資料2

（案）

化学物質・汚染物質評価書

食品中のヒ素

２０１３年６月

食品安全委員会

化学物質・汚染物質専門調査会

目　次

＜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
2013 年 3 月 15 日	第 5 回化学物質・汚染物質専門調査会
2013 年 6 月 25 日	第 9 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2009 年 6 月 30 日まで）	（2011 年 1 月 6 日まで）
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

（2012 年 6 月 30 日まで）	（2012 年 7 月 1 日から）
小泉直子（委員長）	熊谷　　進（委員長）
熊谷　進（委員長代理*[4]）	佐藤　　洋（委員長代理）
長尾　拓	山添　　康（委員長代理）
野村一正	三森　国敏（委員長代理）
畑江敬子	石井　克枝
廣瀬雅雄	上安平洌子
村田容常	村田　容常

*[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

＜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＞

（2011年9月30日まで）

佐藤　洋*（座長）

立松正衛（座長代理）

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※	鰐渕英機*
熊谷嘉人	花岡研一*	
渋谷　淳※	広瀬明彦	

（2012年11月26日まで）

佐藤　洋*、◆（座長◆）

長谷川隆一（座長代理）

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	鰐渕英機※*

※：幹事会

*：汚染物質部会

◆：2012年6月30日まで

（2012 年 11 月 27 日から）
圓藤吟史*　（座長）
長谷川隆一　（座長代理）

青木康展※	祖父江友孝*	福島哲仁*
圓藤陽子	田中亮太*	増村健一
香山不二雄*	寺本敬子	村田勝敬※*
熊谷嘉人	遠山千春*	安井明美*
渋谷　淳※	中室克彦	吉永　淳*
白井智之*	広瀬明彦*	鰐渕英機※*

※：幹事会
*：汚染物質部会

＜第７回化学物質・汚染物質専門調査会専門参考人＞
川村　孝　　　山内　博
花岡研一　　　山中健三

＜第８回化学物質・汚染物質専門調査会専門参考人＞
川村　孝　　　山中健三
花岡研一

＜第９回化学物質・汚染物質専門調査会専門参考人＞
高橋和彦　　　山中健三
花岡研一

Ⅰ．背景

~~１．経緯~~

食品安全委員会では、リスク管理機関から評価要請を受けて食品健康影響評価を行うほか、自らの判断で食品健康影響評価を行う役割を有している。

この自ら評価の候補案件については、国民の健康への影響が大きいと考えられるもの、危害要因等の把握の必要性が高いもの、評価ニーズが特に高いと判断されるものの中から、食品健康影響評価の優先度が高いと考えられるものを企画専門調査会が選定し、国民からの意見・情報の募集などを行った上で、食品安全委員会が決定している。

「食品中のヒ素（有機ヒ素、無機ヒ素）」については、2009 年 3 月 19 日の第 278 回食品安全委員会において、自ら食品健康影響評価を行うことを決定し、調査審議を開始することとされたものである。

Ⅱ．評価対象物質の概要

ヒ素は、「砒素」や「ひ素」などの表記を用いることがあるが、本評価書では「ヒ素」を用いることとする。

１．物理化学的特性

ヒ素は半金属であり、単体状態のヒ素（金属ヒ素）の他、環境中では通常他の元素と結合した化合物として存在する（ATSDR 2007）。ヒ素化合物は、炭素とヒ素の直接結合をもつ有機ヒ素化合物とそれ以外の化合物である無機ヒ素化合物に分類される。本評価書では、単体状態のヒ素を金属ヒ素と表記し、無機ヒ素化合物については表 2~~3~~ の名称、有機ヒ素化合物については表 3~~4~~ の略称等を用いることとする。また、3 価のヒ素を As(III)、5 価のヒ素を As(V)と表記する。

