Wolff FA.
 28 Arsenic metabolites affect expression of the neurofilament and tau genes: an in-vitro study
 29 into the mechanism of arsenic neurotoxicity. Toxicol In Vitro 2007; 21(6):1104-1112.
 30 Vahidnia A, van der Straaten RJ, Romijn F, van Pelt J, van der Voet GB, de Wolff FA.
 31 Mechanism of arsenic-induced neurotoxicity may be explained through cleavage of p35 to
 32 p25 by calpain. Toxicol In Vitro 2008; 22(3):682-687.
 33 Vahter M. Biotransformation of trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice and rats.
 34 Environ Res. 1981 Aug;25(2):286-293. (A1S0193)
 35 Vahter M. What are the chemical forms of arsenic in urine, and what can they tell us about
 36 exposure? Clin Chem. 1994 May;40(5):679-80.

- 1 Vahter, M. (1999) Methylation of inorganic arsenic in different mammalian species and
2 population groups. *Sci. Prog.*, 82, 69-88.
- 3 Vahter M. Genetic polymorphism in the biotransformation of inorganic arsenic and its role in
4 toxicity. *Toxicol Lett.* 2000 Mar 15;112-113:209-217. (A1S0194)
- 5 Vahter, M. (2002) Mechanisms of arsenic biotransformation. *Toxicol.*, 181-182, 211-217.
- 6 Vahter ME. 2007. Interactions between arsenic-induced toxicity and nutrition in early life.
7 *Journal of Nutrition* 137 (12), 2798-2804.
- 8 Vahter ME. Health effects of early life exposure to arsenic. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*
9 2008;102(2):204-211. (A1S0292)
- 10 Vahter M. Effects of arsenic on maternal and fetal health. *Annu Rev Nutr* 2009; 29:381-399.
11 Review.
- 12 Vahter M, Marafante E. Intracellular interaction and metabolic fate of arsenite and arsenate
13 in mice and rabbits. *Chem Biol Interact.* 1983;47(1):29-44. (A1S0195)
- 14 Velez D, Ybanez N, Montoro R. Percentages of Total Arsenic Represented by Arsenobetaine
15 Levels of Manufactured Seafood Products. *J Agr Food Chem* 1995;43(5):1289-1294.
16 (A1S0118)
- 17 Velez D, Ybanez N, Montoro R. Monomethylarsonic and Dimethylarsinic Acid Contents in
18 Seafood Products. *J Agr Food Chem* 1996;44(3):859-864. (A1S0119)
- 19 Vig, B.K., Figueroa, M.L., Cornforth, M.N. & Jenkins, S.H. (1984) Chromosome studies in
20 human subjects chronically exposed to arsenic in drinking water. *Am. J. ind. Med.*, 6,
21 325-338
- 22 Vijayaraghavan M, Wanibuchi H, Karim R, Yamamoto S, Masuda C, Nakae D, Konishi Y,
23 Fukushima S. Dimethylarsinic acid induced 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine formation in the
24 kidney of NCI-Black-Reiter rats. *Cancer Lett* 2001; 165(1):11-17.
- 25 Viren JR, Silvers A. Unit risk estimates for airborne arsenic exposure: an updated view based
26 on recent data from two copper smelter cohorts. *Regul Toxicol Pharmacol*
27 1994;20(2):125-138. (A1S0443)
- 28 von Ehrenstein OS, Guha Mazumder DN, Hira-Smith M, Ghosh N, Yuan Y, Windham G,
29 Ghosh A, Haque R, Lahiri S, Kalman D, Das S, Smith AH. Pregnancy outcomes, infant
30 mortality, and arsenic in drinking water in West Bengal, India. *Am J Epidemiol.*
31 2006;163(7):662-669. (A1S0293)
- 32 von Ehrenstein OS, Poddar S, Yuan Y, Mazumder DG, Eskenazi B, Basu A, Hira-Smith M,
33 Ghosh N, Lahiri S, Haque R, Ghosh A, Kalman D, Das S, Smith AH. Children's intellectual
34 function in relation to arsenic exposure. *Epidemiology.* 2007;18(1):44-51. (A1S0294)
- 35 Vuyyuri SB, Ishaq M, Kuppala D, Grover P, Ahuja YR. Evaluation of micronucleus
36 frequencies and DNA damage in glass workers exposed to arsenic. *Environ Mol Mutagen.*
37 2006 Aug;47(7):562-570. (A1S0295)

1 Waalkes MP, Liu J, Diwan BA. Transplacental arsenic carcinogenesis in mice. *Toxicol Appl*
2 *Pharmacol* 2007; 222(3):271-280.

3 Waalkes MP, Liu J, Germolee DR, Trempus CS, Cannon RE, Tokar EJ, Tennant RW, Ward
4 JM, Diwan BA. Arsenic exposure in utero exacerbates skin cancer response in adulthood
5 with contemporaneous distortion of tumor stem cell dynamics. *Cancer Research* 2008;
6 68(20):8278-8285.

7 Waalkes MP, Liu J, Ward JM, Diwan BA. Enhanced urinary bladder and liver carcinogenesis
8 in male CD1 mice exposed to transplacental inorganic arsenic and postnatal
9 diethylstilbestrol or tamoxifen. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2006;
10 215(3):295-305.

