

食品中のヒ素 食品健康影響評価（案）

VI. 食品健康影響評価

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

1. 体内動態

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

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

1 2. 毒性

2 ヒトでは、事故等による無機ヒ素の経口摂取による急性曝露、亜急性曝露により
3 神経毒性が認められている。また、無機ヒ素の長期経口摂取が皮膚病変、がん、発
4 生影響、発達神経影響、心血管疾患を引き起こす可能性が報告されている。このう
5 ち、がんについては、皮膚癌、肺癌及び膀胱癌において用量依存性が認められる。
6 また、最近、日本人におけるヒ素摂取と男性現在の喫煙者における肺癌のリスクと
7 の間に用量反応傾向が認められたとの報告がなされている。一方、実験動物では、
8 無機ヒ素の経口投与により、心血管系、呼吸器系、消化器系、血液系、免疫系、神
9 経系、発達神経への影響が報告されている。しかし、発がん性については、げっ歯
10 類における一部の飲水投与試験やマウスにおける経胎盤発がん性試験においての
11 み報告されている。

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

16 遺伝毒性については、ヒト細胞など培養細胞において、ヒ素化合物は DNA 損傷
17 及び染色体異常を引き起こす。その毒性の強さは、一般に無機ヒ素化合物、有機ヒ
18 素化合物とも 3 価のヒ素の方が 5 価のヒ素よりも高く、また、無機ヒ素化合物の方
19 が有機ヒ素化合物よりも高いと考えられる。*in vivo* については、ヒ素化合物による
20 報告は少ないが、マウスに As(III)を経口投与、腹腔内投与又は皮下投与すること
21 により染色体異常、小核形成の増加及び DNA 損傷が引き起こされる。DMA(V)
22 投与では、肺の DNA 損傷や骨髄の染色体異数性の誘発等の報告があるものの、遺
23 伝子突然変異及び小核形成の誘発は認められていない。疫学研究ではヒ素により遺
24 伝子突然変異の有意な頻度上昇を認める報告はないが、染色体異常、SCE 及び小
25 核形成がみられていることが報告されている。

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

31 以上より、本専門調査会においては、体内動態や毒性発現において種差が大きい
32 ことから実験動物のデータを用いて評価するのではなく、信頼に足る疫学知見があ
33 る無機ヒ素について用量反応評価を行うことが妥当であると判断した。なお、毒性
34 に係る知見がほとんどない有機ヒ素については、用量反応評価の検討対象とはしな
35 かった。

36
37

3. 曝露量

国内で実施された成人を対象とした陰膳調査における無機ヒ素摂取量の平均値は、Mohri ら (1990) で 10.3 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (1.8~22.6 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) (体重当たり平均 0.206 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)、Yamauchi ら (1992) で 33.7 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (8.34~101 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) (体重当たり平均 0.674 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)、Oguri ら (2012) で 6.52 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (2.0~57 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) (体重当たり平均 0.130 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)、食品安全委員会 (2013) で 18.6 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (2.18~161 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) (体重当たり平均 0.315 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) と報告されている。いずれの調査も対象者数が必ずしも十分ではなく、Oguri ら (2012) 及び食品安全委員会 (2013) では 1 日分のみを調査対象としているものであり、これらの平均値を無機ヒ素摂取量の代表値とみなすには不確実性があるが、調査の時期や場所も異なる対象において、一定の範囲にあることから、参考値として示す。

4. 用量反応評価

(1) 非発がん影響

用量反応評価に用いることができる非発がん影響に関する報告は、皮膚病変 (Haque et al.2003; Ahsan et al.2006; Chen et al.2006; Guo et al.2006; Rahman et al.2006; Xia et al.2009)、神経系への影響 (IQ 低下) (Wasserman et al. 2004)、並びに生殖・発生への影響 (Milton et al. 2005; von Ehrenstein et al. 2006; Rahman et al. 2007; Cherry et al. 2008) であった。皮膚病変については、飲料水を介した無機ヒ素曝露に関する疫学調査から皮膚癌が認められることから、前がん病変としてとらえることも考えられたが、皮膚病変は発がんそのものをみているわけではないことから、本専門調査会においては、皮膚病変を非発がんの慢性影響として評価を行うこととした。

