

1

2

3

4

5

(案)

6

汚染物質評価書

7

8

ヒ素

9

10

11

2012年7月

12

食品安全委員会

13

化学物質・汚染物質専門調査会

14

目次

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

1	①総ヒ素	30
2	②無機ヒ素	31
3	③有機ヒ素	31
4	IV. 安全性にかかる知見の概要	31
5	1. 体内動態	31
6	(1) 吸収	31
7	(2) 分布	32
8	(3) 代謝	33
9	(4) 排泄	36
10	2. 無機ヒ素化合物	37
11	(1) ヒトにおける影響	37
12	①急性及び亜急性影響	37
13	②慢性影響	40
14	a. 発がん性	40
15	b. 皮膚への影響	46
16	c. 生殖・発生への影響	48
17	d. 神経発達への影響	50
18	e. 心血管系への影響	52
19	f. 遺伝毒性	52
20	(2) 実験動物等における影響	57
21	① 急性毒性	57
22	② 反復投与毒性	58
23	a. 亜急性毒性試験	58
24	b. 慢性毒性試験及び発がん性試験	60
25	③ 神経毒性	68
26	④ 免疫毒性	69
27	⑤ 生殖・発生毒性	71
28	⑥遺伝毒性	71
29	3. 有機ヒ素化合物	73
30	(1) ヒトにおける影響	73
31	① 急性影響	73
32	②慢性影響	74
33	a. 皮膚への影響	74
34	b. 発がん性	74
35	c. 神経系への影響	74
36	d. 遺伝毒性	75
37	(2) 実験動物等における影響	75

1	①急性毒性	75
2	②反復投与毒性	75
3	a. 亜急性毒性	75
4	b. 慢性毒性	76
5	② 発がん性	76
6	a. DMA (V)	76
7	(a) マウス	76
8	(b) ラット	77
9	b. MMA (V)	77
10	(a) マウス	77
11	(b) ラット	77
12	c. TMAO	78
13	d. ロキササルゾン	78
14	③ 共発がん性	78
15	a. DMA (V)	78
16	(a) マウス	78
17	(b) ラット	78
18	b. DMA (V)、MMA (V)、TMAO	79
19	④神経毒性	79
20	⑤免疫毒性	80
21	⑥生殖・発生毒性	80
22	⑦遺伝毒性	81
23	4. 分子機構	81
24	(1) 遺伝毒性	81
25	(2) DNA 修復の変化	81
26	(3) 酸化ストレスの誘導	82
27	(4) DNA メチル化の変化	82
28	(5) 細胞形質転換	82
29	(6) 細胞増殖の変化	82
30	(7) 細胞シグナル伝達の変化	83
31	(8) ステロイド受容体結合と遺伝子発現の変化	83
32	(9) 遺伝子増幅	83
33	V. 国際機関等の評価	83
34	1. 日本	83
35	2. FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会 Joint FAO/WHO Expert	
36	Committee on Food Additives (JECFA)	84

1	3. 世界保健機関 World Health Organization (WHO) 飲料水水質ガイドライン	84
2		
3	4. 欧州食品安全機関 European Food Safety Agency (EFSA)	85
4	5. 米国環境保護庁 Environmental Protection Agency (EPA)	86
5	6. 国際がん研究機関 International Agency for Research on Cancer (IARC)	87
6		
7	7. ドイツ研究振興財団 Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)	87
8	VI. 食品健康影響評価	88
9		
10		

1 <審議の経緯>

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

2

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

(2009年 6月 30日まで)	(2009年 7月 1日から)
見上 彪 (委員長)	小泉直子 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*1)	見上 彪 (委員長代理*3)
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄**2	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常

5

(2011年 1月 7日から)	(2012年 7月 1日から)
小泉直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長*5)
熊谷 進 (委員長代理*4)	佐藤 洋 (委員長代理*5)
長尾 拓	山添 康 (委員長代理*5)
野村一正	三森 国敏 (委員長代理*5)
畑江敬子	石井 克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田 容常

6

7

8

9

10

11

12

*1： 2007年 2月 1日から

*2： 2007年 4月 1日から

*3： 2009年 7月 9日から

*4： 2011年 1月 13日から

*5： 2012年 7月 2日から

1 <食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>

(2009年10月1日から)

佐藤 洋* (座長)

立松正衛 (座長代理)

2

青木康展

白井智之*

村田勝敬*

安藤正典

津金昌一郎*

安井明美

圓藤吟史**

寺本敬子

山内 博*

圓藤陽子

遠山千春*

山中健三*

太田敏博**

中室克彦

吉永 淳*

川村 孝*

長谷川隆一*

鰐淵英機*

熊谷嘉人

花岡研一*

渋谷 淳**

広瀬明彦

(2011年10月1日から)

佐藤 洋*、◆ (座長◆)

長谷川隆一 (座長代理)

3

青木康展*

白井智之*

広瀬明彦*

圓藤吟史**

祖父江友孝*

増村健一

圓藤陽子

田中亮太*

村田勝敬*

香山不二雄*

寺本敬子

安井明美

熊谷嘉人

遠山千春*

吉永 淳*

渋谷 淳**

中室克彦

鰐淵英機**

※：幹事会

*：汚染物質部会

4

◆：2012年6月30日まで

5

1 I. 背景

2 1. 経緯

3 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
4 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。

5 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
6 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
7 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
8 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
9 る。

10 「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
11 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
12 開始することとされたものである。

13
14

15 II. 評価対象物質の概要

16 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
17 素」を用いることとする。

18

19 1. 物理化学的特性

20 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
21 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
22 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
23 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
24 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
25 価のヒ素をAs(III)、5価のヒ素をAs(V)と表記する。

26 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
27 を $\mu\text{g As}$ と表記した。

28

29 (1) 金属ヒ素

30 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
31 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
32 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
33 1994; The Merck Index 2006; 岩波理化学辞典 1998）。

34

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。	硝酸や熱硫酸により三酸化二ヒ素、ヒ酸となる。	

2

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

4

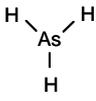
5 (2) 無機ヒ素化合物

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)。

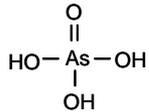
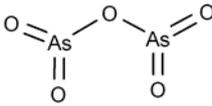
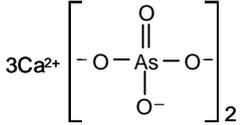
1

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	クローデ 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、クロロフォルム、エーテル: 実質的に不溶 グリセリン: 可溶 クローデタイト 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	—			空气中で酸化されて 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 (°C)	35	—	(分解する)
沸点 (°C)	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

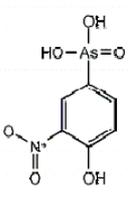
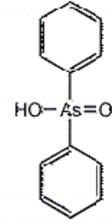
	モノメチルアル ソン酸 Monomethyl arsonic acid MMA(V)	モノメチル 亜ヒ酸 Methyl arsonous acid MMA(III)	ジメチル アルシン酸 (カコジル酸) Dimethyl arsenic acid (Cacodylic acid) DMA(V)	ジメチル亜ヒ酸 Dimethyl arsinous acid DMA(III)	トリメチル アルシンオキシド Trimethyl arsine oxide TMAO
IUPAC 名	methylarsonic acid	methylarsonous acid	dimethylarsinic acid	dimethylarsinous acid	dimethylarsoryl methane
CAS 登録番号	124-58-3	—	75-60-5	—	4964-14-1
化学式	CH ₅ AsO ₃	CH ₅ 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	dihenyarsinic 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	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{As}^+-\text{CH}_2\text{COO}^- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{As}^+-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$			$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{As}^+-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
分子量	178.06	165.09	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		—	—	—	

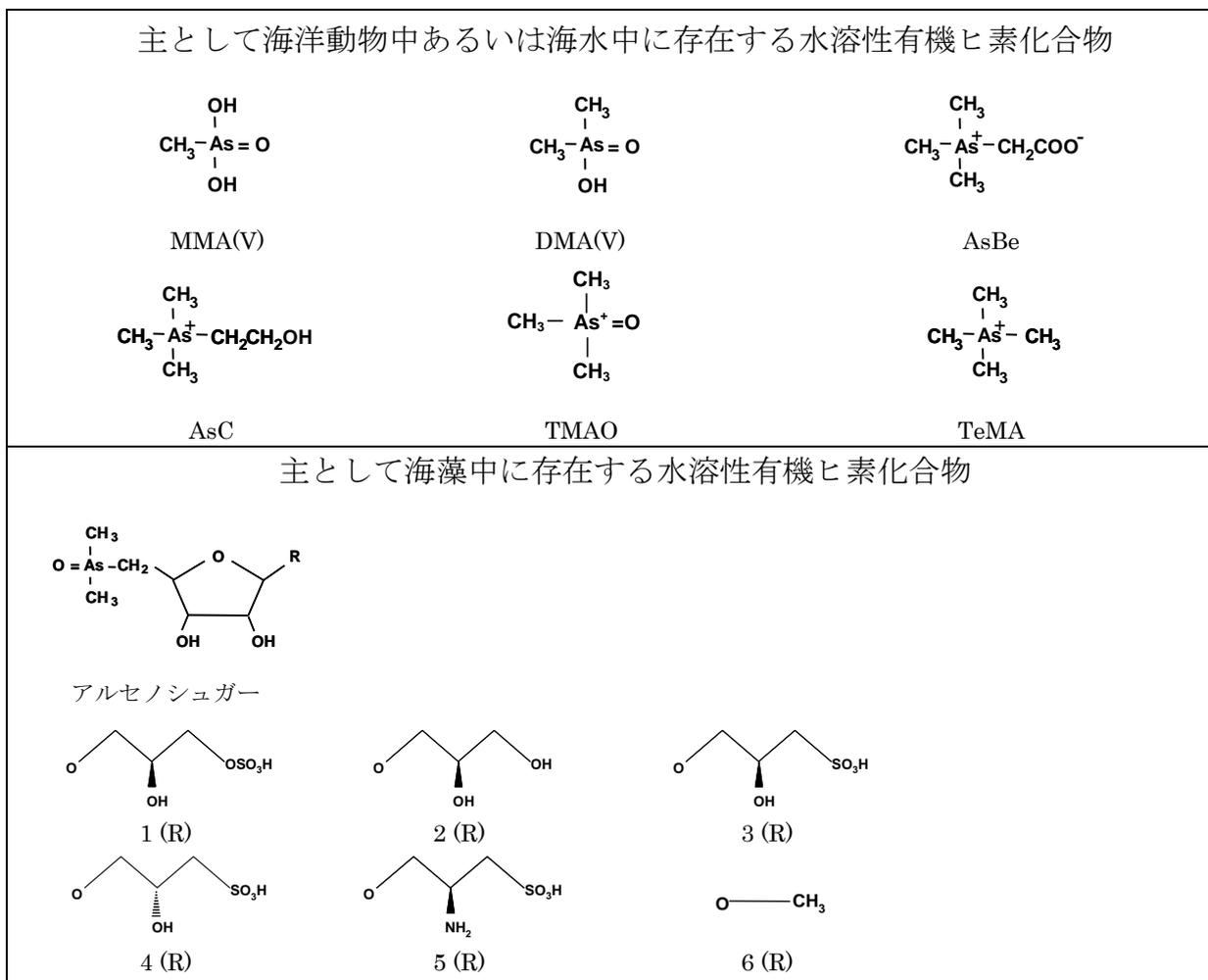
1 (NCBI 2004; NIH 1994; The Merck Index 2006; 化学大辞典 1963 より引用)

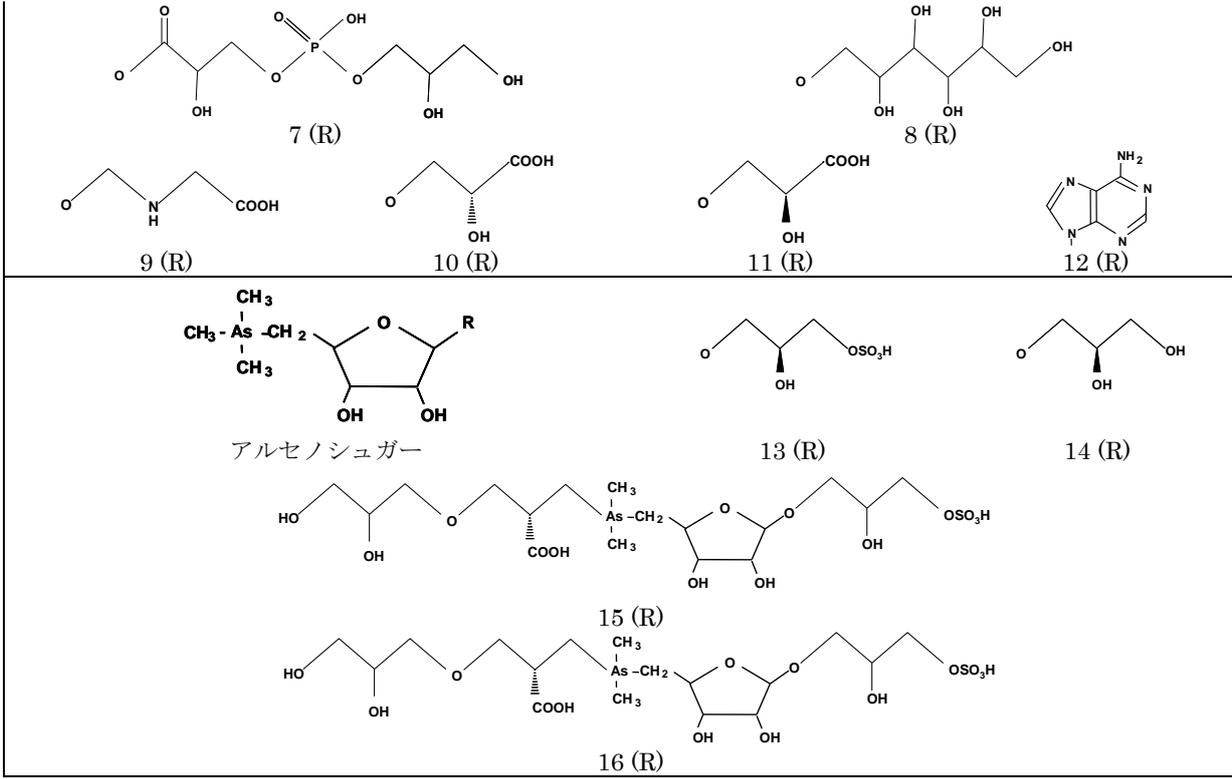
2

1 ②海洋生態系に存在する有機ヒ素化合物

2 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
3 合物と脂溶性有機ヒ素化合物に大別される。

4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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。





1 ICP-AES (HGICP) が長年用いられてきたが、最近になって水素化物発生を伴わな
2 い、ICPMS による直接分析法が用いられるようになった。

3 HGAAS や HGICP による総ヒ素分析法の前処理としての分解法の選択は非常に重
4 要である。有機ヒ素化合物のなかには非常に難分解性で、通常の酸分解の温度 (~
5 200°C) では無機ヒ素まで分解しないものがある。硝酸・硫酸・過塩素酸を用い、320°C
6 付近で加熱分解しないとアルセノベタインの回収率は 100%にならない (Narukawa
7 et al. 2005)。酸分解が不十分なまま HGAAS や HGICP で定量すると、未分解の有
8 機ヒ素化合物が水素化物を形成しないために検出されず、実際の濃度よりも低い値が
9 得られる。一方、水素化物発生によらない分析法ではそれほど厳密な分解が求められ
10 るわけではない。

11

12 a. 原子吸光分析 (AAS)

13 AAS では、試料中のヒ素化合物を化学炎あるいは電気加熱したシリカチューブ・
14 黒鉛炉内で原子化し、ヒ素に特有な波長の光の吸収を測定する。HGAAS は、試料中
15 の無機ヒ素を強力な還元剤によってガス状のアルシン (AsH_3) とし、電気加熱した
16 石英チューブ内に導き、そこで原子化してヒ素の原子吸光を測定する。ガス状物質で
17 あるため原子化部への導入効率がよく感度が高い、また他の試料マトリクスから分離
18 されているためにスペクトル干渉がない、という利点がある。

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

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

25 電気加熱原子吸光分析 (ETAAS) は、グラファイト炉原子吸光分析 (GFAAS) と
26 も言われ、少量 (一般的に 10~20 μL) の試料溶液中のヒ素を電氣的に加熱したグラ
27 ファイトチューブ内で原子化する方法である。ETAAS は一般的には感度の良い分析
28 法とされているが、この方法は試料マトリクスの影響を被るために、時間と手間をか
29 けた前処理が必要となる。ETAAS 法は 2.3~79 $\mu\text{g As/g}$ (乾燥重量) の濃度範囲で 8
30 種類の海産物試料中のヒ素を測定する共同研究で使用されており (Julshamn et al.
31 2000)、欧州においてこの方法は海産物中の総ヒ素測定の標準的な手法として認めら
32 れている。この方法では 0.1 $\mu\text{g As/g}$ (乾燥重量) まで定量測定することが可能であ
33 る (Julshamn et al. 2000)。わが国においては水道水の分析法として用いられるが、
34 より試料組成の複雑な排水や環境試料、食品への適用は行われていない。

35

1 **b. 原子蛍光分析 (AFS)**

2 AFS では、気相中の原子に特定の励起波長の光を照射し、高エネルギー状態に励起
3 された原子から発生する特異的な波長を測定する。水素化物発生過程と組合わせた
4 HGAFS では 0.01 µg As/g かそれ未満の高感度な定量測定が可能である (Vilano and
5 Rubio 2001)。しかしながら、この方法は HGAAS より安定性が低いため、限定的
6 な使用にとどまっている。わが国では AFS の使用は一般的ではない。

7
8 **c. 誘導結合プラズマ原子発光分析 (ICP-AES)**

9 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
10 に用いられている手法ではないが、ICPAES は微量元素分析において幅広く用いられ
11 ている分析方法である。原子発光分析では目的元素は高エネルギー状態に熱励起され、
12 これらが低エネルギー状態に戻る際に、その元素特有の波長で発光する。誘導結合プ
13 ラズマは、高温のため励起源として優れている。水素化物発生と組合わせた HGICP は
14 スペクトル干渉がほとんどなく、高感度で、約 0.015 µg As/g (乾燥重量) まで定量
15 データが得られると報告されている (Boutakhrit et al. 2005)。

16
17 **d. 誘導結合プラズマ質量分析 (ICPMS)**

18 ICPMS は高感度、かつ幅広いダイナミックレンジを備え、食品中の微量元素分析
19 における主要な方法として確立されている。試料中の元素は高エネルギーアルゴンプ
20 ラズマ (8000 K) によって解離・原子化・イオン化され、質量分析計で選択的に検出
21 される。ヒ素は質量数 75 のモノアイソトープである。

22 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
23 究では 0.07-22 µg As/g 乾燥質量の範囲の食品中のヒ素含有量が測定できる

24 (Julshamn et al. 2007)。ICPMS は 0.01 µg As/g 乾燥質量のレベルのヒ素を測定
25 することができる感度の高いヒ素測定手法であり、食品中のヒ素の簡易かつ信頼性の
26 高い定量法である。

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

37

1 (b) 化学形態別分析法

2 ヒ素の毒性は化学形態によって大きく異なることから、以前から食品に含まれるヒ
3 素の特定の化学形態を分離定量する必要性が認識されていた。ヒ素の化学形態別分析
4 法方法は、ヒ素化合物の分離と、分離した化合物の検出の2つのステップに分けられ
5 る。分離には水素化物発生法、液体クロマトグラフ法があり、検出には1で述べた原
6 子スペクトル分析法のどれかを用いることが一般的である。

7

8 a. 水素化物発生法による化学形態分析

9 水素化物発生法は1970～80年代のヒ素化学形態別分析法として用いられてい
10 た。無機ヒ素（ヒ酸、亜ヒ酸）、MMA、DMAはテトラホウ酸ナトリウムなどの
11 還元剤によってそれぞれアルシン（ AsH_3 ）、メチルアルシン（ CH_3AsH_2 ）、ジメ
12 チルアルシン（ $(\text{CH}_3)_2\text{AsH}$ ）のガス状水素化物を生成する。これら水素化物の沸
13 点異なる（それぞれ-55、2、35.6℃）ことを利用して、試料溶液から発生した
14 水素化物を液体窒素温度でトラップしておき、徐々に昇温してそれぞれの形態ご
15 との水素化物を検出器に導入することで化学形態別の定量を行う方法である

16 （Anawar, 2012）。トリメチルアルシンオキサイドも水素化物を形成する。沸点
17 による分離の代わりにガスクロマトグラフを用いる場合がある。ヒ酸と亜ヒ酸の
18 分別は、試料溶液のpHを調整することで可能である。一方でこの方法は各形態
19 の水素化物発生の最適条件が異なること、実際の生体・環境試料には水素化物発
20 生を妨害する成分が含まれること、またアルセノベタインやヒ素糖などの食品中
21 に含まれる主要なヒ素化合物が水素化物を生成しないため、アルカリ分解等の前
22 処理をしてそれぞれトリメチルアルシンオキサイド、DMAとして間接的に定量す
23 る他ないこと、などの欠点があり（中原、1997）、現在では次に述べる液体クロ
24 マトグラフなどで分離した後のヒ素の検出に水素化物発生法が使用される場合
25 ある他は、ほとんど使用されていない。

26

27 b. 液体クロマトグラフ法による化学形態分析

28 水溶性のヒ素化合物の分離には液体クロマトグラフィー（LC）が適している。
29 一般的に使用されるLCの移動相流量（1mL/min程度）は、AAS、ICPAES、ICPMS
30 等の溶液試料導入流量とのマッチングが良く、LCカラムのアウトレットをそのま
31 まAAS等の試料導入系とつなぐだけで簡便にシステムが出来上がるという利点
32 がある。

33 検出器としてはその高感度さからICPMSが現在の主流である。一方で高濃度
34 の塩を含む移動相や有機溶媒濃度の高い移動相はICPMSには不適であるため、
35 移動相・分離モードの選択に一定の制限がある。AASやAFSで高感度に検出す
36 るために、LC分離の後ヒ素化合物を水素化物とする方法も多用された。しかし、
37 上記のようにアルセノベタインやヒ素糖などの食品中の重要なヒ素化合物の検出

1 には HG の前段階にマイクロ波分解や光酸化 (photo-oxidation, PO) によってアル
2 ルセノベタインなどを無機化するシステムを入れる必要があり、LC-PO-HG-AFS
3 などのように複雑なシステムとなる難点がある。

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

12 ヒ素化合物の分析によく用いられる分離モードはイオンペア逆相クロマトグラ
13 フィーとイオン交換クロマトグラフィーである。ただしある pH 条件において各
14 種ヒ素化合物は陽イオン、陰イオン、両性イオンなど様々な形態で存在するので、
15 一つのクロマトグラフィー条件で多数のヒ素化合物を一斉に分離定量することは
16 困難である。陰イオン交換と陽イオン交換の 2 種類のカラムを使い分けて、前者
17 でヒ酸、亜ヒ酸、MMA、DMA を、後者でアルセノベタインやアルセノコリン、
18 テトラメチルアルソニウムイオンなどの分離をするのが一般的である (たとえば
19 Larsen et al. 1993)。Shibata & Morita (1989) は逆相陽イオンペア、逆相陰
20 イオンペア、ゲル濾過の 3 種類の分離条件を用いて、無機ヒ素、メチル態ヒ素お
21 よび 6 種類のヒ素糖の計 15 種類のヒ素化合物を分離定量している。近年わが国で
22 海藻や米などの食品に含まれるヒ素化合物の定量にもっともよく用いられている
23 のは、この Shibata & Morita の用いた条件を基にした、ブタンスルホン酸をイオン
24 ペア試薬とし、C18 逆相カラムを用いた条件である (Narukawa et al., 2006;
25 Hamano-Nagaoka et al., 2008)。

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

31 32 c. 脂溶性ヒ素の分析

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

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

10 2. 主たる用途及び生産量

11 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
12 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
13 料添加剤として、4-アミノフェニルアルソン酸 (p-アルサルソニック酸)、4-ニトロフェニ
14 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
15 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
16 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。

17 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
18 年に全て登録が失効している。

19 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
20 ガラス合成用、銅や鉛の添加剤としても使用される。

21 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
22 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
23 ている。

24 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
25 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
26 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
27 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
28 高純度金属ヒ素は、国内生産分が 53.3 t、輸出が 4.4 t、ドイツからの輸入が 16.4 t
29 であった (石油天然ガス・金属鉱物資源機構 2011)。

1

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

2

(石油天然ガス・金属鉱物資源機構 2011 より引用)

3

4 **3. 環境中の分布・動態**

5 (1) 大気

6 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
7 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
8 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
9 (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
10 水の農業用水利用などの人間活動に由来する。

11 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
12 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
13 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
14 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
15 (WHO 2001)。なお、化学物質排出移動量届出制度 (Pollutant Release and Transfer
16 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、
17 主に三酸化二ヒ素であることがわかっている (Cheng and Focht 1979)。

18 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/m
19 ³、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.
20 1987)。

21 環境省から発表されている「平成 22 年度大気汚染状況について (有害大気汚染物
22 質モニタリング調査結果報告)」では平成 22 年度のヒ素及びその化合物の年平均値
23 は 1,400 µg/m³ であり、微量である (環境省 2012)。

24 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
25 et al. 2000)、カナダの調査で 7.3 µg/g (Butte and Heinzow 2002)、汚染地区のハ
26 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)

1 (Wolz et al. 2003)、10.8 $\mu\text{g/g}$ (1.0-172 $\mu\text{g/g}$) (Tsuji et al. 2005) という高い値
2 が報告されている。

3 4 5 (2) 土壌

6 土壌中のヒ素は地殻中に広く分布しており、約 3.4 $\mu\text{g/g}$ 程度存在すると報告されて
7 いる (Wedepohl 1991) が、鉱床が存在する地域の土壌中のヒ素濃度は数 $\mu\text{g/g}$ -100
8 $\mu\text{g/g}$ 以上と大きくばらついている (ATSDR 2007)。

9 土壌中のヒ素の形態としては、一般的に嫌氣的条件下である土壌内部では三酸化二
10 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
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 などが主となる。

17 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
18 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 $\mu\text{g As/L}$ 以下、土壌含有
19 量基準は 150 $\mu\text{g As/g}$ 以下と定められている。環境省 (2011) の平成 21 年度土壌汚
20 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
21 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。

22 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
23 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
24 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
25 の飼料添加物 (ロキササルソン等) が使用されている。家禽から排出される糞や敷糞な
26 どの廃棄物に含まれる未変化体のロキササルソンは、土壌中の微生物によって無機態の
27 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
28 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
29 境地質研究委員会 1998)。

30 31 32 (3) 水域・底質・地下水

33 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
34 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
35 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
36 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

1 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
2 挙げられる (経済産業省と環境省 2005)。

3 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、
4 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
5 ていない海泥では 5-40 $\mu\text{g/g}$ (乾燥重量) のヒ素を含んでいる。また、酸化的環境に
6 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
7 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
8 場合には、海水への溶解度、移動性が低くなる。

9 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
10 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
11 (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)。

12 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 $\mu\text{g/g}$
13 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
14 (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
15 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
16 る (辰巳ら 2002)。

17
18

19 (4) 生態系におけるヒ素の循環

20 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
21 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
22 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
23 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
24 る。

25 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
26 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
27 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

28 (Francesconi and Edmonds 1994)。ここではヒ素の化学形態と含有濃度の違いに
29 着目し、海洋及び陸上の各生態系を通じたヒ素の生物循環について記す。

30

31 ① 海洋生態系

32 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
33 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
34 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)。

35 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
36 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
37 万年とされている (松尾 1991;西村 1998)。

1 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
2 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、
3 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
4 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
5 (Hanaoka et al. 1997) 。

6 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
7 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) 。

8 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
9 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
10 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)
11 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
12 素は蓄積し、食物連鎖を通して代謝変換を受ける。

13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 を受けて元の無機ヒ素に回帰する。

21 藻類を由来とする有機ヒ素化合物は MMA(V) を残基として含有する場合が最も多
22 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
23 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、
24 海水中の DMA(V) 濃度の季節的変化が起きると考えられる (Neff 1997) 。

25

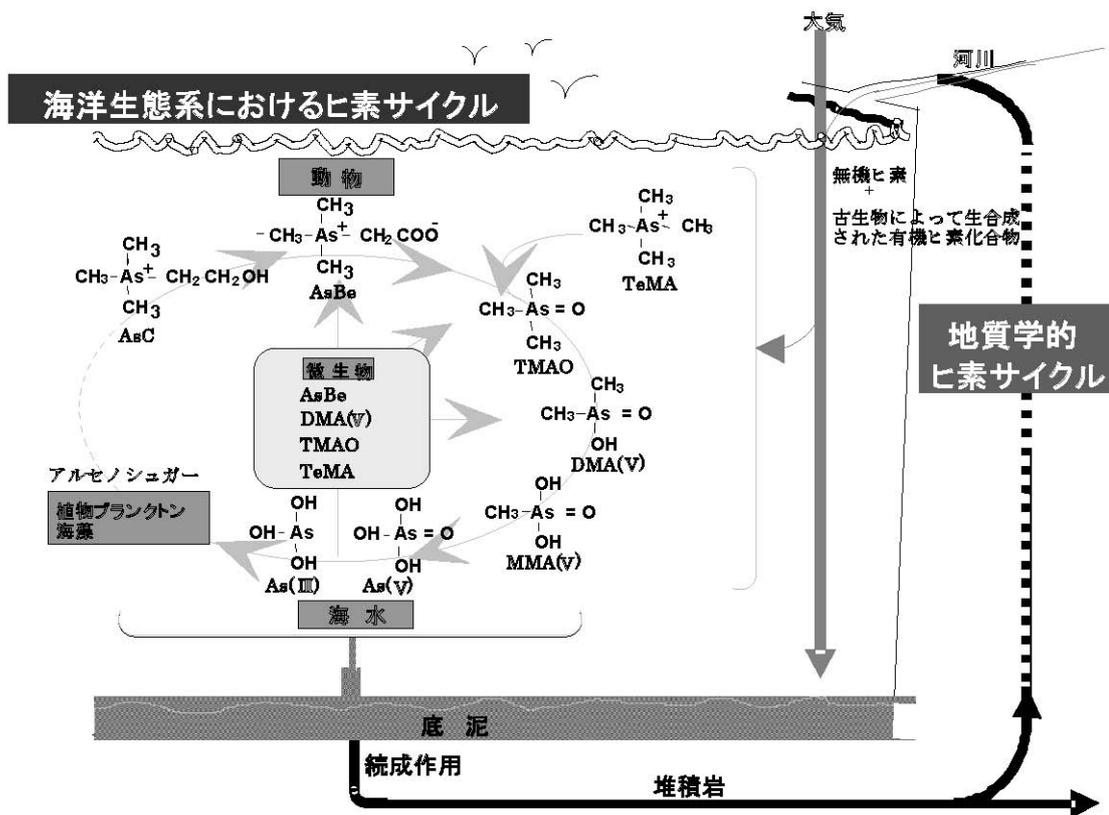


図2 海洋生態系における仮説としてのヒ素循環系 (花岡 2004; 2011 より改変)

