

食品中の無機ヒ素の健康影響について ～食品中のヒ素に係る食品健康影響評価（案）～

食品安全委員会 化学物質・汚染物質専門調査会
圓藤 吟史

I 背景（なぜ評価を行うことになったか？）

- ◎2003年 清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、ヒ素の食品健康影響評価の要請を厚生労働大臣より受ける
- ◎2009年 食品全体を対象として評価を行う必要があること、ヒ素の形態別の評価を実施する必要があること等の理由から、食品安全委員会が自ら食品健康影響評価を行うことを決定

Ⅱ 評価対象物質（ヒ素とはどのような物質か？）

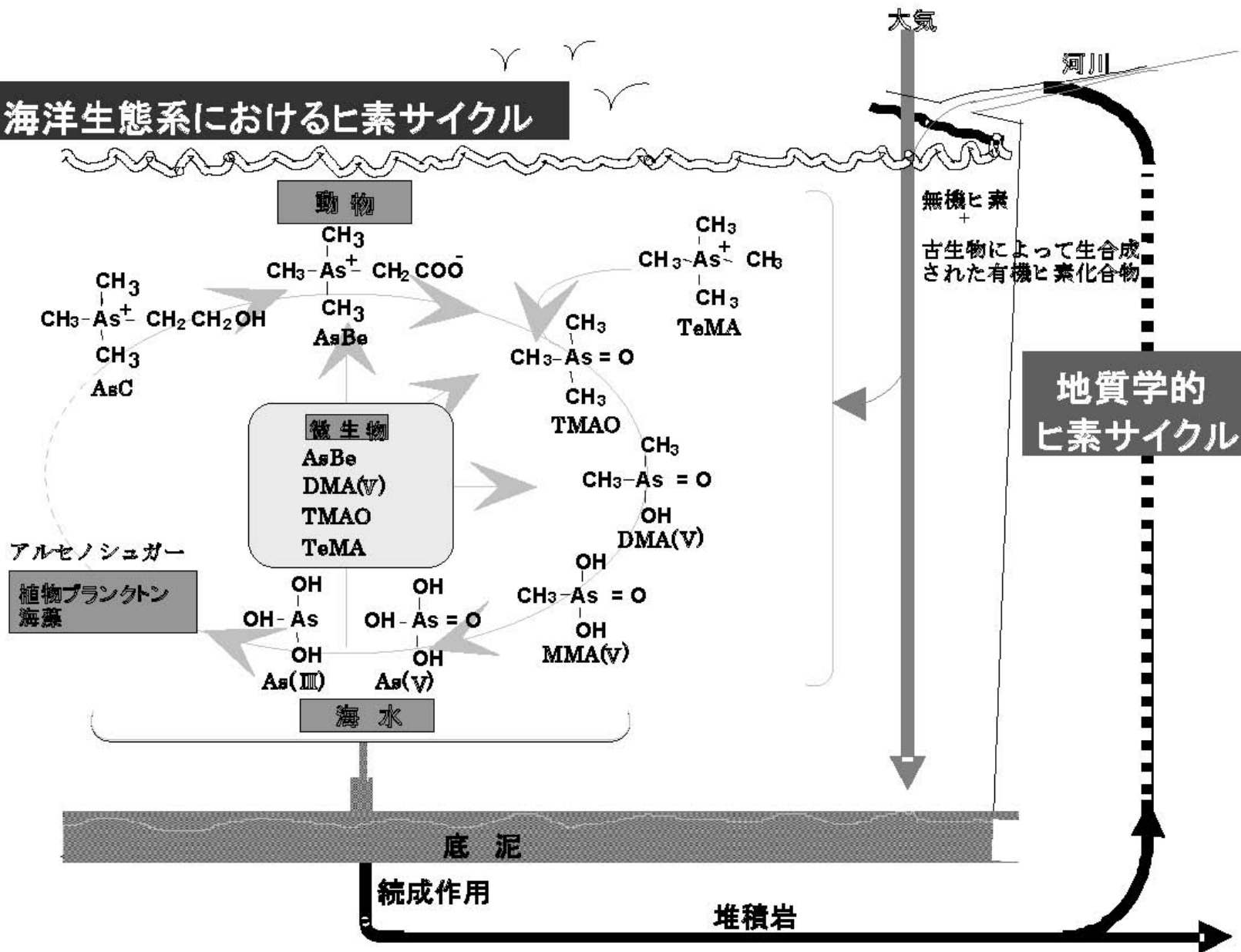
ヒ素とは・・・

- ◎自然環境中に広く存在する元素
- ◎自然現象（火山活動、鉱物の風化など）
によって環境中に放出
- ◎産業活動（金属精錬・廃棄物の処理など）
に伴って環境中に放出
- ◎飲料水や食品に微量に含まれる
- ◎ヒ素単体以外に、炭素や酸素など他の元素と結合し、ヒ素化合物となって環境中に存在
- ◎炭素を含む化合物を有機ヒ素（化合物）、含まない化合物を無機ヒ素（化合物）という

生態系におけるヒ素の循環

- ◎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
- ◎極めて微量ながら、堆積岩等に由来するヒ素化合物を空気由来で直接的に、あるいは土壌から植物に移行した後に間接的に取り込む
- ◎海洋生物のヒ素濃度：数 $\mu\text{g} \sim 100 \mu\text{g}/\text{g}$
陸上生物のヒ素濃度：1 $\mu\text{g}/\text{g}$ を超えない

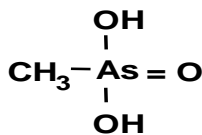
海洋生態系におけるヒ素サイクル



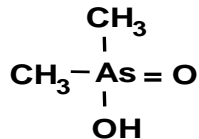
海洋生態系における仮説としてのヒ素循環系（花岡 2004; 2011より改変）

海洋生態系に存在する主な有機ヒ素化合物

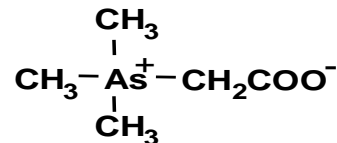
主として海洋動物中又は海水中に存在する水溶性有機ヒ素化合物



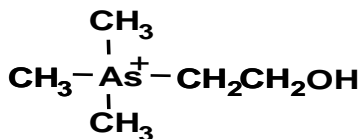
モノメチルアルソン酸
(MMA)



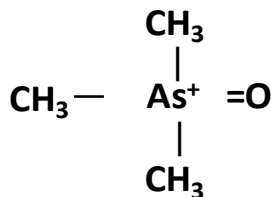
ジメチルアルシン酸
(DMA)