なお、本評価書においては、ヒ素化合物の重量から換算したヒ素元素としての重量を µg As と表記した。

（１）金属ヒ素

ヒ素は元素周期表で第 15 族に属し、化学的性質はリンに類似している（EFSA 2009）。常温の空気中では変化しない。黄色、灰色、黒色の 3 種の同素体がある（岩波理化学辞典 1998）。主な金属ヒ素の物理化学的特性を表 1~~2~~ に示す（NCBI 2004; NIH 1994; The Merck Index 2006; 岩波理化学辞典 1998）。

表 1~~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（℃）	—	818 (36 atm)	—
沸点（℃）	—	615 (昇華点)	—
密度（m^3）	1.97	5.778 (25℃/4℃)	4.73
溶解度	二硫化炭素：可溶 80 μg/g (20℃)	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。	

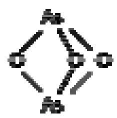
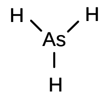
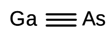
（NCBI 2004; NIH 1994; The Merck Index 2006; 岩波理化学辞典 1998 より引用）

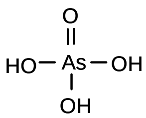
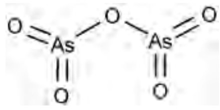
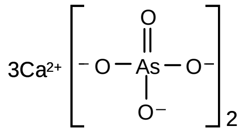
（２）無機ヒ素化合物

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（石油天然ガス・金属鉱物資源機構 2011）。三酸化二ヒ素は、水に溶けると弱酸の~~三酸化二ヒ素~~亜ヒ酸（H_3AsO_3）になり、食品、生体内では溶解して存在する。

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 Merck Index 2006; 岩波理化学辞典 1998）。

表 23 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_2O_3			AsH_3	GaAs
構造式					
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（℃）	275	313	—	-117	1238
沸点（℃）	465	—	—	-62.5	—
密度（g/cm^3）	3.86	3.74	—	3,186 μg/L (gas)	5.3176 (25℃)
溶解度	水: 20.5 g/L (25℃)、17 g/L (16℃) 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℃) 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℃) DMSO、95%エタノール、メタノール、アセトン: <1 g/g 塩酸: 可溶
その他	—			空気中で酸化されて As_2O_2 を生ずる。300℃でヒ素と水素に分解する。 蒸気密度 2.7　(air=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_3O_4	As_2O_5	$As_2Ca_3O_8$
構造式			
分子量	141.94	229.84	398.07
形状	吸湿性結晶（1/2水和物）	無定形の塊又は粉末	非結晶性粉末
色調	白色半透明（1/2水和物）	白色	白色
臭い	—	—	無臭
融点（℃）	35	—	(分解する)
沸点（℃）	160 (1/2水和物)	—	—
密度 (g/cm^3)	2.2	4.32	3.620
溶解度	水: 590 g/L、 3,020,000 μg/L (12.5 °C、1/2水和物) 水、アルコール、グリセリン: 易溶（1/2水和物）	水: 658 g/L (20 °C)、2,300 g/L (20 °C) エタノール: 可溶 酸、アルカリ: 可溶	水: 0.13 g/L (25 °C) 希酸: 可溶 有機溶媒: 不溶
その他	水和物としてのみ存在。 溶液中でのみ存在。 水和物は、160 ℃以上で水分子を失う。	300 °Cで分解	—

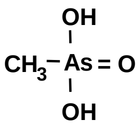
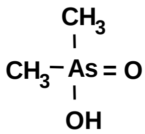
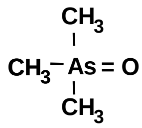
（NCBI 2004; NIH 1994; The Merck Index 2006; 岩波理化学辞典 1998より引用）

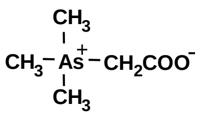
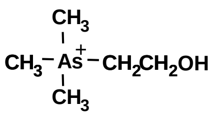
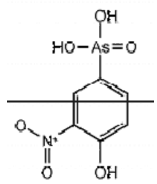
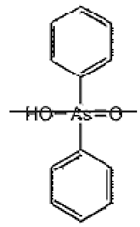
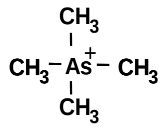
（３）有機ヒ素化合物