② 陸上生態系

陸上生態系におけるヒ素は、主として還元やメチル化反応により化学形態を変えながら循環していくと考えられているが (Cullen and Reimer 1989; Ridley et al. 1977)、一部には海洋生物と同様にアルセノシュガーや AsBe などのより複雑な構造を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)。

1 **4. 現行規制等**

2 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」、
3 「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。

4 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
5 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
6 「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
7 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。

8 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。

9
10

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	特定第一種指定化学物質	ヒ素及びその無機化合物
毒物及び劇物取締法	毒物	ヒ素、ヒ素化合物
食品衛生法	残留農薬基準: 1.0~3.5 µg As/g (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	ヒ素及びその化合物

	料の溶出基準: 0.076 $\mu\text{g As/g}$	
	洗浄剤の成分規格: 0.038 $\mu\text{g As/g}$	ヒ素及びその化合物
水道法	水質基準: 10 $\mu\text{g As/L}$	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 $\mu\text{g As/L}$	ヒ素
	地下水の水質汚濁に係る環境基準: 10 $\mu\text{g As/L}$	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 $\mu\text{g As/g}$ 土壌 未満であること)	ヒ素
下水道法	水質基準: 100 $\mu\text{g As/L}$	ヒ素及びその化合物
水質汚濁防止法	排水基準: 100 $\mu\text{g As/L}$	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 $\mu\text{g As/L}$	ヒ素及びその化合物
	土壌含有量基準: 150 $\mu\text{g As/g}$	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 $\mu\text{g As/m}^3$	三酸化二ヒ素

1
2

1 Ⅲ. ヒトにおける曝露

2 1. 吸入曝露

3 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
4 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
5 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
6 究 2008)。

7 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
8 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
9 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
10 Jr. and McCants CB 1962)。たばこの主流煙には 1 本当たり $0-1.4 \mu\text{g}$ が (Cogbill and
11 Hobbs 1957)、副流煙には 1 本当たり $0.015-0.023 \mu\text{g}$ (平均 $0.018 \mu\text{g}$) のヒ素が含
12 まれていると報告されている (Landsberger and Wu 1995)。

13

14 2. 経口曝露

15 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
16 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。

17

18 (1) 食品からの曝露

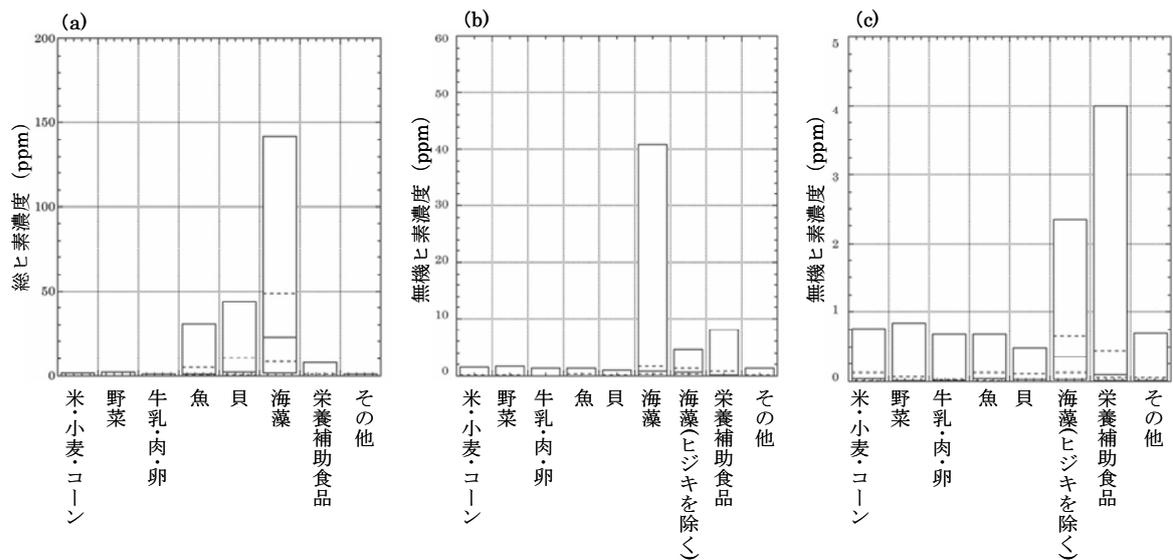
19 ヒ素は海藻類や魚介類に多く含まれている (鈴木 1993)。日本では伝統的に海藻
20 類や魚介類を摂取する食習慣があるため、諸外国と比較して多くのヒ素を食事から摂
21 取している。海産物には AsBe やアルセノシュガーなどの有機ヒ素化合物が多く含ま
22 れている。

23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 について図 3 に示す。

29

30

31



1
2 (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
3 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
4 ルを表す。

5 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）

6
7 ①海産物

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

10 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
11 (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
12 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
13 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。

14 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.
15 1977; Hanaoka et al. 1988; Francesconi and Edmonds 1994; Francesconi and
16 Edmonds 1997; Shiomi 1994）。AsCはエビやホラガイ等に、TMAOはナマズの一
17 種等に、TeMAはハマグリ（Meretrix lusoria）等に含まれる主要なヒ素化合物であ
18 る（Francesconi and Edmonds 1994; Francesconi and Edmonds 1997; Shiomi
19 1994）。

20 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
21 させているシャコガイのみならず（Edmonds et al. 1982）、植物プランクトンある
22 いは藻類を餌とするムラサキイガイやホタテなど様々な二枚貝（Shibata and Morita
23 1992）、巻貝（Morita and Shibata 1987）、さらには植物プランクトンを食べる動
24 物プランクトンにも認められる（Shibata et al. 1996; Edmonds et al. 1997）。

25 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
26 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

1 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、
 2 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
 3 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
 4 けると考えられる（Velez et al. 1995; 1996）。

5 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
 6 （Shinagawa et al. 1983; 塩見 1992）。

7
 8

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	ゴカイ	全体	5.1	0.00	0.00	5.1	3.3	1.5
褐藻	ヒジキ	〃	61.3	36.7* 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)

9
 10
 11
 12
 13
 14
 15
 16

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

2 a ヒ素化合物の番号は、図 1 参照

3 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
4 合物

5 b 脂溶性ヒ素

6 (Francesconi and Edmonds 1997 より改変)

7

8 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
9 藻では、ヒ酸などの無機ヒ素の割合が高い (Francesconi and Edmonds 1997)。一
10 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

1 154 $\mu\text{g As/g}$ とされている (FSA 2004; Almela et al. 2006; 小川ら 2006)。ホンダ
2 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
3 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
4 et al. 1997; Andrewes et al. 2004)。

5 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
6 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)
7 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
8 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)。

9
10 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、
11 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
12 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、
13 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
14 $\mu\text{g/g}$ 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)
15 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
16 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
17 費量を 3.3 g (湿重量) と算出した。

18 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
19 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)、
20 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
21 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
22 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
23 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 $2.4 \times$
24 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
25 きないかもしれないと報告した (Nakamura et al. 2008)。

26 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
27 (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
28 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
29 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
30 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
31 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
32 $\mu\text{g/人/週}$) 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
33 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
34 (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
35 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
36 において取り下げられた。

1 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
2 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
3 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
4 はないことが示された（厚生労働省 2004）。

5 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
6 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
7 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
8 状である。

9 10 ② 農畜産物

11 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
12 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
13 （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
14 （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
15 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
16 （Larsen et al. 1998）。哺乳動物の肉類に含まれるヒ素濃度は、牛肉で $0.024 \mu\text{g/g}$ 、
17 豚肉で $0.018 \mu\text{g/g}$ と報告されている（山内と山村 1980）。

18 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
19 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
20 $\mu\text{g/g}$ (0.04 - $0.33 \mu\text{g/g}$) であった（農林水産省 2006）。また、玄米中の総ヒ素（乾燥
21 重量当たり） 0.118 - $0.26 \mu\text{g/g}$ に対して、無機ヒ素は 0.108 - $0.227 \mu\text{g/g}$ で、無機ヒ素の
22 割合は 62.2 - 96.3% であった（Hamano-Nagaoka et al. 2008）。

23 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
24 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
25 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)
26 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
27 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
28 影響を受けると考えられる（Juhasz et al. 2006）。

29 FDA は 2005~2011 年に米国で市販されていたリンゴジュース及び洋梨ジュース
30 中にヒ素が含まれていることを報告しており、解析に用いられたリンゴジュースでは
31 160 試料で不検出- $0.045 \mu\text{g/g}$ の総ヒ素が含まれており、洋梨ジュースでは 142 試料
32 で不検出- $0.124 \mu\text{g/g}$ の総ヒ素が含まれていた（FDA 2011; 2012）。

33 畜産物に関して、有機ヒ素化合物であるロキサルソンの大部分は鶏から未変化体で
34 排出されると報告されている（Morrison 1969）が、Institute for Agriculture and
35 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
36 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

- 1 含有したロキサルソン、アルサニル酸といった飼料添加物を通じて鶏肉が汚染されて
- 2 いる可能性が考えられている (Wallinga 2006)。

1

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 (1) μg/g	平均 値 (2) μg/g	平均 値 (3) μg/g	平均 値 (4) μg/g
				割合 %						
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	-	-

2 ※ 米の総ヒ素の最低値は 0.04 μg/g であった。

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

4 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
5 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。

6 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中のヒ素を調査した 81 検体から
18 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ツト調査では飲料水を含めた全食品を 14 群に分け、国民健
33 康・栄養調査による食品摂取量に基づき、小売店等から食品を購入し必要に応じて調
34 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
35 たり平均的な 1 日摂取量を推定するマーケットバスケット方式により 2002-2006
36 年における日本人の 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。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

②無機ヒ素

Mohri ら (1990) は成人 12 名 (男女 各 6 名) の 3 日間以上の陰膳試料を用いて原子吸光分析法により 1 日無機ヒ素摂取量を測定したところ、 $13.7 \pm 7.8 \mu\text{g}$ ($1.2\text{-}31.7 \mu\text{g}$) であった。同様に成人 4 名 (男女 各 2 名) を対象とした 7 日間の調査では 1 日無機ヒ素摂取量は $10.3 \pm 5.5 \mu\text{g}$ ($1.8\text{-}22.6 \mu\text{g}$) 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、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 MMA $2.25 \pm 2.5 \mu\text{g}$ ($0.16\text{-}9.63 \mu\text{g}$)、DMA $12.9 \pm 11.1 \mu\text{g}$ ($0.36\text{-}38.0 \mu\text{g}$)、TMAO $148 \pm 226 \mu\text{g}$ ($1.95\text{-}946 \mu\text{g}$) が検出された。

23

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、ボランティアを対象に 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

1 ティア 1 名においてアルセノシュガーの摂取 4 日後に約 80%が尿中に排泄されるこ
2 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、尿中排泄
3 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あ
4 ることが示唆されている (Raml et al. 2009)。

5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 衛生学会許容濃度等に関する委員会 2000)。

11 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
12 2001)。

13 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
14 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
15 合物は一般に吸収率は低い (Goodman and Gilman 1980; Vahter 1994; Hughes et al.
16 2005)。最近、Juhasz ら (2006) は、豚における MMA(V)及び DMA(V)の胃腸吸
17 収はそれぞれ 17%及び 33%であることを見いだした。

18 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、
19 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。

22 (2) 分布

23 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
24 は多量のヒ素が肝臓、腎臓、脾臓に分布した。

25 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
26 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)
27 より 10 倍ほどチオール基と親和性が高かった (Jacobson-Kram and Montalbano
28 1985)。

29 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
30 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
31 る (Suzuki et al. 2004; Vahter 2002)。

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

34 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
35 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
36 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
37 $\mu\text{g/g}$ 、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

1 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
2 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 $\mu\text{g/g}$ 、
3 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
4 1974)。

5 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
6 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
7 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 $\mu\text{g/g}$
8 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
9 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
10 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
11 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
12 (Yamauchi and Yamamura 1983)。

13 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.
14 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
15 が報告されている (Lindgren et al. 1984; Concha et al. 1998a)。
16
17

18 (3) 代謝

19 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
20 の一つである DMA(V)として尿中に排泄される。

21 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
22 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
23 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
24 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
25 のプロセスと考えられている。

26 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
27 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
28 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)。
29 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
30 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
31 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
32 化機構が報告された (Hayakawa et al. 2005; Thomas et al. 2007)。いずれのメチ
33 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-
34 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
35 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.
36 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
37 (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

1 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
2 報告されている (Yamanaka et al. 1990; Kitchin 2001)。また、尿中にジメチルチ
3 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
4 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
5 (Yoshida et al. 2003; Raml et al. 2007; Naranmandura et al. 2007)。

6 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
7 量が高い海藻を常食とするヒツジの尿中及び血中ヒ素を形態別に分析した結果、尿中
8 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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 かった (Raml et al. 2005)。

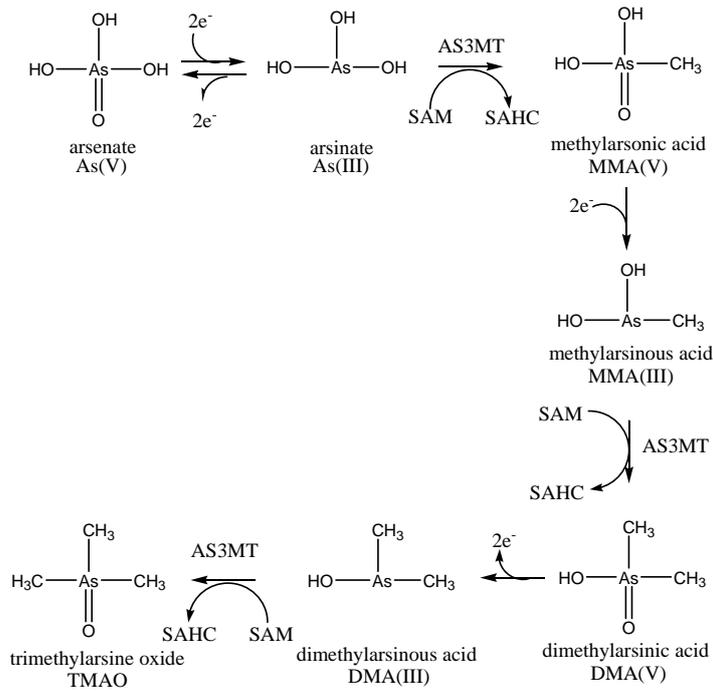
18 魚や甲殻類に存在する AsBe や AsC は消化管から迅速に吸収され、ヒトの場合には
19 72 時間以内にそのほとんどが尿中に排泄された (Yamauchi and Yamamura 1984)。
20 AsBe のような有機ヒ素化合物は、無機ヒ素化合物に比べてほとんど代謝されず、よ
21 り迅速に尿中に排泄される (IPCS 2001)。

22 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
23 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
24 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
25 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
26 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)
27 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
28 的であることが報告されている (Vahter 2000)。

29 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、
30 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
31 は差異が認められていない (Hughes et al. 1999)。

32 最近、三価ヒ素メチル化酵素の遺伝子型がヒ素の分布と形態に影響を及ぼすことを
33 示す試験が行われている。雌性野生型 (C57BL/6) マウス (以下 WT) (28 匹) と
34 三価ヒ素メチル化酵素 (As3mt) 欠損マウス (以下 KO) (28 匹) にそれぞれ亜ヒ酸
35 ナトリウム (As(III)) (1.73、17.3、43.3 ppm : 1、10、25 ppm As) を 33 日間飲
36 水投与し、血漿中の総ヒ素の濃度を測定した結果、KO より WT が高かったが、赤血
37 球中の総ヒ素濃度は WT より KO が高かった。また肝臓、腎臓、及び肺の総ヒ素濃度

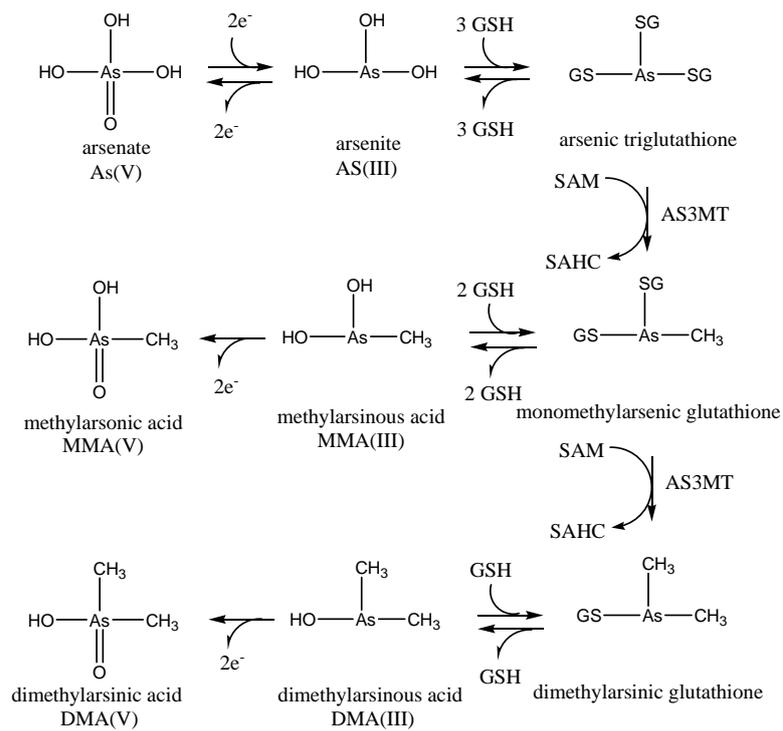
1 は、WT より KO が高かった。いずれも、総ヒ素中のメチル化ヒ素(mono-、di-、tri-
 2 メチル化ヒ素化合物)の割合が WT では全体の 8 割を占めていたが、KO では低かっ
 3 た。著者らは、KO ではヒ素のメチル化能が非常に低下しているにもかかわらず、メ
 4 チル化ヒ素が KO の組織中にも認められた原因は、おそらく腸内細菌叢によるヒ素代
 5 謝が考えられるとしている (Chen et al. 2011)。
 6



7
 8
 9
 10
 11
 12
 13
 14
 15

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)



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

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 (Schumacher-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

1 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
2 期はかなり延長される (Brune et al. 1980)。

3 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
4 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
5 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
6 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
7 などに代謝変換される (Ma and Le 1998; Francesconi et al. 2002; Heinrich-Ramm
8 et al. 2002)。

9 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
10 and Marafante 1983)、ヒトの生物学的半減期は 4 日であり (Buchet et al. 1981)、
11 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
12 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
13 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;
14 Marafante et al. 1982; Lerman and Clarkson 1983)。

15 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
16 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
17 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
18 MMA(V)が上昇することが報告されている (Hernández et al. 2008b)。

19
20

21 2. 無機ヒ素化合物

22 (1) ヒトにおける影響

23 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
24 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
25 どで職業性曝露による健康障害が懸念されている。

26 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
27 12,000 名の新生児が亜急性中毒を発症した事例がある。

28

29 ①急性及び亜急性影響

30 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
31 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
32 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
33 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
34 形成し酵素活性阻害により毒性を発現する。

35 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
36 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

1 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
2 り排泄されている。

3 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
4 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
5 (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、
6 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、
7 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、
8 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
9 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
10 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
11 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、
12 無機ヒ素化合物に汚染された粉ミルクの摂取(投与量 1.3-3.6 mg/日相当)で数週間
13 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
14 の兆候が発現する。

15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 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)。

21 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
22 事件が例として挙げられる。

23

24 和歌山カレー毒物事件

25 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
26 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
27 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
28 定摂取量(吸収量)は平均 53 mg、100 mg 以上の摂取が 4 名、50-99 mg の摂取が
29 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
30 18 mg であった。12 歳以下の 20 名のヒ素摂取量は 48.5 ± 23 mg、13 歳以上の 43 名
31 の値は 55.5 ± 26.3 mg であり、有意差はなかった。

32 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
33 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
34 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
35 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
36 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
37 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・

1 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
2 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
3 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
4 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、
5 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
6 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
7 の点状陰影が認められた。

8 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
9 るキレート剤の BAL（British Anti Lewisite）が投与されていない。

10 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
11 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
12 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
13 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）。

14

15 森永ヒ素ミルク事件

16 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
17 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
18 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
19 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
20 として 20-60 $\mu\text{g/g}$ と報告した（北村と粕山 1955）。

21 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
22 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
23 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
24 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）。

25 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、
26 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
27 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
28 る（NAS 1977）。

29 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
30 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
31 延、てんかん、難聴などの脳障害が認められた（NAS 1977）。

32 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
33 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
34 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
35 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
36 康影響は継続している可能性を示唆している。

37

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。

4

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。我が国でも大分県佐賀関の銅製錬所労
12 働者839名を対象とした1949~71年のコホート研究で、肺がん、肝がん、結腸がん
13 で過剰死亡が認められている(Tokudome and Kuratsune 1976)。

14 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
15 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
16 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
17 (WHO 1989)。

18 なお、経口摂取によるヒ素のヒトへの影響に関する知見は、ヒ素を含む飲料水を介
19 した曝露に限られるため、この評価書ではそれを中心に記載した。

20

21 a. 発がん性

22 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
23 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、
24 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
25 の多くは無機ヒ素及びその化合物により汚染された井戸水などの影響から検討され
26 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、
27 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
28 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

1 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
2 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})
3 より低い値 (1.27×10^{-4}) となった (Chu et al. 2006) 。

4 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
5 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
6 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。

7

8 (a) 皮膚がん

9 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
10 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
11 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;
12 Chen et al. 1985, 1988a; Wu et al. 1989; Chen and Wang, 1990; Tsai et al. 1999) 、
13 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.
14 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
15 al. 1995, 1997) なども検討の対象となった。IARC は、上記いずれの調査においても
16 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
17 (IARC 2011) 。

18 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
19 Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) における地理情報システム
20 (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
21 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
22 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
23 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
24 とは困難であった。

25

26 (b) 膀胱がん

27 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
28 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
29 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;
30 Chen and Wang 1990; Chiang et al. 1993; Tsai et al. 1999) 、チリ (Rivara et al.
31 1997; Smith et al. 1998; Marshall et al. 2007) 、アルゼンチン (Hopenhayn-Rich et
32 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
33 (Chen et al. 1988b; Chiou et al. 1995, 2001; Chen and Chiou 2001) や日本 (Tsuda
34 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、
35 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) 。

36 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
37 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

1 (Kurttio et al. 1999)。最終的なコホートは 1981-1995 年に膀胱がんと診断された
2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 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、 $< 0.1 \mu\text{g/L}$
8 曝露群と比較して、 $0.1-0.5 \mu\text{g/L}$ 曝露群では $\text{RR}=1.53$ ($95\% \text{CI}=0.75-3.09$)、 $\geq 0.5 \mu\text{g/L}$
9 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
10 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
11 露群でも有意差を認めなかった ($\text{RR}=1.50$ ($95\% \text{CI}=0.71-3.15$))。

12 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
13 た National Bladder Cancer Study のデータ (症例群 : 117 名、男 97、女 20、平均
14 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
15 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
16 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
17 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 $5.0 \mu\text{g/L}$)
18 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
19 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
20 ヅズ比は、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
21 当) 曝露群で上昇傾向が認められた (オッズ比 (OR) = 3.33 ($90\% \text{CI}=1.0-10.8$))。
22 同様の調整後、index 2 を指標とした場合、診断 30-39 年前の $\geq 13,000$ ($\mu\text{g/L}\cdot\text{years}$)
23 曝露群で膀胱がんリスクに上昇傾向が認められた (OR = 3.07 ($90\% \text{CI}=1.1-8.4$))。

24 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
25 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
26 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)。
27 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
28 (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、
29 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
30 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、
31 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
32 おいても認められなかった (OR = 0.73 、 $95\% \text{CI}=0.45-1.17$)。喫煙者においては、年
33 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
34 $80 \mu\text{g/日}$ 、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 (OR = 3.67 、
35 $95\% \text{CI}=1.43-9.42$ 、 $p < 0.01$)。

36 また、Bates らは、アルゼンチン、Cordoba において 1996-2000 年に、年齢、性別
37 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、

1 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
2 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
3 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
4 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、
5 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
6 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、
7 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
8 （95%CI=1.1-5.5））。

9 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
10 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、
11 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）。
12 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
13 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
14 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
15 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%CI=1.37-12.8）
16 であり、 $> 100 \mu\text{g/L}$ の高曝露群では 5 倍以上（ $\text{RR}=7.73$ （95%CI=2.69-22.3））にな
17 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
18 た RR は 3.88（95%CI=1.18-12.7）であった。

19 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
20 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
21 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）
22 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
23 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
24 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
25 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（ $p=0.75$ ）
26 のリスクには有意な関連を認めなかった。

27 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
28 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
29 によるものと思われた。

30 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
31（Meliker et al. 2010）。2000-2004 年に膀胱がんと診断された 411 名（男 315、女
32 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
33 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。
34 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
35 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
36 増加は認められなかった（OR=1.10（95%CI=0.65-1.86））。喫煙者においても、教
37 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、

1 同様に $>10 \mu\text{g/L}$ 群で膀胱がんリスクの増加は認められなかった ($\text{OR}=0.94$
2 ($95\%\text{CI}=0.50-1.78$))。

3

4 (c) 肺がん

5 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
6 がん性があるとみなされた。台湾 (Chen et al. 1985, 1988a; Wu et al. 1989; Chen
7 and Wang 1990; Tsai et al. 1999) やチリやアルゼンチン (Rivara et al. 1997; Smith
8 et al. 1998, 2006; Hopenhayn-Rich et al. 1998) などの生態学的研究に加え、チリ
9 (Ferreccio et al. 2000) やバングラデシュ (Mostafa et al. 2008) の症例対照研究や
10 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
11 す十分な根拠があるとした (IARC 2011)。

12 Ferreccioらは、1958-1970年の飲料水ヒ素濃度が $860 \mu\text{g/L}$ であったチリ北部にお
13 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
14 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
15 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
16 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
17 明らかな相関が認められ、 $<10 \mu\text{g/L}$ 曝露群と比較して、性別、年齢、累積生涯喫煙
18 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
19 及び200-400 $\mu\text{g/L}$ 曝露群でそれぞれ $\text{OR}=1.6$ ($95\%\text{CI}=0.5-5.3$)、 $\text{OR}=3.9$
20 ($95\%\text{CI}=1.2-12.3$)、 $\text{OR}=5.2$ ($95\%\text{CI}=2.3-11.7$) 及び $\text{OR}=8.9$ ($95\%\text{CI}=4.0-19.6$)
21 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
22 $49 \mu\text{g/L}$ 曝露群と比較して、喫煙者の $\geq 200 \mu\text{g/L}$ 曝露群では $\text{OR}=32.0$
23 ($95\%\text{CI}=7.22-198.0$) となり、相乗効果が認められた。

24 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
25 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
26 とその近郊で上水道に高濃度 (約 $1,000 \mu\text{g/L}$) のヒ素が含まれていた期間 (1958-1970
27 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
28 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.
29 2006)。幼少期曝露群における標準化死亡比 (SMR) は、肺がんで 7.0 ($95\%\text{CI}=5.4-8.9$)、
30 $p<0.001$)、気管支拡張症で 12.4 ($95\%\text{CI}=3.3-31.7$)、 $p<0.001$) であった。また
31 子宮内+幼少期曝露群におけるSMRは、肺がんで 6.1 ($95\%\text{CI}=3.5-9.9$)、 $p<0.001$)、
32 気管支拡張症 46.2 ($95\%\text{CI}=21.1-87.7$)、 $p<0.001$) であった。

33 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
34 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
35 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。
36 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
37 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

1 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
2 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
3 $\text{RR}=2.28$ （ $95\%\text{CI}=1.22\text{-}4.27$ ）、 $\geq 700 \mu\text{g/L}$ 曝露群では $\text{RR}=3.29$ （ $95\%\text{CI}=1.60\text{-}6.78$ ）
4 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、
5 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 $1.62\text{-}2.52$ であっ
6 た。

7 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
8 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
9 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ァイルによ
10 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
11 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
12 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
13 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 $< 10 \mu\text{g/L}$
14 曝露群と比較して $\geq 300 \mu\text{g/L}$ 曝露群では $\text{RR}=2.25$ （ $95\%\text{CI}=1.43\text{-}3.55$ ）であった。
15 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認められ、肺腺が
16 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 $<$
17 $10 \mu\text{g/L}$ 曝露群と比較して喫煙者（ $25 \text{ pack}\cdot\text{year}$ ）の $< 10 \mu\text{g/L}$ 曝露群では $\text{RR}=4.08$
18 （ $95\%\text{CI}=1.83\text{-}9.10$ ）であった。