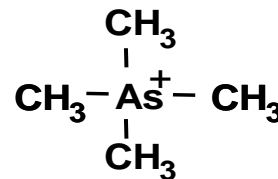
アルセノベタイン
(AsBe)



アルセノコリン
(AsC)

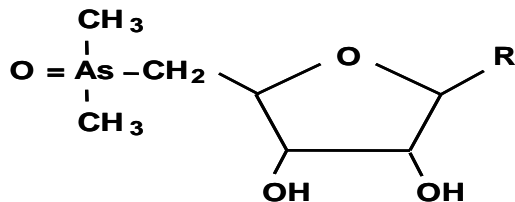


トリメチルアルシンオキサイド
(TMAO)



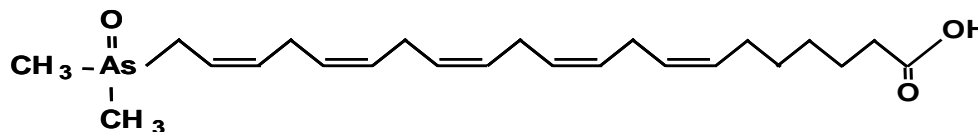
テトラメチルアルソニウム
(TeMA)

主として海藻中に存在する水溶性有機ヒ素化合物



アルセノシュガー

主として海洋動物中に存在する脂溶性有機ヒ素化合物



アルセノリピッド

(花岡 2011より引用)

Ⅲ ヒトにおける曝露 (どの位影響を受けているか?)

1. 食品からの曝露

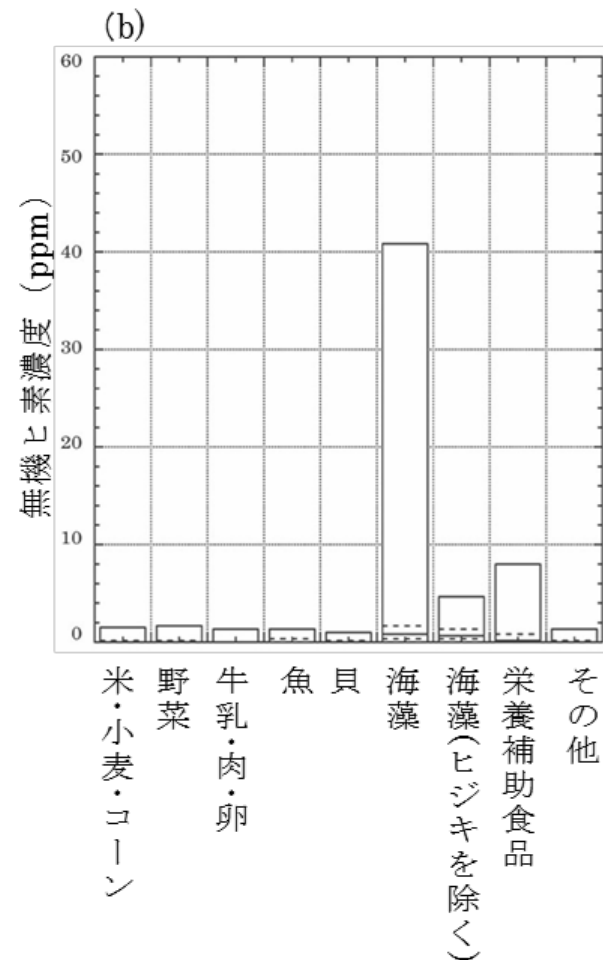
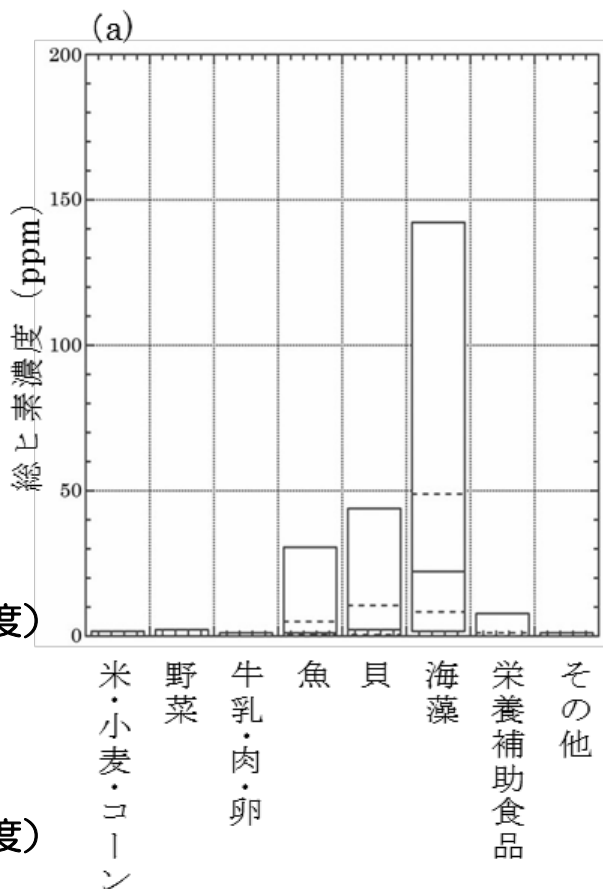
米・小麦・コーン、野菜
 1 $\mu\text{g/g}$ 未満 (95 $^{\circ}$ -セタイル)

海藻
 20 $\mu\text{g/g}$ 程度 (50 $^{\circ}$ -セタイル)
 140 $\mu\text{g/g}$ 超 (95 $^{\circ}$ -セタイル)

魚類
 30 $\mu\text{g/g}$ 以上 (95 $^{\circ}$ -セタイル)
 (無機ヒ素としては0.1 $\mu\text{g/g}$ 程度)

貝類
 40 $\mu\text{g/g}$ 以上 (95 $^{\circ}$ -セタイル)
 (無機ヒ素としては0.1 $\mu\text{g/g}$ 程度)

出典; Uneyama et al. 2007 改変



食品のヒ素含有量(パーセントイル)