これらの知見について、各疫学調査における飲料水濃度の NOAEL/LOAEL の設定に加え、NOAEL/LOAEL を補うために BMD 法を用いて BMCL の算出が可能かどうか検討を行った。BMCL の算出に当たっては、EPA の Benchmark Dose Software (BMDS) ver 2.1.2 を使って BMCL が算出可能な 8 文献のデータについて、Gamma、Logistic、LogLogistic、Logprobit、Multistage、Multistage-Cancer、Probit、Weibull 及び Quantal-Linear の各モデルを用いて解析し、適合したモデルのうち p 値が 0.10 以上であり、BMCL 付近のフィッティングがよく、Akaike's Information Criterion (AIC) が低く、そのうち最も低い BMCL を算出したモデルを採用することを原則とした。ただし、算出された BMC と BMCL の差が大きいものについては信頼性が低いと判断し、BMC/BMCL 比が 10 以内に入るモデルを採用することとした。また、解析の結果、算出された BMCL が外挿により得られるモデルは除外した。なお、BMR の選択に当たっては、BMCL が NOAEL と LOAEL の間になることを重視した。検討結果を表 1 に示す。

皮膚病変では、NOAEL は算出できなかったものの、LOAEL は 7.6~124.5 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、 $\text{BMCL}_{0.5}$ は 0.53~10.3 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、 BMCL_{01} は 0.53~13.3 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、 BMCL_{05} は 19.5~54.1

1 $\mu\text{g/L}$ であった。神経への影響(IQ低下)のNOAELは $27.8 \mu\text{g/L}$ 、LOAELは 113.05
2 $\mu\text{g/L}$ であったが、BMD法に適用できる適切なデータがなかったためBMCLは算
3 出できなかった。生殖・発生への影響のNOAELは $124.5\sim 221.5 \mu\text{g/L}$ 、LOAEL
4 は $70\sim 342.5 \mu\text{g/L}$ 、 $\text{BMCL}_{0.5}$ は $42.3\sim 118 \mu\text{g/L}$ 、 BMCL_{01} は $92.6\sim 237 \mu\text{g/L}$ で
5 あった。

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

8 9 (2) 発がん影響

10 ヒトにおけるヒ素の経口摂取による発がん影響は、ヒ素で汚染された地域にお
11 ける飲料水の曝露に関する疫学調査で報告されており、皮膚癌、膀胱癌及び肺癌
12 において用量依存性が認められている。本専門調査会において、無機ヒ素曝露に
13 よる発がん性についての疫学の知見を検討したところ、用量反応評価に用いるこ
14 とができる文献としては、肺癌(Ferreccio et al. 2000; Chen et al. 20004; Chen et
15 al. 2010b)並びに膀胱癌(Chen et al. 2010a)が選択された。

16 これらの知見について、各疫学調査における飲料水濃度のNOAEL/LOAELの
17 設定及びBMD法を用いてBMCLの算出が可能かどうか検討を行った。BMD法
18 の適用に当たっては、非発がん影響の検討の際と同様の点に留意した。検討結果
19 を表2に示す。

20 肺癌のNOAELは $19.5\sim 199.95 \mu\text{g/L}$ 、LOAELは $39.5\sim 400 \mu\text{g/L}$ 、 BMCL_{05}
21 は $12.3 \mu\text{g/L}$ であった。また、膀胱癌のNOAELは $75 \mu\text{g/L}$ 、LOAELは $187.5\sim$
22 $199.95 \mu\text{g/L}$ 、 $\text{BMCL}_{0.5}$ は $69.7\sim 92.4 \mu\text{g/L}$ 、 BMCL_{01} は $140\sim 186 \mu\text{g/L}$ であった。

23 24 (3) 無機ヒ素の飲料水濃度から一日摂取量への換算

25 (資料2-1、2-2、2-3参照)

26 27 5. まとめ及び今後の課題

28 無機ヒ素曝露により、非発がん影響として、ヒトでは皮膚病変、発達神経影響及
29 び生殖・発生影響が用量依存的に認められている。

30 また、無機ヒ素曝露によりヒトにおいて発がんが認められ、また染色体異常等
31 の遺伝毒性がみられている。このような物質については、これまでは発がんには閾
32 値がないとしてリスク評価が行われてきたが、近年、染色体数的異常、酸化ストレ
33 ス、DNA合成阻害などのメカニズムによる間接的遺伝毒性物質による発がんには
34 閾値が存在するとの考え方が導入されつつある。また、直接的(DNA付加体生成
35 型)遺伝毒性発がん物質であっても、遺伝毒性の強さや発がんにおける二次的作用
36 メカニズムの関与を考慮した場合、実質的閾値を設定可能であることも提言されて
37 いる。したがって、本専門調査会においては、現在得られている知見から、総合的
38 にヒ素の発がん性に関する評価を行った。

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

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

10
11 陰膳調査による日本人の推定無機ヒ素平均摂取量と本評価において試算した皮
12 膚病変、神経系 (IQ)、生殖・発生、肺癌及び膀胱癌における NOAEL 及び BMDL
13 の値は、それぞれ不確実性があるものの、それらの値の差は大きいものではない。
14 また、我が国では通常的生活環境におけるヒ素曝露と健康影響との関連を示す明ら
15 かな証拠は示されていない。