19 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
20 発生率の増加の証拠は認められなかった（ $p=0.75$ ）（Baastrup et al. 2008）。

21

22 (d) その他のがん

23 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
24 の部位のがんと因果関係も一部の研究では示唆されているものの、偶然やバイアス
25 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
26 素と腎臓がんと関連を示唆するものが複数あるが（Chen et al. 1985, 1988a; Wu et
27 al. 1989; Chen and Wang 1990; Tsai et al. 1999; Rivara et al. 1997; Smith et al.
28 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
29 （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
30 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
31 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
32 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
33 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
34 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.
35 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
36 （ $\text{RR}=0.9$; $95\%\text{CI}: 0.54\text{-}1.53$ ）。肝臓がんに関しては知見が一貫しておらず、台湾で
37 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;

1 Chen and Wang, 1990; Chiang et al. 1993; Tsai et al. 1999) 、チリにおける研究で
2 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
3 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
4 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
5 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
6 いる。

7

8 b.皮膚への影響

9 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
10 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
11 合、最初の症状として腹部・躯幹部に色素沈着と色素脱失が雨滴状に認められ、つい
12 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
13 3-5 $\text{mg}/\text{日}$ と高い場合には、段階的な症状の出現ではなく、色素沈着や色素脱失と同
14 時期に角化症が発症する。患者群のなかにポーエン病や皮膚がんの発症も認める。

15 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
16 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
17 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;
18 Rahman et al. 2006a; Chen et al. 2006) 、インド (Haque et al. 2003) 及び中国の
19 内モンゴル自治区 (Guo et al. 2006; Xia et al. 2009) において調査が行われており、
20 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
21 告されている。

22 Ahsan らは、バングラデシュ、Araihazar において 2000-2002 年に HEALS に採
23 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
24 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.
25 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
26 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。
27 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
28 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、
29 0.1-8.0 $\mu\text{g}/\text{L}$ 群と比較すると 8.1-40.0 $\mu\text{g}/\text{L}$ 群で OR=1.91 (95%CI=1.26-2.89) 、
30 40.1-91.0 $\mu\text{g}/\text{L}$ 群で OR=3.03 (95%CI=2.05-4.50) 、91.1-175.0 $\mu\text{g}/\text{L}$ 群で OR=3.71
31 (95%CI=2.53-5.44) 、175.1-864.0 $\mu\text{g}/\text{L}$ 群で OR=5.39 (95%CI=3.69-7.86) であっ
32 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
33 48,200-226,400 μg 群で OR=1.83 (95%CI=1.25-2.69) であった。

34 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
35 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
36 た (Rahman et al. 2006a) 。4 歳以上の全住民 166,934 名 (男 74,408、女 92,526)
37 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

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 143 $\mu\text{g/L}$ 、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
7 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 $\text{OR}=1.94$
8 （95% $\text{CI}=1.10\text{-}3.42$ ）であり、平均ヒ素曝露量を指標とした場合、男性の 10-49 $\mu\text{g/L}$
9 群で $\text{OR}=3.25$ （95% $\text{CI}=1.43\text{-}7.38$ ）であった。また、平均ヒ素曝露量の五分位でみる
10 と最高曝露群の皮膚病変のオッズ比は、男 $\text{OR}=10.9$ （95% $\text{CI}=5.80\text{-}20.4$ ）、女 $\text{OR}=5.78$
11 （95% $\text{CI}=3.10\text{-}10.8$ ）と男性が有意に高かった（ $p=0.005$ ）。

12 Chen らは、バングラデシュ、Araihazar における HEALS の 11,062 名（男 4,721
13 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
14 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
15 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
16 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、
17 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 $\mu\text{g/L}$
18 群で $\text{OR}=2.3$ （95% $\text{CI}=1.1\text{-}4.5$ ）であり、男性喫煙者 28.1-113.0 $\mu\text{g/L}$ 群で $\text{OR}=2.6$
19 （95% $\text{CI}=1.5\text{-}4.5$ ）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
20 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
21 いた。

22 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
23 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
24 （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
25 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
26 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
27 合、50-99 $\mu\text{g/L}$ 曝露群で $\text{OR}=3.3$ （95% $\text{CI}=1.7\text{-}6.4$ ）であった。最初の曝露から皮膚
28 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
29 い用量-反応関係を認めた。

30 Guo らは、中国の内モンゴル自治区 Hatao Plain 村において、1996-1998 年に皮膚
31 疾患と診断された 227 名（皮膚角化症（162 名：男 69；女 93、平均 42.5 歳、井戸使
32 用期間平均 15.6 年）、色素沈着（65 名：男 47；女 18、平均 52.4 歳、平均 15.2 年））
33 及び診断されなかった 221 名（平均 37.6 歳：男 93；女 128、平均 15.2 年）を対象
34 に、皮膚角化症及び色素沈着とヒ素曝露濃度との関連について調査した（Guo et al.
35 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、
36 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
37 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； $\text{OR}=5.25$ 、

1 95%CI=1.32-83.24、200-499 $\mu\text{g/L}$ 群 ; OR=10.97、95%CI=1.50-79.95、 $\geq 500 \mu\text{g/L}$
2 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
3 は有意ではなかった ($p=0.346$)。

4 Xia らは、井戸水によるヒ素曝露が 20 年以上続いている中国の内モンゴル自治区
5 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
6 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.
7 2009)。調査した 12,334 名 (男 6,202 名、女 6,107 名) のうち 5%以上にあたる 632
8 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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 していた。

14

15 c. 生殖・発生への影響

16 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
17 産のリスク (Ahmad et al. 2001; Hopenhayn-Rich et al. 2003; Milton et al. 2005;
18 von Ehrenstein et al. 2006; Kwok et al. 2006; Rahman et al. 2007, 2009; Cherry et
19 al. 2008) や出生時体重の低下 (Hopenhayn-Rich et al. 2003; Rahman et al. 2009)
20 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
21 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
22 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。

23 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
24 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
25 早産に関する妊娠転帰について調査した (Ahmad et al. 2001)。年齢、社会経済学
26 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
27 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
28 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、
29 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
30 (各 $p=0.008$ 、 $p=0.046$ 、 $p=0.018$)。

31 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)
32 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
33 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
34 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
35 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
36 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 $>$
37 50 $\mu\text{g/L}$ の曝露群 (51-100 $\mu\text{g/L}$ 群 10 例、101-500 $\mu\text{g/L}$ 群 37 例、 $\geq 500 \mu\text{g/L}$ 群 20

1 例) と $\leq 50 \mu\text{g/L}$ の非曝露群を比較した結果、自然流産 $\text{OR}=2.5$ ($95\%\text{CI}=1.5-4.3$)、
2 死産 $\text{OR}=2.5$ ($95\%\text{CI}=1.3-4.9$)、新生児死亡 $\text{OR}=1.8$ ($95\%\text{CI}=0.9-3.5$) であった。
3 von Ehrenstein らは、2001-2003 年に、インド、西ベンガルに住む 20-40 歳 (中
4 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
5 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
6 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
7 イック回帰分析を行った。その結果、 $200 \mu\text{g/L}$ 以上の高濃度ヒ素曝露群における死産
8 のリスクは、潜在的交絡因子を調整後、 $\text{OR}=6.07$ ($95\%\text{CI}=1.54-24.0$, $p=0.01$) であ
9 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
10 加し、 $\text{OR}=13.1$ ($95\%\text{CI}=3.17-54.0$, $p=0.002$) であった。

11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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%
17 ($1,056$ 例) で、ヒ素濃度が $10 \mu\text{g/L}$ 未満群の 2.96% に対し、 $10-49.9 \mu\text{g/L}$ 群では 3.79%
18 であるものの有意差は認められず、 $\geq 50 \mu\text{g/L}$ 群では 4.43% と有意 ($< 5\%$) な上昇で
19 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
20 では、ヒ素濃度 $< 10 \mu\text{g/L}$ に対する死産のオッズ比が、 $10 \leq$ ヒ素濃度 $< 50 \mu\text{g/L}$ では
21 ($\text{OR}=1.23$, $95\%\text{CI}=0.87-1.74$)、 $\geq 50 \mu\text{g/L}$ では ($\text{OR}=1.80$, $95\%\text{CI}=1.14-2.86$)
22 であった。

23 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
24 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
25 (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
26 ヲガスタは 40g/L 、バルパライソでは 1g/L であった。対象者は詳細なインタビュー
27 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。
28 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
29 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
30 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
31 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
32 時体重が 57g 少なかったが、これは有意ではなかった ($95\%\text{CI}=-123-9\text{g}$)。

33 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
34 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
35 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
36 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
37 た (Kwok et al. 2006)。妊娠に関わる情報を得るために、Community Nutrition

1 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
2 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
3 $\mu\text{g/g}$ (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
4 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
5 差が認められた (OR=1.005 (95%CI=1.001-1.010) が、死産 (OR=0.999
6 (95%CI=0.996-1.002))、低出生時体重 (OR=0.999 (95%CI=0.997-1.000))、
7 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
8 (95%CI=0.999-1.001))) ではヒ素曝露との関連は認められなかった。

9 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
10 討した (Rahman et al. 2007) 。1991-2000 年に、バングラデシュ、Matlab におけ
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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)、
17 276-408 (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
18 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
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
20 関係が認められた ($p=0.02$) 。

21 さらに、Rahman らは、バングラデシュ、Matlab において、2002-2003 年に 1,578
22 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
23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 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
29 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
30 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関連は認めら
31 れなかった。

32

33 d. 神経発達への影響

34 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
35 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
36 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
37 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。

1 Wasserman らは、バンクラデシュ、Araihazar で進行中のヒ素曝露の健康影響を
2 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
3 (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
4 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
5 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
6 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
7 $\mu\text{g/L}$)、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
8 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
9 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
10 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 $p < 0.05$ 、
11 $p < 0.01$) が有意に大きかった。

12 また、Wasserman らは、バンクラデシュ、Araihazar における健康に対するヒ素曝
13 露の影響を調査する前向き研究に参加した 11,749 例を親とする小児から、6 歳児 301
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 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。

21 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
22 (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
23 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
24 結果 (身長、体重、胸囲、肺活量) について、中濃度ヒ素群 (91 例、 $142 \pm 106 \mu\text{g/L}$)、
25 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 $8,300$
26 $\pm 1,900 \mu\text{g/L}$ 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
27 $\pm 200 \mu\text{g/L}$) 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
28 100.6 ± 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
29 ± 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
30 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
31 量が中等度ヒ素群に比し有意に多かった ($p < 0.05$)。

32 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
33 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
34 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
35 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
36 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
37 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

1 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
2 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
3 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
4 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
5 められなかった。

6

7 e. 心血管系への影響

8 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
9 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 ±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
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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 $\text{OR}=4.28$
18 （95%CI=1.26-14.5）であった。

19

20 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
21 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
22 （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
23 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
24 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
25 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
26 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
27 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 $\text{OR} 3.47$
28 （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
29 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、
30 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
31 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
32 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
33 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
34 南西部の生態学的調査（Tseng 2008）は含まれなかった。

35

36 f. 遺伝毒性

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 ている (ATSDR 2007) 。

11 (a) ヒト培養細胞における遺伝毒性試験 (*in vitro*)

12 i. 染色体異常試験

13 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 $\mu\text{g As/L}$
14 あるいは 375 $\mu\text{g As/L}$ 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
15 られ (Ramirez et al. 1997; Huang and Lee 1998) 、同様にヒト末梢血リンパ球に対
16 して As(III) 400 $\mu\text{g/L}$ では異数体の増加が観察された (Eastmond and Tucker 1989)。

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

22 ヒト末梢血リンパ球、ヒト白血球にそれぞれ As(V) を 749-7,492 $\mu\text{g As/L}$ 、600 $\mu\text{g/L}$
23 添加したところ、染色体異常が観察されたが (Kligerman and Tennant 2007;
24 Nakamuro and Sayato 1981) 、ヒト末梢血リンパ球に As(V) を 259 $\mu\text{g As/L}$ 添加し
25 たところ、染色体異常は認められなかった (Nordenson et al. 1981) 。

27 ii. 小核試験

28 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、
29 375 $\mu\text{g As/L}$ で小核形成が確認された (Schaumloffel and Gebel 1998; Yih and Lee
30 1999) 。

32 iii. 姉妹染色分体交換試験

33 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
34 ると報告されている (Gebel et al. 1997; Rasmussen and Menzel 1997、17 $\mu\text{g As/L}$;
35 Nordenson et al. 1981、17 $\mu\text{g As/L}$) 。

37 (b) ヒトにおける遺伝毒性 (*in vivo*)

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 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。
7

8 メキシコにおけるパイロット調査で、高濃度のヒ素（390 $\mu\text{g/L}$ 、おそらく 10 年以
9 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
10 女性と 2 名の男性、井戸水中のヒ素濃度 19–60 $\mu\text{g/L}$ ）と比較しても、末梢血リンパ
11 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
12 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、有意ではなかつ
13 た（Ostrosky-Wegman et al. 1991）。さらに最近の調査では、408 $\mu\text{g/L}$ という高濃
14 度の井戸水に曝露された 35 名のメキシコ人と 29.9 $\mu\text{g/L}$ の濃度の井戸水を飲んでい
15 た対照群 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
16 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、
17 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
18 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）、
19 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
20 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
21 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
22 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
23 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
24 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
25 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
26 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
27 から除外された。

28 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
29 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
30 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 $\mu\text{g/L}$ ）
31 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
32 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。

33 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 $\mu\text{g/L}$ の水を飲んでいて
34 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
35 あったのに対し、1,312 $\mu\text{g/L}$ の水を以上飲んでいて曝露群 18 名における小核形成頻
36 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）。
37 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

1 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
2 上昇はみられなかった。

3 Mäki-Paakkanen ら (1998) は、長期間にわたり 410 µg/L という中濃度のヒ素を
4 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)
5 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
6 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 µg/L
7 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、
8 対照群で 7 mg 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
9 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
10 があることがわかった ($r^2 = 0.27$; $p = 0.04$)。

11 中国の内モンゴル自治区におけるパイロット調査では、平均 17 年にわたり 527.5
12 µg/L の飲料水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
13 4.4 µg/L) と比較された (Tian et al. 2001)。喫煙、食事、年齢、健康状態などにか
14 んするデータが収集された。小核形成の頻度は、口腔内粘膜細胞及び気道上皮から採
15 取された喀痰中の細胞において 3.4 倍であり、これは対照群と比較して有意であった。
16 喫煙者を除外した解析では、6 倍とさらに大きな差がみられた。膀胱の細胞におい
17 ても小核形成頻度は 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。

18 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.
19 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
20 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
21 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
22 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
23 かった。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
24 かったが、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
25 への曝露 (井戸水を飲んだ期間) に関して、両群間に差はなかった。

26 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
27 ヒ素濃度 368 µg/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 µg/L)
28 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
29 内粘膜細胞 (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
30 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。
31 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。

32 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
33 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
34 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
35 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
36 色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
37 った (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

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 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
8 数 1.4 対 0.1 ($p < 0.001$)、染色分体の切断数 1.3 対 0.6 ($p < 0.05$)）。

9 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
10 に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. 1996,
11 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、高濃度
12 のヒ素曝露においては染色体異常のほうが主であった（Moore, L.E. et al. 1996,
13 1997a）。

14 *HPRT*座の変異に関する知見として、Ostrosky-Wegman ら（1991）によるパイ
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 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
21 いようだと結論付けた（Harrington-Brock et al. 1999）。

22 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 名の対
23 照群（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;
24 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、
25 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
26 （尿中ヒ素濃度 54–729 $\mu\text{g/L}$ ）においては確認されたが、第 5 五分位（尿中ヒ素濃度
27 729 $\mu\text{g/L}$ 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
28 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
29 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
30 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、
31 飲料水をヒ素濃度 600 $\mu\text{g/L}$ のものから 45 $\mu\text{g/L}$ のものに変更するという介入調査が
32 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
33 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。
34 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
35 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
36 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

1 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.
2 1997b)。

3 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
4 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
5 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
6 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
7 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)
8 (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%)。
9 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
10 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
11 れなかった。

12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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 56.7
18 歳は対照群の平均年齢 38.9 歳と比べて有意に高かった。更なる解析で曝露群から 50
19 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
20 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。
21 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
22 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
23 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、
24 知見としての価値は限定的である。

25

26 (2) 実験動物等における影響

27 ① 急性毒性

28 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
29 (C3H、C57H46、Dbal2、Swiss-Webster) で 26-39 mg As/kg 体重、ラット
30 (Sprague-Dawley、Sherman、wild Norway) で 15-145 mg As/kg 体重であった
31 (Dieke and Richer 1946; Gaines 1960; Harrison et al. 1958)。また、ヒ酸カルシ
32 ウム (As(V)) を Sherman ラットに経口投与したところ LD₅₀ が 112 mg As/kg 体重、
33 ヒ酸鉛 (As(V)) の LD₅₀ は 175 mg As/kg 体重であった (Gaines 1960)。

34 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
35 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
36 れている (EFSA 2009)。

37

1 ② 反復投与毒性

2 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
3 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
4 多くの影響を与えると考えられている (WHO 2001; ATSDR 2007)。

5 a. 亜急性毒性試験

6 (a) 4 週間亜急性毒性試験 (マウス)

7 雌性三価ヒ素メチル化酵素 (As3mt) 欠損マウス (以下 KO) と野生型 (C57BL/6)
8 マウス (以下 WT) 各 35 匹をそれぞれ 7 匹ずつ五つのグループに分け、亜ヒ酸ナト
9 リウム (As(III)) (0, 1.73, 17.3, 43.3, 86.5 ppm : 0, 1, 10, 25, 50 ppm As)
10 を飲水投与する試験が行われた。

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

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

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

25 (b) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット)

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

29 5 ppm 以上の投与群では、血小板凝集の増加がみられ、10 及び 25 ppm 投与群で
30 は、P-セレクチン陽性細胞の増加、塩化鉄投与による血栓形成法における血管遮断時
31 間の短縮が観察された。

32 この結果から著者らは最大無毒性量 (NOAEL) を 0.38 mg/kg 体重/日 (5 mg/L×
33 0.024 L (1 日飲水量) /日/0.31 kg (体重)) とし、ATSDR は本試験の NOAEL を
34 0.12 mg As/kg 体重/日としている (Lee et al. 2002; ATSDR 2007)。

1 (c) 2 又は 4 週間亜急性毒性試験 (ラット)

2 Wistar-Barby ラット (雌、投与群匹数不明) における三酸化二ヒ素 (As(III)) (15
3 mg/kg 体重/日: 11 mg As/kg 体重/日; ATSDR 換算) の 2 又は 4 週間 (週 5 日間) 経
4 口投与試験が行われた。

5 2 又は 4 週間の 15 mg/kg 体重/日投与群では、ノルエピネフリンに対する血管反応
6 性の低下がみられ、2 週間の 15 mg/kg 体重/日投与群では臨床徴候として消化管刺激
7 が認められた (Bekemeier and Hirschelmann 1989) 。

8

9 (d) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

10 Wistar ラット (雌、各投与群 18 匹) における亜ヒ酸ナトリウム (As(III)) (0、
11 0.4 ppm : 0、0.14 mgAs/kg 体重/日 ; ATSDR 換算) の 28 日間飲水投与試験が行わ
12 れた。

13 投与群では、卵巣、子宮、肝臓の絶対重量、卵巣中の $\Delta^5,3\beta$ -ヒドロキシステロイド
14 デヒドロゲナーゼ (HSD)、 17β -HSD 活性、血漿中の卵胞刺激ホルモン、黄体ホル
15 モン及びエストラジオール、卵巣及び子宮中のペルオキシダーゼ活性の有意な低下が
16 みられ、肝臓、腎臓中のアルカリフォスファターゼ、酸フォスファターゼ、グルタミ
17 ン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスア
18 ミナーゼ (GPT) の有意な増加が観察された (Chattopadhyay et al. 2003) 。

19

20 (e) 6 週間亜急性毒性試験 (ラット)

21 CD ラット (雄、各投与群 18 匹) におけるヒ酸ナトリウム (As(V)) (0、20、40、
22 85 ppm As: 0、3、6、12 mg As/kg 体重/日; ATSDR 換算) の 6 週間飲水投与試験が
23 行われた。

24 85 ppm 投与群では有意な体重の増加抑制がみられた。40、85 ppm As 投与群では
25 密度の低い基質を有するミトコンドリアの腫大が観察され、85 ppmV)投与群では肝
26 細胞内に大型の脂肪滴、肝細胞間における束状の結合組織が観察された。

27 ATSDR は本試験の NOAEL を体重に関しては 6 mg As/kg 体重/日、肝臓の組織学
28 的变化に関しては 3 mg As/kg 体重/日としている (Fowler et al. 1977; ATSDR 2007)。

29

30 (f) 16 週間亜急性毒性試験 (ラット、モルモット)

31 ATSDR によると、Kannan ら (2001) によるラット (系統不明、雄、各投与群匹
32 数不明) 及びモルモット (系統不明、雄、各投与群匹数不明) における As(III) (0、
33 10、25 ppm: (ラット)0、0.92、2.3 mg As/kg 体重/日: (モルモット)0、0.69、1.7 mg As/kg
34 体重/日; ATSDR 換算) の 16 週間飲水投与試験が報告されている。

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

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

5 ATSDR は、本試験の NOAEL をラットの神経伝達物質レベルの変化に関して 0.92
6 mg As/kg 体重/日、肝臓の変化に関しては 2.3 mg As/kg 体重/日とし、モルモットの
7 神経伝達物質の変化に関して 0.69 mg As/kg 体重/日としている (ATSDR 2007)。
8

9 (g) 200 日間亜急性毒性試験 (ラット)

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

12 亜ヒ酸ナトリウム又はヒ酸ナトリウム投与群のいずれにおいても、投与後 80 日以
13 降で収縮期血圧の有意な増加が観察された。この変化はヒ酸ナトリウム投与群より亜
14 ヒ酸ナトリウム投与群でより顕著であった。亜ヒ酸ナトリウム投与群では、投与期間
15 中、血漿中のスーパーオキシドジスムターゼ活性の有意な増加、カタラーゼ活性の有
16 意な低下がみられ、ヒ酸ナトリウム投与群では、血漿中のグルタチオンペルオキシダ
17 ーゼ活性及びカタラーゼ活性の有意な低下が認められた。高血圧の最も一般的な指標
18 であるアンジオテンシン変換酵素 (ACE) は、両投与群において有意な変化はみられ
19 なかったが、肝臓及び腎臓組織中の CYP4A タンパク質の発現量は両投与群で有意な
20 増加が観察された。以上の結果から著者らは CYP4A がヒ素誘導性高血圧において
21 ACE より重要な役割を果たしている可能性を示唆している (Yang et al. 2007; EFSA
22 2009)。
23
24

25 b. 慢性毒性試験及び発がん性試験

26 (a) 48 週間慢性毒性試験 (マウス)

27 メタロチオネイン (MT) 遺伝子を欠損させた MT-I/II ノックアウト (MT-null)
28 及び野生型マウス (雌雄、各投与群 4-6 匹) における亜ヒ酸ナトリウム (As(III)) (0、
29 7.5、22.5、45 ppm: (22.5、45 ppm について)5.6、11.1 mg As/kg 体重/日; ATSDR
30 換算) 又はヒ酸ナトリウム (As(V)) (0、37.5、75 ppm: (75 ppm について)18.5 mg
31 As/kg 体重/日; ATSDR 換算) の 48 週間飲水投与試験が行われた。

32 亜ヒ酸ナトリウム又はヒ酸ナトリウム投与による体重への影響はみられなかった。
33 亜ヒ酸ナトリウム又はヒ酸ナトリウム全投与群で、肝臓のメタロチオネイン濃度の増
34 加が認められなかった MT-null マウスと比較して野生型マウスでは有意に増加した。
35 ヒ酸ナトリウム 75 ppm 投与群では、MT-null 及び野生型マウスのいずれにおいても
36 腎臓の相対重量の有意な増加が観察された。ヒ酸ナトリウム 75 ppm 飲水投与群では
37 MT-null、野生型マウスのいずれにおいても腎障害の指標である血液尿素窒素 (BUN)

1 の有意な増加がみられ、野生型マウスと比較して MT-null マウスでより顕著であつ
2 た。しかしながら亜ヒ酸ナトリウム 45 ppm 投与群では MT-null マウスでのみ BUN
3 の有意な増加が認められた。投与による血清中のサイトカインに有意な変動は認めら
4 れなかった。亜ヒ酸ナトリウム 22.5 ppm 投与群では、MT-null、野生型マウスのい
5 ずれにおいても病理組織学的検査において腎臓の尿細管上皮細胞の空胞変性、糸球体
6 の腫大、間質性腎炎及び尿細管上皮細胞の萎縮、間質の線維化がみられた。肝臓では
7 重度の肝細胞壊死はみられなかったが、投与群で肝細胞の脂肪変性及び限局性の肝細
8 胞壊死を伴う炎症細胞浸潤が観察された。野生型マウスと比較して、MT-null マウス
9 は腎臓及び肝臓で高頻度かつ重篤な病理組織学的変化が認められた。

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

14 ATSDR は本試験の亜ヒ酸ナトリウム及びヒ酸ナトリウムの飲水投与に対する
15 NOAEL をマウスの体重及び肝臓の組織学的変化に関してそれぞれ 11.1、18.5 mg
16 As/kg 体重/日、亜ヒ酸ナトリウム又はヒ酸ナトリウムの腎臓影響の LOAEL をそれぞ
17 れ 5.6、18.5 mg As/kg 体重/日としている (Liu et al. 2000; ATSDR 2007) 。

18 19 (b) 2年間慢性毒性試験 (ラット、イヌ)

20 Osborne-Mendel ラット(雌雄、各投与群 25 匹)における亜ヒ酸ナトリウム(As(III))
21 (0、15.63、31.25、62.5、125、250 ppm: (31.25、62.5、125、250 ppm について)2、
22 4、9、20 mg As/kg 体重/日; ATSDR 換算) 又はヒ酸ナトリウム (As(V)) (0、31.25、
23 62.5、125、250、400 ppm: (31.25、125、250、400 ppm について)2、9、20、30 mg
24 As/kg 体重/日; ATSDR 換算) の 2年間混餌投与試験が行われた。また、ビーグル犬
25 (雌雄、各投与群 3 匹)における亜ヒ酸ナトリウム (As(III)) 又はヒ酸ナトリウム
26 (As(V)) (両投与群とも 5、25、50、125 ppm: (50、125 ppm について)1、2.4 mg
27 As/kg 体重/日; ATSDR 換算) の 2年間混餌投与試験が行われた。

28 亜ヒ酸ナトリウム投与群のラットでは、62.5 ppm で雌雄ともに体重の増加抑制、
29 125 ppm で胆管腫大及び増殖、250 ppm で一時的で軽度のヘモグロビン、ヘマトク
30 リット値の低下及び腎臓の尿細管上皮細胞内の色素沈着が観察された。ヒ酸ナトリウ
31 ム投与群のラットでは、31.25 ppm で雌の体重増加抑制、250 ppm で胆管腫大、腎
32 臓の尿細管上皮細胞内の色素沈着及び小型の嚢胞形成が観察された。

33 亜ヒ酸ナトリウム投与群のビーグル犬は 125 ppm で投与 19 か月までに雌雄全例が
34 死亡し、44~61%の体重減少、ごく軽度-中等度の貧血、消化管内出血、肝臓マクロ
35 ファージ内のヘモジデリン沈着がみられた。ヒ酸ナトリウム投与群のビーグル犬は
36 125 ppm で投与 13.5 か月に雌の 1 匹が死亡し、重度の体重増加抑制、軽度の貧血、
37 肝臓マクロファージ内のヘモジデリン沈着が認められた。

1 ATSDR は、本試験の亜ヒ酸ナトリウムに対する NOAEL をラットの体重に関して
2 は 2 mg As/kg 体重/日、肝臓の組織学的変化に関しては 4 mg As/kg 体重/日、血液学
3 的变化及び腎臓の組織学的変化に関しては 9 mg As/kg 体重/日、呼吸器、循環器、消
4 化器に関して 20 mg As/kg 体重/日としている (Fowler et al. 1977; ATSDR 2007)。
5 イヌの体重、血液学的変化、消化管の肉眼的変化及び肝臓の組織学的変化に関しては
6 1 mg As/kg 体重/日、腎臓、呼吸器、循環器に関して 2.4 mg As/kg 体重/日としてい
7 る。

8 また ATSDR は、本試験のヒ酸ナトリウムに対する NOAEL をラットの肝臓及び腎
9 臓の組織学的変化に関しては 9 mg As/kg 体重/日、血液、呼吸器、循環器、消化器に
10 関して 30 mg As/kg 体重/日としており、イヌの体重、血液学的変化、肝臓の組織学
11 的变化に関しては 1 mg As/kg 体重/日、腎臓、呼吸器、循環器、消化器に関して 2.4 mg
12 As/kg 体重/日としている (Fowler et al. 1977; ATSDR 2007)。

13

14 (c) 27 か月間慢性毒性試験 (ラット)

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

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

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

26

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

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

32 亜ヒ酸ナトリウム 50 mg As/L 投与群では、ラット及びウサギのいずれにおいても
33 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、
34 ラットでは更に 1 分間当たりの動脈血流量の減少も観察された。また、ラットでは血
35 管収縮作用を有するチラミン投与 (250 µg/kg 体重)、ウサギではアドレナリン作動
36 薬であるフェニレフリン投与 (20 µg/kg 体重) による有意な血圧上昇抑制が認
37 められた。