11 Waalkes MP, Liu J, Ward JM, Powell DA, Diwan BA. Urogenital carcinogenesis in female
12 CD1 mice induced by in utero arsenic exposure is exacerbated by postnatal
13 diethylstilbestrol treatment. *Cancer Res.* 2006 Feb 1;66(3):1337-1345. (A1S0395)

14 Waalkes MP, Ward JM, Diwan BA. Induction of tumors of the liver, lung, ovary and adrenal
15 in adult mice after brief maternal gestational exposure to inorganic arsenic: promotional
16 effects of postnatal phorbol ester exposure on hepatic and pulmonary, but not dermal
17 cancers. *Carcinogenesis*. 2004 Jan;25(1):133-141. (A1S0396)

18 Waalkes MP, Ward JM, Liu J, Diwan BA. Transplacental carcinogenicity of inorganic arsenic
19 in the drinking water: induction of hepatic, ovarian, pulmonary, and adrenal tumors in
20 mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2003 Jan 1;186(1):7-17. (A1S0397)

21 Walkin O, Douglas DE. Letter: Health food supplements prepared from kelp- a source of
22 elevated urinary arsenic. *Can Med Assoc J* 1974;111(12):1301-1302. (A1S0296)

23 Wallinga D. Playing Chicken: Avoiding Arsenic in Your Meat. Minneapolis, MN: Institute for
24 Agriculture and Trade Policy[Internet]. 2006 [cited 2009 Mar 23]. Available from:
25 <http://www.iatp.org/iatp/publications.cfm?accountID=421&refID=80529> (A1S0471)

26 Walsh PR, Duce RA, Fasching JL. Considerations of the enrichment, sources, and flux of
27 arsenic in the troposphere. *J Geophys Res* 1979;84(4C):1719-1726. (A1S0050)

28 Walter I, Schwerdtle T, Thuy C, Parsons JL, Dianov GL, Hartwig A. Impact of arsenite and
29 its methylated metabolites on PARP-1 activity, PARP-1 gene expression and
30 poly(ADP-ribosyl)ation in cultured human cells. *DNA Repair (Amst)*. 2007 Jan 4;6(1):61-70.
31 (A1S0398)

32 Wan B, Christian RT, Soukup SW. Studies of cytogenetic effects of sodium arsenicals on
33 mammalian cells in vitro. *Environ Mutagen.* 1982;4(4):493-8.

34 Wang TS, Huang H. Active oxygen species are involved in the induction of micronuclei by
35 arsenite in XRS-5 cells. *Mutagenesis*. 1994 May;9(3):253-7.

36 Wang, T.S., Shu, Y.F., Liu, Y.C., Jan, K.Y. & Huang, H. (1997) Glutathione peroxidase and
37 catalase modulate the genotoxicity of arsenite. *Toxicology*, 121, 229–237

- 1 Wang A, Holladay SD. Reproductive and developmental toxicity of arsenic in rodents: a
2 review. *Int J Toxicol* 2006;25(5):319-331. (A1S0399)
- 3 Wang FM, Chen ZL, Zhang L, Gao YL, Sun YX. Arsenic uptake and accumulation in rice
4 (*Oryza sativa* L.) at different growth stages following soil incorporation of roxarsone and
5 arsanilic acid. *Plant Soil*. 2006;285:359-367. (A1S0051)
- 6 Wang A, Kligerman AD, Holladay SD, Wolf DC, Robertson JL. Arsenate and dimethylarsinic
7 acid in drinking water did not affect DNA damage repair in urinary bladder transitional
8 cells or micronuclei in bone marrow. *Environ Mol Mutagen* 2009c; 50(9):760-770.
- 9 Wang A, Wolf DC, Sen B, Knapp GW, Holladay SD, Huckle WR, Caceci T, Robertson JL.
10 Dimethylarsinic acid in drinking water changed the morphology of urinary bladder but not
11 the expression of DNA repair genes of bladder transitional epithelium in F344 rats. *Toxicol*
12 *Pathol*. 2009b; 37(4):425-437.
- 13 Wang TS, Chung CU, Wang ASS, Bau DT, Sammikkannu T, Jan KY, Cheng YM, Lee TC.
14 Endonuclease III, formamidopyrimidine-DNA glycosylase, and proteinase K additively
15 enhance arsenic-induced DNA strand breaks in human cells. *Chemical Research in*
16 *Toxicology* 2002; 15(10):1254-1258.
- 17 Wang SX, Wang ZH, Cheng XT, Li J, Sang ZP, Zhang XD, Han LL, Qiao XY, Wu ZM, Wang
18 ZQ. Arsenic and fluoride exposure in drinking water: children's IQ and growth in Shanyin
19 county, Shanxi province, China. *Environ Health Perspect*. 2007;115(4):643-647.
20 (A1S0297)
- 21 Wanibuchi H, Hori T, Meenakshi V, Ichihara T, Yamamoto S, Yano Y, Otani S, Nakae D,
22 Konishi Y, Fukushima S. Promotion of rat hepatocarcinogenesis by dimethylarsinic acid:
23 association with elevated ornithine decarboxylase activity and formation of
24 8-hydroxydeoxyguanosine in the liver. *Jpn J Cancer Res*. 1997 Dec;88(12):1149-1154.
25 (A1S0400)
- 26 Wanibuchi H, Yamamoto S, Chen H, Yoshida K, Endo G, Hori T, Fukushima S. Promoting
27 effects of dimethylarsinic acid on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced urinary
28 bladder carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis*. 1996 Nov;17(11):2435-2439. (A1S0401)
- 29 Warner ML, Moore LE, Smith MT, Kalman DA, Fanning E, Smith AH. Increased micronuclei
30 in exfoliated bladder cells of individuals who chronically ingest arsenic-contaminated
31 water in Nevada. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994; 3:583-590.
- 32 Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Factor-Litvak P, Kline J, van Geen A, Slavkovich
33 V, Lolocono NJ, Levy D, Cheng Z, Graziano JH. Water arsenic exposure and intellectual
34 function in 6-year-old children in Arai-hazar, Bangladesh. *Environ Health Perspect*.
35 2007;115(2):285-289. (A1S0298)
- 36 Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Factor-Litvak P, van Geen A, Slavkivuch V,
37 Lolocono NJ, Cheng Z, Hussain I, Momotaj H, Graziano JH. Water arsenic exposure and

children's intellectual function in Araihaazar, Bangladesh. *Environ Health Perspect.* 2004;112(13):1329-1333. (A1S0299)