(a)総ヒ素濃度、(b)無機ヒ素濃度、グラフは5~95パーセントイル。

下の破線は25、中央の実線は50、上の破線は75パーセントイルを表す。

①海産物

海産物の無機及び有機ヒ素化合物含量及び水溶性及び脂溶性ヒ素含量

試料	供試部位	ヒ素含量µg/g (乾燥重量基準)						
		総ヒ素	As(III)	As(V)	有機	水溶性	脂溶性	
魚類	マガレイ	筋肉	36	0	0	34.2	34.4	0.22
	ブリ	〃	5	0.05	0.12	4.2	4.2	0.24
	マサバ	〃	5.4	0	0	5.1	4.6	0.54
	マイワシ	〃	17.3	0	0.28	15	15.1	0.23
節足動物	タイショウエビ	筋肉	41.3	0	0	39.2	39.8	1
	サクラエビ	全体	7.6	0.07	0	7.2	6	1
軟体動物	アサリ	全体	17.5	0.04	0.01	15.9	11.7	5
	ミズダコ	筋肉	49	0	0	48.8	47.3	0.2
	スルメイカ	〃	17.2	0	0	16.1	15.9	0.22
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 *²As(III)無機態+ As(V)無機態 (塩見 1992より改変)

②農産物

国内農産物の総ヒ素濃度分析結果（平成15～17年産）

作物	分析点数	定量限界 mg/kg	定量限界 未満の点数		定量限界以上 点数	最小値 mg/kg	最大値 mg/kg	平均値 mg/kg
				割合 %				
米（玄米）	600	0.01	0	0	600	0.04	0.43	0.17
大豆	300	0.01	278	93	22	<0.01	0.04	0.008
かんしょ	100	0.01	94	94	6	<0.01	0.01	0.004
だいこん	100	0.01	100	100	0	-	-	0.004
ばれいしょ	100	0.01	100	100	0	-	-	0.004
キャベツ	100	0.01	100	100	0	-	-	0.003
ほうれんそう	160	0.01	126	79	34	<0.01	0.12	0.01
ねぎ	100	0.01	99	99	1	<0.01	0.02	0.005
トマト	100	0.01	100	100	0	-	-	0.004
かぼちゃ	100	0.01	100	100	0	-	-	0.003
しいたけ	100	0.01	45	45	55	<0.01	0.14	0.02
りんご	99	0.01	96	97	3	<0.01	0.03	0.004
みかん（皮つき）	40	0.01	40	100	0	-	-	0.004
みかん（外果皮を むいたもの）	60	0.01	60	100	0	-	-	0.003
もも	100	0.01	98	98	2	<0.01	0.01	0.004

最小値：複数の試料の分析結果のうち、濃度が最も低かった値。分析した試料の全てが定量限界未満であった場合は記載していない。

最大値：複数の試料の分析結果のうち、濃度が最も高かった値。分析した試料の全てが定量限界未満であった場合は記載していない。

平均値：複数の試料の分析結果の算術平均で、試料の分析値を元にGEMS/Foodが示している方法に従って計算（WHO, 2003）。

（農林水産省 2012より作成）

③飲料水

水道水でのヒ素及びその化合物検出状況

浄水／原 水の別	測定地 点数	濃度(mg/L)										
		～0.001	～0.002	～0.003	～0.004	～0.005	～0.006	～0.007	～0.008	～0.009	～0.01	0.011～
原水	5,319	4,512	408	158	65	64	30	19	16	11	8	28
浄水	5,679	5,173	242	121	56	39	14	14	11	5	4	0

日本水道協会（平成22年度調査結果）

2. 経口曝露の推定

①総ヒ素

【日本国内での調査】

◎食品安全委員会（2013）

環境省の陰膳調査（平成18～22年度実施）により採取した食事試料を用いて分析

【陰膳方式】（調査対象：319名 男94・女225）

一日総ヒ素摂取量

平均199±272 μg (3.14～2170 μg)

95パーセンタイル値

541 $\mu\text{g}/\text{日}$

調査者 (調査年)	調査対象	方式	調査期間	平均一日総ヒ素摂取量
毛利ら (1990)	成人12名 (男6・女6)	陰膳方式	3日間	201.6±142.9 μg (31.0~682.0 μg)
	成人4名 (男2・女2)	陰膳方式	7日間	182.3±114.0 μg (27.0~376.0 μg)
山内ら (1992)	成人35名 (男12名・女23名)	陰膳方式	—	195±235 μg (15.8~1039 μg)

◎厚生労働省のトータルダイエツト調査 (2009)

【マーケットバスケット方式】

2002~2006年の日本人の一日総ヒ素摂取量

177.8 μg (うち飲料水は0.1 μg)

②無機ヒ素

【日本国内での調査】

◎食品安全委員会（2013）

環境省の陰膳調査（平成18～22年度実施）により採取した食事試料を用いて分析

【陰膳方式】（調査対象：319名 男94・女225）

一日無機ヒ素摂取量

18.6±19.6 μg(2.18~161 μg)

95パーセンタイル値

45.0 μg/日

調査者（年）	調査対象	方式	調査期間	測定方法	一日無機ヒ素摂取量（平均）
毛利ら (1990)	成人12名（男6・女6）	陰膳方式	3日間	原子吸光分析法	13.7±7.8 μg(1.2~31.7 μg)
	成人4名（男2・女2）	陰膳方式	7日間	原子吸光分析法	10.3±5.5 μg(1.8~22.6 μg)
山内ら (1992)	成人35名（男12名・女23名）	陰膳方式	—	原子吸光分析法	33.7±25.1 μg(8.34~101 μg)

調査者（年）	調査対象	方式	調査期間	一日無機ヒ素摂取量（平均）
小栗ら（2012）	首都圏在住成人女性25名	陰膳方式	1日間	6.52±11 μg（2.0~57 μg）
	認証標準物質（NIES CRM NO.27、日本の食事）			27 μg（推定一日摂取量）

川辺ら（2003）

モンテカルロ法（各種媒体中総ヒ素濃度の代表値と分布に基づく）による

日本人の無機ヒ素曝露量

総曝露量0.42 μg/kg体重/日

（食物:94.3%、土壌の直接摂食:1.3%、大気吸入:0.1%）

③有機ヒ素

【日本国内での調査】

◎食品安全委員会（2013）

環境省の陰膳調査（平成18～22年度実施）により採取した食事試料を用いて分析

【陰膳方式】（調査対象：319名 男94・女225）

一日摂取量 DMA : $6.47 \pm 4.59 \mu\text{g}$ (1.97 ~ 39.7 μg)

AsBe : $88.8 \pm 205.8 \mu\text{g}$ (2.05 ~ 1680 μg)