1 ヒ酸ナトリウム 50 mg As/L 投与群では心血管系への影響は認められなかったが、
2 迷走神経切断による有意な血圧の上昇、神経節遮断薬であるヘキサメトニウム投与
3 (2.5 µg/kg 体重) による有意な血圧減少、チラミン投与 (250 µg/kg 体重) による有
4 意な血圧上昇抑制効果がみられた (Carmignani et al. 1985; WHO 2001)。

5 6 (e) 18 か月発がん性試験 (マウス)

7 A/J マウス (雄、各投与群 30 匹、開始時 5 週齢) にヒ酸ナトリウム (As(V)) (0、
8 1、10、100 ppm) の 18 か月飲水投与試験が行われた。

9 18 か月後、全肺の病理組織診断が行われ、RNA と DNA が回収された。ヒ酸ナト
10 リウム (As(V)) が p16^{INK4a} 及び RASSF1A 遺伝子の DNA メチル化パターンに及ぼ
11 すエピジェネティックな影響について、メチル化特異的 PCR によって調べられた。
12 p16^{INK4a} 及び RASSF1A 遺伝子の mRNA 及びタンパク質レベルでの変化については
13 RT-PCR 及び免疫組織化学法を用いて調べられた。

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

20 また、腺腫が 0、1、10ppm 投与群では 0 匹なのに対し 100ppm 投与群で 4 匹、腺が
21 んが 0、1、10、100 ppm 投与群でそれぞれ 9、10、11、19 匹と肺腫瘍の発生率の増
22 加が確認された。

23 著者らは、腫瘍形成抑制遺伝子である p16^{INK4a} 及び RASSF1A といった遺伝子の
24 エピジェネティックな変化が 5 価の無機ヒ素による肺腫瘍の形成に関与しているこ
25 とを示唆している (Cui et al. 2006; IARC 2011)。

26 27 (f) 104 週間発がん性試験 (ラット)

28 SD ラット (雌雄、各投与群 50 匹、開始時 8 週齢) に亜ヒ酸ナトリウム As(III)
29 (0、50、100、200 mg/L) の 104 週間飲水投与試験が行われた。167 週齢に最後の
30 動物が自然死するまで観察が行われ、剖検後、すべての病変部位、臓器や組織が回収
31 され、病理組織学的な検査が行われた。

32 雌雄両群において、用量依存的に体重、飲水量及び摂餌量が減少した。また、100
33 及び 200 mg/L を投与された雌 50 匹のうち 5 匹 (10.0%) で良性及び悪性腎腫瘍がみ
34 られた。これは対照群の 50 匹中 1 匹という発生頻度と比べて統計学的には有意では
35 なかった。200 mg/L 投与群における腫瘍の内訳は、腎線腫 2 匹 (4.3%)、腎腺癌 2
36 匹 (4.3%)、腎盂癌 1 匹 (2.2%) であった。また、100 mg/L 投与群における腫瘍の

1 内訳は、腎線腫 3 匹 (6.0%)、腎腺癌 1 匹 (2.0%)、乳頭腫 1 匹 (2.0%) であった。
2 雄では雌ほど顕著な腫瘍の増加はみられなかった。(Soffritti et al. 2006; IARC 2011)。

3 4 (g) 経胎盤発がん性試験及び生涯暴露による発がん性試験 (マウス)

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

7 Waalkes ら (2003) は、C3H マウス (雌、各投与群 10 匹) に亜ヒ酸ナトリウム
8 (As(III)) (0, 42.5, 85 ppm: (雄の児動物 42.5、雌の児動物 85 ppm について)9.55、
9 19.13 µg As/kg 体重/日; ATSDR 換算) を妊娠 8~18 日で飲水投与し、得られた児動
10 物を生後 4 週齢で各試験群 (雌雄、各投与群 25 匹) に分配し、その後、雄の児動物
11 は 74 週間、雌の児動物は 90 週間飼育された試験を実施した。

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

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

18 雌の児動物では試験期間中の生存動物数に変化は認められなかった。卵巣腫瘍 (良
19 性及び全ての腫瘍性病変)、肺癌、卵管の増殖性病変 (過形成、全ての増殖性病変)
20 の発生頻度が 85 ppm 投与群で有意に増加し、子宮の増殖性病変 (過形成、全ての増
21 殖性病変) の発生頻度が 42.5、85 ppm 投与群で有意に増加した。また悪性腫瘍の発
22 生頻度は 42.5、85 ppm で有意に増加した (Waalkes et al. 2003; IARC 2004; EFSA
23 2009; ATSDR 2007) 。

24
25 Waalkes ら (2004a) は、C3H マウス (雌、各投与群 10 匹) に亜ヒ酸ナトリウム
26 (As(III)) (0, 42.5, 85 ppm) に妊娠 8-18 日で飲水投与し、得られた児動物を生
27 後 4 週齢で各試験群 (雌雄、各投与群 25 匹) に分配し、皮膚腫瘍の誘導作用がある
28 12-*O*-テトラデカノイルホルボール-13-アセテート (TPA) (2 µg/0.1 mL アセトン、
29 対照群: アセトン溶媒のみ) を週 2 回、剃毛した背部皮膚に 21 週間にわたり塗布し
30 た後、児動物を 104 週間飼育した試験を実施した。

31 亜ヒ酸ナトリウム単独投与群では雌の児動物 (42.5、85 ppm) で卵巣腫瘍 (卵巣
32 腺腫、全ての卵巣腫瘍) の発生頻度の有意な増加、雄の児動物では肝細胞腺腫及び/
33 又は癌、肝細胞の腫瘍性病変 (85 ppm)、副腎皮質腺腫 (42.5、85 ppm) の発生頻
34 度の有意な増加が観察された。亜ヒ酸ナトリウム及び TPA 重複投与群では単独投与
35 群では観察されなかった雌の児動物 (85 ppm) で肝細胞の腫瘍性病変の発生頻度及
36 び腫瘍数や肺腺腫の発生頻度の有意な増加、雄の児動物 (85 ppm) で肺腺腫、肺の
37 腫瘍性病変の発生頻度の有意な増加がみられた。亜ヒ酸ナトリウム単独投与群、亜ヒ

1 酸ナトリウム及び TPA 重複投与群のいずれにおいても雌の児動物で前腫瘍性病変と
2 考えられる子宮 (42.5、85 ppm)、卵管 (85 ppm) の過形成病変の有意な増加が認
3 められた。TPA は皮膚腫瘍の発生に影響を及ぼさなかったが、ヒ素によって誘導さ
4 れた雌の児動物の肝臓腫瘍、両性の児動物の肺腫瘍の発生を促進させた。(Waalkes
5 et al. 2004a; IARC 2011; EFSA 2009; ATSDR 2007)。

6
7 また、Waalkes ら (2004b) は、C3H マウス (雌、各投与群 10 匹) に亜ヒ酸ナト
8 リウム (As(III)) (0、85 ppm) を妊娠 8-18 日で飲水投与し、得られた雄の児動物
9 を 74 週間飼育し、0 ppm 投与群 (5 匹)、85 ppm 投与群 (8 匹)、対照群として無
10 処置の C3H マウス (雌雄、各 10 匹) から肝臓を採取し凍結保存あるいはホルマリン
11 固定を行った試験を実施した。また本試験では、中国で高濃度のヒ素に曝露され皮膚
12 病変 (角化症、色素沈着) に罹患した男性 (3 名)、対照群として米国で外科手術を
13 受けた男性 (5 名) から肝臓を入手し、同様に凍結保存を行った試験について報告さ
14 れている。

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

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

28 以上の結果から、筆者らはエストロゲンシグナル伝達経路の異常は、ヒ素の子宮内
29 曝露によって肝細胞癌を誘導する 1 因子となっている可能性を示唆し、特に肝臓内の
30 ER- α の過剰発現はプロモーター領域の低メチル化を通じて生じる可能性がありヒ素
31 の発がん性に関与しているとしている。(Waalkes et al. 2004b)。

32
33 さらに、Waalkes ら (2006a, b) は、CD1 マウス (雌、各投与群匹数不明) に亜
34 ヒ酸ナトリウム (As(III)) (85 ppm) を妊娠 8-18 日で飲水投与し、得られた児動物
35 を離乳後に各試験群 (雄、各投与群 35 匹) に分配した後、泌尿生殖器腫瘍を誘導す
36 るジエチルスチルベストロール (DES) (2 μ g/匹/日) 又はタモキシフェン (TAM)
37 (10 μ g/匹/日) を生後 1-5 日に皮下投与を行った試験を実施した。DES 又は TAM 投

1 与の対照群としてコーンオイル溶媒のみの試験群を設定した。その後、兎動物は 90
2 週間飼育された。

3 ヒ素単独投与群では対照群と比較して肝細胞癌、肝細胞腺腫及び肝臓の全ての腫瘍
4 性病変の増加がみられ、肺腺癌、副腎皮質腺腫、腎嚢胞性尿細管過形成の増加が認め
5 られた。ヒ素及び DES 重複投与群ではヒ素単独投与群と比較して肝臓の腫瘍性病変
6 の頻度が増加し、その数も著明に増加した。またヒ素単独投与群では観察されなかつ
7 た膀胱移行上皮細胞腫瘍（乳頭腫及び癌）の発生も増加した。膀胱増殖性病変（重複
8 腫瘍及び過形成）は対照群やヒ素単独投与群と比較して、ヒ素及び DES 又は TAM
9 重複投与群で増加がみられた。ヒ素及び DES あるいは TAM 重複投与群による膀胱
10 の病変や肝細胞癌は、エストロゲンシグナル伝達経路の異常を示すエストロゲン受容
11 体- α の過剰発現を生じ、これは発がん応答の増強因子の一つである可能性が示唆され
12 た。（Waalkes et al. 2006a, b; IARC 2011; EFSA 2009; ATSDR 2007）。

13

14 Waalkes らのグループは、上述の経胎盤発がん性試験の結果を踏まえ、CD1 マウ
15 ス（雌雄、各投与群 30 匹）を用いて、飲水投与による亜ヒ酸ナトリウム（As(III)
16 （0、6、12、24ppm）の生涯投与試験を実施した。飲水の投与は交配の 2 週間前か
17 ら妊娠期、授乳期、離乳後、104 週間にわたって続けられた。

18 ヒ素の生涯曝露によって、肺腺癌（雌雄）、肝細胞癌（雌雄）、胆嚢腫瘍（雄）、
19 子宮癌が用量依存的に有意に増加した。ヒ素による卵巣腫瘍（卵巣癌も含む）及び副
20 腎腫瘍（雄雌）の用量依存的な増加は、最低用量から確認された。生涯曝露を受けた
21 マウスにおける腫瘍の発生部位は、一連の経胎盤発がん性試験でみられた母親の胎盤
22 の中でのみ曝露を受けたマウスとほぼ同じであったが、より低い用量から腫瘍の形成
23 がみられており、生涯曝露マウスにおける腫瘍の方が悪性で有意に発生頻度が高かつ
24 た。過剰な癌幹細胞が肝臓と肺において観察されていることから、著者らは幹細胞が
25 ヒ素の標的となっていることを示唆している。

26 また、生涯曝露を受けた雌マウスの子宮腺癌では、対照群の自発的に発生した腫
27 瘍と比較して、顕著にエストロゲン受容体 α が発現していた。さらに、エストロゲン
28 α の制御を受ける cyclin D1、NF- κ B、Cox-2 といった遺伝子の発現レベルの上昇も
29 みられた。著者らは、ヒ素の生涯曝露による発がんのメカニズムの一つとして、エス
30 トロゲン受容体を介した経路が寄与している可能性を示唆している（Tokar et al.
31 2011）。

32

33 【参考】

34 (h) 共発がん性試験（マウス）

35 SK-1-*hrBR*（ヘアレス）マウス（雌）を対照群（5 匹）、亜ヒ酸ナトリウム（10 mg/L）
36 単独飲水投与群（5 匹）、紫外線（UVR）（1.7 KJ/m²: UVB85%、UVC<1%、UVA4%、

1 週 3 回) 単独照射群 (15 匹)、亜ヒ酸ナトリウム飲水投与及び UVR 照射群 (15 匹)
2 に分け、26 週間観察を行った。

3 亜ヒ酸ナトリウム単独飲水投与群は対照群と比較して体重増加に影響はみられな
4 かった。対照群及び亜ヒ酸ナトリウム単独飲水投与群では皮膚腫瘍の発生は認められ
5 なかった。亜ヒ酸ナトリウム飲水投与及び UVR 照射群は UVR 照射 8 週間で最初の
6 腫瘍発生個体を確認し、UVR 単独照射群では UVR 照射 12 週間まで腫瘍の発生は認
7 められなかった。UVR 単独照射群と比較して、亜ヒ酸ナトリウム飲水投与及び UVR
8 照射群でみられた腫瘍発生時期は統計学的に有意に早かった。UVR 照射を受けた全
9 ての動物が UVR 照射 26 週間で最低一つの腫瘍を生じた。しかしながら、UVR 照射
10 19 週間で亜ヒ酸ナトリウム飲水投与及び UVR 照射群は腫瘍発生頻度が 100%であっ
11 たのに対し、UVR 単独照射群では 33%であった。亜ヒ酸ナトリウム飲水投与及び
12 UVR 照射群でみられた総腫瘍数は 127、UVR 単独照射群では 53 であった。亜ヒ酸
13 ナトリウム飲水投与及び UVR 照射群では 127 の腫瘍のうち 64 (50.4%)、一方、
14 UVR 単独照射群では 53 の腫瘍のうち 14 (26.4%) で非常に浸潤性の強い扁平上皮細
15 胞癌が観察され、扁平上皮癌の発生数について統計学的に有意な差がみられた。
16 (Rossman et al. 2001; IARC 2004; IARC 2011; EFSA 2009)。

17

18 (i) 共発がん性試験 (マウス)

19 Skh1 (ヘアレス) マウス (性別不明、匹数不明) に 21 日齢より亜ヒ酸ナトリウム
20 (0.0、1.25、2.5、5.0、10 mg/L) を 29 週間飲水投与し、さらに 42 日齢からは紫外
21 線 (UVR) (1.0、1.7 KJ/m²) を週 3 回 182 日間照射した。

22 UVR 単独照射群と比較して、亜ヒ酸ナトリウム飲水投与 (1.25 mg/L 以上で) 及
23 び UVR 照射群では皮膚扁平上皮癌の発生が増加した。(Burns et al. 2004; IARC
24 2011; EFSA 2009)。

25

26 (j) 共発がん性試験 (マウス)

27 Swiss-bald (ヘアレス) マウス (雄、各投与群 10 匹) を無処置群、
28 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracene (DMBA) (25 µl/匹、週 2 回、2 週間) を塗布
29 した DMBA 単独投与群、ヒ酸ナトリウム (25 mg/L、25 週間) 飲水投与群、ヒ酸ナ
30 トリウム及び DMBA 投与群に分け、試験が実施された。

31 無処置群、ヒ酸ナトリウム飲水投与群では皮膚腫瘍の発生は認められなかった。一
32 方、ヒ酸ナトリウム及び DMBA 投与群では DMBA 単独投与群と比較して、腫瘍の
33 発生率、1 匹当たりの腫瘍発生数が増加し、3 mm 大以上の大型の皮膚乳頭腫の発生
34 が有意に増加した (Motiwale et al. 2005; IARC 2011; EFSA 2009)。

35

36

③ 神経毒性

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)。脳は発生時に特に脆弱であり、胎児ヒ素曝露及び出生直後の曝露は神経毒性を引き起こし、結果として行動的变化が生じる (Rodriguez et al. 2003; Wang et al. 2006)。

26.6 mg As/kg 体重/日の亜ヒ酸ナトリウムに 4 週間曝露されたラットでは、オープンフィールド試験の成績が下がったが、13.3 mg As/kg 体重/日若しくはそれ以下の濃度ではそのような低下はみられなかった。また、成績の低下は 8 週間及び 12 週間目にはみられなくなったことから、ラットの亜ヒ酸ナトリウム曝露への適応反応が示唆されている (Schulz et al. 2002)。

雄の SD ラットに亜ヒ酸ナトリウムを経口投与した後 (0、5、10、20 mg/kg 体重/日、2-4 週間)、高用量群において有意な自発運動活性の低下がみられた一方、低用量及び中用量群では変化はみられなかった (Rodriguez et al. 2001)。さらに、SD ラットに飲水として 36.7 mg As/L を妊娠 15 日目又は出生後 1 日目からおよそ 4 か月齢になるまで曝露すると、遅延変化課題における成績低下がみられた (Rodriguez et al. 2002)。28 日間、20 mg 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 mg/kg 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、Ca²⁺/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 Camk4 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. 2009a)。

飲料水の無機ヒ素 (2.72、13.6、68 mg/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 2.72 及び 13.6 mg/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 (15-20 mg/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 µg/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. 2008a)。

一方、*in vitro* では亜ヒ酸塩だけではなくヒ酸塩 (0.3~3 µM、24 あるいは 48 時間培養) においても神経線維軽鎖サブユニット遺伝子発現の変化はみられない (Vahidnia et al. 2007b)。しかしながら、*in vitro* では As(III) が細胞内カルシウムを増加させ (Florea et al. 2007)、おそらくこれはカルパインによって p35 タンパク質が p25 まで分解される原因となり、結果として MAP-tau を含む細胞骨格タンパク質の過剰リン酸化を生じる可能性が極めて高いと考えられている (Vahidnia et al.

1 2008b)。これらの *In vitro* 及び *in vivo* データから、おそらくカルシウム活性化細胞
2 性プロテアーゼであるカルパインによって神経線維軽鎖サブユニットが徐々に低下
3 することで神経細胞における神経線維及び微小管ネットワークが崩壊し、細胞骨格の
4 変化が引き起こされる。さらに過剰なリン酸化と結果として生じる微小管関連タンパ
5 ク質 (MAP) -tau の調節解除が軸索の正常な細胞骨格を喪失することにつながって
6 いると考えられている (Vahidnia et al. 2007a)。

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

15 マウスへの無機ヒ素の飲水投与 (0.5-5 mg/L、4 か月間) では、ドーパミン作動性
16 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
17 (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
18 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
19 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
20 いる (Mishra and Flora 2008; Hong et al. 2009)。

21 妊娠期及び授乳時の母動物 (C57BL/6J) に比較的低レベルのヒ素 (ヒ酸塩 50 µg/L)
22 を投与すると、児動物において、うつ状態行動及びうつ状態様行動に関連する神経内
23 分泌マーカーに変化が生じ、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
24 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
25 明らかとなった (Martinez et al. 2008)。

26 27 ④ 免疫毒性

28 a. 3 週間亜急性毒性試験 (マウス)

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

31 0.5, 2.0, 10.0 ppm 投与群ではヒツジ赤血球に対する脾臓細胞のプラーク形成細
32 胞反応の低下がみられ、一次及び二次的免疫応答の両者を抑制する液性免疫抑制が観
33 察された (Blakley et al. 1980; EFSA 2009)。

34 35 b. 12 週間亜急性毒性試験 (マウス)

36 C57BL/6J/Han マウス (雌、各投与群 10 匹) におけるヒ酸ナトリウム (As(V))
37 (0.5, 5, 50 mg As/L) の 12 週間飲水投与試験が行われた。

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

5 著者らはヒ酸ナトリウムに曝露されたマウスから得られた腹腔内マクロファージ
6 の活性酸素種や一酸化窒素の産生が有意に減少したことから、感染症や腫瘍細胞の進
7 展に影響を及ぼす可能性を示唆している (Arkusz et al. 2005; EFSA 2009)。

9 c. 5週間亜急性毒性試験 (マウス)

10 C57/BL6 マウス (雄、各投与群 3-4 匹) における亜ヒ酸ナトリウム (As(III)) (0.1、
11 1、50 $\mu\text{g/L}$) の 5 週間飲水投与試験が行われた。

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

16 著者らは、これらの結果より今回の実験で変動した因子はヒ素に関連した疾患を検
17 索する上で有用な生物学的マーカーになりうる可能性や疾患リスクの評価に有用で
18 あることを示唆している (Andrew et al. 2007; EFSA 2009)。

20 d. 5-6 週間亜急性毒性試験 (マウス)

21 C57BL/6J マウス (雄、各投与群 4-6 匹) における亜ヒ酸ナトリウム (As(III)) (10、
22 100 ppb) の 5-6 週間飲水又は混餌投与試験が行われた。

23 試験終了時にマウスの肺を用いて遺伝子網羅的解析を実施したところ、細胞接着及
24 び分裂、チャンネル、受容体、分化及び増殖、自然免疫応答に関連する多くの遺伝子が
25 有意に変動した。これらの変化の一部は定量 RT-PCR、免疫ブロット法により同様の
26 変化が観察された。

27 著者らは、自然免疫に関連する因子に影響がみられたことから、ヒ素は特に肺の疾
28 患リスクの増加に関連する可能性があることを報告している (Kozul et al. 2009; EFSA
29 2009)。

31 e. 10-12 週間亜急性毒性試験 (マウス)

32 C57BL6/6 B6 マウス (雄、各投与群匹数不明) におけるヒ酸ナトリウム (As(V))
33 (2.5、25、100 ppm: (100 ppm について)20 mg As/kg 体重/日; ATSDR 換算) の 10-12
34 週間飲水投与試験が行われた。

35 投与されたマウスの免疫機能、肝臓及び腎臓に異常は認められなかった。

36 ATSDR は、免疫機能、肝臓、腎臓に関する NOAEL を 25 mg/kg 体重/日としてい
37 る (Kerkvliet et al. 1980; EFSA 2009; ATSDR 2007)。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

⑤ 生殖・発生毒性

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

母体毒性がみられない用量で実施された最近の試験では、経口投与量 (多くはヒ酸塩 (As(V))) に応じて、胎児の成長遅延、神経毒性、肺構造の変化が観察されている (Wang et al. 2006; Hill et al. 2008)。子宮内及び出生後早期のマウスにヒ素 (100 µg/L 以下亜ヒ酸塩を含む飲水) を曝露し、28 日齢のマウスのメタコリン刺激に対する気道応答の変化が確認されている。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 (Lantz et al. 2009)。

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

⑥ 遺伝毒性

a. 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)。

(c) 哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験

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 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. et al. 1997c)、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; 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) 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 (Lee et al. 1985a)。

(d) 哺乳類細胞を用いた染色体異常試験

1 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
2 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
3 加がみられた (Moore M.M. et al. 1997c; Lee et al. 1985a)。

4
5 (e) 哺乳類細胞を用いた小核試験

6 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
7 μg As/L で小核形成の増加がみられ (Moore M.M. et al. 1997c)、チャイニーズハム
8 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
9 で小核形成の増加が観察された (Wang et al. 1997; Gebel 1998)。

10
11 (f) 哺乳類細胞を用いた姉妹染色分体交換試験

12 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
13 (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
14 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)。

15
16 (g) 哺乳類細胞を用いた細胞形質転換試験

17 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
18 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)。

19
20 b. 実験動物を用いた遺伝毒性試験 (*in vivo*)

21 (a) 変異原性試験

22 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、膀胱及び骨髄に *LacZ* 遺伝子の変異は認められなかった (Noda et al. 2002)。

25
26 (b) 染色体異常試験

27 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
28 回)、経口投与を行った場合に骨髄細胞に染色体異常が認められた (Roy Choudhury
29 et al. 1996; Biswas et al. 1999)。

30
31 (c) 小核試験

32 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
33 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
34 合には、骨髄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
35 al. 1986; Tinwell et al. 1991)。また MutaTMマウスに As(III)を 5,756 μg As/kg 体重
36 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
37 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

1 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
2 (NTP 2000)。

3 4 (d) コメットアッセイ

5 雄の Swiss マウスに As(III)を経口投与したところ、98-1,629 $\mu\text{g As/kg}$ 体重で投与
6 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)。

7 8 (e) 優性致死試験

9 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
10 細胞の異常は確認されなかった (Deknudt et al. 1986)。

11 12 3. 有機ヒ素化合物

13 従来、メチル化された有機ヒ素は無機ヒ素よりも毒性は低く、生体内でのメチル化
14 は無機ヒ素を解毒するメカニズムだと考えられてきたが、メチル化の過程によって反
15 応性が高く発がん性も高い MMA(III)や DMA(III)といった 3 価のメチル化ヒ素が形
16 成されている可能性がある (Cohen et al. 2001, 2002a)。このため、無機ヒ素がメ
17 チル化され有機ヒ素になる過程によってむしろ有毒化され、MMA(III)や DMA(III)
18 が生体に悪影響を及ぼしているおそれが指摘されている (Jomova et al. 2011)。

19 20 (1) ヒトにおける影響

21 有機ヒ素化合物にはさまざまな種類があるが、それぞれの化合物の毒性は同等に比
22 較できるものではないため、化合物ごとに分けて毒性を考える必要がある (ATSDR
23 2007; EFSA 2009)。

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

30 31 ① 急性影響

32 ATSDR (2007) 及び EFSA (2009) では、ヒトにおいて有機ヒ素化合物の経口摂
33 取に起因した急性中毒及び死亡率に関する調査は確認されていない。しかし、農薬を
34 服用することにより生じた有機ヒ素化合物の急性中毒事例は数報報告されている。
35 1,714 mg MSMA (793 mg As) /kg 体重を服用した男性では嘔吐、ショック症状、肝
36 臓及び腎臓障害がみられ (Shum et al. 1995)、78 mgDMA/kg 体重を服用した患者
37 では嘔吐、腹痛、機能亢進性腸症、下痢、洞性頻脈が観察された (Lee et al. 1995)。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

②慢性影響

a. 皮膚への影響

有機ヒ素化合物のみの経口摂取後の皮膚の影響に関して入手可能な疫学的調査はないが、MMA(V)を高い割合で排泄する被験者は、皮膚病変の OR は 1.5～2.8 倍大きく、排泄の割合が低い被験者よりもヒ素誘導性皮膚病変のリスクが高いことを示す報告がある (Ahsan et al. 2007; McCarty et al. 2007; Lindberg et al. 2008)。しかし、これらはいずれも測定時に MMA(III)と MMA(V)を区別していなかった。Valenzuela et al. (2005) は、飲料水を介して無機ヒ素に曝露したが皮膚病変のない人と比べて、皮膚病変のある被曝露者において、尿中 MMA(III)平均濃度が有意に高いことを示した。

b. 発がん性

魚介類中にはアルセノベタインやアルセノコリンをはじめとした有機ヒ素が含まれていると考えられるが、魚介類に由来する有機ヒ素による発がんのリスクに関して、現時点で評価に用いることのできる疫学的知見がない (IARC 2011)。

c. 神経系への影響

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

有機ヒ素化合物の慢性曝露によるヒトの末梢神経毒性に関する報告はほとんどみられず、ヒトの病理学領域では無機及び有機ヒ素によって生じる末梢神経毒性について区別をすることは未だ困難とされている。

1 有機ヒ素化合物の治療的用途以外で、アルセノベタインやアルセノコリンといった
2 食品中の有機ヒ素化合物による末梢神経毒性はヒトでは認められていない。同様に、
3 様々なヒ素代謝物（例：メチルアルソン酸、ジメチルアルシン酸）の神経毒性も臨床
4 領域で明らかなものと考えられていない（EFSA 2009）。

5 2003年に茨城県神栖町（現 神栖市）で、ジフェニルアルシン酸による井戸水汚染
6 が発生し、井戸水の飲用による小脳症状を主症状とするジフェニルアルシン酸中毒が
7 発生した（Ishii et al. 2004）。飲用井戸水からは4,500 µg As/Lという高濃度のヒ素
8 が検出され、尿中からはジフェニルアルシン酸がHPLC-ICP-MSによる分析で検出
9 された。ジフェニルアルシン酸による健康影響と考えられる初期症状にふらつきなど
10 が確認されたが、症状発現と曝露量との関係は見いだせなかった。しかし時系列的に
11 データを整理すると、毒性が認められる推定濃度は1,100 µg As/L（140～2,400 µg
12 As/L）であった。なお、非曝露者からは尿中にジフェニルアルシン酸が検出されない
13 ことが報告されている（中嶋ら 2006）。

14 15 d. 遺伝毒性

16 17 18 （2）実験動物等における影響

19 ①急性毒性

20 MMA（MSMAを含む）、DMA及びロキササルソンにおけるLD₅₀値はそれぞれ102
21 ～3,184 mg MMAあるいはMSMA/kg体重（Gur and Nyska 1990; Jaghabir et al.
22 1988; Kaise et al. 1989）、1.2 g DMA/kg体重/日（Kaise et al. 1989）、14.2～69.5
23 mg/kg体重/日（Kerr et al. 1963; NTP 1989）であったと報告されている。

24 25 ②反復投与毒性

26 a. 亜急性毒性

27 DMA(V)をFischer-344ラットに4週間(週5回)経口投与を行ったところ57 mg/kg
28 体重/日で雄は50%、雌は20%が死亡し（Murai et al. 1993）、8週間の飲水投与で
29 は雄で17 mg/kg体重/日（Wanibuchi et al. 1996）、13週間の混餌投与では190 mg/kg
30 体重/日で雄のFischer-344ラットは100%が死亡した（Crown et al. 1987）。

31 ロキササルソンを雄のFischer-344ラットに64 mg/kg体重/日、13週間混餌投与し
32 たところ10匹中3匹が死亡（NTP 1989）、Holtzmanラットでは20 mg/kg体重/
33 日の13週間混餌投与で12匹中10匹が死亡した（Kerr et al. 1963）。また、B6C3F1
34 マウスでは136 g/kg体重/日の13週間混餌投与において雄で10匹中6匹、雌で10
35 匹中8匹に死亡がみられた（NTP 1989）。