Wedepohl KH. The composition of the upper earth's crust and the natural cycles of selected metals. *Metals in natural raw materials. Natural Resources.* In: Merian E, ed. *Metals and Their Compounds in the Environment: Occurrence, Analysis and Biological Relevance.* Weinheim, VCH. 1991:3-17. (A1S0052)

Wei M, Wanibuchi H, Morimura K, Iwai S, Yoshida K, Endo G, Nakae D, Fukushima S. Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in male F344 rats and genetic alterations in induced urinary bladder tumors. *Carcinogenesis.* 2002 Aug;23(8):1387-1397. (A1S0402)

Wei M, Wanibuchi H, Yamamoto S, Li W, Fukushima S. Urinary bladder carcinogenicity of dimethylarsinic acid in male F344 rats. *Carcinogenesis.* 1999 Sep;20(9):1873-1876. (A1S0403)

Welch AH, Lico MS, Hughes JL. Arsenic in ground water of the western United States. *Ground Water* 1988;26(3):333-347. (A1S0053)

Wolz S, Fenske RA, Simcox NJ, Palcisko G, Kissel JC. Residential arsenic and lead levels in an agricultural community with a history of lead arsenate use. *Environ Res* 2003;93(3):293-300. (A1S0054)

World Health Organization (WHO). Air quality guidelines for Europe. Copenhagen, Denmark: World Health Organization Regional Office for Europe; 1987. WHO Regional Publication, Europeans Series, No. 23 (A1S0490)

World Health Organization (WHO). Food Additives Series 24. Arsenic [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, IPCS International Programme on Chemical Safety; 1989 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v024je08.htm>. (A1S0461)

World Health Organization (WHO). Guidelines for drinking-water quality, 2nd Edition [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1996. Volume 2 - Health criteria and other supporting information, Inorganic constituents and physical parameters, 13.4 Arsenic [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq2v1/en/index1.html. (A1S0482)

World Health Organization (WHO). Air quality guidelines for Europe. 2nd Edition [Internet]. Copenhagen, Denmark: World Health Organization Regional Office for Europe; 2000. WHO Regional Publication, Europeans Series, No. 91, 6. Inorganic pollutants, 6.1 Arsenic [updated 2005 Feb. 15; cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.euro.who.int/air/Activities/20050104_1. (http://www.euro.who.int/document/aqi/6_1_arsenic.pdf) (A1S0491)

World Health Organization (WHO). Environmental health criteria 224. Arsenic and Arsenic Compounds [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, IPCS

International Programme on Chemical Safety; 2001[cited 2009 Mar 23].Available from:
<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc224.htm>. (A1S0462)

World Health Organization (WHO). Guidelines for drinking-water quality. 3rd Edition
 [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004. Chapter 12, Chemical
 fact sheets, 12.8 Arsenic; p.306 [cited 2009 Mar 23].Available from:
http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq3rev/en/index.html. (A1S0483)

Wu, D., Zhou, G., Xu, R., Chen, G., Dai, G., Zhang, H., Zang, F., Gao, T. and Yang, F. (1992)
 The investigation of arsenism caused by high arsenic content drinking water in Huhhot.
 Neimenggu Difangbing Fangzhiyanjiu, 17, 150-153.

Wu MM, Kuo TL, Hwang YH, Chen CJ. Dose-response relation between arsenic
 concentration in well water and mortality from cancers and vascular diseases. Am J
 Epidemiol. 1989 Dec;130(6):1123-1132. (A1S0300)

Xia Y, Wade TJ, Wu K, Li Y, Ning Z, Le XC, He X, Chen B, Feng Y, Mumford JL. Well water
 arsenic exposure, arsenic induced skin-lesions and self-reported morbidity in Inner
 Mongolia. International Journal of Environmental Research and Public Health 6 (3),
 1010-1025. 2009.

Xie Y, Liu J, Benbrahim-Tallaa L, Ward JM, Logsdon D, Diwan BA, Waalkes MP. Aberrant
 DNA methylation and gene expression in livers of newborn mice transplacentally exposed
 to a hepatocarcinogenic dose of inorganic arsenic. Toxicology 2007; 236(1-2):7-15.

Xie Y, Trouba KJ, Liu J, Waalkes MP, Germolec DR. Biokinetics and subchronic toxic effects
 of oral arsenite, arsenate, monomethylarsonic acid, and dimethylarsinic acid in v-Ha-ras
 transgenic (Tg.AC) mice. Environ Health Perspect 2004; 112(12):1255-1263.

Yager JW, Wiencke JK. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase by arsenite. Mutat Res.
 1997 Jun;386(3):345-351. (A1S0404)

Yamamoto A, Hisanaga A, Ishinishi N. Tumorigenicity of inorganic arsenic compounds
 following intratracheal instillations to the lungs of hamsters. Int J Cancer. 1987 Aug
 15;40(2):220-223. (A1S0405)

Yamamoto S, Konishi Y, Matsuda T, Murai T, Shibata MA, Matsui-Yuasa I, Otani S, Kuroda
K, Endo G, Fukushima S. Cancer induction by an organic arsenic compound,
 dimethylarsinic acid (cacodylic acid), in F344/DuCrj rats after pretreatment with five
 carcinogens. Cancer Res. 1995 Mar 15;55(6):1271-1276. (A1S0406)

Yamanaka K, Kato K, Mizoi M, An Y, Takabayashi F, Nakano M, Hoshino M, Okada S. The
 role of active arsenic species produced by metabolic reduction of dimethylarsinic acid in
 genotoxicity and tumorigenesis. Toxicol Appl Pharmacol. 2004; 198(3):385-393.