DMA : ジメチルアルシン酸 AsBs : アルセノベタイン

調査者(年)	調査対象	方式	調査期間	一日平均MMA	一日平均DMA	一日平均トリメチルヒ素化合物
毛利ら (1990)	成人12名 (男6・女6)	陰膳方式	3日間	7.6±7.9 μg (0.6~36.0 μg)	34.0±34.7 μg (0~110 μg)	120.4±97.8 μg (0~425 μg)
	成人4名 (男2・女2)	陰膳方式	7日間	6.5±4.6 μg (0.6~19.0 μg)	49.4±49.8 μg (2.8~183.6 μg)	87.3±76.8 μg (10~271.4 μg)
山内ら (1992)	成人35名 (男12名・女23名)	陰膳方式	—	2.25±2.5 μg (0.16~9.63 μg)	12.9±11.1 μg (0.36~38.0 μg)	148±226 μg (1.95~946 μg)

MMA：モノメチルアルソン酸

調査者(年)	調査対象	方式	一日平均MMA(V)	一日平均DMA(V)	一日平均TMAO	AsBe
小栗ら (2012)	首都圏在住 成人女性25名	陰膳方式	<0.18 μg (<0.18~0.39 μg)	1.8±2.3 μg (0.35~12 μg)	<0.053 μg (<0.053~2.4 μg)	—
	認証標準物質 (NIES CRM NO.27)	陰膳方式	3.9 μg (推定一日摂取量)	12 μg (推定一日摂取量)	5.9 μg (推定一日摂取量)	140 μg (推定一日摂取量)

MMA(V)：モノメチルアルソン酸 DMA(V)：ジメチルアルシン酸(カコジル酸) TMAO：トリメチルアルシンオキシド

IV 食品健康影響評価（どのように評価したのか？）

1. 毒性評価

- ① 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。
 - ヒ素の体内動態や毒性発現において、種差が大きい

- ② 非発がん影響の評価に用いた知見
 - 皮膚病変、神経への影響(IQの低下)、生殖・発生への影響

- ③ 発がん影響の評価に用いた知見
 - 肺癌、膀胱癌

- ④ 有機ヒ素については、用量反応評価の検討対象としない
 - ヒトへの影響に係る知見がほとんどない

2. 用量反応評価

(1) NOAEL (無毒性量) / LOAEL (最小毒性量) 法、BMD(ベンチマークドーズ)法の適用

- ◆疫学データにNOAEL/LOAEL法を適用した場合の問題点
 - ◎用量区分のカットオフ値を客観的判断基準で設定することが困難
 - ◎用量区分ごとの対象者数の多寡によってリスク比の有意の出やすさが変化
 - ◎リスクの大きさによらずLOAELが設定
 - ◎複数の研究を統合するか否かによって検出力が異なるためにLOAELに差異が生じる

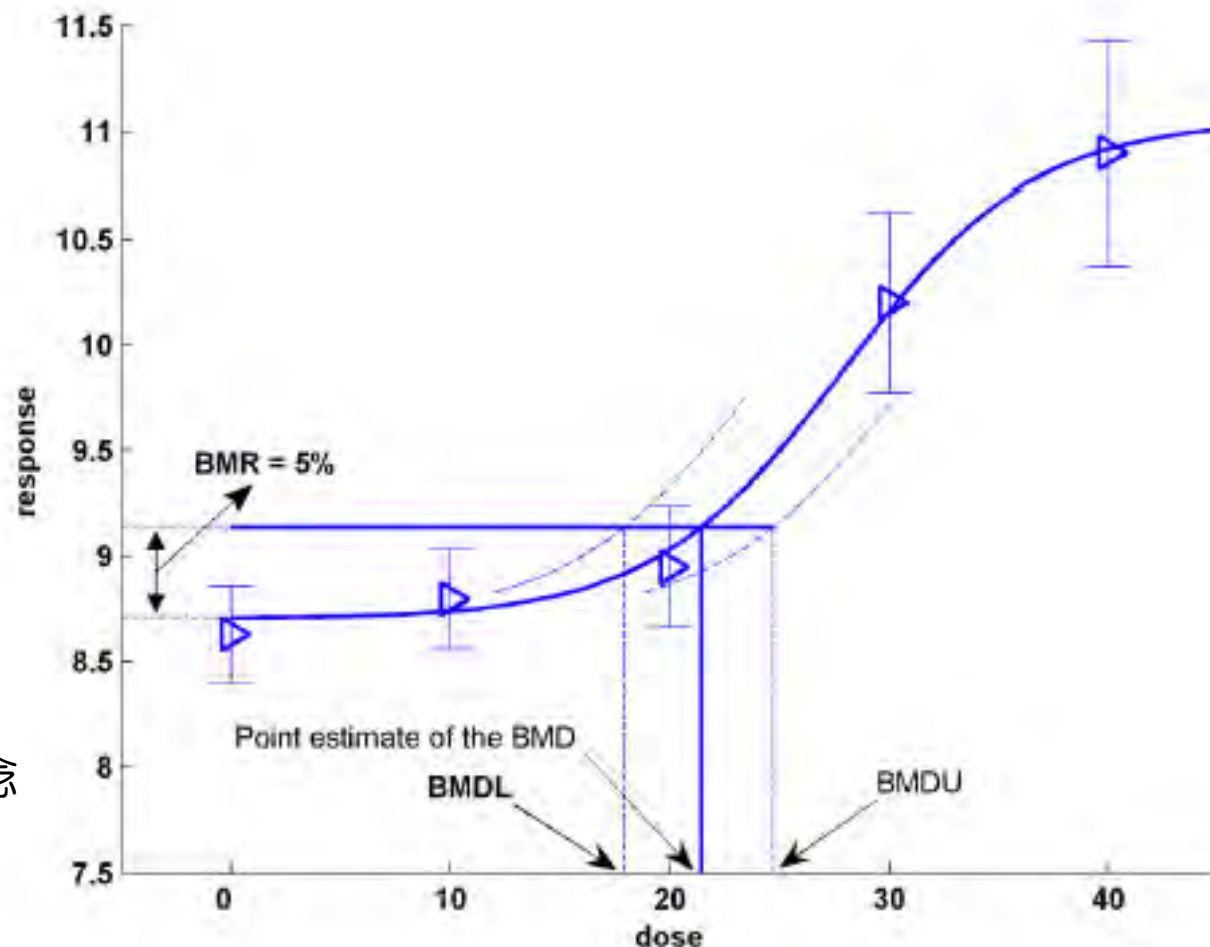
◆BMD法のメリット

- ◎サンプルサイズが小さい場合やデータのばらつきが大きい場合には、信頼限界の幅が広くなり**BMDL(ベンチマークドースの95%信頼下限値)はより低い値**になる
- ◎調査が行われた**用量設定に限定されない**
- ◎**用量-反応カーブの形を考慮**に入れることができる



BMD法を活用

BMD法の基本概念
(EFSA 2009)



