

ヒ素遺伝毒性検討グループにおける検討結果の概要

(第 9 回汚染物質部会資料)

1. 経緯

平成 24 年 7 月 4 日の第 8 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会において、ヒ素の遺伝毒性やメカニズムに関して、評価手法に関する専門家も含めた小グループにおいて、知見の整理とそれらを踏まえたヒ素の評価方法について検討を行うこととされた。座長から指名された以下の専門委員及び専門参考人による検討の結果、遺伝毒性、毒性のメカニズム、それらを踏まえたヒ素の評価の方向性についてまとめられた。

＜小グループ専門委員・専門参考人＞

毒性 : 鰐渕専門委員

遺伝毒性 : 青木専門委員 (化学物質部会、清涼飲料水部会)、
増村専門委員 (化学物質部会、清涼飲料水部会)、
高橋専門参考人 (肥料・飼料等専門調査会専門委員)、
山中専門参考人

疫学 : 圓藤座長、祖父江専門委員、村田専門委員、吉永専門委員

評価手法 : 長谷川専門委員 (清涼飲料水部会)、広瀬専門委員

2. 遺伝毒性の検討 (資料 3-2、3-3、3-4、3-5)

IARC、ATSDR、EFSA 等に引用されている遺伝毒性に関する文献 (資料 3-2 の論文: *in vitro* 及び動物 *in vivo* 88 報、疫学 25 報) についてレビューを行い、それぞれの知見について、評価に使えるかどうかを含めて検討し、知見の整理を行った。疫学の文献については、用量相関性が認められるかどうかを含めて検討し、ベンチマークドース法 (ハイブリッド法) が適用できる知見について、ベンチマーク濃度の 95%信頼下限値 (BMCL) の試算を行った。

検討結果の概要は以下のとおり。

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

ヒ素化合物による *in vivo* 試験の報告は少ないが、マウスに 3 価の無機ヒ素 (As(III)) を経口投与、腹腔内投与又は皮下投与することにより染色体異常、小核形成の増加及び DNA 損傷が引き起こされる。DMA(V)投与では、肺の DNA 損傷や骨髄の染色体異常性の誘発等の報告があるものの、遺伝子突然変異及び小核形成の誘発は認められていない。

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

3. 毒性のメカニズムの検討（資料3-6）

ヒ素の発がんの作用機序については、様々な観点から多くの報告がなされており、これまでもIARC、EFSA、ATSDR等の海外諸機関において検討がなされている。検討グループでは、IARC（2004、2012）、ATSDR（2007）、最近のレビュー論文等を参考に、ヒ素化合物による発がん作用機序に関する科学的知見を整理した。

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

4. ヒ素の発がん性評価の検討

（1）疫学調査でみられた発がん性と遺伝毒性

①発がん性（参考資料1）

- ・ 経口摂取によるヒ素のヒトへの影響は、ヒ素を含む飲料水を介した曝露によるものに限られている。飲料水中のヒ素曝露により、皮膚癌、膀胱癌、肺癌が認められるが、汚染物質部会における用量反応評価に用いることができる文献としては肺癌（3報）及び膀胱癌（2報）とされている。したがって、遺伝毒性検討グループにおいても、肺癌及び膀胱癌を発がん性の評価における検討対象とした。
- ・ 発がん性の評価を行うに当たり、ベンチマークドーズ（BMD）法を適用する際には、肺癌（2報）及び膀胱癌（1報）の知見のベンチマークレスポンス（BMR）をどのように設定する手法が課題であり、今後、汚染物質部会において検討が必要である。検討グループでは、BMRの選択に当たって以下の点を確認されている。