Yamanaka K, Katsumata K, Ikuma K, Hasegawa A, Nakano M, Okada S. The role of orally
 administered dimethylarsinic acid, a main metabolite of inorganic arsenics, in the

1 promotion and progression of UVB-induced skin tumorigenesis in hairless mice. *Cancer*
 2 *Lett.* 2000; 152(1):79-85.

3 Yamanaka K, Hasegawa A, Sawamura R, Okada S. Dimethylated arsenics induce DNA
 4 strand breaks in lung via the production of active oxygen in mice. *Biochem Biophys Res*
 5 *Commun.* 1989b Nov 30;165(1):43-50. (A1S0407)

6 Yamanaka K, Hasegawa A, Sawamura R, Okada S. Cellular response to oxidative damage in
 7 lung induced by the administration of dimethylarsinic acid, a major metabolite of inorganic
 8 arsenics, in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1991; 108(2):205-213.

9 Yamanaka K, Hayashi H, Tachikawa M, Kato K, Hasegawa A, Oku N, Okada S. Metabolic
 10 methylation is a possible genotoxicity-enhancing process of inorganic arsenics. *Mutat Res*
 11 1997; 394(1-3):95-101.

12 Yamanaka K, Hayashi H, Tachikawa M, Kato K, Hasegawa A, Oku N, Okada S, 1997.
 13 Metabolic methylation is a possible genotoxicity-enhancing process of inorganic arsenics.
 14 *Mutation Research Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 394 (1-3), 95-101.

15 Yamanaka K, Hoshino M, Okamoto M, Sawamura R, Hasegawa A, Okada S. Induction of
 16 DNA damage by dimethylarsine, a metabolite of inorganic arsenics, is for the major part
 17 likely due to its peroxy radical. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990 Apr 16;168(1):58-64.
 18 (A1S0196)

19 Yamanaka K, Mizoi M, Tachikawa M, Hasegawa A, Hoshino M, Okada S. Oxidative DNA
 20 damage following exposure to dimethylarsinous iodide: the formation of cis-thymine glycol.
 21 *Toxicol Lett.* 2003 Jul 20;143(2):145-153. (A1S0408)

22 Yamanaka K, Ohba H, Hasegawa A, Sawamura R, Okada S. Mutagenicity of dimethylated
 23 metabolites of inorganic arsenics. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1989 Oct;37(10):2753-2756.
 24 (A1S0409)

25 Yamanaka K, Ohtsubo K, Hasegawa A, Hayashi H, Ohji H, Kanisawa M, Okada S. Exposure
 26 to dimethylarsinic acid, a main metabolite of inorganic arsenics, strongly promotes
 27 tumorigenesis initiated by 4-nitroquinoline 1-oxide in the lungs of mice. *Carcinogenesis.*
 28 1996 Apr;17(4):767-770. (A1S0410)

29 Yamanaka K, Okada S. Induction of lung-specific DNA damage by metabolically methylated
 30 arsenics via the production of free radicals. *Environ Health Perspect.* 1994;
 31 102(Suppl3):37-40.

32 Yamanaka K, Takabayashi F, Mizoi M, An Y, Hasegawa A, Okada S. Oral exposure of
 33 dimethylarsinic acid, a main metabolite of inorganic arsenics, in mice leads to an increase
 34 in 8-Oxo-2'-deoxyguanosine level, specifically in the target organs for arsenic
 35 carcinogenesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 Sep 14;287(1):66-70. (A1S0411)

- 1 Yamashita N, Doi M, Nishio M, Hojo H, Tanaka M. 1972. Recent observations of Kyoto
2 children poisoned by arsenic tainted "Morinaga Dried Milk". Japanese Journal of Hygiene
3 27 (4), 364-399.
- 4 Yamato N. Concentrations and chemical species of arsenic in human urine and hair. Bull
5 Environ Contam Toxicol. 1988 May;40(5):633-640. (A1S0055)
- 6 Yamauchi H, Takahashi K, Mashiko M, Saitoh J, Yamamura Y. Intake of different chemical
7 species of dietary arsenic by the Japanese, and their blood and urinary arsenic levels. Appl
8 Organomet Chem 1992;6(4):383-388. (A1S0120)
- 9 Yamauchi, H. and Yamamura, Y. (1983) Concentration and chemical species of arsenic in
10 human tissue. Bull. Environ. Contam. Toxicol., 31, 267-277.
- 11 Yamauchi, H. and Yamamura, Y. (1984) Metabolism and excretion of orally ingested
12 trimethylarsenic in man. Bull Environ Contam Toxicol, 32: 682-687.
- 13 Yang JL, Chen MF, Wu CW, Lee TC. Posttreatment with sodium arsenite alters the
14 mutational spectrum induced by ultraviolet light irradiation in Chinese hamster ovary
15 cells. Environ Mol Mutagen. 1992;20(3):156-64.
- 16 Yang CY, Chang CC, Chiu HF. 2008. Does Arsenic exposure Increase the risk for prostate
17 cancer? Journal of Toxicology and Environmental Health-Part A-Current Issues 71 (23),
18 1559-1563.
- 19 Yang CY, Chang CC, Tsai SS, Chuang HY, Ho CK, Wu TN. Arsenic in drinking water and
20 adverse pregnancy outcome in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan.
21 Environ Res. 2003;91(1):29-34. (A1S0301)
- 22 Yang HT, Chou HJ, Han BC, Huang SY. Lifelong inorganic arsenic compounds consumption
23 affected blood pressure in rats. Food Chem Toxicol 2007; 45(12):2479-2487.
- 24 Yasui A, Tsutsumi C, Toda S. Selective determination of inorganic arsenic (III), (V) and
25 organic arsenic in biological materials by solvent extraction-atomic absorption
26 spectrophotometry. Agric Biol Chem 1978;42:2139-2145. (A1S0121)
- 27 Yedjou C, Sutton L, Tchounwou P. Genotoxic mechanisms of arsenic trioxide in human
28 Jurkat-T-lymphoma cells. Met Ions Biol Med. 2008;10:495-499.
- 29 Yih LH, Lee TC. Effects of exposure protocols on induction of kinetochore-plus and-minus
30 micronuclei by arsenite in diploid human fibroblasts. Mutat Res. 1999; 440:75-82.
- 31 Yoshida K, Kuroda K, Zhou X, Inoue Y, Date Y, Wanibuchi H, Fukushima S, Endo G. Urinary
32 sulfur-containing metabolite produced by intestinal bacteria following oral administration
33 of dimethylarsinic acid to rats. Chem Res Toxicol. 2003 Sep;16(9):1124-1129. (A1S0197)
- 34 Yoshida T, Yamauchi H, Sun GF. 2004. Chronic health effects in people exposed to arsenic
35 via the drinking water: dose-response relationships in review. Toxicology and Applied
36 Pharmacology 198 (3), 243-252.