1 b. 慢性毒性

2 MMA(V)は消化管、腎臓、甲状腺及び生殖器系に影響を及ぼすことが知られている
3 (ATSDR 2007)。最も感受性の高い影響は下痢であり、ラット、マウス、ウサギ及
4 びイヌで処置期間の延長に伴い、低い用量においても下痢を生じることが報告されて
5 いる。消化管における組織学的な変化は一般的に下痢を生じるような低用量より高用
6 量において認められた。Arnold ら (2003) によると、混餌投与における最も低い
7 NOAEL はラットにおける 2 年間混餌投与試験における 3 mg/kg 体重/日であり、下
8 痢に対する LOAEL は 25.7 mg/kg 体重/日であった (Arnold et al. 2003)。

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

11 ロキサルソンは消化管、腎臓及び神経系に影響を与え、最も感受性の高い影響はブ
12 タにおける神経毒性である (ATSDR 2007)。

13

14 ② 発がん性

15 a. DMA (V)

16 DMA(V) (≥ 50 mg/L 含有飲水)はラットの膀胱において発がん性が確認されたが、
17 マウスの膀胱では認められていないと報告されている (Cohen et al. 2006; 2007)。

18

19 (a) マウス

20 OGG1 欠損マウス (雌雄、各投与群 10 匹) 及び野生型マウス (雌雄、各投与群 12
21 匹) に DMA(V) (0、200 ppm) の飲水投与 (開始時 14 週齢、72 週間) を行ったと
22 ころ、酸化 DNA 傷害修復酵素である OGG1 欠損マウスにおける肺腫瘍の発生頻度
23 及び個数は、対照群に比べ DMA(V)投与群で有意に増加し、一方、野生型マウスにお
24 いては、肺腫瘍の発生はみられなかった。これらの結果から、DMA(V)は OGG1 欠損
25 マウスの肺に発がん性を示すことが示唆されている (Kinoshita et al. 2007a)。

26 AJ マウス (雄、各投与群 24 匹) に DMA(V) (0、50、200、400 ppm) の飲水投
27 与 (開始時 5 週齢、50 週間) を行ったところ、1 匹のマウス当たりの腫瘍数のみ最高
28 用量である 400 ppm 群で対照群に比較して有意に増加したが、投与された DMA(V)
29 濃度と肺腫瘍の個数及び大きさ、腫瘍形成のあったマウスの数といった指標との間に
30 は有意な用量反応関係がみられなかったことが報告されている。AJ マウスが特に肺
31 腫瘍形成を起こしやすい系統であることから、Hayashi ら (1998) らはこの試験の
32 みから DMA(V)のマウスに対する発がん性の有無を判断することは難しく、他の系統
33 のマウスでより多くの動物数を用いた試験が必要であるとしている (Hayashi et al.
34 1998)。

35 また、B6C3F1 マウス (雌雄、各投与群 56 匹) に DMA(V) (0、2、10、40、100 ppm)
36 を混餌投与 (開始時 5 週齢、104 週間) したが、雌雄いずれにおいても、DMA(V)の

1 投与に関連していると考えられる膀胱での前がん状態 (preneoplasia) や腫瘍の形成
2 はみられなかったという報告もある (Arnold et al. 2006) 。

3

4 (b) ラット

5 F344 ラット (雄、各投与群 36 匹) に DMA(V) (0、12.5、50、200 ppm) の飲水
6 投与 (開始時 10 週齢、104 週間) を行ったところ、50 ppm 群で膀胱癌が 19 %、乳
7 頭腫と合わせた腫瘍では 26 %で、200 ppm 群では膀胱癌、腫瘍がそれぞれ 39 %発生
8 し、12.5 ppm 群と対照群では腫瘍の発生はみられなかった。なお、本試験では、膀
9 胱以外の臓器では発がん性は認められなかった (Wei et al. 1999; Wei et al. 2002) 。

10 F344 ラット (雄、各投与群 60 匹) に DMA(V) (0、2、10、40、100 ppm) を混
11 餌投与 (開始時 5 週齢、104 週間) したところ、雄ラットの膀胱において、乳頭腫は
12 10 及び 40 ppm 群で 1 例ずつ、がんは 2 及び 100 ppm 群でそれぞれ 1 例と 2 例、雌
13 ラットの 100 ppm 群において乳頭腫とがんがそれぞれ 4 例と 6 例が認められた。な
14 お、雌雄の対照群ともに腫瘍の発生はみられなかった。また、膀胱以外の臓器では発
15 がん性は認められなかった (Arnold et al. 2006) 。

16

17 b. MMA(V)

18 MMA(V)は実験動物への投与試験では、発がん性が確認されていない (Cohen et al.
19 2006; 2007) 。

20

21 (a) マウス

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

26

27 (b) ラット

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

35 F344 ラット (雄、各投与群 60 匹) に MMA(V) (0、50、400、1,300 ppm) を混
36 餌投与 (開始時 6 週齢、104 週間) した。その結果、投与に関連した有意な腫瘍の形

1 成はみられなかった。なお、死亡動物数の急激な増加に伴い、最高投与濃度の 1,300
2 ppm は、53 週目に 1,000 ppm、60 週目に 800 ppm に変更された (Arnold et al. 2003)。

3 4 c. TMAO

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

10 11 d. ロキササルソン

12 2 年間の混餌投与試験では、ロキササルソンはラット (50、100 mg/kg) 又はマウス
13 (100、200 mg/kg) で発がん性を示す明確な証拠はみられなかったと報告されてい
14 る (NTP 1989)。

15 16 ③ 共発がん性

17 a. DMA(V)

18 (a) マウス

19 イニシエーターとして 4NQO (10 mg/kg 体重) を皮下投与した ddY マウス (雄、
20 各投与群 9~13 匹) に DMA(V) (0、200、400 ppm) の飲水投与 (開始時 6 週齢、
21 25 週間) を行ったところ、DMA(V)投与群では対照群と比較して、肺腫瘍発生率は増
22 加傾向を示し、肺腫瘍の個数は 400 ppm 群で有意に増加した。(Yamanaka et al.
23 1996)。

24 DMBA でイニシエーション処置をした K6/ODC トランスジェニックマウス (雄、
25 各投与群 7~8 匹) に、200 ppm の DMA(V)を週 2 回クリームに混ぜて週 2 回塗布 (開
26 始時 10~14 週齢、18 週間) した。DMBA のみ処置した群と比較して、DMBA 処置
27 のあと DMA(V)を塗布した群では、皮膚腫瘍の個数が 2 倍となり、皮膚発がんプロモ
28 ーターの TPA と同程度の皮膚発がん促進作用を示した。非イニシエーション群では
29 DMA(V)の有無にかかわらず、皮膚腫瘍の発生はみられなかった (Morikawa et al.
30 2000)。ただ、非イニシエーション群が 2 匹しかいなかったため、適切な解釈をする
31 のが難しいとされた (IARC 2011)。

32 33 (b) ラット

34 F344 ラット (雄、各投与群 20 匹) に対し、4 週間にわたり DMBDD をイニシエ
35 ーション処置した後、1 週間の休薬期間を経て、DMA(V) (0、50、100、200、400
36 ppm) の飲水投与 (開始時 7 週齢、25 週間) を行った。DMA(V)50 ppm から膀胱発
37 がんを促進し、また、肝臓、腎臓では 200 ppm から、更に甲状腺では 400 ppm で発

1 がん促進作用が認められた。一方、DMBDD 処置をせずに DMA(V)を 25 週間投与し
2 ても、がんの発生は見られなかった (Yamamoto et al. 1995)。

3 F344 ラット (雄、各投与群 20 匹) に対し、4 週間にわたり BBN にてイニシエー
4 ション処置した後、DMA(V) (0、2、10、20、50、100 ppm) の飲水投与 (開始時 6
5 週齢、32 週間) を行った。その結果、DMA(V)10 ppm 群から膀胱腫瘍の発生は有意
6 に増加し、25 ppm 群以上で DMA(V)の膀胱発がん促進作用に有意な差が認められた。

7 また、比較試験として BBN によるイニシエーション処置をしないで、DMA(V) (0、
8 10、25、100 ppm) の飲水投与 (開始時 6 週齢、8 週間) を行った。DMA(V)によっ
9 て、膀胱上皮の細胞増殖が用量依存性に増加した。著者らは、DMA(V)にはラットに
10 おいて膀胱の発がん促進作用があり、そのメカニズムの一つとして膀胱上皮の細胞増
11 殖の刺激を示唆している (Wanibuchi et al.1996)。

12

13 b. DMA(V)、MMA(V)、TMAO

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

19

20 ④神経毒性

21 AsBe 及び AsC を含む食品中の有機ヒ素化合物は末梢又は中枢神経毒性に関連して
22 いないと考えられている (ATSDR 2007)。MMA(V)はラットに 72.4 mg/kg 体重/日、
23 マウスに 67.1 mg/kg 体重/日の用量で投与しても臨床徴候や脳病変を生じず (Arnold
24 et al. 2003)、DMA(V)についても 7.8 又は 94 mg/kg 体重/日の慢性投与で臨床徴候
25 や組織学的変化を生じないといった類似の結果が報告されている (Arnold et al.
26 2006)。動物実験の中で、ブタはロキサルソンの神経毒性に最も感受性が高く、最も
27 低い用量 (6.3 mg/kg 体重/日、1 か月間) においても重篤な影響がみられる (Edmonds
28 and Baker 1986; Kennedy et al. 1986; Rice et al. 1985)。

29 シヤッフアー側枝からシナプス外界電位を生じた若齢 (14~21 日齢) 及び成体 (2
30 ~4 か月齢) ラットから得られた海馬標本を用いて、10、25、50 $\mu\text{mol/L}$ の MMA(V)
31 及び MMA(III)の投与前、投与 30 及び 60 分後、投与期間中の CA1 シナプス (fEPSPs)
32 の状態が測定された。MMA(V)は成体だけではなく若齢ラットの標本においてもシナ
33 プス機能に影響を及ぼさなかった。一方、MMA(III)は 50 及び 25 $\mu\text{mol/L}$ (成体/若齢
34 ラット) の用量においてシナプス伝達、25 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ (成体/若齢ラット) の長
35 期増強 (LTP) の振幅をそれぞれ強く抑制した。対照的に MMA(III) 1 $\mu\text{mol/L}$ の投
36 与は若齢ラットに LTP 振幅を更に強め、それは N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA)
37 受容体における増強効果、 α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソオキサゾール-4-

1 プロピオン酸 (AMPA) の遮断効果の欠如として著者らは解釈している。これらの興
2 奮性の障害は、アンモン角 (CAI) シナプスが後シナプスグルタミン酸作動性受容体
3 上で MMA(III)が活性することにより生じ、ヒ素の毒性における認知機能不全も同時
4 に起こしている可能性があり、加えて無機ヒ素と同様に、脳細胞における有害作用は
5 メチル化ヒ素化合物により誘導される酸化ストレスにより生じている可能性が示唆
6 された (Kruger et al. 2009) 。

7

8 ⑤免疫毒性

9 有機ヒ素化合物の経口投与における免疫機能に関連した免疫系、リンパ系器官への
10 影響はみられていない。ラット及びマウスに対する MMA(V) (72.4、67.1 mg/kg 体
11 重/日) (Arnold et al. 2003)、DMA(V) (7.8、94 mg/kg 体重/日) (Arnold et al. 2006)、
12 ロキササルソン (4、43 mg/kg 体重/日) (NTP 1989) の高用量曝露では免疫系器官で
13 は組織学的変化はみられず、MMA(V)をフィンチの幼雛に 4~72 mg/kg 体重/日の用
14 量で 20 日間経口投与を行った場合も、免疫機能への影響は観察されなかった (Albert
15 et al. 2008) 。

16

17 ⑥生殖・発生毒性

18 アルセノベタインによる発達毒性は認められていない。同様に MMA(V)、DMA(V)
19 の早期の毒性については情報がほとんどない。無機ヒ素及び DMA(V)はともに母体
20 から胎盤を通じて運搬され、未熟な血液脳関門を容易に通過し、有機代謝物として
21 DMA(V)は脳に広く分布している (Jin et al. 2006) 。実験動物における研究では母
22 体への経口投与を通じた無機ヒ素の子宮内曝露は神経管形成不全、胎児発育遅延や
23 運動活性、空間学習の変化を含む神経毒性を生じ、児動物におけるうつ病様行動に
24 関連した神経内分泌系マーカーを変化させることが示されており、ヒ素のメチル化
25 阻害は発生毒性を増加させることが知られている。しかしながら、主要な動物種差
26 や情報が不足しているためにヒトへの直接外挿は困難であると考えられている
27 (ATSDR 2007) 。

28 Sprague-Dawley ラット及びニュージーランド白色ウサギにおける MMA(V)、
29 DMA(V)の経口投与による生殖発生毒性試験では、母体毒性が生じない曝露用量で用
30 量関連影響がみられないことが明らかとなっている。器官形成期に (ラットでは胎齢
31 (GD) 6~15 日、ウサギでは GD7~19 日) MMA(V)ではラットに 0、10、100 及び
32 500 mg/kg 体重/日、ウサギに 0、1、3、7 及び 12 mg/kg 体重/日、DMA(V)ではラッ
33 トに 0、4、12 及び 36 mg/kg 体重/日、ウサギに 0、3、12 及び 48 mg/kg 体重/日の
34 用量で反復経口投与を行ったところ、MMA(V)投与による母体及び胎児毒性は最も高
35 い用量である 500 mg/kg 体重/日 (ラット)、12 mg/kg 体重/日 (ウサギ) でみられ
36 たが、投与に関連した発生毒性は低用量で認められなかった。MMA(V)投与における

1 催奇形性は確認されなかった。DMA(V)では母体及び発生毒性がラットで 36 mg/kg
2 体重/日の用量でみられた。ウサギでは 48 mg/kg 体重/日の用量を投与することにより、
3 ほとんどの母体が流産し、評価する生存胎児が存在しないといった明らかな母体毒性
4 が生じた。ラットやウサギにおける投与に関連した母体あるいは発生毒性がみられな
5 い用量は 12 mg/kg 体重/日以下であった (ATSDR 2007)。

7 ⑦遺伝毒性

9 4. 分子機構

10 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
11 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;
12 Simeonova and Luster 2000; Kitchin 2001; Hughes 2002)。しかしながら 5 価のヒ
13 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
14 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
15 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。

17 (1) 遺伝毒性

18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 Okada 1994; Nesnow et al. 2002; Kitchin and Ahmad 2003)。

25 (2) DNA 修復の変化

26 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
27 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、
28 高濃度では連結過程を阻害する (Hartwig et al. 1997)。

29 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
30 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
31 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
32 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
33 HeLa 細胞内で阻害される (Yager and Wiencke 1997; Hartwig et al. 2003)。しか
34 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
35 -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
36 阻害されない (Asmuss et al. 2000)。

1 (3) 酸化ストレスの誘導

2 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。
3 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
4 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
5 の遊離鉄はフェントン及び/あるいはハーバー-ワイス反応を通じて活性酸素種を産生
6 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.
7 2001) 、MMA(III)あるいは DMA(III)を用いて *in vitro* で添加されたφX174 DNA に
8 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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 (Cohen et al. 2002b) 、その後生じる活性酸素種の遺伝子反応は、これらの動物
14 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.
15 2002) 。

16 (4) DNA メチル化の変化

17 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
18 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
19 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
20 and Wang 1997; Zhao et al. 1997; Okoji et al. 2002) 。

22 (5) 細胞形質転換

23 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
24 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
25 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.
26 1987; Zhao et al. 1997) 。

28 (6) 細胞増殖の変化

29 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
30 ている (Germolec et al. 1997; Kitchin 2001; Hughes 2002) 。

31 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
32 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
33 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
34 ト皮膚角化細胞で示されている (Germolec et al. 1997) 。

35 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
36 al. 2002b) 。

1 (7) 細胞シグナル伝達の変化

2 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
3 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*、
4 *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.
5 1996; Germolec et al. 1998; Simeonova et al. 2000; Chen et al. 2001)。mdm₂ タン
6 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
7 (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
8 プ誘導性細胞停止の破壊が考えられている (Hamadeh et al. 1999)。

9 (8) ステロイド受容体結合と遺伝子発現の変化

10 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、
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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)。

16 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
17 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
18 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)。

19 (9) 遺伝子増幅

20 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
21 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
22 えられる (Lee et al. 1988)。

23 V. 国際機関等の評価

24 1. 日本

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

1 ている。また、公共用水域の水質汚濁に係わる環境基準として、総ヒ素量 10 µg/L と
2 定められている（昭和 46 年 12 月 28 日環境庁告示 59 号）。

3 独立行政法人製品評価技術基盤機構 National Institute of Technology and
4 Evaluation (NITE) では、ヒトの健康に対するリスク評価を行っている。ヒ素及び
5 無機ヒ素化合物の経口曝露におけるリスクは、台湾におけるヒ素の井戸水汚染の横断
6 研究 (Tseng et al. 1968; 1977) から色素沈着と角化症の増加を指標にした NOAEL
7 換算値 0.8 µg As/kg 体重/日を体重 1 kg 当たりの 1 日経口摂取量で除した曝露マー
8 ジン (MOE) を算出することで評価を行っている。結果、経口摂取の場合、MOE は
9 1.1 となり、不確実係数積 10 よりも小さく、現時点ではヒトの健康に悪影響を及ぼす
10 ことが示唆された（製品評価技術基盤機構 2008）。

11 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会では、ヒ素及びヒ素化合物において、
12 「第 1 群: ヒトに対して発がん性がある」とし（日本産業衛生学会許容濃度等に関する
13 委員会 1997）、平均 RR モデルに従った評価方法で 10^{-3} の過剰発がん生涯リスク
14 レベルに対する評価値を 3 µg As/m³、 10^{-4} のそれに対し 0.3 µg As/m³としている（日
15 本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会 2000）。

16

17 2. FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会 Joint FAO/WHO Expert Committee 18 on Food Additives (JECFA)

19 1983 年より、食品中のヒ素の許容摂取量を勧告すべく、暫定耐容週間摂取量
20 Provisional tolerable weekly intake (PTWI) の設定を試みた。Grantham ら
21 (Grantham and Jones 1977) のデータから飲料水中のヒ素濃度が 100 µg As/L を
22 超えると毒性の兆候が増加する可能性があるとして、飲料水摂取量を 1 日 1.5 L、体
23 重 70 kg として、15 µgAs/kg 体重/週という PTWI が 1988 年の第 33 回 JECFA 会
24 合で設定された。

25 2010 年の第 72 回会合において、PTWI の再評価が行われ、毒性及び疫学、曝露評
26 価、バイオマーカー研究等全ての情報が考慮された。その結果、ベンチマークレスポ
27 ンス (BMR) を 0.5% と設定した時のベンチマークドース (BMD) の 95% 信頼下限
28 値 (BMDL_{0.5}) は、3.0 µg/kg 体重/日と算出されたが、推定した経口総曝露量 (食
29 物+飲用水) に幅がある影響で、BMDL_{0.5} は 2~7 µg/kg 体重/日の範囲をとる可能
30 性があるとされた。15 µg/kg 体重/週という PTWI (≒2.1 µg/kg 体重/日) が上記
31 BMDL_{0.5} の範囲内にあるのは適切ではないとして、JECFA はこれまでの PTWI を
32 取り下げることにした。

33

34 3. 世界保健機関 World Health Organization (WHO) 飲料水水質ガイドライ 35 ン

36 WHO 飲料水水質ガイドライン第 3 版 (WHO 2004) では、「飲料水中のヒ素はヒ
37 トの健康に重大な影響を与えることから、飲料水中のヒ素のプライオリティ (又は優

1 先度)は高い。自然水のヒ素濃度は通常 1-2 µg/L であるが、自然起源の発生源をもつ
2 地域では 12 mg/L という高濃度事例もある。低濃度領域での実際のリスクには、無視
3 できない不確実な要素が存在し、作用機序に関する入手可能なデータからは、高濃度
4 領域での毒性データを直線的に外挿するか非直線的に外挿するかを決定づける生物学
5 的根拠が得られない。ヒ素の発がん性に関するリスク評価には不確実な要素が多いこ
6 と、定量限界は 1-10 µg/L の範囲であること、飲料水からヒ素を除去して濃度を 10
7 µg/L 以下とすることが困難であることから、飲料水中のヒ素濃度 10 µg/L を暫定基準
8 とし、ただし書きとして、この基準値を達成できない国も多いが、その場合はできる
9 だけ低い濃度を保つように努力すべきである。」としている (WHO 2004)。

10 第 4 版 (WHO 2011) でも、第 3 版で設定された暫定基準値が維持された。以前は
11 10 µg/L という暫定基準値は JECFA がかつて設定していた 15 µgAs/kg 体重/週とい
12 う PTWI に支持されていたが、前述のとおりこの PTWI は JECFA により取り下げ
13 られてしまった。しかしながら、未だに多くの国でこの暫定基準値でさえ達成されて
14 いないため、現実的な水質の向上のため、そして測定限界を考慮に入れて、飲料水中
15 のヒ素濃度をできるかぎり低減することの重要性を再度強調しつつ、暫定基準値を維
16 持することとした (WHO 2011)。

17 18 **4. 欧州食品安全機関 European Food Safety Agency (EFSA)**

19 EFSA は 2009 年、無機ヒ素経口曝露に起因する膀胱がん、肺がん、皮膚がん及び
20 皮膚病変に関するヒトの疫学調査の結果をもとに無機ヒ素に関する評価を行った。膀
21 胱がん、肺がん、皮膚がん及び皮膚病変について入手した全データは、食事による無
22 機ヒ素の総曝露量が測定されていないため、飲料水中ヒ素濃度を曝露測定基準として
23 使用した。皮膚病変に関しては、Ahsan ら (2006)、Rahman ら (2006a) 及び Xia
24 ら (2009) のデータにベンチマークアプローチを適用し、皮膚がんについては、
25 Karagas ら (2002) が算出した変化点を評価に用いた。また、膀胱がんに関しては、
26 NRC が Chiou ら (2001) のデータから算出した BMCL 及び Karagas ら (2004) の
27 データから算出された変化点を評価に用い、肺がんについては NRC が Ferreccio ら
28 (2000) のデータから算出した BMCL を評価に用いた。その結果、チリの集団を対
29 象とした肺がんに関する Ferreccio ら (2000) のデータをもとに推定した BMDL₀₁
30 が 0.34 µg/kg 体重/日と最も低く、台湾北東部で膀胱がんについて調査した Chiou ら
31 (2001) のデータから推定された BMDL₀₁ が 7.5 µg/kg 体重/日と最も高い値を示し
32 た。

33 無機ヒ素は直接 DNA と反応しないため、提唱されているどの発がん機構について
34 も閾値を求めることが必要であると考えられるが、用量反応関係に関する不確実性を
35 考慮すると、健康リスクがない無機ヒ素の用量をヒトのデータから決定するのは適切
36 ではない。したがって、1つの参照値ではなく、BMDL₀₁ の全範囲 0.3-8 µg/kg 体重
37 /日を用いるべきであり、Margins of Exposure (MOE) を用いて評価されるべきで

1 あるとされた。ヨーロッパにおける平均的あるいはそれ以上の無機ヒ素の推定摂取量
2 は上記の BMDL₀₁ の範囲に入ってしまうため、MOE はほとんどないことが分かった
3 ため、EFSA は、食品からの無機ヒ素摂取はなるべく低く抑えられるべきであるとし
4 ている。無機ヒ素の高摂取集団には、コメを主食とする人々、海藻由来の食品を多く
5 食べる人々が含まれていた。

6 なお、魚介類に多く含まれるアルセノベタインには有害な影響はないとされており、
7 また、ヒトにおいては主に DMA に代謝されるアルセノシュガーやアルセノリピッド
8 を含むその他の有機ヒ素に関する毒性学的な影響についてはデータが得られなかつ
9 たため、EFSA はこれらの有機ヒ素化合物は評価の対象としていない。

10

11 5. 米国環境保護庁 Environmental Protection Agency (EPA)

12 US EPA は、Tseng ら (1968) の台湾におけるヒ素の井戸水汚染の横断研究で明ら
13 かになった住民の色素沈着過剰と角化症の増加を指標にして、NOAEL を 9 µg/L (換
14 算値; 0.8 µg As/kg 体重/日) と算出した。これは、実際のヒ素摂取データは不明であ
15 ったが、日常食である米及びサツマイモからのヒ素摂取量を 2 µg/日と仮定し、求め
16 られた。同様に Tseng (1977) の台湾におけるヒ素による烏脚病の用量依存的増加に
17 関する研究をもとに LOAEL を 170 µg/L (換算値; 14 µg As/kg 体重/日) と算出した。
18 NOAEL 0.8 µg As/kg 体重/日に不確実係数 3 (生殖影響のデータが不足していること
19 と NOAEL が感受性の高いヒトへの影響をとらえきれているかどうかに関する不確
20 実性) を適用し、RfD を 0.3 µg As/kg 体重/日としている (US EPA 2007)。また、
21 発がん性については、線形多段階モデルを用いた発がん性パラメータである発がんス
22 ロープファクター Cancer Slope Factor (CSF) を使用して評価を行い、皮膚がんの
23 経口スロープファクターを 1.5 (mg/kg 体重/日)⁻¹としている (US EPA 2007)。

24 一方、2006 年に、MSMA、DSMA、CAMA、DMA (カコジル酸 cacodylic acid)
25 及び cacodylic acid, sodium salt の農薬再登録審査を行ない、MSMA、DSMA 及び
26 CAMA の MMA グループの ARfD はイヌにおける慢性毒性の NOAEL 10 mg/kg 体重
27 を基に 100 µg/kg 体重、RfD はラットにおける慢性毒性の NOAEL 3.2 mg/kg 体重を
28 基に 30 µg/kg 体重/日とした。DMA 及び cacodylic acid, sodium salt は DMA グルー
29 プとして、ARfD はラットにおける発生毒性の NOAEL 12 mg/kg 体重を基に得られ
30 た 120 µg/kg 体重、RfD はラットにおける膀胱上皮の再生増殖での BMDL₁₀ 430
31 µg/kg 体重/日をもとにして得られた 14 µg/kg 体重/日であった (US EPA 2006)。

32

33 なお、US EPA では、ヒ素化合物の発がん性について、無機ヒ素化合物は「分類
34 A; 発がん性物質」(US EPA 1998)、カコジル酸は「分類 D; ヒト発がん性が分類
35 できない」(US EPA 1996)としている。

36

6. 国際がん研究機関 International Agency for Research on Cancer (IARC)

ヒ素及びヒ素化合物 (IARC 1987)、飲料水中のヒ素 (IARC 2004) は、IARC の発がん性評価において「グループ 1; ヒトに対して発がん性を示す」と位置づけられている。ヒトにおいて、飲料水中のヒ素が、膀胱がん、肺がん、皮膚がんを引き起こすという十分なエビデンスがあるとし、いずれのがんも用量依存性が示されている。膀胱がんにおいては、台湾及び中国 (Chen et al. 1985; Chen et al. 1988a; Wu et al. 1989; Chen and Wang 1990; Chiang et al. 1993; Guo et al. 1997; Tsai et al. 1999) とチリ (Rivara et al. 1997; Smith et al. 1998) の生態学的研究をもとに他のコホート研究などを含めて評価を行っている。肺がんは、台湾 (Chen et al. 1988; Wu et al. 1989) やアルゼンチン (Hopenhayn-Rich et al. 1998) の生態学的研究などにより用量依存性が確認できる。皮膚がんは、台湾 (Tseng et al. 1968; Guo et al. 2001) の生態学的研究に加え、メキシコの高い罹患率 (Cebrian et al. 1983) やチリの死亡率の増加 (Smith et al. 1998) などの研究が評価に用いられている (IARC 2004)。

このような地域でのヒ素曝露による膀胱がんや肺がんの報告により、IARC はヒ素が発がん性を示すとしてグループ 1 に分類している (IARC 1987; 2004)。

実験動物における無機ヒ素の発がん性について、IARC は 2004 年までの評価ではエビデンスは限定的であるとしていたが、2011 年に再評価を行い、ヒ酸ナトリウムによるマウスでの肺腺癌及び肺腫瘍発生頻度の増加 (Cui et al. 2006)、亜ヒ酸ナトリウムによるラットでの腎腫瘍形成の増加 (Soffritti et al. 2006) などの発がん性試験の結果に基づいて、実験動物における無機ヒ素の発がん性には十分なエビデンスがあるとした。さらに、2011 年の再評価では有機ヒ素の発がん性についての分類も行っており、DMA(V)や MMA(V)はヒトに発がんを起こす可能性があるとしてグループ 2B に分類し、アルセノベタインやその他ヒトにおいて代謝されない有機ヒ素化合物の発がん性については分類できないとしてグループ 3 とした (IARC 2011)。

7. ドイツ研究振興財団 Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

ヒ素及び無機ヒ素化合物を発がん物質(カテゴリー1)とし、最大許容濃度 Maximale Arbeitsplatz - Konzentration (MAK) は設定していない。生殖細胞変異原性グループは、3A (ヒト又は動物の生殖細胞で遺伝的損傷を誘発することが示された、あるいは、in vivo で哺乳類の体細胞において変異原性に影響を与え、活性型で生殖細胞に達することが示された物質) としている。また、生物学的耐用量 Biological tolerance values (BAT) として作業終了時で尿中ヒ素濃度(無機ヒ素+メチル化ヒ素) 50 µg As/L を設定している。

1 **VI. 食品健康影響評估**

2

3

4

5

< 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
- Ahsan H, Perrin M, Rahman A, Parvez F, Stute M, Zheng Y, Milton AH, Brandt-Rauf P, van Geen A, Graziano J. 2000. Associations between drinking water and urinary arsenic levels and skin lesions in Bangladesh. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 42 (12), 1195-1201.
- Albert C, Williams TD, Morrissey CA, Lai VW, Cullen WR, Elliott JE. Tissue uptake, mortality, and sublethal effects of monomethylarsonic acid (MMA(V)) in nestling zebra finches (*Taeniopygia guttata*). *J Toxicol Environ Health A.* 2008; 71(6):353-360.
- Albertini RJ, Anderson D, Douglas GR, Hagmar L, Hemminki K, Merlo F, Natarajan AT, Norppa H, Shuker DE, Tice R, Waters MD, Aitio A. IPCS guidelines for the monitoring of genotoxic effects of carcinogens in humans. International Programme on Chemical Safety. *Mutat Res.* 2000 Aug;463(2):111-72.
- Amacher DE, Paillet SC. Induction of trifluorothymidine-resistant mutants by metal ions in L5178Y/TK+/- cells. *Mutat Res.* 1980 Jul;78(3):279-88.