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

21

1 表1 無機ヒ素の非発がん影響に関する飲料水濃度の NOEL/LOEL 及び BMCL のまとめ

文献 番号	集団	エンドポイント	NOEL ^{*1, *2} (µg/L)	LOEL ^{*2} (µg/L)	BMD モデル	BMCL _{0.5} (µg/L)	BMCL ₀₁ (µg/L)	BMCL ₀₅ (µg/L)
86	インド (Haque et al. 2003)	皮膚病変	<50 (25.0)	50~99 (74.5)	LogProbit	10.3	13.3	26.2
25	バングラデシュ (Rahman et al. 2006)	皮膚病変	< 10.0 (5.0)	10~49 (29.5)	LogLogistic	5.2	10.4	54.1
29	バングラデシュ (Ahsan et al. 2006)	皮膚病変	0.1~8.0 (4.05)	8.1~40 (24.05)	LogProbit (BMR 0.5%) Weibull (BMR 1%) Gamma (BMR 5%)	0.53	0.53	38.8
48	バングラデシュ (Chen et al. 2006)	皮膚病変	0.1~28.0 (14.05)	28.1~113 (70.55)	BMDS 適用データなし			
92	中国内モンゴル自治区 (Guo et al. 2006)	皮膚病変	<50 (25.0)	50~199 (124.5)	BMDS 適用データなし			
26	中国内モンゴル自治区 (Xia et al. 2009)	皮膚病変	0~5 (2.5)	5.1~10 (7.55)	LogProbit (BMR 5%)	-	-	19.5
4	バングラデシュ (Wasserman et al. 2004)	神経系 (IQ)	5.6~50 (27.8)	50.1~176 (113.05)	BMDS 適用データなし			
10	バングラデシュ (Milton et al. 2005)	生殖・発生 (自然流産)	-	51~100 (75.5)	BMDS 適用データなし			
6	バングラデシュ (Cherry et al. 2008)	生殖・発生 (死産)	10~50 (30)	≥ 50 (70)	BMDS 適用データなし			
14	インド (von Ehrenstein et al. 2006)	生殖・発生 (死産)	50~199 (124.5)	≥ 200 (274.5)	BMDS 適用データなし			
11	バングラデシュ (Rahman et al. 2007)	生殖・発生 (胎児死亡)	167~276 (221.5)	277~408 (342.5)	LogLogistic (BMR 0.5、1%)	118	237	-
		生殖・発生 (乳幼児死亡)	164~275 (219.5)	277~408 (342.5)	Multistage (BMR 0.5、1%)	42.3	92.6	-

2 - : BMD 法で解析の結果 BMDL が算出されなかったもの

3 *1 皮膚病変は NOEL が算出できなかったため、参考として参照用量を記載

4 *2 NOEL 及び LOEL 欄の () 内は各濃度群の中央値

1

2

表2 無機ヒ素の発がん影響に関する飲料水濃度の NOAEL/LOAEL 及び BMCL のまとめ

文献 番号	集団	エンドポイント	NOAEL ^{*1, *2} ($\mu\text{g/L}$)	LOAEL ^{*2} ($\mu\text{g/L}$)	BMD モデル	BMCL _{0.5} ($\mu\text{g/L}$)	BMCL ₀₁ ($\mu\text{g/L}$)	BMCL ₀₅ ($\mu\text{g/L}$)
30	チリ (Ferrecchio et al. 2000)	肺癌	10~29 (19.5)	30~49 (39.5)	Multistage (BMR 5%)	-	-	12.3
43	台湾 (Chen et al. 2004)	肺癌	10~99 (54.5)	100~299 (199.5)	BMDS 適用データなし	/	/	/
129	台湾 (Chen et al. 2010b)	肺癌	25~125 (75) ※40年間の累積曝露	125~250 (187.5)	-	-	-	-
		肺癌	100~299.9 (199.95)	≥ 300 (400)	-	-	-	-
130	台湾 (Chen et al. 2010a)	膀胱癌	25~125 (75) ※40年間の累積曝露	125~250 (187.5)	Multistage Cancer Quantal-Linear	69.7	140	-
		膀胱癌	50~99.9 (74.95)	100~299.9 (199.95)	LogLogistic	92.4	186	-

3 - : BMD 法での解析の結果 BMDL が算出されなかったもの

4 *1 皮膚病変は NOAEL が算出できなかったため、参考として参照用量を記載

5 *2 NOAEL 及び LOAEL 欄の () 内は各濃度群の中央値

6

7