Yoshinaga J, Chatterjee A, Shibata Y, Morita M, Edmonds JS. Human urine certified
 reference material for arsenic speciation. Clin Chem. 2000 Nov;46(11):1781-6. (A1S0056)
 Yoshinaga J, Shibata Y, Horiguchi T, Morita M. NIES Certified Reference Materials for
 Arsenic Speciation. Accred Qual Assur. 1997;2:154-156. (A1S0057)
 Zhang QY, Mao JH, Liu P, Huang QH, Lu J, Xie YY, Weng L, Zhang Y, Chen Q, Chen SJ,
 Chen Z. A systems biology understanding of the synergistic effects of arsenic sulfide and
 Imatinib in BCR/ABL-associated leukemia. Proc Natl Acad Sci USA 2009;
 106(9):3378-3383.
 Zhao CQ, Young MR, Diwan BA, Coogan TP, Waalkes MP. Association of arsenic-induced
 malignant transformation with DNA hypomethylation and aberrant gene expression. Proc
 Natl Acad Sci U S A. 1997 Sep 30;94(20):10907-10912. (A1S0412)
 Zierold KM, Knobeloch L, Anderson H. 2004. Prevalence of chronic diseases in adults exposed
 to arsenic-contaminated drinking water. American Journal of Public Health 94, 1936-1937.
 Zoorob GK, McKiernan JW, Caruso JA. ICP-MS for elemental speciation studies. Mikrochim
 Acta 1998;128:145-168. (A1S0058)
 荒木 俊, 沼田 眞, 和田 攻 編. 環境科学辞典. 東京: 東京化学同人; 1985. (A1S0496)
 池辺克彦, 田中之雄, 田中涼一. 食品中の重金属に関する研究 (VIII) —いわゆる健康食品中の各
 種重金属含有量—. 大阪府立公衆衛生研究所研究報告 食品衛生. 1983;14:83-86. (A1S0123)
 石崎睦雄. 市販食品中ヒ素濃度と日本人のヒ素摂取量. 日本衛生学雑誌. 1979;34(4):605-611.
 (A1S0124)
 井上嘉則, 吉田香, 黒田孝一, 圓藤吟史. LC/ICP-MS による生体試料中ヒ素化合物の化学形態別
 定量: ヒ素の代謝研究への応用. Biomed Res Trace Elements 2001;12:11-23. (A1S0059)
 井上尚英, 森 晃爾, 藤代一也. 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.
 1987;10(6):45-49. (A1S0302)
 岩崎克己. わが国における CCA 木材保存剤の開発とその処理木材市場の盛衰と技術的背景. 木
 材保存 2003;29:192-216. (A1S0060)
 大木 章. 生体及び環境中のヒ素の分析. ぶんせき. 2004(349):27-32. (A1S0061)
 大島晴美, 上野英二, 斎藤 勲, 松本 浩. 玄米及び魚介類中カドミウム、鉛、水銀、ヒ素、セレン、
 マンガン、銅及び亜鉛の分析における誘導結合プラズマ質量分析法と原子吸光光度法の比較.
 食品衛生学雑誌. 2004;45(5):270-276. (A1S0125)
 小沢 茂, 山口道子, 斉藤 譲. いわゆる健康食品の検査結果について. 群馬県衛生環境研究所年
 報. 1994;26:129-136. (A1S0126)
 小野塚春吉, 雨宮 敬, 水石和子, 小野恭司, 伊藤弘一, 眞木俊夫. 都内搬入米におけるカドミウ
 ム, 銅, ヒ素の含有量について (第 3 報): 1999 年から 2002 年までの試験成績の概要. 東京
 健安研年報 2003;54:151-155. (A1S0127)
 小野塚春吉, 雨宮 敬, 水石和子, 小野恭司, 伊藤弘一. 「清浄地域」で栽培された米中のカドミウ
 ム、銅、ヒ素濃度. 東京衛研年報. 2001;52:123-128. (A1S0501)