Amayo K.O., Petursdottir A., Newcombe C., Gunnlaugsdottir H., Raab A., Krupp E.M. and Feldmann J. Identification and quantification of arsenolipids using reversed-phase HPLC coupled simultaneously to high-resolution ICPMS and high-resolution electrospray MS without species-specific standards. *Anal. Chem.* 83: 3589-3595 (2011)

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

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

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

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

Anawar H. M. Arsenic speciation in environmental samples by hydride generation and electrothermal atomic absorption spectrometry. *Talanta* 88: 30-42 (2012)

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

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

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

Andrew AS, Burgess JL, Meza MM, Demidenko E, Waugh MG, Hamilton JW, Karagas MR. Arsenic exposure is associated with decreased DNA repair in vitro and in individuals 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, Aposhian 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)
- Arroyo-Abad U., Mattusch J., Mothers S., Moder M., Wennrich R., Elizalde-Gonzalez M.P. and Matysik F.M. Detection of arsenic-containing hydrocarbons in canned cod liver tissue. *Talanta* 82: 38-43 (2010)
- 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)
- Bardullas U, Limon-Pacheco JH, Giordano M, Carrizales L, Mendoza-Trejo MS, Rodriguez VM, 2009. Chronic low-level arsenic exposure causes gender-specific alterations in locomotor activity, dopaminergic systems, and thioredoxin expression in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 239 (2), 169-177.
- 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
- Beauchemin D., Bednas M.E., Berman S.S., McLaren J.W., Siu K.W.M. and Sturgeon R.E. Identification and quantitation of arsenic species in a dogfish muscle reference material for trace elements. *Anal. Chem.* 60: 2209-2212 (1988).
- 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 short-term dietary supplementation with selenium in mice in vivo. *Mutat. Res.* 1999; 441, 155-160
- Biswas R, Poddar S, Mukherjee A. Investigation on the genotoxic effects of long-term administration of sodium arsenite in bone marrow and testicular cells in vivo using the comet assay. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2007;26(1):29-37.
- Blair PC, Thompson MB, Bechtold M, Wilson RE, Moorman MP, Fowler BA. Evidence for oxidative damage to red blood cells in mice induced by arsine gas. *Toxicology*. 1990a Jul;63(1):25-34. (A1S0433)
- Blair PC, Thompson MB, Morrissey RE, Moorman MP, Sloane RA, Fowler BA. Comparative toxicity of arsine gas in B6C3F1 mice, Fischer 344 rats, and Syrian golden hamsters: system organ studies and comparison of clinical indices of exposure. *Fundam Appl Toxicol.* 1990b May;14(4):776-787. (A1S0434)
- Blakley, B.R., Sisodia, C.S. and Mukkur, T.K. (1980) The effect of methylmercury, tetraethyl lead, and sodium arsenite on the humoral immune response in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 52, 245-254.
- Blom S, Lagerkvist B, Linderholm H. Arsenic exposure to smelter workers. Clinical and neurophysiological studies. *Scand J Work Environ Health.* 1985;11(4):265-269. (A1S0435)
- Boutakhrit K, Claus R, Bolle F, Degroodt JM, Goeyens L. Open digestion under reflux for the determination of total arsenic in seafood by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry with hydride generation. *Talanta.* 2005 May 15;66(4):1042-7.
- Branch S, Ebdon L, Ford M, Foulkes M, O'Neill P. Determination of arsenic in samples with high chloride content by inductively coupled plasma mass spectrometry. *J Anal At Spectrom* 1991;6:151-154. (A1S0005)
- Brender JD, Suarez L, Felkner M, Gilani Z, Stinchcomb D, Moody K, Henry J, Hendricks K. Maternal exposure to arsenic, cadmium, lead, and mercury and neural tube defects in offspring. *Environ Res* 2006; 101(1):132-139.
- Brown CC, Chu KC. Approaches to epidemiologic analysis of prospective and retrospective studies: Example of lung cancer and exposure to arsenic. In: *Risk Assessment Proc. SIMS Conf. on Environ. Epidemiol.* June 28-July 2, 1982, Alta, VT. SIAM Publications. 1983a. (U.S.EPA 1998 より引用) (A1S0487)
- Brown CC, Chu KC. Implications of the multistage theory of carcinogenesis applied to occupational arsenic exposure. *J Natl Cancer Inst* 1983b;70(3):455-463. (A1S0436)

- Brown CC, Chu KC. A new method for the analysis of cohort studies: implications of the multistage theory of carcinogenesis applied to occupational arsenic exposure. *Environ Health Perspect* 1983c;50:293-308. (A1S0437)
- Brown JL, Kitchin KT. Arsenite, but not cadmium, induces ornithine decarboxylase and heme oxygenase activity in rat liver: Relevance to arsenic carcinogenesis. *Cancer Lett.* 1996; 98:227-231.
- Brown JL, Kitchin KT, George M. Dimethylarsinic acid treatment alters six different rat biochemical parameters: relevance to arsenic carcinogenesis. *Teratog Carcinog Mutagen.* 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)
- CEN (European Committee for Standardization), 2005. EN 14546:2005. Foodstuffs-Determination of trace elements-Determination of total arsenic by hydride generation atomic absorption spectrometry (HG-AAS) after dry ashing.
- CEN (European Committee for Standardization), 2006. EN 14627:2006. Foodstuffs-Determination of trace elements-Determination of total arsenic and selenium by atomic absorption spectrometry (AAS) hydride technique after pressure digestion.
- CEN (European Committee for Standardization), 2008. EN 15763:2008. Foodstuffs - Determination Of Trace Elements - Determination Of Arsenic, Cadmium, Mercury And Lead In Foodstuffs By Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (icp-ms) After Pressure Digestion.
- 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 B, Arnold LL, Cohen SM, Thomas DJ, Le XC. Mouse arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase genotype affects metabolism and tissue dosimetry of arsenicals after arsenite administration in drinking water. *Toxicol Sci.* 2011 Dec;124(2):320-6.
- 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, Piwnica-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, Piwnica-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-hydroxydeoxyguanosine 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. 2002a. 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.* 2002b; 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, et al. 1987. Cacodylic acid toxicity in dietary administration to rats for 13 weeks: A preliminary study. Luxembourg Industries (Pamol) Ltd. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency.
- 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.
- Cui X, Wakai T, Shirai Y, Hatakeyama K, Hirano S, 2006. Chronic oral exposure to inorganic arsenate interferes with methylation status of p16(INK4a) and RASSF1A and induces lung cancer in A/J mice. *Toxicological Sciences* 91 (2), 372-381.

- 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.
- Dong JT, Luo XM. Effects of arsenic on DNA damage and repair in human fetal lung fibroblasts. *Mutat Res.* 1994 Jul;315(1):11-5.
- Dopp E, Hartmann LM, Florea AM, von Recklinghausen U, Pieper R, Shokouhi B, Rettenmeier AW, Hirner AV, Obe G. Uptake of inorganic and organic derivatives of arsenic associated with induced cytotoxic and genotoxic effects in Chinese hamster ovary (CHO) cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004 Dec 1;201(2):156-65.
- Dulout, F.N., Grillo, C.A., Seoane, A.I., Maderna, C.R., Nilsson, R., Vahter, M., Darroudi, F. & Natarajan, A.T. (1996) Chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes from native Andean women and children from northwestern Argentina exposed to arsenic in drinking water. *Mutat. Res.*, 370, 151-158
- Eastmond DA, Tucker JD. Identification of aneuploidy-inducing agents using cytokinesis-blocked human lymphocytes and an antikinetochore antibody. *Environ Mol Mutag.* 1989; 13:34-43.
- Edmonds MS, Baker DH. Toxic effects of supplemental copper and roxarsone when fed alone or in combination to young pigs. *J Anim Sci.* 1986; 63(2):533-537.
- Edmonds JS, Francesconi KA, Cannon JR, Raston CL, Skelton BW, White AH. Isolation, crystal structure and synthesis of arsenobetaine, the arsenical constituent of the western rock lobster *Panulirus longipes cygnus* George. *Tetrahedron Lett.* 1977;18(18):1543-1546. (A1S0086)
- Edmonds JS, Francesconi KA, Healy PC, White AH. Isolation and crystal structure of an arsenic-containing sugar sulphate from the kidney of the giant clam, *Tridacna maxima*. X-Ray crystal structure of

- (2S)-3-[5-deoxy-5-(dimethylarsinoyl)-D-ribofuranosyloxy]-2-hydroxypropyl hydrogen sulphate. *J Chem Soc Perkin Trans 1*. 1982;2989-2993. (A1S0087)
- Edmonds JS, Shibata Y, Francesconi KA, Rippingale RJ, Morita M. Arsenic Transformations in Short Marine Food Chains studied by HPLC-ICP MS. *Appl Organometal Chem*. 1997;11(6):281-287. (A1S0089)
- Edmonds JS, Shibata Y, Francesconi KA, Yoshinaga J, Morita M. Arsenic lipids in the digestive gland of the western rock lobster *Panulirus cygnus*: an investigation by HPLC ICP-MS. *Sci Total Environ*. 1992;122(3):321-335. (A1S0088)
- EFSA Journal 2009; 7(10):1351 doi:10.2903/j.efsa.2009.1351
- Eguchi N, Kuroda K, Endo G. Metabolites of arsenic induced tetraploids and mitotic arrest in cultured cells. *Arch Environ Contam Toxicol*. 1997 Feb;32(2):141-145. (A1S0352)
- Endo G, Kuroda K, Okamoto A, Horiguchi S. Dimethylarsenic acid induces tetraploids in Chinese hamster cells. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1992 Jan;48(1):131-7.
- Enterline PE, Marsh GM. Cancer among workers exposed to arsenic and other substances in a copper smelter. *Am J Epidemiol* 1982;116(6):895-911. (A1S0438)
- Falk H, Geerling R, Hattendorf B, Kregel-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). Standard1.4.1 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.
- Fowler BA, Woods JS, Schiller CM. Ultrastructural and biochemical effects of prolonged oral arsenic exposure on liver mitochondria of rats. *Environmental Health Perspectives* 1977; 19:197-204.
- Francesconi KA, Edmonds JS. Biotransformation of arsenic in the marine environment. In: Nriagu JO, editors. *Arsenic in the Environment Part I: Cycling and Characterization*. New York: John Wiley & Sons; 1994:221-261. (A1S0015)
- Francesconi KA, Edmonds JS. Arsenic and Marine Organisms. *Adv Inorg Chem*. 1997;44:147-189. (A1S0090)
- Francesconi KA, Tanggaar R, McKenzie CJ, Goessler W. Arsenic metabolites in human urine after ingestion of an arsenosugar. *Clin Chem*. 2002 Jan;48(1):92-101. (A1S0172)
- Fujino Y, Guo XJ, Liu J, Matthews IP, Shirane K, Wu KG, Kasai H, Miyatake M, Tanabe K, Kusuda T, Yoshimura T, 2005. Chronic arsenic exposure and urinary 8-Hydroxy 2'-deoxyguanosine in an arsenic-affected area in Inner Mongolia, China. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 15 (2), 147-152.
- Gaines TB. The acute toxicity of pesticides to rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1960; 2:88-99.
- Gebel T, Christensen S, Dunkelberg H. Comparative and environmental genotoxicity of antimony and arsenic. *Anticancer Res*. 1997 Jul-Aug;17(4A):2603-7.
- Gebel, T. (1998) Suppression of arsenic-induced chromosome mutagenicity by antimony. *Mutat. Res.*, 412, 213–218
- Germolec DR, Spalding J, Boorman GA, Wilmer JL, Yoshida T, Simeonova PP, Bruccoleri A, Kayama F, Gaido K, Tennant R, Burlison F, Dong W, Lang RW, Luster MI. Arsenic can mediate skin neoplasia by chronic stimulation of keratinocyte-derived growth factors. *Mutat Res*. 1997; 386:209-218.
- Germolec DR, Spalding J, Yu HS, Chen GS, Simeonova PP, Humble MC, Bruccoleri A, Boorman GA, Foley JF, Yoshida T, Luster MI. Arsenic enhancement of skin neoplasia by chronic stimulation of growth factors. *Am J Pathol*. 1998; 153:1775-1785.
- Gherardi RK, Chariot P, Vanderstigel M, Malapert D, Verroust J, Astier A, Brun-Buisson C, Schaeffer A. Organic arsenic-induced Guillain-Barré-like syndrome due to melarsoprol: a clinical, electrophysiological, and pathological study. *Muscle Nerve*. 1990 Jul;13(7):637-645.
- Ghosh P, Basu A, Singh KK, Giri AK. Evaluation of cell types for assessment of cytogenetic damage in arsenic exposed population. *Mol Cancer*. 2008 May 28;7:45.
- Gibson DP, Brauninger R, Shaffi HS, Kerckaert GA, LeBoeuf RA, Isfort RJ, Aardema MJ. Induction of micronuclei in Syrian hamster embryo cells: comparison to results in the SHE cell transformation assay for National Toxicology Program test chemicals. *Mutat Res*. 1997 Aug 1;392(1-2):61-70.
- Globus JH, Ginsburg SW. Pericapillary encephalorrhagia due to arsphenamine: 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)
- Hafeman DM, Ahsan H, Louis ED, Siddique AB, Slavkovich V, Cheng Z, van Geen A, Graziano JH. Association between arsenic exposure and a measure of subclinical sensory neuropathy in Bangladesh. *J Occup Environ Med.* 2005 Aug;47(8):778-784.
- Haller L, Adams H, Merouze F, Dago A. Clinical and pathological aspects of human African trypanosomiasis (T. b. gambiense) with particular reference to reactive arsenical encephalopathy. *Am J Trop Med Hyg.* 1986 Jan;35(1):94-99.
- Hamadeh HK, Vargas M, Lee E, Menzel DB. Arsenic disrupts cellular levels of p53 and mdm2: A potential mechanism of carcinogenesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 263:446-449.
- Hamano-Nagaoka M, Nishimura T, Matsuda R, Maitani T. Evaluation of a Nitric Acid-based Partial-digestion Method for Selective Determination of Inorganic Arsenic in Rice. *J. Food Hyg. Soc. Jpn.* 2008 49(2):95-99.

- Hanaoka K, Gossler W, Irgolic KJ, Ueno S, Kaise T. Occurrence of arsenobetaine and arsenocholine in micro-suspended particles. *Chemosphere*. 1997;35(11):2463-2469. (A1S0017)
- Hanaoka K, Kaise T, Kai N, Kawasaki Y, Miyasita H, Kakimoto K, Tagawa S. Arsenobetaine-decomposing Ability of Marine Microorganisms Occurring in Particles Collected at Depths of 1100 and 3500 Meters. *Appl Organometal Chem*. 1997b;11(4):265-271. (A1S0018)
- Hanaoka K, Ohno H, Wada N, Ueno S, Goessler W, Kuehnelt D, Schlagenhaufen C, Kaise T, Irgolic KJ. Occurrence of organo-arsenicals in jellyfishes and their mucus. *Chemosphere*. 2001b;44:743-749. (A1S0091)
- Hanaoka K, Tagawa S, Kaise T. Conversion of arsenobetaine to dimethylarsinic acid by arsenobetaine-decomposing bacteria isolated from coastal sediment. *Appl Organometal Chem*. 1991;5(5):435-438. (A1S0019)
- Hanaoka K, Tagawa S, Kaise T. The fate of organoarsenic compounds in marine ecosystems. *Appl Organometal Chem*. 1992;6(2):139-146. (A1S0021)
- Hanaoka K, Tagawa S, Kaise T. Arsenobetaine and its fate in marine ecosystems. In: Pandali SG, editors. *Trends in Comparative Biochemistry & Physiology*, Research Trends; 1993:319-334. (A1S0020)
- Hanaoka K, Yamamoto H, Kawashima K, Tagawa S, Kaise T. Ubiquity of arsenobetaine in marine animals and degradation of arsenobetaine by sedimentary microorganisms. *Appl Organometal Chem*. 1988;2(4):371-376. (A1S0092)
- Hanaoka K, Yosida K, Tamano M, Kuroiwa T, Kaise T, Maeda S. Arsenic in the prepared edible brown alga hijiki, *Hizikia fusiforme*. *Appl Organomet Chem* 2001;15:561-565. (A1S0093)
- Haque R, Mazumder DN, Samanta S, Ghosh N, Kalman D, Smith MM, Mitra S, Santra A, Lahiri S, Das S, De BK, Smith AH. Arsenic in drinking water and skin lesions: dose-response data from West Bengal, India. *Epidemiology*, 2003. 14(2):174-82.
- Harrington-Brock, K., Cabrera, M., Collard, D.D., Doerr, C.L., McConnell, R., Moore, M.M., Sandoval, H. & Fuscoe, J.C. (1999) Effects of arsenic exposure on the frequency of HPRT mutant lymphocytes in a population of copper roasters in Antofagasta, Chile: A pilot study. *Mutat. Res.*, 431, 247-257
- Harrison JWE, Packman EW, Abbott DD. Acute oral toxicity and chemical and physical properties of arsenic trioxides. *Arch Ind Health* 1958; 17:118-123.
- Hartmann A, Speit G. Comparative investigations of the genotoxic effects of metals in the single cells gel (SCG) assay and the sister chromatid exchange (SCE) test. *Environ Mol Mutagen*. 1994;23(4):299-305.
- Hartwig A, Groblinghoff UD, Beyersmann D, Natarajan AT, Filon R, Mullenders LHF. Interaction of arsenic(III) with nucleotide excision repair in UV-irradiated human fibroblasts. *Carcinogenesis*. 1997; 18:399-405.
- Hartwig A, Pelzer A, Asmuss M, Burkle A. Very low concentration of arsenite suppress poly (ADP-ribose) action in mammalian cells. *Int J Cancer*. 2003; 104:1-6.
- Hartwig A, Schwerdtle T. Arsenic-induced Carcinogenicity: New insights in molecular mechanism. In: *Metal-complex DNA interactions*. Hadjiladis N and Sletten E (Eds). John Wiley and Sons, Inc. 2009; 491-510.
- Hata A, Endo Y, Nakajima Y, Ikebe M, Ogawa M, Fujitani N, Endo G. HPLC-ICP-MS speciation analysis of arsenic in urine of Japanese subjects without occupational exposure. *J Occup Health*. 2007 May;49(3):217-223. (A1S0174)

Hayakawa T, Kobayashi Y, Cui X, Hirano S. A new metabolic pathway of arsenite: arsenic-glutathione complexes are substrates for human arsenic methyltransferase Cyt19. *Arch Toxicol.* 2005 Apr;79(4):183-191. (A1S0175)

Hayashi H, Kanisawa M, Yamanaka K, Ito T, Udaka N, Ohji H, Okudela K, Okada S, Kitamura S. Dimethylarsinic acid, a main metabolite of inorganic arsenics, has tumorigenicity and progression effects in the pulmonary tumors of A/J mice. *Cancer Lett.* 1998 Mar 13;125(1-2):83-88. (A1S0354)

Health and Safety Executive(HSE). Inorganic arsenic compounds. Toxicity Review 16. London: HSE Books; 1986. (A1S0498)

Heck JE, Andrew AS, Onega T, Rigas JR, Jackson BP, Karagas MR and Duell EJ. Lung cancer in a US population with low to moderate arsenic exposure. *Environmental Health Perspectives*, in press, doi: 10.1289/ehp.0900566. 2009.

Hei TK, Liu SX, Waldren C. Mutagenicity of arsenic in mammalian cells: role of reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(14):8103-8107.

Heinrich-Ramm R, Mindt-Prufert S, Szadkowski D. Arsenic species excretion after controlled seafood consumption. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2002 Oct 5;778(1-2):263-273. (A1S0176)

Hernandez A, Xamena N, Sekaran C, Tokunaga H, Sampayo-Reyes A, Quinteros D, Creus A, Marcos R. High arsenic metabolic efficiency in AS3MT287Thr allele carriers. *Pharmacogenet Genomics.* 2008b Apr;18(4):349-355. (A1S0177)

Hernandez A, Xamena N, Surralles J, Sekaran C, Tokunaga H, Quinteros D, Creus A, Marcos R. Role of the Met287Thr polymorphism in the AS3MT gene on the metabolic arsenic profile. *Mutat Res.* 2008a;637(1-2):80-92. (A1S0178)

Higgins I, Welch K, Burchfield C. Mortality of Anaconda smelter workers in relation to arsenic and other exposures. University of Michigan, Dept. Epidemiology, Ann Arbor, MI. 1982. (U.S.EPA 1998 より引用) (A1S0489)

Hill DS, Wlodarczyk BJ, Finnell RH. Reproductive consequences of oral arsenate exposure during pregnancy in a mouse model. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2008; 83(1):40-47.

Hinwood AL, Jolley DJ, Sim MR. 1999. Cancer incidence and high environmental arsenic concentrations in rural populations: results of an ecological study. *International Journal of Environmental Health Research* 9 (2), 131-141.

Hirata S, Toshimitsu H, Aihara M. Determination of arsenic species in marine samples by HPLC-ICP-MS. *Anal Sci.* 2006;22(1):39-43. (A1S0094)

Holland RH and Acevedo AR. Current status of arsenic in American cigarettes. *Cancer* 1966; 19(9):1248-1250.

Hong HL, Fowler BA, Boorman GA. Hematopoietic effects in mice exposed to arsine gas. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1989 Jan;97(1):173-182. (A1S0439)

Hong F, Jin TY, Lu GD, Yin ZY. Renal dysfunction in workers exposed to arsenic and cadmium. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2003 Dec;21(6):432-6.

Hong Y, Piao F, Zhao Y, Li S, Wang Y, Liu P. Subchronic exposure to arsenic decreased Sdha expression in the brain of mice. *Neurotoxicology* 2009; 30(4):538-543.

Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Smith AH. Lung and kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Cordoba, Argentina. *Int J Epidemiol* 1998;27(4):561-569. (A1S0272)

- Hopenhayn-Rich C, Browning SR, Hertz-Picciotto I, Ferreccio C, Peralta C, Gibb H. Chronic arsenic exposure and risk of infant mortality in two areas of Chile. *Environ Health 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)
- Hughes MF, Kitchin KT. Arsenic, Oxidative Stress, and Carcinogenesis. In: Singh KK, editors. *Oxidative stress, disease and cancer.* New York: Imperial Press; 2006. 825-850. (A1S0358)
- Hulle MV. Fractionation of indium and speciation of arsenic in body fluids and tissues after exposure[Internet]. 2004 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <https://biblio.ugent.be/input?func=downloadFile&fileOId=491720>. (A1S0096)
- Huyck KL, Kile ML, Mahiuddin G, Quamruzzaman Q, Rahman M, Breton CV, Dobson CB, Frelich J, Hoffman E, Yousuf J, Afroz S, Islam S, Christiani DC. Maternal arsenic exposure associated with low birth weight in Bangladesh. *J Occup Environ Med.* 2007;49(10):1097-1104. (A1S0274)

- Inoue Y, Date Y, Sakai T, Shimizu N, Yoshida K, Chen H, Kuroda K, Endo G. Identification and quantification by LC-MS and LC-ICP MS of arsenic species in urine of rats chronically exposed to dimethylarsinic acid (DMAA). *Appl Organomet Chem* 1999;13:81-88. (A1S0022)
- Inoue Y, Date Y, Yoshida K, Chen H, Endo G. Speciation of arsenic compounds in the urine of rats orally exposed to dimethylarsinic acid ion chromatography with ICP-MS as an element-selective detector. *Appl Organomet Chem* 1996;10:707-711. (A1S0023)
- International Agency for Research on Cancer (IARC). Arsenic and inorganic arsenic compounds. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 2. Some Inorganic and Organometallic Compounds. Lyon, France, 1973; 48-149.
- International Agency for Research on Cancer (IARC) . Some Metals and Metallic Compounds, Summary of Data Reported and Evaluation, Arsenic and arsenic compounds, Lead and lead compounds, IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 23 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1980 [updated 1998 Apr. 7; cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol23/volume23.pdf>. (A1S0458)
- International Agency for Research on Cancer (IARC) . Summaries & Evaluations, Arsenic and Arsenic Compounds (Group 1), Arsenic and arsenic compounds, Supplement 7 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1987 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.inchem.org/documents/iarc/suppl7/arsenic.html> (A1S0459)
- International Agency for Research on Cancer (IARC) 1998 Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 2, Some Inorganic and Organometallic Compounds, Summary of Data Reported and Evaluation, <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol2/volume2.pdf>
- International Agency for Research on Cancer (IARC) . Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Volume 84 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2004 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol84/index.php>. (A1S0460)
- International Programme on Chemical Safety (IPCS), UNEP/ILO/WHO International Programme on Chemical Safety (2002) Concise International Chemical Assessment Document. No. 47 Arsenic.
- Irvine L, Boyer IJ, DeSesso JM. Monomethylarsonic acid and dimethylarsinic acid: developmental toxicity studies with risk assessment. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2006 Feb;77(1):53-68. (A1S0359)
- Ishii K, Tamaoka A, Otsuka F, Iwasaki N, Shin K, Matsui A, Endo G, Kumagai Y, Ishii T, Shoji S, Ogata T, Ishizaki M, Doi M, Shimojo M. Diphenylarsinic acid poisoning from chemical weapons in Kamisu, Japan. *Ann Neurol* 2004;56(5):741-745. (A1S0275)
- Jacobson-Kram, D. and Montalbano, D. (1985) The reproductive effects assessment group's report on the mutagenicity of inorganic arsenic. *Environ. Mutagen.*, 7, 787-804.
- Jaghabir MT, Abdelghani A, Anderson AC. Oral and dermal toxicity of MSMA to New Zealand white rabbits, *Oryctolagus cuniculus*. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1988; 40(1):119-122.
- Jin Y, Sun G, Li X, Li G, Lu C, Qu L. Study on the toxic effects induced by different arsenicals in primary cultured rat astroglia. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004 May 1;196(3):396-403.

- Jin Y, Xi S, Li X, Lu C, Li G, Xu Y, Qu C, Niu Y, Sun G. Arsenic speciation transported through the placenta from mother mice to their newborn pups. *Environ Res.* 2006; 101(3):349-355.
- Johnstone MR. Sulfhydryl agents: Arsenicals. In: Hochster RM, Quastel JH, editors. *Metabolic inhibitors : a comprehensive treatise.* New York: Academic Press. 1963;2:99-118. (A1S0360)
- Jomova K, Jenisova Z, Feszterova M, Baros S, Liska J, Hudecova D, Rhodes CJ, Valko M. *J Appl Toxicol.* Arsenic: toxicity, oxidative stress and human disease. 2011 Mar;31(2):95-107.
- Juhasz AL, Smith E, Weber J, Rees M, Rofe A, Kuchel T, Sansom L, Naidu R. In Vivo Assessment of Arsenic Bioavailability in Rice and Its Significance for Human Health Risk Assessment. *Environ Health Perspect* 2006;114(12):1826-1831. (A1S0097)
- Julshamn K, Thorlacius A, Lea P. Determination of arsenic in seafood by electrothermal atomic absorption spectrometry after microwave digestion: NMKL collaborative study. *J AOAC Int.* 2000 Nov-Dec;83(6):1423-8.
- Julshamn K, Maage A, Norli HS, Grobecker KH, Jorhem L, Fecher P. Determination of arsenic, cadmium, mercury, and lead by inductively coupled plasma/mass spectrometry in foods after pressure digestion: NMKL interlaboratory study. *J AOAC Int.* 2007 May-Jun;90(3):844-56.
- Kaise T, Ochi T, Oya-Ohta Y, Hanaoka K, Sakurai T, Saitoh T, Matsubara C. Cytotoxicological aspects of organic arsenic compounds contained in marine products using the mammalian cell culture technique. *Appl Organometal Chem.* 1998;12(2):137-143. (A1S0098)
- Kaise T, Sakurai T, Saitoh T, Matsubara C, Takada-Oikawa N, Hanaoka K. Biotransformation of arsenobetaine to trimethylarsine oxide by marine microorganisms in a gill of clam *Meretrix Lusoria*. *Chemosphere.* 1998;37(3):443-449. (A1S0024)
- Kaise T, Watanabe S, Itoh K. The acute toxicity of arsenobetaine. *Chemosphere* 1985;14(9):1327-1332. (A1S0361)
- Kaise T, Yamauchi H, Horiguchi Y, Tani T, Watanabe S, Hirayama T, Fukui S. A comparative study on acute toxicity of methylarsonic acid, dimethylarsinic acid and trimethylarsine oxide in mice. *Appl Organomet Chem* 1989;3(3):273-277. (A1S0362)
- Kannan GM, Tripathi N, Dube SN, Gupta M, Flora SJ. Toxic effects of arsenic (III) on some hematopoietic and central nervous system variables in rats and guinea pigs. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2001; 37(7):675-682.
- Karagas MR, Le XC, Morris S, Blum J, Lu X, Spate V, Carey M, Stannard V, Klaue B, Tosteson TD. Markers of low level arsenic exposure for evaluating human cancer risks in a US population. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 14 (2), 171-175.2001.
- Karagas MR, Stukel TA, Tosteson TD. Assessment of cancer risk and environmental levels of arsenic in New Hampshire. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 205 (1-2), 85-94.2002.
- Karagas MR, Tosteson TD, Blum J, Klaue B, Weiss JE, Stannard V, Spate V, Morris JS. Measurement of low levels of arsenic exposure: A comparison of water and toenail concentrations. *American Journal of Epidemiology* 152 (1), 84-90. 2000.
- Karagas MR, Tosteson TD, Morris JS, Demidenko E, Mott LA, Heaney J, Schned A. Incidence of transitional cell carcinoma of the bladder and arsenic exposure in New Hampshire. *Cancer Causes & Control* 15 (5), 465-472. 2004.
- Kashiwada E, Kuroda K, Endo G. Aneuploidy induced by dimethylarsinic acid in mouse bone marrow cells. *Mutat Res.* 1998; 413(1):33-38.