①動植物中に存在する有機ヒ素化合物

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 Index 2006; 化学大辞典 1963）。

表 34 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サイド 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_5AsO_3	CH_5AsO_2	$C_2H_7AsO_2$	C_2H_7AsO	C_3H_9AsO
構造式		—		—	
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（℃）	161	—	195-196	—	
沸点（℃）	—	—	>200	—	
密度（g/cm^3）	—	—	—	—	
溶解度	水: 256 g/L (20℃) エタノール: 可溶	—	水: 2,000 g/L (25℃) 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	—	—	—	

	アルセノベタイン Arsenobetaine AsBe	アルセノコリン Arsenocholine AsC	~~ロキサルソン~~ ~~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-trimethylarsoniumyl acetate	2-hydroxyethyl (trimethyl) arsanium	~~(4-hydroxy-3-nitrophenyl) arsenic acid~~	~~dihenylarsinic acid~~	tetramethylarsanium
CAS 登録番号	64436-13-1	39895-81-3	~~121-19-7~~	~~4656-80-8~~	—
化学式	$C_5H_{11}AsO_2$	$C_5H_{14}AsO$	~~$C_6H_6AsNO_6$~~	~~$C_{12}H_{11}AsO_2$~~	$C_4H_{12}As$
構造式					
分子量	178.06	165.09	~~263.04~~	~~262.14~~	135.06
形状	—	—	~~針状又は菱面体晶系板状の房状集合体~~	~~—~~	—
色調	—	—	~~淡黄色~~	~~—~~	—
臭い	—	—	~~—~~	~~—~~	—
融点（℃）	—	—	~~—~~	~~174~~	—
沸点（℃）	—	—	~~—~~	~~—~~	—
密度（g/cm³）	—	—	~~—~~	~~—~~	—
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~~ ~~希鉱酸：微溶~~	~~水、エタノール：易溶~~ ~~エーテル、ベンゼン：微溶~~	—
その他		—	~~—~~	~~—~~	

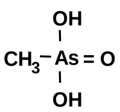
（NCBI 2004; NIH 1994; The Merck Index 2006；化学大辞典 1963 より引用）

②海洋生態系に存在する有機ヒ素化合物

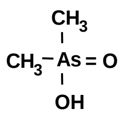
海洋生態系に存在する有機ヒ素化合物の化学形態は多様であり、水溶性有機ヒ素化合物と脂溶性有機ヒ素化合物に大別される。

海洋生物に含まれる多種類の複雑な有機ヒ素化合物の化学形態分析には、液体クロマトグラフィー（LC）-原子吸光法や LC-誘導結合プラズマ（ICP）発光分析法が利用されてきたが、近年ではさらに高感度な LC-ICP-質量分析法が開発され、広く利用されている（Inoue et al. 1996）。しかし、日本人の食品由来のヒ素摂取量で上位を占める海洋生物中のヒ素については、長年の研究によってある程度の情報が蓄積されているものの、まだまだ不十分な状況である。海洋生態系に存在する主な有機ヒ素化合物を図 1 に示す（花岡 2011）。アルセノシュガーには、三級アルキルアルシンオキサイド型と四級アルキルアルソニウム型の存在が認められている。

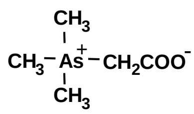
主として海洋動物中あるいは海水中に存在する水溶性有機ヒ素化合物



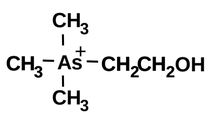
MMA(V)



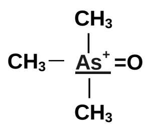
DMA(V)



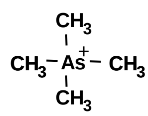
AsBe



AsC

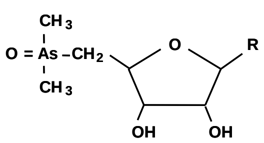


TMAO

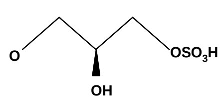


TeMA

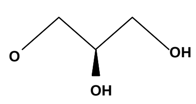
主として海藻中に存在する水溶性有機ヒ素化合物



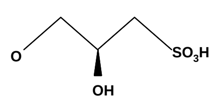
アルセノシュガー



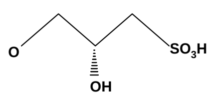
1 (R)