(2) 飲料水汚染地域の一_日無機ヒ素摂取量の推定

疫学調査報告

食事由来を含めた無機ヒ素の総曝露量は明確にされていない



必要性

無機ヒ素の飲料水中濃度から食事由来の曝露量を加味した一日摂取量への換算



インド西ベンガル、バングラデシュ、台湾、チリにおける飲料水量及び食事由来の無機ヒ素の摂取量



推定

飲料水汚染地域における一日無機ヒ素摂取量

3. まとめ及び今後の課題

【無機ヒ素曝露による非発がん影響】

ヒ素で汚染された飲料水を長期間摂取した地域における疫学調査
皮膚病変、発達神経影響及び生殖・発生影響が認められた



その中でも・・・

最も低い飲料水濃度での影響が認められたのは皮膚病変

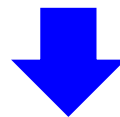
LOAEL	<u>7.6~124.5 $\mu\text{g/L}$</u>
BMCL ₀₅	<u>19.5~54.1 $\mu\text{g/L}$</u>

【無機ヒ素曝露による発がん影響】

ヒトにおいての発がん（肺癌、膀胱癌等）
染色体異常等の遺伝毒性



閾値がない



閾値が存在？

間接的遺伝毒性物質による発がん

例) 染色体数的(indirect)異常、酸化ストレス、
DNA合成阻害

食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会での結論

ヒトではヒ素により染色体異常が誘発



遺伝毒性の関与

無機ヒ素曝露による発がん



しかし・・・

ヒ素の直接的なDNAへの影響の有無は
現在得られている知見からは判断することができない



知見の不足



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

【参考1】 安全性にかかる知見 (人体に与える影響は?)

1. 動物やヒトの体内でのヒ素の動態

(1) 吸収

①無機ヒ素化合物

経口投与されたAs(Ⅲ)やAs(V)は、ほとんどの動物で80~90%が迅速に消化管から吸収され(NEDO 2008)、ヒトでは55~87% (Buchet 1981;Crecelius 1977;Kumana 2002;Mappes 1977;Tam 1979;ATSDR 2007)、ハムスターでは40~50% (NEDO 2008)と報告。

②有機ヒ素化合物

ヒトの有機ヒ素の経口投与による消化管の吸収に関するデータは極めて少ない (EFSA2009)。経口摂取されたMMA(V)、DMA(V)及びアルセノシュガーは、ヒトではほとんどが消化管から迅速に吸収され、尿中に排泄。

(2) 体内における分布

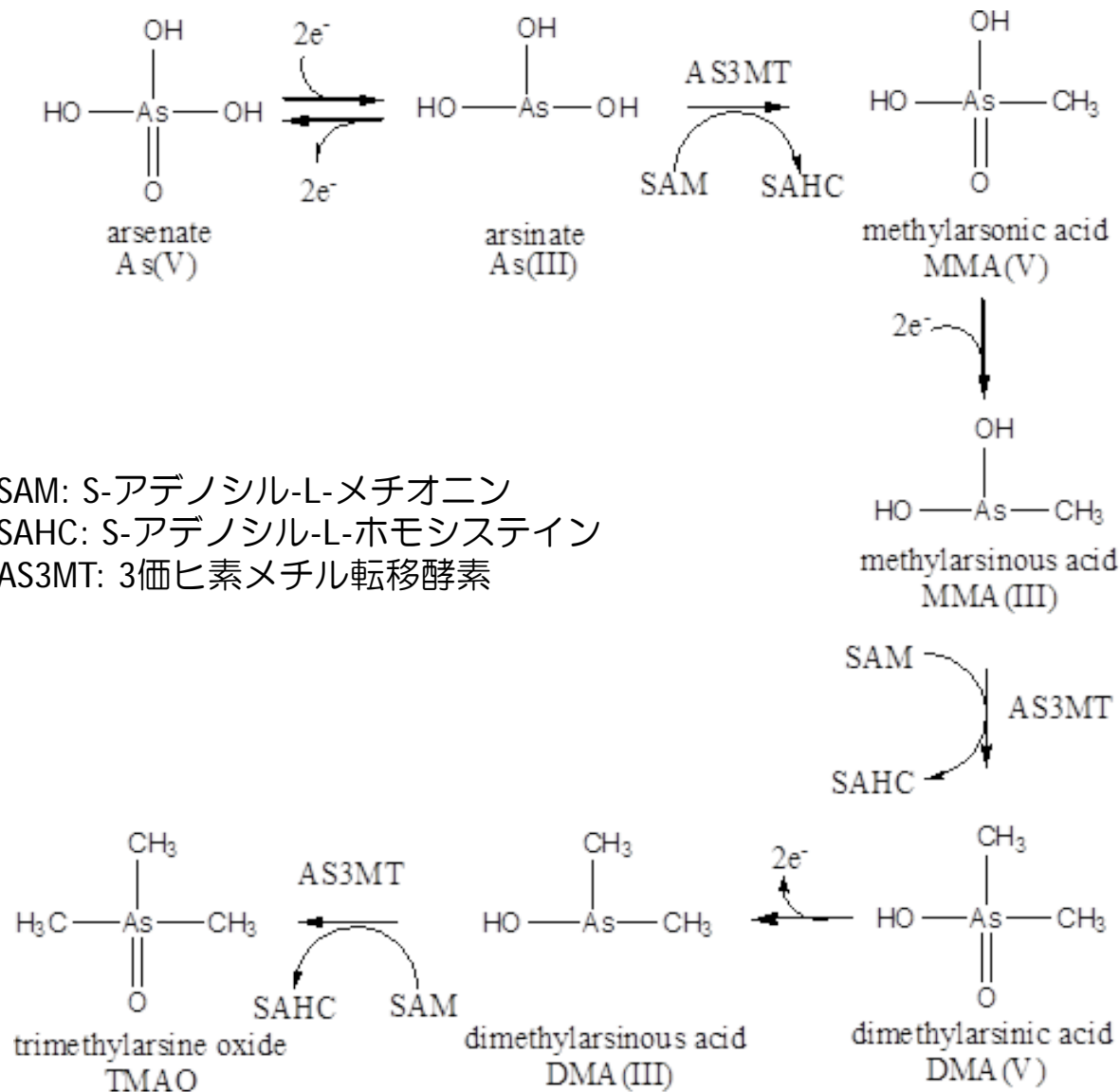
無機ヒ素化合物

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)よりはるかに迅速に[肝細胞に取り込まれやすく](#) (Lerman et al.1983)、またAs(Ⅲ)はAs(V)より10倍ほどチオール基と親和性が高い(Jacobson-Kram and Monta Ibano 1985)と報告(NEDO 2008)。