- Katano S, Matsuo Y, Hanaoka Ki. Arsenic compounds accumulated in pearl oyster *Pinctada fucata*. *Chemosphere*. 2003;53(3):245-251. (A1S0099)
- Kato K, Yamanaka K, Hasegawa A, Okada S. Active arsenic species produced by GSH-dependent reduction of dimethylarsinic acid cause micronuclei formation in peripheral reticulocytes of mice. *Mutat Res*. 2003 Aug 5;539(1-2):55-63. (A1S0363)
- Kawasaki, S., Yazawa, S., Ohnishi, A. and Ohi, T. (2002) Chronic and predominantly sensory polyneuropathy in Toroku Valley where a mining company produced arsenic. *Rinsho Shinkeigaku*, 42(6), 504-511.
- Kazi TG, Arain MB, Baig JA, Jamali MK, Afridi HI, Jalbani N, Sarfraz RA, Shah AQ, Niaz A. 2009. The correlation of arsenic levels in drinking water with the biological samples of skin disorders. *Science of the Total Environment* 407 (3), 1019-1026.
- Kennedy S, Rice DA, Cush PF. Neuropathology of experimental 3-nitro-4-hydroxyphenylarsonic acid toxicosis in pigs. *Vet Pathol*. 1986; 23(4):454-461.
- Kerkvliet NI, Stepan LB, Koller LD, Exon JH. Immunotoxicology studies of sodium arsenate-effects of exposure on tumor growth and cell-mediated tumor immunity. *J Environ Pathol Toxicol*. 1980 Nov;4(5-6):65-79.
- Kerr KB, Cavett JW, Thompson OL. The toxicity of an organic arsenical, 3-nitro-4-hydroxyphenylarsonic acid. I. Acute and subacute toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1963; 5:507-525.
- Kinoshita A, Wanibuchi H, Morimura K, Wei M, Nakae D, Arai T, Minowa O, Noda T, Nishimura S, Fukushima S. Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in *Ogg1*-deficient mice. *Cancer Sci*. 2007a Jun;98(6):803-814. (A1S0364)
- Kinoshita A, Wanibuchi H, Wei M, Yunoki T, Fukushima S. Elevation of 8-hydroxydeoxyguanosine and cell proliferation via generation of oxidative stress by organic arsenicals contributes to their carcinogenicity in the rat liver and bladder. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007b Jun 15;221(3):295-305.
- Kishi Y, Sasaki H, Yamasaki H, Ogawa K, Nishi M, Nanjo K. 2001. An epidemic of arsenic neuropathy from a spiked curry. *Neurology* 56 (10), 1417-1418.
- Kitchin KT. Recent advances in arsenic carcinogenesis: modes of action, animal model systems, and methylated arsenic metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2001 May 1;172(3):249-261. (A1S0181)
- Kitchin KT and Ahmad S. Oxidative stress as a possible mode of action for arsenic carcinogenesis. *Toxicol Lett*. 2003; 137:3-13.
- Kitchin KT, Wallace K. The role of protein binding of trivalent arsenicals in arsenic carcinogenesis and toxicity. *J Inorg Biochem*. 2008 Mar;102(3):532-539. (A1S0365)
- Klein CB, Leszczynska J, Hickey C, Rossman TG. Further evidence against a direct genotoxic mode of action for arsenic-induced cancer. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007; 222(3):289-297.
- Kligerman AD, Doerr CL, Tennant AH, Harrington-Brock K, Allen JW, Winkfield E, Poorman-Allen P, Kundu B, Funasaka K, Roop BC, Mass MJ, DeMarini DM. Methylated trivalent arsenicals as candidate ultimate genotoxic forms of arsenic: induction of chromosomal mutations but not gene mutations. *Environ Mol Mutagen*. 2003;42(3):192-205. (A1S0366)
- Kligerman AD, Tennant AH. Insights into the carcinogenic mode of action of arsenic. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007; 222(3):281-288.
- Koch I, Feldmann J, Wang L, Andrewes P, Reimer KJ, Cullen WR. Arsenic in the Meager Creek hot springs environment, British Columbia, Canada. *Sci Total Environ*. 1999;236(1-3):101-117. (A1S0025)

- Kochhar TS, Howard W, Hoffman S, Brammer-Carleton L. Effect of trivalent and pentavalent arsenic in causing chromosome alterations in cultured Chinese hamster ovary (CHO) cells. *Toxicol Lett.* 1996 Jan;84(1):37-42.
- Kozul CD, Hampton TH, Davey JC, Gosse JA, Nomikos AP, Eisenhauer PL, Weiss DJ, Thorpe JE, Ihnat MA, Hamilton JW. Chronic exposure to arsenic in the drinking water alters the expression of immune response genes in mouse lung. *Environ Health Perspect.* 2009 Jul;117(7):1108-15.
- Kraus T, Quidenus G, Schaller KH. Normal values for arsenic and selenium concentrations in human lung tissue. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2000 Apr;38(3):384-389. (A1S0100)
- Kroes R, van Logten MJ, Berkvens JM, de Vries T, van Esch GJ. Study on the carcinogenicity of lead arsenate and sodium arsenate and on the possible synergistic effect of diethylnitrosamine. *Food Cosmet Toxicol* 1974; 12(5-6):671-679.
- Kruger K, Straub H, Himer AV, Hippler J, Binding N, Musshoff U. Effects of monomethylarsonic and monomethylarsonous acid on evoked synaptic potentials in hippocampal slices of adult and young rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009; 236(1):115-123.
- Kumagai Y, Sumi D. Arsenic: signal transduction, transcription factor, and biotransformation involved in cellular response and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007; 47:243-262.
- Kurttio P, P.E., 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(9):705-10.
- Kwok RK, Kaufmann RB, Jakariya M. Arsenic in drinking-water and reproductive health outcomes: a study of participants in the Bangladesh Integrated Nutrition Programme. *J Health Popul Nutr.* 2006;24(2):190-205. (A1S0276)
- Lagerkvist BJ, Zetterlund B. Assessment of exposure to arsenic among smelter workers: a five-year follow-up. *Am J Ind Med.* 1994;25(4):477-488. (A1S0440)
- Lamble J. and Hill S. Arsenic speciation in biological samples by on-line high performance liquid chromatography-microwave digestion-hydride generation-atmoci absorption spectrometry. *Anal. Chim. Acta* 334: 261-270 (1996)
- Lammon CA, Le XC, Hood RD. Pretreatment with periodate-oxidized adenosine enhances developmental toxicity of inorganic arsenic in mice. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2003; 68(4):335-343.
- Landsberger S, Wu D. The impact of heavy metals from environmental tobacco smoke on indoor air quality as determined by Compton suppression neutron activation analysis. *Sci Total Environ.* 1995 Dec 1;173-174:323-337. (A1S0101)
- Langley-Evans SC. 2006. Developmental programming of health and disease. *Proceedings of the Nutrition Society* 65 (1), 97-105.
- Lantz RC, Chau B, Sarihan P, Witten ML, Pivniouk VI, Chen GJ. In utero and postnatal exposure to arsenic alters pulmonary structure and function. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 235(1):105-113.
- Lantzsch, H. & Gebel, T. (1997) Genotoxicity of selected metal compounds in the SOS chromotest. *Mutat. Res.*, 389, 191-197
- Larsen E.H., Pritzl G. and Hansen S.H. Arsenic speciation in seafood samples with emphasis on minor constituents: an investigation using high-performance liquid chromatography with detection by inductively coupled plasma mass spectrometry. *J. Anal. At. Spectrom.* 8: 1075-1084 (1993)

- Larsen EH, Hansen M, Gossler W. Speciation and health risk considerations of arsenic in the edible mushroom *Laccaria amethystina* collected from contaminated and uncontaminated locations. *Appl Organomet Chem.* 1998;12(4):285-291. (A1S0026)
- Lazariew, N.W. (1956) Toxic substances in industry. Vol. 2. Warsaw, Panstwowe Wydawnictwa Techniczne, p. 163.
- Lee MY, Bae ON, Chung SM, Kang KT, Lee JY, Chung JH. Enhancement of platelet aggregation and thrombus formation by arsenic in drinking water: a contributing factor to cardiovascular disease. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 179(2):83-88.
- Lee TC, Oshimura M, Barrett JC. Comparison of arsenic-induced cell transformation, cytotoxicity, mutation and cytogenetic effects in Syrian hamster embryo cells in culture. *Carcinogenesis.* 1985a Oct;6(10):1421-6.
- Lee TC, Huang RY, Jan KY. Sodium arsenite enhances the cytotoxicity, clastogenicity, and 6-thioguanine-resistant mutagenicity of ultraviolet light in Chinese hamster ovary cells. *Mutat Res.* 1985b; 148:83-89.
- Lee TC, Tanaka N, Lamb PW, Gilmer TM, Barrett JC. Induction of gene amplification by arsenic. *Science* 1988; 241(4861):79-81.
- Lee-Chen SF, Yu CT, Jan KY. Effect of arsenite on the DNA repair of UV-irradiated Chinese hamster ovary cells. *Mutagenesis.* 1992; 7:51-55.
- Lee-Feldstein A. Arsenic and respiratory cancer in humans: follow-up of copper smelter employees in Montana. *J Natl Cancer Inst* 1983;70(4):601-610. (A1S0441)
- Lee DC, Roberts JR, Kelly JJ, et al. 1995. Whole-bowel irrigation as an adjunct in the treatment of radiopaque arsenic [letter]. *Am J Emerg Med* 13(2):244-245.
- Leonard SS, Harris GK, Shi X. Metal-induced oxidative stress and signal transduction. *Free Radic Biol Med* 2004; 37(12):1921-1942.
- Lerda, D5. (1994) Sister-chromatid exchange (SCE) among individuals chronically exposed to arsenic in drinking water. *Mutat. Res.*, 312, 111-120
- Lerman S, Clarkson TW. The metabolism of arsenite and arsenate by the rat. *Fundam Appl Toxicol.* 1983 Jul-Aug;3(4):309-314. (A1S0182)
- Lewis DR, Southwick JW, Ouellet-Hellstrom R, Rench J, Calderon RL. 1999. Drinking water arsenic in Utah: A cohort mortality study. *Environmental Health Perspectives* 107 (5), 359-365.
- Li YM, Broome JD. Arsenic targets tubulins to induce apoptosis in myeloid leukemia cells. *Cancer Res* 1999; 59(4):776-780.
- Li, G., Gao, H., Zhang, Z., Guo, X., Dai, G., Zhai, C., Yan, G. and Du, J. (1994) Epidemiological investigation on the skin lesions of resident in arsenism area. *Neimenggu Difangbing Fangzhiyanjiu*, 17, 150-153.
- Li JH, Rossman TG. Inhibition of DNA ligase activity by arsenite: a possible mechanism of its comutagenesis. *Mol Toxicol.* 1989;2(1):1-9. (A1S0367)
- Liao CM, Shen HH, Chen CL, Hsu LI, Lin TL, Chen SC, Chen CJ. 2009. Risk assessment of arsenic-induced internal cancer at long-term low dose exposure. *Journal of Hazardous Materials* 165 (1-3), 652-663.
- Lin S, Cullen WR, Thomas DJ. Methylarsenicals and arsinothiols are potent inhibitors of mouse liver thioredoxin reductase. *Chem Res Toxicol.* 1999 Oct;12(10):924-930. (A1S0368)

- Lin S, Del Razo LM, Styblo M, Wang C, Cullen WR, Thomas DJ. Arsenicals inhibit thioredoxin reductase in cultured rat hepatocytes. *Chem Res Toxicol.* 2001; 14(3):305-311.
- Lindberg AL, Ekstrom EC, Nermell B, Rahman M, Lonnerdal B, Persson LA, Vahter M. Gender and age differences in the metabolism of inorganic arsenic in a highly exposed population in Bangladesh. *Environmental Research*, 106 (1), 110-120. 2008.
- Lindberg AL, Goessler W, Grandner M, Nermell B, Vahter M. Evaluation of the three most commonly used analytical methods for determination of inorganic arsenic and its metabolites in urine. *Toxicol Lett.* 2007 Feb 5;168(3):310-318. (A1S0183)
- Lindgren A, Danielsson BR, Dencker L, Vahter M. Embryotoxicity of arsenite and arsenate: distribution in pregnant mice and monkeys and effects on embryonic cells in vitro. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1984 Apr;54(4):311-320. (A1S0277)
- Liou SH, Lung JC, Chen YH, Yang T, Hsieh LL, Chen CJ, Wu TN. Increased chromosome-type chromosome aberration frequencies as biomarkers of cancer risk in a blackfoot endemic area. *Cancer Res.* 1999; 50:1481-1484.
- Liu SX, Athar M, Lippai I, Waldren C, Hei TK. Induction of oxyradicals by arsenic: implication for mechanism of genotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Feb 13;98(4):1643-1648. (A1S0369)
- Liu YT, Chen Z. A retrospective lung cancer mortality study of people exposed to insoluble arsenic and radon. *Lung Cancer.* 1996 Mar;14 Suppl 1(1):S137-S148. (A1S0184)
- Liu J, Liu Y, Goyer RA, Achanzar W, Waalkes MP. Metallothionein-I/II null mice are more sensitive than wild-type mice to the hepatotoxic and nephrotoxic effects of chronic oral or injected inorganic arsenicals. *Toxicological Science* 2000; 55:460-467.
- Liu J, Waalkes MP. Liver is a target of arsenic carcinogenesis. *Toxicol Sci.* 2008; 105(1):24-32.
- Locatelli C, Torsi G. A new voltammetric method for the simultaneous monitoring of heavy metals in sea water, sediments, algae and clams: application to the Goro Bay ecosystem. *Environ Monit Assess.* 2002;75(3):281-292. (A1S0102)
- Lopez S, Miyashita Y, Simons SS Jr. Structurally based, selective interaction of arsenite with steroid receptors. *J Biol Chem.* 1990; 265:16039-16042.
- Lunde G. Occurrence and transformation of arsenic in the marine environment. *Environ Health Perspect* 1977;19:47-52. (A1S0103)
- Lunde G. Separation and analysis of organic-bound and inorganic arsenic in marine organisms. *J Sci Food Agric* 1973;24(9):1021-1027. (A1S0027)
- Luo, Z., Ma, L., Zang, Y., Zang, G., Naren, G., Fan, C., Zhou, Y., Li, H., Dai, Q. and Liang, X. (1994) Investigation on the chronic arsenism in Huhhot. *Neimenggu Difangbing Fangzhiyanjiu*, 19 (suppl), 44-47.
- Luo JH, Qiu ZQ, Shu WQ, Zhang YY, Zhang L, Chen JA, 2009. Effects of arsenic exposure from drinking water on spatial memory, ultra-structures and NMDAR gene expression of hippocampus in rats. *Toxicology Letters* 184 (2), 121-125.
- Ma M, Le XC. Effect of arsenosugar ingestion on urinary arsenic speciation. *Clin Chem.* 1998 Mar;44(3):539-550. (A1S0185)
- Maher W, Butler E. Arsenic in the marine environment. *Appl Organometal Chem.* 1988;2(3):191-214. (A1S0028)

- Maier A, Schumann BL, Chang X, Talaska G, Puga A. Arsenic co-exposure potentiates benzo[a]pyrene genotoxicity. *Mutat Res.* 2002 May 27;517(1-2):101-111. (A1S0370)
- Mäki-Paakkanen, J., Kurttio, P., Paldy, A. & Pekkanen, J. (1998) Association between the clastogenic effect in peripheral lymphocytes and human exposure to arsenic through drinking water. *Environ. mol. Mutag.*, 32, 301–313
- Makris KC, Quazi S, Punamiya P, Sarkar D, Datta R. Fate of arsenic in swine waste from concentrated animal feeding operations. *J Environ Qual.* 2008;37(4):1626-1633. (A1S0029)
- Mandal BK, Ogra Y, Suzuki KT. Identification of dimethylarsinous and monomethylarsonous acids in human urine of the arsenic-affected areas in West Bengal, India. *Chem Res Toxicol.* 2001 Apr;14(4):371-378. (A1S0186)
- Mappes, R. (1977) Experiments on the excretion of arsenic in urine. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 40, 267-272.
- Marafante E, Bertolero F, Edel J, Pietra R, Sabbioni E. Intracellular interaction and biotransformation of arsenite in rats and rabbits. *Sci Total Environ.* 1982 May;24(1):27-39. (A1S0200)
- Marafante E, Vahter M. The effect of methyltransferase inhibition on the metabolism of [74As] arsenite in mice and rabbits. *Chem Biol Interact* 1984; 50(1):49-57.
- Marafante E, Vahter M, Envall J. The role of the methylation in the detoxication of arsenate in the rabbit. *Chem Biol Interact.* 1985 Dec 31;56(2-3):225-238. (A1S0187)
- Marsit CJ, Karagas MR, Danaee H, Liu M, Andrew A, Schned A, Nelson HH, Kelsey KT. Carcinogen exposure and gene promoter hypermethylation in bladder cancer. *Carcinogenesis.* 2006;27(1):112-116. (A1S0278)
- Martinez EJ, Kolb BL, Bell A, Savage DD, Allan AM. Moderate perinatal arsenic exposure alters neuroendocrine markers associated with depression and increases depressive-like 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.
- 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.
- Milstein L.S., Essader A., Murrell C., Pellizzari E.D., Fernando R.A., Raymer J.H. and Akinbo O. Sample preparation, extraction efficiency, and determination of six arsenic species present in food composites. *J. Agric. Food Chem.* 51: 4180-4184 (2003)
- Milton AH, Smith W, Rahman B, Hasan Z, Kulsum U, Dear K, Rakibuddin M, Ali A. Chronic arsenic exposure and adverse pregnancy outcomes in bangladesh. *Epidemiology.* 2005;16(1):82-86. (A1S0280)
- Mink PJ, Alexander DD, Barraj LM, Kelsh MA, Tsuji JS. Low-level arsenic exposure in drinking water and bladder cancer: a review and meta-analysis. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2008 Dec;52(3):299-310. Epub 2008 Aug 26.
- Mishra D, Flora SJ. Differential oxidative stress and DNA damage in rat brain regions and blood following chronic arsenic exposure. *Toxicol Ind Health* 2008; 24(4):247-256.
- Mizoi M, Takabayashi F, Nakano M, An Y, Sagesaka Y, Kato K, Okada S, Yamanaka K. The role of trivalent dimethylated arsenic in dimethylarsinic acid-promoted skin and lung tumorigenesis in mice: tumor-promoting action through the induction of oxidative stress. *Toxicol Lett.* 2005 Aug 14;158(2):87-94. (A1S0372)
- Motiwale L, Ingle AD, Rao KV. Mouse skin tumor promotion by sodium arsenate is associated with enhanced PCNA expression. *Cancer Lett* 2005; 223(1):27-35.
- Mohri T, Hisanaga A, Ishinishi N. Arsenic intake and excretion by Japanese adults: a 7-day duplicate diet study. *Food Chem Toxicol* 1990;28(7):521-529. (A1S0105)
- Moore LE, Warner ML, Smith AH, Kalman D, Smith MT. Use of the fluorescent micronucleus assay to detect the genotoxic effects of radiation and arsenic exposure in exfoliated human epithelial cells. *Environ Mol Mutagen.* 1996;27(3):176-84.
- Moore, L.E., Smith, A.H., Hopenhayn-Rich, C., Biggs, M.L., Kalman, D.A. & Smith, M.T. (1997a) Micronuclei in exfoliate bladder cells among individuals chronically exposed to arsenic in drinking water. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 6, 31-36
- Moore LE, Smith AH, Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Kalman DA, Smith MT. Decrease in bladder cell micronucleus prevalence after intervention to lower the concentration of arsenic in drinking water. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997b; 6:1051-1056.
- Moore MM, Harrington-Brock K, Doerr CL. Relative genotoxic potency of arsenic and its methylated metabolites. *Mutat Res.* 1997c; 386(3):279-290.

- Morikawa T, Wanibuchi H, Morimura K, Ogawa M, Fukushima S. Promotion of skin carcinogenesis by dimethylarsinic acid in keratin (K6)/ODC transgenic mice. *Jpn J Cancer Res.* 2000 Jun;91(6):579-581. (A1S0373)
- Morita M, Shibata Y. Speciation of arsenic compounds in marine life by high performance liquid chromatography combined with inductively coupled argon plasma atomic emission spectrometry. *Anal Sci* 1987;3:575-577. (A1S0106)
- Morita M, Shibata Y. Isolation and identification of arseno-lipid from a brown alga, *Undaria pinnatifida*(Wakame). *Chemosphere.* 1988;17(6):1147-1152. (A1S0107)
- Morrison JL. Distribution of arsenic from poultry litter in broiler chickens, soil, and crops. *J 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, Otoshi 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., Lobdell, 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, Hisaeda 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)

Narukawa T., Kuroiwa T., Inagaki K., Takatsu A., and Chiba K. Decomposition of organoarsenic compounds for total arsenic determination in marine organisms by the hydride generation technique. *Appl. Organometal. Chem*. 19: 239-245 (2005)

Narukawa T., Kuroiwa, T., Yarita T. and Chiba K. Analytical sensitivity of arsenobetaine on atomic spectrometric analysis and the purity of the synthetic arsenobetaine. *Appl. Organometal. Chem*. 20: 565-572 (2006)

Narukawa T., Inagaki K., Kuroiwa T. and Chiba K. The extraction and speciation of arsenic in rice flour by HPLC-ICP-MS. *Talanta* 77: 427-432 (2008)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nishikawa T, Wanibuchi H, Ogawa M, Kinoshita A, Morimura K, Hiroi T, Funae Y, Kishida H, Nakae D, Fukushima S. Promoting effects of monomethylarsonic acid, dimethylarsinic acid and trimethylarsine oxide on

- induction of rat liver preneoplastic glutathione S-transferase placental form positive foci: a possible reactive oxygen species mechanism. *Int J Cancer*. 2002 Jul 10;100(2):136-139. (A1S0377)
- Nishioka H. Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. *Mutat Res*. 1975 Jun;31(3):185-9.
- Noda Y, Suzuki T, Kohara A, Hasegawa A, Yotsuyanagi T, Hayashi M, Sofuni T, Yamanaka K, Okada S. In vivo genotoxicity evaluation of dimethylarsinic acid in MutaMouse. *Mutat Res*. 2002; 513(1-2):205-212.
- Nordberg GF, Jin T, Hong F, Zhang A, Buchet JP, Bernard A. (2005) Biomarkers of cadmium and arsenic interactions. *Toxicol Appl Pharmacol*. 7;206(2):191-7.
- Nordenson, I. & Beckman, L. (1982) Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden. VII. Reanalysis and follow-up of chromosomal aberrations in workers exposed to arsenic. *Hereditas*, 96, 175–181
- Nordenson I, Sweins A, Beckman L. Chromosome aberrations in cultured human lymphocytes exposed to trivalent and pentavalent arsenic. *Scand J Work Environ Health*. 1981; 7:277-281.
- Norman JA, Pickford CJ, Sanders TW, Waller M. Human intake of arsenic and iodine from seaweed-based food supplements and health foods available in the UK. *Food Addit Contam*. 1988;5(1):103-109. (A1S0109)
- Nriagu JO, Pacyna JM. Quantitative assessment of worldwide contamination of air, water and soils by trace metals. *Nature*. 1988 May 12;333(6169):134-139. (A1S0036)
- Ochi T, Kita K, Suzuki T, Rumpler A, Goessler W, Francesconi KA. Cytotoxic, genotoxic and cell-cycle disruptive effects of thio-dimethylarsinate in cultured human cells and the role of glutathione. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 228(1):59-67.
- Okoji RS, Yu RC, Maronpot RR, Froines JR. Sodium arsenite administration via drinking water increases genome-wide and Ha-ras DNA hypomethylation in methyl-deficient C57BL/6J mice. *Carcinogenesis*. 2002; 23:777-785.
- Okui T, Fujiwara Y. Inhibition of human excision DNA repair by inorganic arsenic and the co-mutagenic effect in V79 Chinese hamster cells. *Mutat Res*. 1986 Oct;172(1):69-76. (A1S0378)
- Oremland RS, Stolz JF. The ecology of arsenic. *Science*. 2003;300:939-944. (A1S0037)
- Ostrosky-Wegman, P., Gonsebatt, M.E., Montero, R., Vega, L., Barba, H., Espinosa, J., Palao, A., Cortinas, C., García-Vargas, G., Del Razo, L.M. & Cebrián, M. (1991) Lymphocyte proliferation kinetics and genotoxic findings in a pilot study on individuals chronically exposed to arsenic in Mexico. *Mutat. Res.*, 250, 477–482
- Otto D, Xia Y, Wu K, He L, Telech J, Hundell H, Prah J, Mumford J, Wade T. Neurosensory effects of chronic human exposure to arsenic associated with body burden and 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 ⁷⁴As. *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, Jimenez-Capdeville ME, Dufour L, Giordano M, 2001. The effects of sodium arsenite exposure on behavioral parameters in the rat. *Brain Research Bulletin* 55 (2), 301-308.
- 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.

- Rossman TG. Enhancement of UV-mutagenesis by low concentrations of arsenite in *E. coli*. *Mutat Res.* 1981 May;91(3):207-211. (A1S0385)
- Rossman 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.
- Rossman TG. Mechanism of arsenic carcinogenesis: an integrated approach. *Mutat Res.* 2003; 533(1-2):37-65.
- Rossman 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.
- Rossman 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.
- Rossman 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.
- Roth F. [After-effects of chronic arsenism in Moselle wine makers.]. *Dtsch Med Wochenschr* 1957;82(6):211-217. (A1S0286)
- Roy Choudhury, A., Das, T., Sharma, A. & Talukder, G. (1996) Dietary garlic extract in modifying clastogenic effects of inorganic arsenic in mice: Two-generation studies. *Mutat. Res.*, 359, 165–170
- Rumpler A, Edmonds JS, Katsu M, Jensen KB, Goessler W, Raber G, Gunnlaugsdottir H, Francesconi KA. Arsenic-containing long-chain fatty acids in cod-liver oil: a result of biosynthetic infidelity? *Angew Chem Int Ed Engl.* 2008;47(14):2665-2667. (A1S0110)
- Sakurai T, Kaise T, Ochi T, Saitoh T, Matsubara C. Study of in vitro cytotoxicity of a water soluble organic arsenic compound, arsenosugar, in seaweed. *Toxicology.* 1997 Oct 19;122(3):205-212. (A1S0111)
- Saleha Banu B, Danadevi K, Jamil K, Ahuja YR, Visweswara Rao K, Ishaq M. In vivo genotoxic effect of arsenic trioxide in mice using comet assay. *Toxicology.* 2001 May 21;162(3):171-7.
- Salim EI, Wanibuchi H, Morimura K, Wei M, Mitsushashi M, Yoshida K, Endo G, Fukushima S. Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in p53 heterozygous knockout and wild-type C57BL/6J mice. *Carcinogenesis.* 2003 Feb;24(2):335-342. (A1S0386)
- Salnikow K, Zhitkovich A. Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: nickel, arsenic, and chromium. *Chem Res Toxicol.* 2008 Jan;21(1):28-44. (A1S0387)
- Schaumloffel N, Gebel T. Heterogeneity of the DNA damage provoked by antimony and arsenic. *Mutagenesis.* 1998; 13:281-286.
- Schmeisser E., Goessler W., Kienzl N. and Francesconi K.A. Direct measurement of lipid-soluble arsenic species in biological samples with HPLC-ICPMS. *Analyst* 130: 948-955 (2005)
- Schmeisser E, Rumpler A, Kollroser M, Rechberger G, Goessler W, Francesconi KA, 2006. Arsenic fatty acids are human urinary metabolites of arsenolipids present in cod liver. *Angewandte Chemie International Edition* 45, 150-154.
- Schulz H, Nagymajtenyi L, Institoris L, Papp A, Siroki O. A study on behavioral, neurotoxicological, and immunotoxicological effects of subchronic arsenic treatment in rats. *J Toxicol Environ Health A.* 2002; 65(16):1181-1193.
- Schroeder WH, Dobson M, Kane DM, Johnson ND. Toxic trace elements associated with airborne particulate matter: a review. *Japca* 1987;37(11):1267-1285. (A1S0044)

- Schuhmacher-Wolz U, Dieter HH, Klein D, Schneider K. Oral exposure to inorganic arsenic: evaluation of its carcinogenic and non-carcinogenic effects. *Critical Reviews in Toxicology* 39 (4), 271-298. 2009.
- Schwerdtle T, Walter I, Mackiw I, Hartwig A. Induction of oxidative DNA damage by arsenite and its trivalent and pentavalent methylated metabolites in cultured human cells and isolated DNA. *Carcinogenesis* 2003; 24(5):967-974.
- Seifert B, Becker K, Helm D, Krause C, Schulz C, Seiwert M. The German Environmental Survey 1990/1992 (GerES II): reference concentrations of selected environmental pollutants in blood, urine, hair, house dust, drinking water and indoor air. *J Exp Anal Environ Epidemiol* 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.* 2003a 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.* 2003b; 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. and Morita M. Exchange of comments on identification and quantitation of arsenic species in a dogfish muscle reference material for trace elements. *Anal. Chem.* 61: 2116-2118 (1989)
- 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)
- Shum S, Whitehead J, Vaughn L, et al. 1995. Chelation of organoarsenate with dimercaptosuccinic acid. *Vet Hum Toxicol* 37(3):239-242.
- Simeonova PP, Luster MI. Mechanisms of arsenic carcinogenicity: genetic or epigenetic mechanisms? *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2000;19(3):281-6.
- 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)
- Soffritti M, Belpoggi F, Degli Esposti D, Lambertini L (2006). Results of a long-term carcinogenicity bioassay on Sprague-Dawley rats exposed to sodium arsenite administered in drinking water. *Ann N Y Acad Sci*, 1076: 578–591.
- 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.
- Stoica A, Pentecost E, Martin MB. Effects of arsenite on estrogen receptor- α expression and activity in MCF-7 breast cancer cells. *Endocrinology*. 2000; 141:3595-3602.