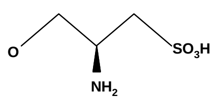
2 (R)



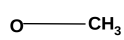
3 (R)



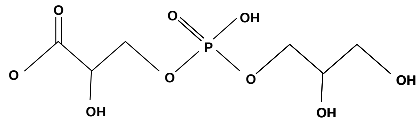
4 (R)



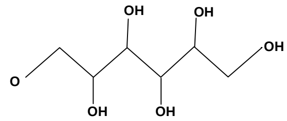
5 (R)



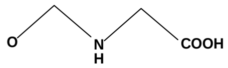
6 (R)



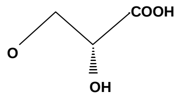
7 (R)



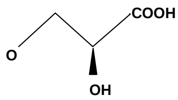
8 (R)



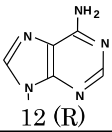
9 (R)



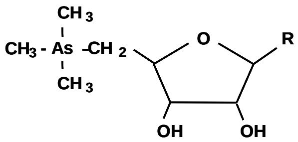
10 (R)



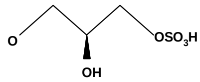
11 (R)



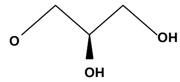
12 (R)



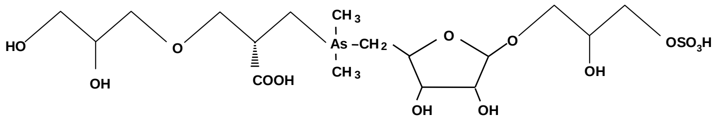
アルセノシュガー



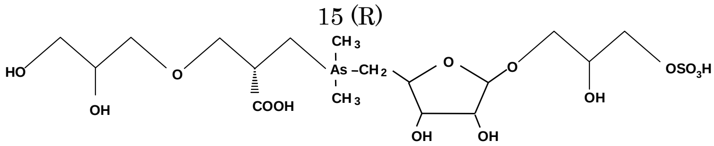
13 (R)



14 (R)



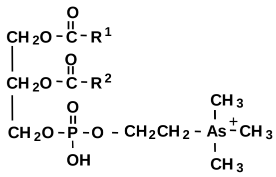
15 (R)



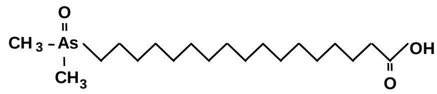
16 (R)

1

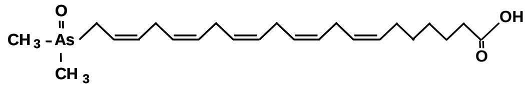
主として海洋動物中に存在する脂溶性有機ヒ素化合物



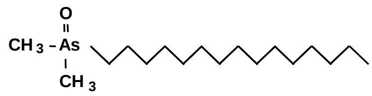
17



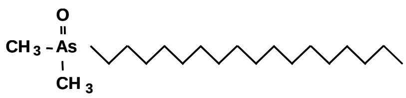
18



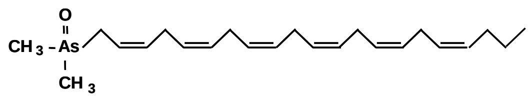
19



20

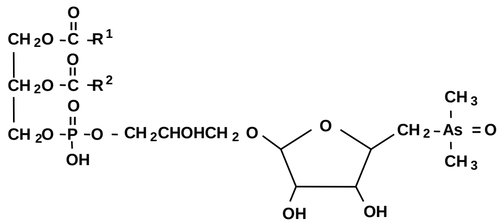


21



22

主として海藻中に存在する脂溶性有機ヒ素化合物



23

図 1 海洋生態系に存在する主な有機ヒ素化合物

（花岡 2011 より引用）

（４）ヒ素の分析法

ヒ素の分析法を大別すると、総ヒ素の分析法と化学形態別のヒ素分析法がある。どちらの分析法もヒ素の検出には、原子吸光分析（AAS）、原子蛍光分析（AFS）、~~誘導結合プラズマ~~ICP-原子発光分析（ICPAES）、~~誘導結合プラズマ質量分析（ICPMS）~~など原子スペクトル分析法が主に用いられる。