また、ヒトをはじめとした哺乳類では、胎盤を通過し、[胎児へ移行](#) (Lindgren et al.1984;Concha et al.1998a ;EFSA 2009)。

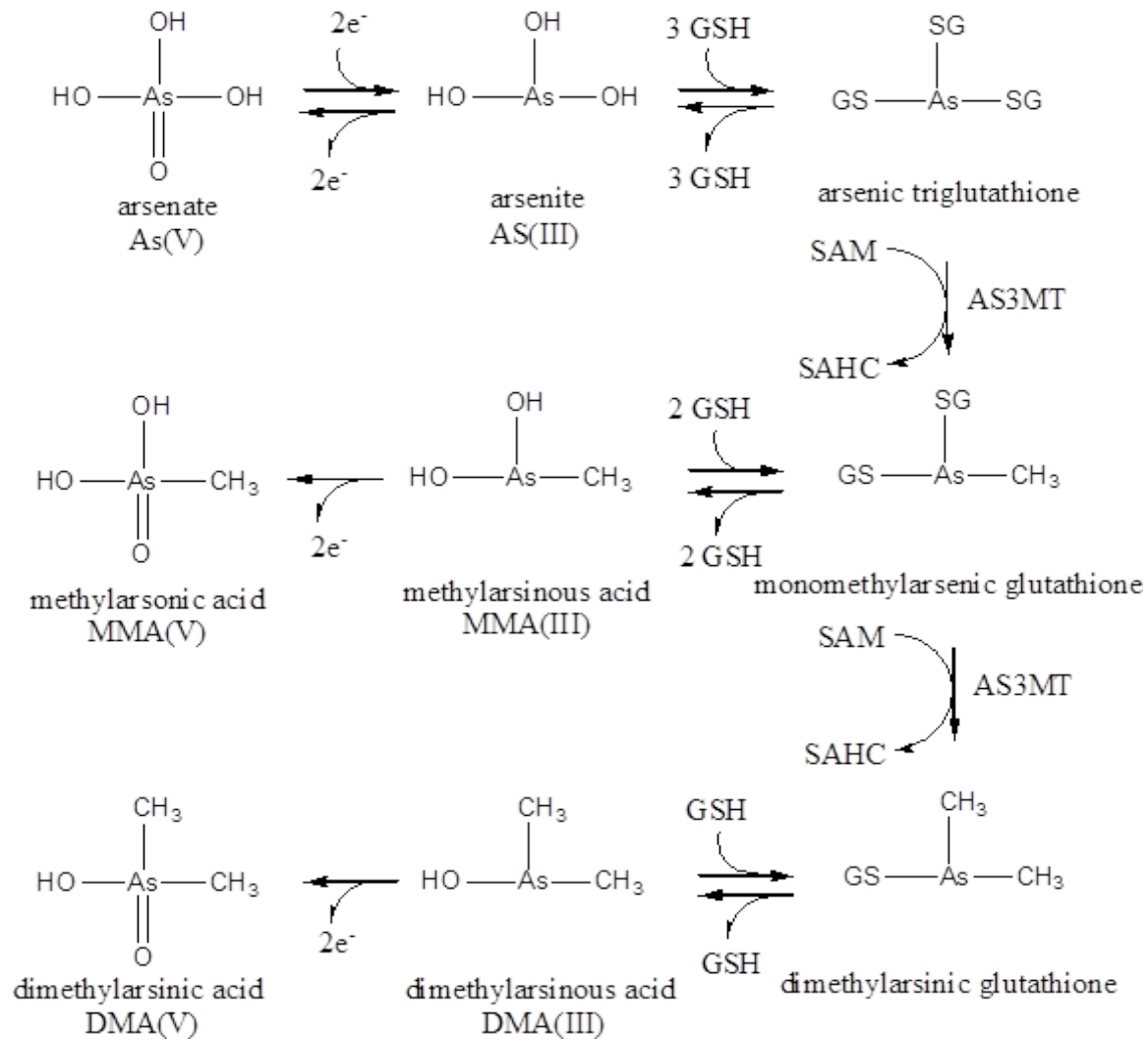
(3) 動物におけるヒ素の代謝

ヒ素化合物の代謝 (酸化的なメチル化反応)



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

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）



（食品安全委員会（2009）より転載）

(4) 体内からのヒ素の排泄

①無機ヒ素化合物

ヒ素及びその代謝産物は、主に尿及び胆汁に排泄。ラットを除き、多くの哺乳動物及びヒトではヒ素化合物は主に尿から排泄。(Schuhmacher-Wolz et al.2009;EFSA2009)

②有機ヒ素化合物

ヒトでは、摂取されたMMA及びDMAは主として尿中(摂取量の75~85%)に1日以内に排泄。動物では、尿中と同様に糞中にも排泄(ATSDR 2007)。

③排泄の種差

マウスに無機ヒ素を静脈内投与→90%が2日で排泄

(Vahter and Marafante 1983)

ヒトで肺吸収された血中半減期→75%が4日(Buchet et al. 1981)

ラット→ヘモグロビンのAs(Ⅲ)との親和性が高く(IARC 2012)、代謝生成したDMA(V)が赤血球に保持されるため、他の哺乳動物と比較して尿中排泄が遅く、体内に長期間貯留。

(Vahter 1981;Marafante et al. 1982; Lerman and Cllarkson 1983)

2. 無機ヒ素化合物の影響

【ヒトにおける影響】

①急性及び亜急性の摂取による影響

経口摂取による三酸化二ヒ素や亜ヒ酸ナトリウムの最小致死量

→ 2mg/kg体重(RTECS 1998)

小児における経口最小中毒量

→ 1 mg/kg体重(RTECS 1998)