小野塚春吉, 江波戸譽秀, 雨宮 敬, 水石和子, 小野恭司, 藤井 孝, 他. 玄米と精米中のカドミウム、銅、ヒ素の含有濃度比較. 東京衛研年報. 2000;51:150-154. (A1S0500)
 貝瀬利一, 貫山道子, 高木芙美子, 井上 茂, 渡辺貞夫, 渡辺重信, 他. 食品中の重金属含有量調査 (第3報) ―肉、卵及び乳製品について―. 神奈川県衛生研究所研究報告 1985;15:62. (A1S0128)
 化学大辞典 4. 化学大辞典編集委員会. 東京: 共立出版; 1963. (A1S0450)
 柿本幸子, 池辺克彦, 堀 伸二郎. 水素化物発生装置を用いた ICP-MS によるヒ素分析法の検討及び玄米、魚介類中ヒ素含量の測定. 大阪府立公衆衛生研究所研究報告 2001;39:83-87. (A1S0129)
 加藤陽康, 丸山吉正, 田村征男, 宮部正樹. 食品中の残留農薬について. 名古屋市衛生研究所報. 2000;46:20-22. (A1S0131)
 金森 悟. 物質の分布とそれをもたらす要因―非金属. In: 堀部純男, 坪田博行, 松尾禎士, 北野康, 土屋瑞樹, 三宅泰雄, 他. 海水の化学. 神奈川: 東海大学出版会; 1970;10:297-330. (A1S0062)
 川又秀一, 山浦由郎, 和田正道. いわゆる健康食品の衛生学的調査. 長野県衛生公害研究所研究報告. 1986;9:33-35. (A1S0132)
 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. (A1S0481)
 環境省. 平成 14 年度地下水質測定結果―参考資料 6 最高濃度検出井戸の汚染原因と対策等 水環境部行政資料 [Internet]. 2002 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.env.go.jp/water/chikasui/>.
 (http://www.env.go.jp/water/chikasui/hokoku_h14/ref06.pdf) (A1S0469)
 環境省. 2011 平成 19 年度地下水質測定結果―参考資料 6 項目別・都道府県別調査結果 Available from: <http://www.env.go.jp/water/chikasui/>.
 (<http://www.env.go.jp/water/report/h22-01/01-ref.pdf>)
 環境省. 平成 19 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果について―表 8 継続測定地点における年平均値の推移[Internet]. 2008b [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.env.go.jp/air/osen/monitoring/mon_h19/index.html より
http://www.env.go.jp/air/osen/monitoring/mon_h19/tab7_8.html#tab8. (A1S0492)
 北村直次, 粕山敏明. 森永ドライミルク M.F.による砒素中毒について(1)M.F.印粉乳中の砒素含有量に就いて. 岡山県衛生研究所年報. 1955;6:42-43. (A1S0303)
 久保倉宏一, 藤本 喬, 古野善久, 小田隆弘, 権藤勝善. 福岡市に流通する温州みかんのヒ素と鉛について. 福岡市保健環境研究所報 1984;9:86-90. (A1S0133)
 黒岩貴芳, 高津章子, 内海 昭. カツオの目組織を中心としたヒ素化学形態分析. 第 9 回ヒ素シンポジウム講演要旨集 1999:82-83. (A1S0134)

1 経済産業省, 環境省. 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法
 2 律(化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果
 3 〈排出年度:平成 18 年度〉 [Internet]. 2008b [cited 2009 Mar 23]. Available from:
 4 http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h18kohyo/shukeikekka.htm.
 5 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h18kohyo/pdf/3-1.pdf)
 6 (A1S0465)
 7 経済産業省, 環境省. 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法
 8 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
 9 〈排出年度:平成 15 年度〉 [Internet]. 2005 [cited 2009 Mar 23]. Available from:
 10 http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/todokedegaisansh
 11 [tudata.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/todokedegaisansh).
 12 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/1-1.pdf) (A1S0463)
 13 経済産業省, 環境省. 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法
 14 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
 15 〈排出年度:平成 18 年度〉 [Internet]. 2008a [cited 2009 Mar 23]. Available from:
 16 http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h18kohyo/shukeikekka.htm.
 17 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h18kohyo/pdf/1-1.pdf)
 18 (A1S0464)
 19 厚生労働省. 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
 20 ート. 作成日 (更新日) :平成 21 年 3 月 6 日 [Internet]. 2009 [cited 2009 Mar 23]. Available
 21 from: http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/pdf/chem_as.pdf.
 22 (A1S0472)
 23 厚生労働省. ヒジキ中のヒ素に関する Q&A. 厚生労働省ホームページ. 平成 16 年 7 月 30 日
 24 [Internet]. 2004 [cited 2009 Mar 23]. Available from:
 25 <http://www.mhlw.go.jp/topics/2004/07/tp0730-1.html> (A1S0475)
 26 酒井徹志, 伊達由紀子, 井上嘉則. LC/ICP-MS による環境試料中微量元素のスペシエーション;
 27 ヒ素、セレン、アンチモンを中心に. Biomed Res Trace Elements 2001;12:33-47. (A1S0064)
 28 酒井徹志, 伊達由紀子, 井上嘉則. 酸性移動相を用いる陽イオン交換クロマトグラフィー
 29 -ICP-MS による環境及び生体試料中のヒ素の化学形態別一斉分析 (特集 水質試験方法'99). 工
 30 業用水. 1999;493:9-14. (A1S0063)
 31 佐藤四郎, 勝岡真由美, 小畑順一, 石川雅章, 永野隆夫. 原子吸光光度法による医薬品等のヒ素試
 32 験法の検討 (第二法) ー生薬中のヒ素ー. 静岡県環境衛生科学研究所報告. 1994;36:77-79.
 33 (A1S0136)
 34 佐野 健, 松田恵理子, 小沢喬志郎, 今野 宏. 秋田県内産食品の成分調査 ー魚介類の栄養成分、
 35 無機質成分、ビタミン及び脂肪酸の含有量調査について (II) ー. 秋田県衛生科学研究所報.
 36 1991;35:83-85. (A1S0137)