①~~(a)~~総ヒ素分析法

清涼飲料水や農作物中の総ヒ素の試験法として、グットツァイト法又はジエチルジチオカルバミン酸銀法といった化学的呈色法が公定法として用いられてきたが、食品衛生法上では「同等以上の性能を有すると認められる試験法」を使用することが認められており、食品中総ヒ素分析法として、水素化物発生 AAS（HGAAS）、

水素化物発生 ICP-AES（HGICP）が長年用いられてきている。また、清涼飲料水の製造基準では HGAAS 又はフレームレス—原子吸光光度法が試験法として規定されている。食品中の総ヒ素を分析する際には通常、試料を酸分解してすべての形態のヒ素を無機ヒ素イオンとしてから水素化物発生に引き続き、あるいはそのまま測定を実施する。~~わが国の食品中総ヒ素分析法として、水素化物発生 AAS（HGAAS）、水素化物発生 ICP-AES（HGICP）が長年用いられてきたが、~~また、最近になって水素化物発生を伴わない、ICPMS による直接分析法が用いられるようになった。

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（～200℃）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℃付近で加熱分解しないと~~アルセノベタイン~~AsBe の回収率は 100%にならない（Narukawa 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るわけではない。

a. 原子吸光分析（AAS）

AAS では、試料中のヒ素化合物を化学炎~~あるい~~又は電気加熱した~~シリカ~~石英チューブ又は~~・黒鉛~~グラファイト炉内で原子化し、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。ガス状物質であるため原子化部への導入効率が高く感度が高い、また他の試料マトリクスから分離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。

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約 0.02 μg As/g（乾燥重量）まで測定することができる。

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分解法に違いがみられるだけである。

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）とも言われ、少量（一般的に 10～20 μL）の試料溶液中のヒ素を電気的に加熱したグラ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、時間と手間をかけた前処理が必要となる。ETAAS ~~法~~は 2.3～79 μg As/g（乾燥重量）の濃度範囲で 8 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. 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れている。この方法では 0.1 μg As/g（乾燥重量）まで定量測定することが可能である（Julshamn et al. 2000）。~~わ~~我が国においては水道水の分析法として用いられるが、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。

b. 原子蛍光分析（AFS）

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み合わせた 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 Rubio 2001）。しかしながら、この方法は HGAAS より安定性が低いため、限定的な使用にとどまっている。我~~わ~~が国では AFS の使用は一般的ではない。

c. 誘導結合プラズマ原子発光分析（ICP-AES）

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に用いられている手法ではないが、ICP-AES は微量元素分析において幅広く用いられている分析方法である。原子発光分析~~で~~は、励起源において目的元素を~~は~~高エネルギー状態に熱励起し~~起され~~、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現象を利用したものである。ICP~~、誘導結合プラズマ~~は、高温のため励起源として優れている。水素化物発生と組み合せた HGICP は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）まで定量データが得られると報告されている（Boutakhrit et al. 2005）。

d. 誘導結合プラズマ質量分析（ICPMS）

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ラズマ（8,000 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される。ヒ素は質量数 75 のモノアイソトープである。

ICPMS は食品中のヒ素~~を~~の測定~~するため~~に幅広く利用されている。例えば、食品中のヒ素を ICPMS 分析した最近の研究では、統計解析の結果から、ICPMS は元素分析法として妥当である~~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~~と報告されている（Julshamn et al. 2007）。ICPMS は 0.01 μg As/g（乾燥重~~質~~量）のレベルのヒ素を測定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高い定量法である（EFSA 2009）。