急性ヒ素中毒の症状

→ 発熱、下痢、衰弱、食欲の減退、嘔吐、興奮、発疹、脱毛等

重篤な場合

→ 腹痛、激しい嘔吐、水溶性下痢、脱水によるショック、筋痙攣、心筋障害、腎障害、24時間以内で死亡

中毒事例：カレー毒物混入事件（急性）、ヒ素ミルク中毒事件（亜急性）

②恒常的な摂取による慢性影響

経口摂取による事例が大部分で、無機ヒ素に汚染された飲料水の長期摂取

→ アジア、中南米諸国、北米など

ヒ素濃度 100 $\mu\text{g As/L}$ 超 → 毒性の兆候が増加する可能性
(Grantham and Jones 1977; JECFA 1989)

a. 発がん性

- ・ 飲料水中のヒ素が、膀胱癌、肺癌及び皮膚癌を引き起こす十分な証拠があり、いずれも用量依存性が示されている (IARC 2012)
 - 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
- ・ 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、低濃度での影響濃度に一定の数値を導き出すに至っていない
(NEDO 2008)

b. 皮膚への影響

経口曝露、飲料水の無機ヒ素汚染が原因で起こるような慢性ヒ素中毒の最小影響量は 700~1,400 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、この曝露量が数年間継続した場合、初期症状として、腹部・躯幹部に色素沈着と色素脱失が雨滴状に認められ、次いで手掌や足底部に角化症 (5~6年) が発症
(US EPA 2005a)

c.生殖・発生への影響

無機ヒ素に汚染された飲料水のヒ素中毒の研究から、自然流産、死産、早産のリスク (Ahmad et al,2001など)や出生時体重の低下 (Hopenhayn-Rich et al.2003;Rahman et al.2009)の報告あり。

d.神経伝達への影響

ヒ素代謝における動物の種差が非常に大きいこととヒトでは実験動物と比べて脳発達期間が長いことを考慮すると、決定的な神経毒性用量はヒトでは実験動物よりも低い可能性あり。無機ヒ素曝露の幼児及び児童の知的機能への影響の報告あり（バングラデシュ、中国山西省、インド西ベンガル州）。

e.心血管への影響

飲料水汚染によるヒ素曝露と心血管疾患との関連調査は多く、Navas-Acienら(2005)が疫学的エビデンスの系統的レビューを実施。飲料水を曝露源とする13の疫学調査が対象となり、エンドポイントとして、烏脚病、末梢性血管疾患の罹患率、冠動脈心疾患の死亡率と罹患率、及び心筋梗塞罹患率、脳卒中の死亡率と罹患率といった心血管系の転帰を選定。

3. 遺伝毒性

【ヒトにおける影響】

◎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
調査結果から遺伝子突然変異の有意な頻度上昇は認められない
→個々の調査の対象者数が極めて少なく個人変動が大きい可能性

◎染色体異常及び姉妹染色分体交換(SCE)

飲料水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あり

◎飲料水中ヒ素濃度とヒト尿路上皮細胞、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頻度に用量反応性あり

◎飲料水中ヒ素濃度とヒト末梢リンパ球における染色体異常及びSCEに用量反応性あり

4. 毒性のメカニズム

(1) 遺伝子突然変異、染色体異常、DNA損傷

ヒト細胞を含めた培養細胞における染色体異常及びDNA損傷

→毒性の強さは原子価数3価 (As(III)) > 原子価数5価 (As(V))

毒性の強さは有機ヒ素化合物 < 無機ヒ素化合物

(2) DNAの修復の変化

ヒ素による変異原性の増強

→核酸除去修復及び塩基除去のいずれにも影響

ヒト皮膚線維芽細胞における核酸除去の阻害

→MMA(III)で最も強く、次いでDMA(III)、As(III)の順

(3) この他、DNAメチル化の変化、細胞形質転換等についてIARC (2004、2012)、ATSDR (2007) において検討がなされているが、作用機序は明らかにされていない。

【参考2】 国際機関等の評価 (諸外国での評価は?)

1. 国際がん研究機関(IARC)

発がん性評価において、ヒ素及びヒ素化合物(IARC1987)、飲料水中のヒ素(IARC2004)及び無機ヒ素(IARC2012)は、いずれもグループ1(ヒトに対して発がんがある)と分類。

亜ヒ酸ナトリウムによるラットでの腎腫瘍の増加などの発がん性試験の結果に基づき、実験動物における無機ヒ素の発がん性には十分な証拠があるとし、グループ1の評価を維持(2012)。

国際癌研究機関(IARC:WHOに設置されている専門機関)による発がん物質分類

グループ	評価内容	例
1	ヒトに対して発がん性がある。 (carcinogenic to humans)	コールタール、アスベスト、たばこ、カドミウム、ベンツピレンなど
2A	ヒトに対しておそらく発がん性がある。 (probably carcinogenic to humans)	アクリルアミド、クレオソート(木材の防腐剤)、ディーゼルエンジンの排気ガスなど
2B	ヒトに対して発がん性の可能性がある。 (possibly carcinogenic to humans)	漬物、わらび、ガソリンなど
3	ヒトに対する発がん性について分類できない。 (cannot be classified as to carcinogenicity in humans)	カフェイン、お茶、コレステロールなど
4	ヒトに対しておそらく発がん性はない。 (probably not carcinogenic to humans)	カプロラクタム(ナイロンの原料)

有機ヒ素の発がんについては

- [DMA\(V\)](#)を経口投与されたA/Jマウスでの肺腺腫又は肺癌の発生頻度の増加や、F344ラットで用量反応関係を示す膀胱移行細胞癌の誘発などがみられるが、[MMA\(V\)](#)を経口投与されたマウスやラットでは体重抑制や生存率の低下はみられるものの、発がんの用量反応関係はみられなかったことから、[グループ2B（ヒトに対して発がん性の可能性がある）](#)と分類。
- AsBeやヒトにおいて代謝されない有機ヒ素化合物は[グループ3（ヒトに対する発がん性について分類できない）](#)に分類(2012)。

ヒ素の遺伝毒性について、ヒ素はDNAに直接反応しないが、低濃度のAs(III)で処理した細胞には[酸化的DNA損傷](#)がみられる。

細胞に毒性を示すような高い濃度のAs(III)は[DNA鎖切断、染色体異常を引き起こす](#)(2012)。

2. FAO/WHO合同食品添加物専門家会議(JECFA)

Jones(1977)のデータから飲料水中のヒ素濃度が $100\mu\text{g As/L}$ を超えると毒性の兆候が増加する可能性があるとして、PTWI(暫定耐容週間摂取量)を $15\mu\text{g As/kg 体重/週}$ と設定(1988)。

→2010年の再評価で取り下げ

さらに魚の消費量の多い地域及び集団の有機ヒ素摂取量は $50\mu\text{g/kg 体重/日}$ としているが、海産物中の自然由来の健康影響について更なる疫学調査が必要と判断(1989)。

肺癌の発生に係る $\text{BMDL}_{0.5}$ を $3.0\mu\text{g/kg 体重/日}$ と算出(2010)。無機ヒ素の経口曝露評価を改善するために、消費される時点における食品の無機ヒ素含有実態のより正確な情報及び妥当性が確認された食品中無機ヒ素の分析方法等が必要。