塩見一雄. 海産生物に含まれるヒ素の化学形・毒性・代謝. 食品衛生学雑誌. 1992;33(1):1-10.
(A1S0138)

柴田康行, 森田昌敏. 環境中ヒ素の化学形態 (海洋環境を中心に). Biomed Res Trace Elements
2000;11:1-24. (A1S0066)

柴田康行. ヒ素の化学形態別分析法. 水環境学会誌 1997;20:443-446. (A1S0065)

食品環境部. 魚介類中の重金属含有量調査結果 (平成元～6年度). 広島市衛生研究所年報.
1995a;14:96-98. (A1S0139)

食品環境部. 平成6年度広島湾内産かきの重金属試験結果. 広島市衛生研究所年報. 1995b;14:95.
(A1S0140)

食品環境部. 平成7年度広島湾内産かきの重金属試験結果. 広島市衛生研究所年報. 1996;15:71.
(A1S0141)

食品部. 健康食品中の汚染物質実態調査 (第3報). 栃木県衛生研究所報. 1988;18:102-104.
(A1S0142)

鈴木 仁, 藤沼賢司, 勝木康隆, 齋藤和夫, 安田和男. 缶詰食品中の金属含有量調査. 東京衛研年
報. 1998;49:129-134. (A1S0146)

鈴木 隆, 辰濃 隆, 新山和人, 内山 充. 食品中の有害金属の定量 (第11報) 即席離乳食中の鉛、
カドミウム、ヒ素及びスズについて. 衛生試験所報告. 1983;101:132-135. (A1S0145)

鈴木 隆, 武田明治, 内山 充. 市販ドレッシング中のスズ、ヒ素、及び鉛のバックグラウンド調査結
果について. 衛生試験所報告. 1982;100:188-190. (A1S0144)

鈴木 隆, 武田明治, 内山 充. 市販果実かん詰中のスズ、ヒ素のバックグラウンド調査結果について.
衛生試験所報告. 1981;99:125-127. (A1S0143)

製品評価技術基盤機構. 化学物質の初期リスク評価書 砒素及びその無機化合物[Internet]. 東
京: 独立行政法人製品評価技術基盤機構. 2008 [cited 2009 Mar 23]. Available from:
<http://www.safe.nite.go.jp/risk/riskhykdl01.html>.
(http://www.safe.nite.go.jp/risk/files/pdf_hyoukasyo/252riskdoc.pdf) (A1S0453)

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>. (A1S0448)

石油天然ガス・金属鉱物資源機構. Virtual 金属資源情報センター 鉱物資源マテリアルフロー
[Internet]. 神奈川: 独立行政法人石油天然ガス・金属鉱物資源機構. 2006 [cited 2009 Mar 23].
Available from:
http://www.jogmec.go.jp/mric_web/jouhou/material_flow_frame.html. (http://www.jogmec.go.jp/mric_web/jouhou/material/2006/As.pdf) (A1S0454)

石油天然ガス・金属鉱物資源機構. Virtual 金属資源情報センター 鉱物資源マテリアルフロー
[Internet]. 神奈川: 独立行政法人石油天然ガス・金属鉱物資源機構. 2007 [cited 2009 Mar 23].
Available from:

http://www.jogmec.go.jp/mric_web/jouhou/material_flow_frame.html(http://www.jogmec.go.jp/mric_web/jouhou/material/2007/As.pdf) (A1S0455)

石油天然ガス・金属鉱物資源機構. Virtual 金属資源情報センター 鉱物資源マテリアルフロー [Internet]. 神奈川: 独立行政法人石油天然ガス・金属鉱物資源機構. 2010 [cited 2011 Jul]. Available from: http://mric.jogmec.go.jp/public/report/2011-07/mineral_resource.pdf

田尾博明. クロマトグラフィー/誘導結合プラズマ質量分析法による微量元素のスペシエーション. 分析化学 1997;46:239-63. (A1S0067)

高木芙美子, 貫山道子, 井上 茂, 貝瀬利一, 渡辺貞夫, 渡辺重信, 他. 食品中の重金属含有量調査 (第1報) ―魚介類について―. 神奈川県衛生研究所研究報告. 1985;15:55-58. (A1S0147)

辰巳健一, 中埜渡丈嘉, 成田隆広, 眞柄泰基, 橘 治国. 豊平川における砒素化合物の動態. 水環境学会誌. 2002;25(5):289-296. (A1S0068)

田中英夫, 大島 明. 森永ひ素ミルク中毒被害者の青年・中年期 (27 歳～49 歳) における死亡の解析. 日本公衛誌 2007;54(4):236-245. (A1S0304)

田中之雄, 田中涼一, 東 強, 松原 毅. 有害重金属の化学形と毒性に関する一考察 ―漢方薬“牛黄清心丸”を例として―. 大阪府立公衆衛生研究所研究報告 食品衛生. 1991;22:33-37. (A1S0148)

千葉啓子, 高田礼子, 片桐裕史, 山内 博. 飲泉に用いる温泉中ヒ素の毒性学的な考察. 臨床環境医学. 2008;17(1):47-53. (A1S0069)

千葉 恵, 加藤丈夫, 三島靖子, 今野純夫, 関 俊彦, 角田 行, 他. 健康食品の衛生学的調査 ―エキス類及び胚芽類について. 仙台市衛生研究所報. 1982;12:160-167. (A1S0149)

常俊義三. 環境汚染による砒素暴露の人体影響. Biomed Res Trace Elements 2000;11:54-63. (A1S0305)

寺崎由美子, 庄野節子, 光武隆久, 川原田 優. 極早生みかんのヒ素及び鉛について. 佐賀県衛生研究所報. 1991;17:30-31. (A1S0150)