- Stolz JF, Perera E, Kilonzo B, Kail B, Crable B, Fisher E, Ranganathan M, Wormer L, Basu P. Biotransformation of 3-nitro-4-hydroxybenzene arsonic acid (roxarsone) and release of inorganic arsenic by Clostridium species. Environ Sci Technol. 2007;41(3):818-823. (A1S0045)
- Straif, K., Bendbrhim-Talla, L., Baan, R., Grosse, Y., Secretan, B., El-Ghissassi, F., Bouvard, V., Guha, N., Freeman, C., Galichet, L., Coglianò, V. (2000) Associations between drinking water and urinary arsenic levels and skin lesions in Bangladesh. Journal of Occupational and Environmental Medicine. 42(12), 1195-1201.
- Storer RD, McKelvey TW, Kraynak AR, Elia MC, Barnum JE, Harmon LS, Nichols WW, DeLuca JG. Revalidation of the in vitro alkaline elution/rat hepatocyte assay for DNA damage: improved criteria for assessment of cytotoxicity and genotoxicity and results for 81 compounds. Mutat Res. 1996 Jun 12;368(2):59-101.
- Su PF, Hu YJ, Ho IC, Cheng YM, Lee TC. Distinct gene expression profiles in immortalized human urothelial cells exposed to inorganic arsenite and its methylated trivalent metabolites. Environ Health Perspect. 2006 Mar;114(3):394-403. (A1S0392)
- Sun, Y., Wang, J. and Wu, Y. (1994) Investigation report about chronic arsenism in Bayinmaodao. Neimenggu Difangbing Fangzhijianjiu 19(suppl), 63-66.
- Suzuki S, Arnold LL, Muirhead D, Lu X, Le XC, Bjork JA, Wallace KB, Ohnishi T, Kakiuchi-Kiyota S, Pennington KL, Cohen SM. Inorganic arsenic-induced intramitochondrial granules in mouse urothelium. Toxicol Pathol 2008; 36(7):999-1005.
- Suzuki, K.T., Katagiri, A., Sakuma, Y., Ogra, Y. and Ohmichi, M. (2004) Distributions and chemical forms of arsenic after intravenous administration of dimethylarsinic and monomethylarsonic acids to rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 198, 336– 344.
- Suzuki, K.T., Mandal, B.K. and Ogra, Y. (2002) Speciation of arsenic in body fluids. Talanta, 58, 111–119.
- Suzuki Y, Shimoda Y, Endo Y, Hata A, Yamanaka K, Endo G. Rapid and effective speciation analysis of arsenic compounds in human urine using an anion-exchange column by HPLC-ICP-MS. J Occup Health. 2009; 51(4):380-385. (A1S0046)
- Szpunar J, Lobinski R. Speciation in the environmental field: trends in analytical chemistry. Fresenius J Anal Chem 1999;363:550-557. (A1S0047)
- Taleshi MS, Jensen KB, Raber G, Edmonds JS, Gunnlaugsdottir H, Francesconi KA. Arsenic-containing hydrocarbons: natural compounds in oil from the fish capelin, Mallotus villosus. Chem Commun (Camb). 2008(39):4706-4707. (A1S0048)
- Teitelbaum, D.T. and Kier, L.C. (1969) Arsine poisoning: report of five cases in the petroleum industry and a discussion of the indications for exchange transfusion and hemodialysis. Arch. Environ. Health, 19, 133-143.
- Tezuka M, Hanioka K, Yamanaka K, Okada S. Gene damage induced in human alveolar type II (L-132) cells by exposure to dimethylarsinic acid. Biochem Biophys Res Commun. 1993 Mar 31;191(3):1178-1183. (A1S0393)
- The Merck Index. 14th ed. O'Neil MJ, Heckelman PE, Koch C, Roman KJ, editors. Merck and Co;2006. (A1S0445)
- The National Toxicology Program(NTP). Toxicology and carcinogenesis studies of roxarsone (CAS NO. 121-19-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice[Internet]. 1989 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr345.pdf. (A1S0497)

- The National Toxicology Program (NTP). Toxicology and carcinogenesis studies of gallium arsenide (CAS No. 1303-00-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Inhalation studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 2000; 492:1-306.
- The Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and Environment(CSTEE). Opinion on: Position Paper on: Ambient Air Pollution by Arsenic Compounds[Internet]. 2001 [cited 2009 Mar 23].Available from: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sct/docshtml/sct_out106_en.print.htm (A1S0499)
- Thomas DJ, Li J, Waters SB, Xing W, Adair BM, Drobna Z, Devesa V, Styblo M. Arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase and the methylation of arsenicals. *Exp Biol Med* (Maywood). 2007 Jan;232(1):3-13. (A1S0192)
- Thorne PS, Hillebrand J, Magreni C, Riley EJ, Karol MH. (1986) Experimental sensitization to subtilisin. I. Production of immediate- and late-onset pulmonary reactions. *Toxicol Appl Pharmacol*. 86(1):112-23.
- Tian D, Ma H, Feng Z, Xia Y, Le XC, Ni Z, Allen J, Collins B, Schreinemachers D, Mumford JL. Analyses of micronuclei in exfoliated epithelial cells from individuals chronically exposed to arsenic via drinking water in inner Mongolia, China. *J Toxicol Environ Health A*. 2001 Nov 23;64(6):473-84.
- Tice, R.R., Yager, J.W., Andrews, P. & Crecelius, E. (1997) Effect of hepatic methyl donor status on urinary excretion and DNA damage in B6C3F1 mice treated with sodium arsenite. *Mutat. Res.*, 386, 315–334
- Tinwell H, Stephens SC, Ashby J. Arsenite as the probable active species in the human carcinogenicity of arsenic: mouse micronucleus assays on Na and K arsenite, orpiment, and Fowler's solution. *Environ Health Perspect*. 1991 Nov;95:205-210. (A1S0394)
- Tofail F, Vahter M, Hamadani JD, Nermell B, Huda SN, Yunus M, Rahman M, 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.
- Tokar, E. J., Diwan, B. A., Ward, J. M., Delker, D. A., and Waalkes, M. P. (2011). Carcinogenic effects of “whole life” exposure to inorganic arsenic in CD1 mice. *Toxicol. Sci.* 119, 73–83.
- 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 arseniasishyperendemic 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, Barraji 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)
- United States Environmental Protection Agency (U.S.EPA) . Integrated Risk Information System (IRIS). Arsine (CASRN 7784-42-1) [Internet]. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 1994 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0672.htm>. (A1S0494)
- United States Environmental Protection Agency (U.S.EPA) . Integrated Risk Information System (IRIS). Cacodylic acid (CASRN 75-60-5) [Internet]. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 1996 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0587.htm>. (A1S0486)
- United States Environmental Protection Agency (U.S.EPA) . Revised Reregistration Eligibility Decision for MSMA, DSMA, CAMA, and Cacodylic Acid [Internet]. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 2006 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/organic_arsenicals_red.pdf. (A1S0452)
- United States Environmental Protection Agency (U.S.EPA) Framework for metals risk assessment. EPA120R07001. 2007. Available from: <http://www.epa.gov/osa/metalsframework/pdfs/metals-risk-assessment-final.pdf>.
- United States Environmental Protection Agency Science Advisory Board (US EPA SAB). Advisory on EPA's assessments of carcinogenic effects of organic and inorganic arsenic. United States Environmental Protection Agency Science Advisory Board. EPA-SAB-07-008, Washington DC, USA. Available from: <http://www.epa.gov/sab/pdf/sab-07-008.pdf>, pp88.
- United States Food and Drug Administration (U.S. FDA). Arsenic in apple juice analytical results, 2005-2011 toxic elements food and foodware program. 2011. Available from: <http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/FoodContaminantsAdulteration/Metals/ucm275452.htm>.
- United States Food and Drug Administration (U.S. FDA). Arsenic in pear juice analytical results, 2005-2011. 2012. Available from: <http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/FoodContaminantsAdulteration/Metals/ucm273328.htm>
- Vahidnia A, Romijn F, Tiller M, van der Voet GB, de Wolff FA. Arsenic-induced toxicity: effect on protein composition in sciatic nerve. *Hum Exp Toxicol* 2006; 25(11):667-674.

- Vahidnia A, Romijn F, van der Voet GB, de Wolff FA. Arsenic-induced neurotoxicity in relation to toxicokinetics: effects on sciatic nerve proteins. *Chem Biol Interact* 2008a; 176(2-3):188-195.
- Vahidnia A, van der Voet GB, de Wolff FA. Arsenic neurotoxicity-a review. *Hum Exp Toxicol* 2007a; 26(10):823-832.
- Vahidnia A, van der Straaten RJ, Romijn F, van Pelt J, van der Voet GB, de Wolff FA. Arsenic metabolites affect expression of the neurofilament and tau genes: an in-vitro study into the mechanism of arsenic neurotoxicity. *Toxicol In Vitro* 2007b; 21(6):1104-1112.
- Vahidnia A, van der Straaten RJ, Romijn F, van Pelt J, van der Voet GB, de Wolff FA. Mechanism of arsenic-induced neurotoxicity may be explained through cleavage of p35 to p25 by calpain. *Toxicol In Vitro* 2008b; 22(3):682-687.
- Vahter M. Biotransformation of trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice and rats. *Environ Res.* 1981 Aug;25(2):286-293. (A1S0193)
- Vahter M. What are the chemical forms of arsenic in urine, and what can they tell us about exposure? *Clin Chem.* 1994 May;40(5):679-80.
- Vahter, M. (1999) Methylation of inorganic arsenic in different mammalian species and population groups. *Sci. Prog.*, 82, 69-88.
- Vahter M. Genetic polymorphism in the biotransformation of inorganic arsenic and its role in toxicity. *Toxicol Lett.* 2000 Mar 15;112-113:209-217. (A1S0194)
- Vahter, M. (2002) Mechanisms of arsenic biotransformation. *Toxicol.*, 181-182, 211-217.
- Vahter ME. 2007. Interactions between arsenic-induced toxicity and nutrition in early life. *Journal of Nutrition* 137 (12), 2798-2804.
- Vahter ME. Health effects of early life exposure to arsenic. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;102(2):204-211. (A1S0292)
- Vahter M. Effects of arsenic on maternal and fetal health. *Annu Rev Nutr* 2009; 29:381-399. Review.
- Vahter M, Marafante E. Intracellular interaction and metabolic fate of arsenite and arsenate in mice and rabbits. *Chem Biol Interact.* 1983;47(1):29-44. (A1S0195)
- Valenzuela OL, Borja-Aburto VH, Garcia-Vargas GG, Cruz-Gonzalez MB, Garcia-Montalvo EA, Calderon-Aranda ES, Del Razo LM, 2005. Urinary trivalent methylated arsenic species in a population chronically exposed to inorganic arsenic. *Environmental Health Perspectives* 113 (3), 250-254.
- Velez D, Ybanez N, Montoro R. Percentages of Total Arsenic Represented by Arsenobetaine Levels of Manufactured Seafood Products. *J Agr Food Chem* 1995;43(5):1289-1294. (A1S0118)
- Velez D, Ybanez N, Montoro R. Monomethylarsonic and Dimethylarsinic Acid Contents in Seafood Products. *J Agr Food Chem* 1996;44(3):859-864. (A1S0119)
- Vig, B.K., Figueroa, M.L., Cornforth, M.N. & Jenkins, S.H. (1984) Chromosome studies in human subjects chronically exposed to arsenic in drinking water. *Am. J. ind. Med.*, 6, 325-338
- Vijayaraghavan M, Wanibuchi H, Karim R, Yamamoto S, Masuda C, Nakae D, Konishi Y, Fukushima S. Dimethylarsinic acid induced 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine formation in the kidney of NCI-Black-Reiter rats. *Cancer Lett* 2001; 165(1):11-17.

- Vilanó M, Rubio R. Determination of arsenic in seafood by focused microwave digestion and hydride generation-atomic fluorescence detection. *J AOAC Int.* 2001 Mar-Apr;84(2):551-5.
- Viren JR, Silvers A. Unit risk estimates for airborne arsenic exposure: an updated view based on recent data from two copper smelter cohorts. *Regul Toxicol Pharmacol* 1994;20(2):125-138. (A1S0443)
- von Ehrenstein OS, Guha Mazumder DN, Hira-Smith M, Ghosh N, Yuan Y, Windham G, Ghosh A, Haque R, Lahiri S, Kalman D, Das S, Smith AH. Pregnancy outcomes, infant mortality, and arsenic in drinking water in West Bengal, India. *Am J Epidemiol.* 2006;163(7):662-669. (A1S0293)
- von Ehrenstein OS, Poddar S, Yuan Y, Mazumder DG, Eskenazi B, Basu A, Hira-Smith M, Ghosh N, Lahiri S, Haque R, Ghosh A, Kalman D, Das S, Smith AH. Children's intellectual function in relation to arsenic exposure. *Epidemiology.* 2007;18(1):44-51. (A1S0294)
- Vuyyuri SB, Ishaq M, Kuppala D, Grover P, Ahuja YR. Evaluation of micronucleus frequencies and DNA damage in glass workers exposed to arsenic. *Environ Mol Mutagen.* 2006 Aug;47(7):562-570. (A1S0295)
- Waalkes MP, Ward JM, Liu J, Diwan BA. Transplacental carcinogenicity of inorganic arsenic in the drinking water: induction of hepatic, ovarian, pulmonary, and adrenal tumors in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2003 Jan 1;186(1):7-17. (A1S0397)
- Waalkes MP, Ward JM, Diwan BA. Induction of tumors of the liver, lung, ovary and adrenal in adult mice after brief maternal gestational exposure to inorganic arsenic: promotional effects of postnatal phorbol ester exposure on hepatic and pulmonary, but not dermal cancers. *Carcinogenesis.* 2004a Jan;25(1):133-141. (A1S0396)
- Waalkes MP, Liu J, Chen H, Xie Y, Achanzar WE, Zhou Y, Cheng M, Diwan BA. Estrogen signaling in livers of male mice with hepatocellular carcinoma induced by exposure to arsenic *in utero*. *J Natl Cancer Inst* 2004b; 96(6):466-474.
- Waalkes MP, Liu J, Ward JM, Diwan BA. Enhanced urinary bladder and liver carcinogenesis in male CD1 mice exposed to transplacental inorganic arsenic and postnatal diethylstilbestrol or tamoxifen. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2006a; 215(3):295-305.
- Waalkes MP, Liu J, Ward JM, Powell DA, Diwan BA. Urogenital carcinogenesis in female CD1 mice induced by in utero arsenic exposure is exacerbated by postnatal diethylstilbestrol treatment. *Cancer Res.* 2006b Feb 1;66(3):1337-1345. (A1S0395)
- Waalkes MP, Liu J, Diwan BA. Transplacental arsenic carcinogenesis in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 222(3):271-280.
- Waalkes MP, Liu J, Germolee DR, Trempus CS, Cannon RE, Tokar EJ, Tennant RW, Ward JM, Diwan BA. Arsenic exposure in utero exacerbates skin cancer response in adulthood with contemporaneous distortion of tumor stem cell dynamics. *Cancer Research* 2008; 68(20):8278-8285.
- Walkin O, Douglas DE. Letter: Health food supplements prepared from kelp- a source of elevated urinary arsenic. *Can Med Assoc J* 1974;111(12):1301-1302. (A1S0296)
- Wallinga D. Playing Chicken: Avoiding Arsenic in Your Meat. Minneapolis, MN: Institute for Agriculture and Trade Policy[Internet]. 2006 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.iatp.org/iatp/publications.cfm?accountID=421&refID=80529> (A1S0471)
- Walsh PR, Duce RA, Fasching JL. Considerations of the enrichment, sources, and flux of arsenic in the troposphere. *J Geophys Res* 1979;84(4C):1719-1726. (A1S0050)

- Walter I, Schwerdtle T, Thuy C, Parsons JL, Dianov GL, Hartwig A. Impact of arsenite and its methylated metabolites on PARP-1 activity, PARP-1 gene expression and poly(ADP-ribosyl)ation in cultured human cells. *DNA Repair (Amst)*. 2007 Jan 4;6(1):61-70. (A1S0398)
- Wan B, Christian RT, Soukup SW. Studies of cytogenetic effects of sodium arsenicals on mammalian cells in vitro. *Environ Mutagen*. 1982;4(4):493-8.
- Wang TS, Huang H. Active oxygen species are involved in the induction of micronuclei by arsenite in XRS-5 cells. *Mutagenesis*. 1994 May;9(3):253-7.
- Wang, T.S., Shu, Y.F., Liu, Y.C., Jan, K.Y. & Huang, H. (1997) Glutathione peroxidase and catalase modulate the genotoxicity of arsenite. *Toxicology*, 121, 229–237
- Wang A, Holladay SD. Reproductive and developmental toxicity of arsenic in rodents: a review. *Int J Toxicol* 2006;25(5):319-331. (A1S0399)
- Wang FM, Chen ZL, Zhang L, Gao YL, Sun YX. Arsenic uptake and accumulation in rice (*Oryza sativa* L.) at different growth stages following soil incorporation of roxarsone and arsanilic acid. *Plant Soil*. 2006;285:359-367. (A1S0051)
- Wang A, Kligerman AD, Holladay SD, Wolf DC, Robertson JL. Arsenate and dimethylarsinic acid in drinking water did not affect DNA damage repair in urinary bladder transitional cells or micronuclei in bone marrow. *Environ Mol Mutagen* 2009c; 50(9):760-770.
- Wang A, Wolf DC, Sen B, Knapp GW, Holladay SD, Huckle WR, Caceci T, Robertson JL. Dimethylarsinic acid in drinking water changed the morphology of urinary bladder but not the expression of DNA repair genes of bladder transitional epithelium in F344 rats. *Toxicol Pathol*. 2009b; 37(4):425-437.
- Wang Y, Li S, Piao F, Hong Y, Lin P, Zhao Y, 2009a. Arsenic down-regulates the expression of Camk4, an important gene related to cerebellar LTD in mice. *Neurotoxicology and Teratology* 31 (5), 318-322.
- Wang TS, Chung CU, Wang ASS, Bau DT, Sammikkannu T, Jan KY, Cheng YM, Lee TC. Endonuclease III, formamidopyrimidine-DNA glycosylase, and proteinase K additively enhance arsenic-induced DNA strand breaks in human cells. *Chemical Research in Toxicology* 2002; 15(10):1254-1258.
- Wang SX, Wang ZH, Cheng XT, Li J, Sang ZP, Zhang XD, Han LL, Qiao XY, Wu ZM, Wang ZQ. Arsenic and fluoride exposure in drinking water: children's IQ and growth in Shanyin county, Shanxi province, China. *Environ Health Perspect*. 2007;115(4):643-647. (A1S0297)
- Wanibuchi H, Hori T, Meenakshi V, Ichihara T, Yamamoto S, Yano Y, Otani S, Nakae D, Konishi Y, Fukushima S. Promotion of rat hepatocarcinogenesis by dimethylarsinic acid: association with elevated ornithine decarboxylase activity and formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in the liver. *Jpn J Cancer Res*. 1997 Dec;88(12):1149-1154. (A1S0400)
- Wanibuchi H, Yamamoto S, Chen H, Yoshida K, Endo G, Hori T, Fukushima S. Promoting effects of dimethylarsinic acid on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced urinary bladder carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis*. 1996 Nov;17(11):2435-2439. (A1S0401)
- Warner ML, Moore LE, Smith MT, Kalman DA, Fanning E, Smith AH. Increased micronuclei in exfoliated bladder cells of individuals who chronically ingest arsenic-contaminated water in Nevada. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994; 3:583-590.

- Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Factor-Litvak P, Kline J, van Geen A, Slavkovich V, Lolocono NJ, Levy D, Cheng Z, Graziano JH. Water arsenic exposure and intellectual function in 6-year-old children in Araihasar, Bangladesh. *Environ Health Perspect.* 2007;115(2):285-289. (A1S0298)
- Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Factor-Litvak P, van Geen A, Slavkovich V, Lolocono NJ, Cheng Z, Hussain I, Momotaj H, Graziano JH. Water arsenic exposure and children's intellectual function in Araihasar, 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/aig/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 Fangzhijianjiu*, 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.
- Yadav RS, Sankhwar ML, Shukla RK, Chandra R, Pant AB, Islam F, Khanna VK. Attenuation of arsenic neurotoxicity by cucumin in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2009 Nov 1;240(3):367-76.
- 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 promotion and progression of UVB-induced skin tumorigenesis in hairless mice. *Cancer Lett*. 2000; 152(1):79-85.
- Yamanaka K, Hasegawa A, Sawamura R, Okada S. Dimethylated arsenics induce DNA strand breaks in lung via the production of active oxygen in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989b Nov 30;165(1):43-50. (A1S0407)
- Yamanaka K, Hasegawa A, Sawamura R, Okada S. Cellular response to oxidative damage in lung induced by the administration of dimethylarsinic acid, a major metabolite of inorganic arsenics, in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1991; 108(2):205-213.
- Yamanaka K, Hayashi H, Tachikawa M, Kato K, Hasegawa A, Oku N, Okada S, 1997. Metabolic methylation is a possible genotoxicity-enhancing process of inorganic arsenics. *Mutation Research Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 394 (1-3), 95-101.

- Yamanaka K, Hoshino M, Okamoto M, Sawamura R, Hasegawa A, Okada S. Induction of DNA damage by dimethylarsine, a metabolite of inorganic arsenics, is for the major part likely due to its peroxy radical. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990 Apr 16;168(1):58-64. (A1S0196)
- Yamanaka K, Mizoi M, Tachikawa M, Hasegawa A, Hoshino M, Okada S. Oxidative DNA damage following exposure to dimethylarsinous iodide: the formation of cis-thymine glycol. *Toxicol Lett*. 2003 Jul 20;143(2):145-153. (A1S0408)
- Yamanaka K, Ohba H, Hasegawa A, Sawamura R, Okada S. Mutagenicity of dimethylated metabolites of inorganic arsenics. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1989 Oct;37(10):2753-2756. (A1S0409)
- Yamanaka K, Ohtsubo K, Hasegawa A, Hayashi H, Ohji H, Kanisawa M, Okada S. Exposure to dimethylarsinic acid, a main metabolite of inorganic arsenics, strongly promotes tumorigenesis initiated by 4-nitroquinoline 1-oxide in the lungs of mice. *Carcinogenesis*. 1996 Apr;17(4):767-770. (A1S0410)
- Yamanaka K, Okada S. Induction of lung-specific DNA damage by metabolically methylated arsenics via the production of free radicals. *Environ Health Perspect*. 1994; 102(Suppl3):37-40.
- Yamanaka K, Takabayashi F, Mizoi M, An Y, Hasegawa A, Okada S. Oral exposure of dimethylarsinic acid, a main metabolite of inorganic arsenics, in mice leads to an increase in 8-Oxo-2'-deoxyguanosine level, specifically in the target organs for arsenic carcinogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001 Sep 14;287(1):66-70. (A1S0411)
- Yamashita N, Doi M, Nishio M, Hojo H, Tanaka M. 1972. Recent observations of Kyoto children poisoned by arsenic tainted "Morinaga Dried Milk". *Japanese Journal of Hygiene* 27 (4), 364-399.
- Yamato N. Concentrations and chemical species of arsenic in human urine and hair. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1988 May;40(5):633-640. (A1S0055)
- Yamauchi H, Takahashi K, Mashiko M, Saitoh J, Yamamura Y. Intake of different chemical species of dietary arsenic by the Japanese, and their blood and urinary arsenic levels. *Appl Organomet Chem* 1992;6(4):383-388. (A1S0120)
- Yamauchi, H. and Yamamura, Y. (1983) Concentration and chemical species of arsenic in human tissue. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 31, 267-277.
- Yamauchi, H. and Yamamura, Y. (1984) Metabolism and excretion of orally ingested trimethylarsenic in man. *Bull Environ Contam Toxicol*, 32: 682-687.
- Yang JL, Chen MF, Wu CW, Lee TC. Posttreatment with sodium arsenite alters the mutational spectrum induced by ultraviolet light irradiation in Chinese hamster ovary cells. *Environ Mol Mutagen*. 1992;20(3):156-64.
- Yang CY, Chang CC, Chiu HF. 2008. Does Arsenic exposure increase the risk for prostate cancer? *Journal of Toxicology and Environmental Health-Part A-Current Issues* 71 (23), 1559-1563.
- Yang CY, Chang CC, Tsai SS, Chuang HY, Ho CK, Wu TN. Arsenic in drinking water and adverse pregnancy outcome in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Environ Res*. 2003;91(1):29-34. (A1S0301)
- Yang HT, Chou HJ, Han BC, Huang SY. Lifelong inorganic arsenic compounds consumption affected blood pressure in rats. *Food Chem Toxicol* 2007; 45(12):2479-2487.
- Yasui A, Tsutsumi C, Toda S. Selective determination of inorganic arsenic (III), (V) and organic arsenic in biological materials by solvent extraction-atomic absorption spectrophotometry. *Agric Biol Chem* 1978;42:2139-2145. (A1S0121)

- Yedjou C, Sutton L, Tchounwou P. Genotoxic mechanisms of arsenic trioxide in human Jurkat-T-lymphoma cells. *Met Ions Biol Med.* 2008;10:495-499.
- Yih LH, Lee TC. Effects of exposure protocols on induction of kinetochore-plus and-minus micronuclei by arsenite in diploid human fibroblasts. *Mutat Res.* 1999; 440:75-82.
- Yokohira M, Arnold LL, Pennington KL, Suzuki S, Kakiuchi-Kiyota S, Herbin-Davis K, Thomas DJ, Cohen SM. Effect of sodium arsenite dose administered in the drinking water on the urinary bladder epithelium of female arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase knockout mice. *Toxicol Sci.* 2011 Jun;121(2):257-66.
- Yoshida K, Kuroda K, Zhou X, Inoue Y, Date Y, Wanibuchi H, Fukushima S, Endo G. Urinary sulfur-containing metabolite produced by intestinal bacteria following oral administration of dimethylarsinic acid to rats. *Chem Res Toxicol.* 2003 Sep;16(9):1124-1129. (A1S0197)
- Yoshida T, Yamauchi H, Sun GF. 2004. Chronic health effects in people exposed to arsenic via the drinking water: dose-response relationships in review. *Toxicology and Applied 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度法の比較. 食品衛生学雑誌. 2004;45(5):270-276. (A1S0125)
- 小栗朋子, 吉永淳, 田尾博明, 中里哲也. トータルダイエット認証標準物質中無機ヒ素の定量. 分析化学 60: 653-658 (2011)
- 小沢 茂, 山口道子, 斉藤 讓. 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) ー肉、卵及び乳製品についてー. 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ー非金属. 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ー参考資料 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ー参考資料 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 22 年度大気汚染状況について (有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告) [Internet]. 2012 [cited 2012 Feb 24]. Available from: <http://www.env.go.jp/press/press.php?serial=14873>
- 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)
- 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 (排出年度:平成 18 年度) [Internet]. 2008b [cited 2009 Mar 23]. Available from:
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h18kohyo/shukeikekka.htm.
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h18kohyo/pdf/3-1.pdf) (A1S0465)
- 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律(化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量の対象化学物質別集計結果 (排出年度:平成 15 年度) [Internet]. 2005 [cited 2009 Mar 23]. Available from:
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/todokedegaisanshutudata.htm.
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/1-1.pdf) (A1S0463)
- 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律(化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量の対象化学物質別集計結果 (排出年度:平成 18 年度) [Internet]. 2008a [cited 2009 Mar 23]. Available from:
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h18kohyo/shukeikekka.htm.
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h18kohyo/pdf/1-1.pdf) (A1S0464)
- 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/syuan/seisaku/risk_analysis/priority/pdf/chem_as.pdf. (A1S0472)
- 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 [Internet]. 2004 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/topics/2004/07/tp0730-1.html> (A1S0475)
- 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; ヒ素、セレン、アンチモンを中心に. *Biomed Res Trace Elements* 2001;12:33-47. (A1S0064)
- 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-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). *工業用水*. 1999;493:9-14. (A1S0063)
- 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験法の検討 (第二法) - 生薬中のヒ素 -. *静岡県環境衛生科学研究所報告*. 1994;36:77-79. (A1S0136)
- 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 - 魚介類の栄養成分、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) -. *秋田県衛生科学研究所報*. 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/riskhykd101.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) 一魚介類について. 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 一漢方薬“牛黄清心丸”を例として 一. 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. 健康食品の衛生的調査 一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)
- 中原武利 水素化物生成/原子スペクトル法による化学種分析. 分析化学 46: 513-536 (1997)
- 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://nikkaiweb.jst.go.jp/nikkai_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. 数種の高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)
- 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. 産業医学. 1979;21:47-54. (A1S0199)
- 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 1980;27(12):647-653. (A1S0074)
- 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. 2002;32-49. (A1S0308)
- 山内 博. 無機ヒ素曝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 1995;49:973-983. (A1S0073)
- 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化学的調査. 東京衛研年報. 2001;52:73-77. (A1S0155)
- 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(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 1985;15:59-61. (A1S0157)