飲料水中のヒ素濃度が高い地域($>10\mu\text{g/L}$)においては、無機ヒ素により飲料水や食品を通じた有害影響が発生する可能性はあるが、発生率が低いため疫学研究により検出することは困難であると判断(2011)。

3. 米国環境保護庁(EPA)

【無機ヒ素】

TDIに相当する経口参照用量(経口RfD)として慢性非発がん性の情報を提供。NOAEL $0.8 \mu\text{g} / \text{kg}$ 体重/日に不確実係数 3を適用し、[経口RfDを \$0.3 \mu\text{g} / \text{kg}\$ 体重/日](#)としている。

また、発がん影響について発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口曝露によるリスクについての情報を提供。ヒトのデータから[十分な証拠がある](#)として、ヒ素及び無機ヒ素を[分類A\(ヒト発がん性物質； human carcinogen\)](#)としている。

【有機ヒ素】

食事リスク評価において、MMAグループ及びDMAグループの急性RfD及び慢性RfDを設定。

◎発がん性

MMA ラット及びマウスにおける発がん性の証拠が不十分
→[発がん性の証拠がない\(2006\)](#)

DMA 再生増殖をもたらす用量まで発がん性はない (2006)

4. 欧州食品安全機関(EFSA)

フードチェーンにおける汚染物質に関する科学パネル(CONTAMパネル)

無機ヒ素経口曝露に起因する膀胱癌、肺癌、皮膚癌及び皮膚病変に関するヒトの疫学調査の結果に基づき無機ヒ素に関する評価を実施

膀胱癌、肺癌、皮膚癌及び皮膚病変について入手した全ての疫学データは、食事による無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使用

EFSAが無機ヒ素の用量反応評価に用いたデータ

エンドポイント	集団	飲料水のヒ素濃度の基準点 (µg/L)	ヒ素摂取量の基準点 (µg/kg 体重/日)
皮膚病変	バングラデシュ (Ahsan et al., 2006)	BMCL ₀₁ : 23 (a)	BMDL ₀₁ : 2.2~5.7 (b)
皮膚病変	バングラデシュ (Rahman et al., 2006a)	BMCL ₀₁ : 5 (a)	BMDL ₀₁ : 1.2~4.1 (b)
皮膚病変	モンゴル (Xia et al., 2009)	BMCL ₀₁ : 0.3 (a)	BMDL ₀₁ : 0.93~3.7 (b)
肺癌	チリ (Ferreccio et al., 2000)	BMCL ₀₁ : 14 (NRC, 2001)	BMDL ₀₁ : 0.34~0.69 (c)
膀胱癌	台湾北東部 (Chiou et al., 2001)	BMCL ₀₁ : 42 (NRC, 2001)	BMDL ₀₁ : 3.2~7.5 (b)
皮膚癌	米国 (ニューハンプシャー州) (Karagas et al., 2002)	変化点 (d) : 1~2	変化点 : 0.16~0.31 (c)
膀胱癌	米国 (ニューハンプシャー州) (Karagas et al., 2004)	変化点 : 約50	変化点 : 0.9~1.7 (c)

BMCL₀₁ : 1%の影響に対するベンチマーク濃度の95%信頼限界下限

BMDL₀₁ : 1%の影響に対するベンチマーク用量の95%信頼限界下限

(a) : 本意見書のためにCONTAM/パネルが算出

(b) : 1日当たりの飲水量3~5L、食品中無機ヒ素50~200 µg/日、体重55kgと仮定してBMCL₀₁から外挿

(c) : 1日当たりの飲料水1~2L、食品中無機ヒ素10~20 µg/日、体重70kgと仮定してBMCL₀₁から外挿

(d) : 傾きが有意になる前の最尤度(さいゆうど)変化点。これはBMDLではなく無影響レベルの指標となる (EFSA (2009) の表43より引用)

【参考3】食品健康影響評価の補足

【ヒ素で汚染された飲料水を長期間摂取した地域における疫学調査】

無機ヒ素のNOAEL(又はLOAEL)又はBMDL

(飲料水中濃度に食事から摂取する量を加味して算定)

◎皮膚病変

LOAEL 4.3~5.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日

BMDL₀₅ 4.0~4.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日

◎神経系(IQ低下)への影響

NOAEL 3.0~4.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日

◎生殖・発生への影響

NOAEL 8.8~11.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日

◎肺癌

NOAEL 4.1~4.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日

◎膀胱癌

NOAEL 5.0~12.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日

BMDL₀₁ 9.7~13.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日

- ・ 全体的に摂取量が過小に評価される可能性あり
- ・ 飲料水からの曝露が高い場合においても、食事由来の曝露の寄与が比較的大きい事例が散見

↓
無視できない誤差が伴う

【我が国の推定無機ヒ素摂取量(事故や汚染による過剰な曝露でない)】

数種の陰膳調査

0.130~0.674 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日(平均値)

食品安全委員会が行った調査(2013)

0.315 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日(平均値)

0.754 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日(95パーセンタイル値)

NOAEL又はBMDLの値と、推定無機ヒ素摂取量にはそれぞれに不確実性があると考えられるが、両者はかけ離れたものではない



日本人における一部の高曝露者では今回算定したNOAEL又はLOAELを超える無機ヒ素を摂取している可能性あり

ヒ素汚染地域の飲料水中ヒ素濃度から
総無機ヒ素摂取量を推定することの妥当性

飲料水からの摂取がほとんどない我が国の
ヒ素曝露状況の評価に適用することの妥当性

要検討

NOAEL又はBMDLを算定してTDI(耐容一日摂取量)や
ユニットリスクを判定する詳細な評価を行うために解明し
なければならない課題

例えば・・・

◎飲料水汚染地域と我が国との食生活、環境、衛生状況、医療体制及び
ライフスタイルの違いに伴う様々な要因による影響が、無機ヒ素曝露
による健康影響の発現の違いに関連している可能性あり

◎無機ヒ素曝露でみられる健康影響に対する喫煙や他の化合物の寄与に
ついては不明な点が多い

◎有害性評価に必要な発がんのメカニズムについての知見が不足し、また、曝露量評価の不確実性が高い場合には、最新の科学的知見に基づく食品健康影響評価によっても解明できない要因がまだ多く含まれているため、推定と現実の間の乖離がもたらされたと考えるべき

◎有害性評価結果と現在の我が国の状況とが食い違う場合には、現実の状況を踏まえることが必要



したがって・・・

曝露量評価や用量反応データを裏付けるための、我が国におけ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、通常の生活での曝露レベル集団を対象とした疫学調査及び毒性メカニズムに関する研究が必要。

有機ヒ素については、食品健康影響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。

御清聴ありがとうございました