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$ArCl^+$（*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。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、さほどの改善はみられない（EFSA 2009）。

~~(b)~~ ②化学形態別分析法

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法~~方法~~は、ヒ素化合物の分離と、分離した化合物の検出の二~~2~~つのステップに分けられる。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~~①で述べた原子スペクトル分析法の~~どれ~~いずれかの方法を用いることが一般的である。

a．水素化物発生法による化学形態分析

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）、ジメチルアルシン（$(CH_3)_2AsH$）のガス状水素化物を生成する。これら水素化物の沸点が異なる（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（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。沸点による分離の替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~~AsBeやアルセノシュガー~~ヒ素糖~~などの食品中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処理をしてそれぞれ TMAO、DMA とともにトリメチルアルシン~~ト TMAO リメチルアルシンオキサイド~~、ジメチルアルシン~~DMA~~として間接的に定量する以外に方法が~~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があるほか~~他~~は、ほとんど使用されていない。

b. 液体クロマトグラフ法による化学形態分析

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。一般的に使用される LC の移動相流量（1mL/min 程度）は、AAS、ICPAES、ICPMS 等の溶液試料導入流量とのマッチングがよ~~良~~く、LC カラムのアウトレットをそのまま 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がある。

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、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、上記のように~~アルセノベタイン~~AsBe やアルセノシュガー~~ヒ素糖~~などの食品中の重要なヒ素化合物の検出には HG の前段階にマイクロ波分解や光酸化（photo-oxidation, PO）によって~~アルセノベタイン~~AsBe 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 などのように複雑なシステムとなる難点がある。

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、クロロホルム：メタノール：水（Beauchemin et al.~~,~~ 1988）、メタノール：水（Milstein 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; Nakamura et al.~~,~~ 2008）、米中ヒ素化合物の抽出法として熱水抽出（Narukawa et al. 2008）、希硝酸抽出（Hamano-Nagaoka et al.~~,~~ 2008）が提唱されている。

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、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、前者でヒ酸、亜ヒ酸、MMA、DMA を、後者で~~アルセノベタイン~~AsBe や~~アルセノコリン~~AsC、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 Larsen et al. 1993）。Shibata & Morita （1989）は逆相陽イオンペア、逆相陰イオンペア、ゲル濾過の 3 種類の分離条件を用いて、無機ヒ素、メチル態ヒ素及~~およ~~び 6 種類のアルセノシュガー~~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~~我が国で海藻や米などの食品に含まれるヒ素化合物の定量に最~~もっと~~もよく用いられているのは、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; Hamano- Nagaoka et al., 2008）。

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先立つ高効率光酸化（high efficiency photo-oxidation, HEPO）システムを採用した 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 未満の検出下限が得られている（小栗ら ~~,~~ 2011）。

c. 脂溶性ヒ素の分析

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する方法が主であった。

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 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した魚油の LC-ICPMS（Schmeisser et al.~~,~~ 2005; Amayo et al.~~,~~ 2011）の他、ガ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子発光法、GC-MS、GC-TOFMS などを併用した分析に基づくタラ肝臓中脂溶性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きている。

２．主たる用途及び生産量

ヒ素化合物は、農薬、殺鼠剤、木材防腐剤として用いられてきた。

金属ヒ素は、主にヒ化ガリウム等の化合物半導体の合成に使用されるほか、半導体ガラス合成用、銅や鉛の添加剤としても使用される。

アルシンは GaAs 基板上のエピタキシャル成長 GaAs 薄膜用原料として用いられている。

三酸化二ヒ素は急性前骨髄球性白血病（APL）の治療薬として使用されている。また、~~米国では、家禽や豚等の飼料添加剤として、4-アミノフェニルアルソン酸（p-アルサニル酸）、4-ニトロフェニルアルソン酸（ニタルソン）、N-アセチル-4-アミノフェニルアルソン酸（アルサセチン）、4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニルアルソン酸（ロキサルソン）の 4 種類の芳香族ヒ素化合物が使用されているが、日本では飼料添加剤として指定されていない。~~