(独) 新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0, No. 130 2008

内閣府食品安全委員会. 平成 18 年度食品安全確保総合調査. 三菱化学安全科学研究所. ひじきに含まれるヒ素の評価基礎資料調査報告書. 2007. (A1S0477)

中里光男, 観 公子, 永山敏廣, 田端節子, 山嶋裕季子, 安田和夫. 原料生薬に含まれる有害物質の実態調査 (第4報) ―タイソウについて―. 東京都立衛生研究所研究年報 2001;52:48-52. (A1S0151)

中嶋義明, 圓藤吟史, 井上嘉則, 雪田清廣, 圓藤陽子. 化学兵器処理作業者のバイオロジカルモニタリング. 日本職業・災害医学会会誌. 2006;54(1):29-33. (A1S0306)

長倉三郎, 井口洋夫, 江沢 洋, 岩村 秀, 佐藤文隆, 久保亮五 編. 岩波理化学辞典 第5版. 岩波書店; 1998. (A1S0449)

西村雅吉. 物質の動き. 環境化学 (改訂版). 裳華房; 1998:72. (A1S0070)

科学技術振興機構. 日本化学物質辞書データベース (日化辞 Web)[Internet]. 埼玉: 独立行政
 法人科学技術振興機構. 2005 [cited 2009 Mar 23]. Available from:
http://nikkajiweb.jst.go.jp/nikkaji_web/pages/top.html. (A1S0447)
 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. 許容濃度等の勧告. 産業衛生学雑誌.
 1997;39(4):129-149. (A1S0495)
 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. 発がん物質の過剰発がん生涯リスクレベルに対応
 する評価暫定値 (2000) の提案理由 (ヒ素及びヒ素化合物). 産業衛生学雑誌. 2000;42:186-92.
 (A1S0478)
 日本地質学会環境地質研究委員会編. 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; 1998. (A1S0466)
 農林水産省. 国産農産物の鉛、ヒ素及び水銀の含有実態調査の中間とりまとめ結果について
 [Internet]. 2006 [cited 2009 Mar 23]. Available from:
<http://www.maff.go.jp/j/press/arc/0603.html>. (A1S0476)
 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. (A1S0484)
 萩原良巳, 萩原清子, 山村尊房, 酒井 彰, Hoque BA, 畑山満則, 他. バングラデシュにおける飲
 料水ヒ素汚染に関する社会環境調査. 京都大学防災研究所年報 2004;47(B):15-30. (A1S0071)
 萩原輝彦, 安野哲子, 鎌田国宏. 天然添加物中の無機ヒ素分析. 日本食品化学学会誌.
 2003;10(1):51-54. (A1S0152)
 花岡研一. 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; 2011; 588-595.
 (A1S0451)
 花岡研一. 海洋生態系におけるヒ素化合物の動態に関する研究. 日本水産学会誌.
 2004;70(3):284-287. (A1S0072)
 濱本英次. 粉乳による乳児砒素中毒症. 日医新報. 1955;1649:3-12. (A1S0307)
 広島紀以子, 松本久美子, 高畑寿太郎, 三島靖子, 関 敏彦, 角田 行, 他. 輸入食品の理化学的検
 査 (第 3 報) —びん詰め、缶詰、食肉、乳製品中の残留農薬及び重金属の分析—. 仙台市衛
 生研究所報 1988;18:258-262. (A1S0153)
 廣中博見, Ahmad SA. バングラデシュ国の砒素汚染対策への技術協力について I バングラデ
 シュ産米の砒素濃度. 福岡市保健環境研究所報. 2000;25:149-153. (A1S0154)
 福井昭三, 平山晃久, 野原基司, 阪上嘉彦. 数種の海産食品中のヒ素の存在形態とそれら食品摂
 取後の尿中ヒ素代謝物について. 食品衛生学雑誌. 1981;22(6):513-519. (A1S0198)
 米国学術研究会議編. 環境汚染物質の生体への影響 16. 久永 明・石西 伸 訳. 東京化学同人;
 1985:15. 素シンポジウム講演要旨集 2007:32-33. (A1S0130)
 松尾禎士監修. 地球化学. 講談社サイエンティフィク; 1991. (A1S0468)
 安野哲子, 伊藤弘一, 萩原輝彦, 広門雅子, 船山恵一, 鈴木助治, 他. 食品用天然着色料中の重金
 属及びヒ素含有量. 東京都立衛生研究所研究年報. 1998;49:162-167. (A1S0122)

1 山内 博, 山村行夫. 5 価ヒ素に富む海藻食品摂取後の尿中無機ヒ素及びメチルヒ素の動態. 産業
2 医学. 1979;21:47-54. (A1S0199)
3 山内 博, 山村行夫. 食品中の 3 価ヒ素、5 価ヒ素、メチルヒ素について. 日本公衆衛生雑誌
4 1980;27(12):647-653. (A1S0074)
5 山内 博, 木下純子, 永井尚子, 島崎久美子, 笠松美恵. 尿中砒素濃度からみた重症度分類及び砒
6 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.
7 2002;32-49. (A1S0308)
8 山内 博. 無機ヒ素暴露の生物学的モニタリングに関する研究. 日本衛生学雑誌
9 1995;49:973-983. (A1S0073)
10 山嶋裕季子, 小林千種, 大野郁子, 宮川弘之, 田口信夫, 中里光男, 他. オイスターソースの衛生
11 化学的調査. 東京衛研年報. 2001;52:73-77. (A1S0155)
12 渡辺貞夫, 貫山道子, 高木芙美子, 井上 茂, 貝瀬利一, 渡辺重信, 他. 食品中の重金属含有量調査
13 (第 3 報) ―野菜、果実、穀類及び豆類について―. 神奈川県衛生研究所研究報告
14 1985;15:59-61. (A1S0157)
15
16