- ベンチマーク濃度の 95%信頼下限値 (BMCL) の値は、無毒性量 (NOAEL) と最小毒性量 (LOAEL) の間にあることが重要
- また、飲料水を介したヒ素曝露により皮膚癌が認められることから、皮膚病変を前がん病変としてとらえるのか、慢性毒性としてみるのかの検討が行われた。その結果、
 - 皮膚病変は、がんそのものをみているわけではないので慢性毒性扱いする。
 - 参考資料 1 では、一番センシティブな指標は皮膚病変と考えられる。
 - 評価において、ベンチマークドース (BMD) 法を用いるのか、NOAEL/LOAEL 法を用いるのかについては、今後汚染物質部会において検討する。
- 発がん性をはじめとする毒性に係る知見がほとんどない有機ヒ素については、検討グループにおける発がん性の評価の検討対象としなかった。

②遺伝毒性 (資料 3-4、3-6)

- 疫学研究では、ヒ素により遺伝子突然変異の有意な頻度上昇を認める報告はないが、染色体異常、SCE、小核形成がみられていることが報告されている (資料 3-4)。
- ヒトではヒ素により染色体異常が誘発されるが、現在得られている知見からは、ヒ素が直接的に DNA にどう影響するのかについての判断はできない。資料 3-6 のメカニズムについても、前項 3 で述べたように、DNA に直接作用し付加体を生成する (突然変異誘発など) というよりも、間接的 (indirect) な作用により DNA 損傷が引き起こされることが示唆されている。こういった観点から閾値メカニズムを仮定できる可能性もあるが、現時点においては知見が不足している。

(3) ヒ素における発がんリスク評価の考え方

- ヒ素によりヒトにおいて発がんが認められ、また染色体異常等の遺伝毒性がみられている。
- 食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会における清涼飲料水の評価においては、発がんに対する遺伝毒性の関与を考慮し、TDI 又は発がんリスクの設定について検討している。その際には、非発がん影響と発がん影響の評価は独立して実施 (参考資料 3)。
- 遺伝毒性発がん物質の場合、これまでは閾値がないとしてリスク評価が行われてきたが、近年、染色体数的異常、酸化ストレス、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メカニズムの関与を考慮した場合、実質的閾値を設定可能であることも提言されている。
- したがって、現在得られている知見から、総合的にヒ素の発がん性にかかる評価を行うこととした。

(4) ヒ素の発がん性に係る評価の方向性

- ・ 多くの疫学知見がある無機ヒ素について検討を行った。
- ・ ヒトにおいて、無機ヒ素により染色体異常が誘発されることから、無機ヒ素曝露による発がんには遺伝毒性が関与していることが示唆されるものの、現在得られている知見からはメカニズムが不明であり、発がん曝露量における閾値の有無について判断できる状況にない。
- ・ 第7回汚染物質部会（平成24年2月15日開催）で試算した発がん影響がみられた疫学調査における無機ヒ素摂取量の幾何平均値は、肺癌でNOAELが6.9又は4.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、膀胱癌でNOAELが4.7又は6.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、BMDL_{0.5}が4.9又は6.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、BMDL₀₁が9.2又は13.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった（参考資料2）。ただし、このNOAEL及びBMDLの試算は、データの不足や多くの仮定をおいた上で行った摂取量への換算であることからかなりの不確実性があり、換算方法については更なる検討が必要。
- ・ また、これまでに報告されている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 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ （0.206 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日）、Yamauchiら（1992）で33.7 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ （0.674 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日）、Oguriら（2012）で6.52 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ （0.130 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日）、第5回化学物質・汚染物質専門調査会で報告された国内における陰膳調査結果によると、無機ヒ素の摂取量は18.6 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ （0.315 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日）であった。
- ・ 陰膳調査による日本人の無機ヒ素摂取推定量と本評価において試算したNOAEL及びBMDLの値は、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。
- ・ しかしながら、日本において通常的生活での曝露レベルの集団を対象とした疫学調査報告がないため正確なところは不明であるが、日本では通常的生活環境におけるヒ素曝露と健康影響の関連を示す報告はなされていない。
- ・ 今後、曝露評価や用量反応データを裏付けるための、日本における曝露実態及びヒ素曝露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。
- ・ 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。