~~日本では農薬取締法に基づき農薬として登録されていた有機ヒ素化合物は、1998 年に全て登録が失効している。~~

~~金属ヒ素は、主にヒ化ガリウム等の化合物半導体の合成に使用されるほか、半導体ガラス合成用、銅や鉛の添加剤としても使用される。~~

~~三酸化二ヒ素は、~~液晶ガラスや鉛ガラス製造時の清澄剤として使用されている。~~また、アルシンはGaAs基板上のエピタキシャル成長GaAs薄膜用原料として用いられている。~~

日本における三酸化二ヒ素の生産量は40 t/年程度であるが（石油天然ガス・金属鉱物資源機構 201~~1~~2）（表4~~5~~）、~~2006年における使用量は144 t（109 t As）以上であり、~~国内で消費する三酸化二ヒ素の大部分は中国から輸入されたものである（石油天然ガス・金属鉱物資源機構 2012~~1~~）。また、2010~~09~~年における半導体材料に用いられた高純度金属ヒ素は、国内生産分が64.0~~53.3~~ t、輸出が12.6~~4.4~~ t、ドイツからの輸入が33.4~~16.4~~ tであった（石油天然ガス・金属鉱物資源機構 2011）。

表4~~5~~ 三酸化二ヒ素の主要生産国と生産量 （単位：t）

国名	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年
日本	40	40	40	40	40	40
中国	30,000	30,000	25,000	25,000	25,000	25,000
チリ	11,500	11,800	11,400	10,000	11,0~~5~~00	11,500
モロッコ	6,900	6,900	8,950	8,800	7,000	8,000
ペルー	3,600	3,500	4,320	4,000	4,85~~00~~0	4,500
メキシコ	1,650	1,750	1,600	513	~~1,~~500	1,000
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
ベルギー	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
その他	1,960	1,760	590	360	465	460
世界合計	59,400	59,800	55,900	52,700	54~~3~~,4~~5~~00	54,500

（石油天然ガス・金属鉱物資源機構 2012~~1~~より引用）

米国では、家禽や豚等の飼料添加剤として、4-アミノフェニルアルソン酸（*p*-アルサニル酸、CAS登録番号：98-50-0）、4-ニトロフェニルアルソン酸（ニタルソン、CAS登録番号：98-72-6）、*N*-アセチル-4-アミノフェニルアルソン酸（アルサセチン、CAS登録番号：618-22-4）、4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニルアルソン酸（ロキサルソン（CAS登録番号：121-19-7））の4種類の芳香族ヒ素化合物が使用されているが、日本では飼料添加剤として指定されていない。

日本では農薬取締法に基づき農薬として登録されていた有機ヒ素化合物は、1998年に全て登録が失効している。

また、有機ヒ素化合物であるジフェニルアルシン酸（DPAA、CAS登録番号4656-80-8）は、旧日本軍が毒ガス弾等の原料として用いられていた。通常自然界に

は存在しないが、旧日本軍の化学兵器に使用された物質の分解産物として土壌や井戸水の汚染の原因となっている（中嶋ら 2006、環境省 2008a）

３．環境中の分布・動態

（１）大気

大気中の自然起源のヒ素は、鉱物などの風化や火山活動などに由来する。ヒ素は海水や植物中にも含まれており、海塩粒子の巻き上げや森林火災によっても大気中に放出される（ATSDR 2007）。一方、人為起源のヒ素は、火力発電、金属精錬、廃棄物（防腐剤処理された木材等）焼却、有機ヒ素を含む農薬散布やヒ素に汚染された地下水の農業用水利用などの人間活動に由来する。

大気中のヒ素化合物は自然起源によるものも人為起源によるものも、無機態が主であり、メチル化されたものは少ない（Pacyna 1987; ATSDR 2000）。大気中のヒ素の多くはAs(III)であり、三酸化二ヒ素が主である（WHO 2001）。このAs(III)の一部は、酸化により As(V)となることから大気中には As(III)と As(V)が混在している（WHO 2001）。なお、化学物質排出移動量届出制度（Pollutant Release and Transfer Register: PRTR）調査で非鉄金属の精錬過程で多量に排出される粉じん中のヒ素は、主に三酸化二ヒ素であることがわかっている（Cheng and Focht 1979）。

Schroeder ら（1987）の総説によると、大気中のヒ素濃度は、都市部で 2～~~-~~2,320 ng As/m^3、その他の地方で 1.0～~~-~~28 ng As/m^3、極地方で 0.007～~~-~~1.9 ng As/m^3との報告があり、特に都市部で高い（Schroeder et al. 1987）。

我が国では、環境省から発表されている「平成 23~~2~~ 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）」において~~では~~平成 23~~2~~ 年度のヒ素及びその化合物の年平均値は 1.6~~,400~~ ~~μ~~ng/m^3 であったと報告されている~~り、微量である~~（環境省 2013~~2~~）。

~~また、一般的なハウスダスト中のヒ素濃度として、ドイツの調査で 2.1 μg/g（Seifert et al. 2000）、カナダの調査で 7.3 μg/g（Butte and Heinzow 2002）、汚染地区のハウスダスト中のヒ素濃度として、12.6 μg/g（2.6-57 μg/g）及び 10.8 μg/g（1.0-49 μg/g）（Wolz et al. 2003）、10.8 μg/g（1.0-172 μg/g）（Tsuji et al. 2005）という高い値が報告されている。~~

（２）土壌

土壌中のヒ素は地殻中に広く分布しており、約 3.4 μg/g 程度存在すると報告されている（Wedepohl 1991）が、鉱床が存在する地域の土壌中のヒ素濃度は数 μg/g～~~-~~100 μg/g 以上と大きくばらついている（ATSDR 2007）。国内では、小栗ら（2013）による調査では、日本国内の一般家庭から収集した土壌中のヒ素化合物の分析を行ったところ、その中央値は総ヒ素で 10 μg/g（4.6～36 μg/g、n＝38）、無機ヒ素で<0.02 μg/g

（<0.02～0.33 μg/g、n＝20）、As(III)で<0.01 μg/g（<0.01～0.02 μg/g、n＝20）、As(V)で<0.02 μg/g（<0.02～0.32 μg/g、n＝20）、メチルアルソン酸で<0.01 μg/g（n＝20）、ジメチルアルシン酸で<0.01 μg/g（<0.01～0.12 μg/g、n＝20）であったと報告されている（小栗ら 2013）。

土壌中のヒ素の形態としては、一般的に嫌気的条件下である土壌内部では三酸化二ヒ素が多いが、原子状ヒ素、アルシンも存在する（Bhumbla and Keefer 1994）。これらのヒ素は、鉄、アルミニウム若しくは酸化マンガンと結合することで難溶性となり地表に留まるが、還元的な環境では可溶性となり地下水へ浸透する。水域では無機ヒ素は主にAs(III)及びAs(III)~~5価及び3価~~の酸化型として存在する。また、ヒ素濃度は土壌中の湿度との関係により季節的に変動する（Bhumbla and Keefer 1994）。自然起源のヒ素汚染としては、大気の場合と同様に、ヒ素を含む鉱物の風化作用や、火山活動、生物活動などが主となる。

土壌汚染対策法（平成 14 年 5 月 29 日法律第 53 号）では、ヒ素及びその化合物は特定有害物質として指定されており、土壌溶出量基準は 10 μg As/L 以下、土壌含有量基準は 150 μg As/g 以下と定められている。環境省（2013~~1~~）の平成 23~~1~~ 年度土壌汚染対策法の施行状況及び土壌汚染調査・対策事例等に関する調査結果では、ヒ素及びその化合物における土壌中の基準不適合~~超過~~事例数は 281~~158~~ 件と報告されている。

人為起源のヒ素汚染として、ヒ素に汚染された水の農業利用に伴う土壌汚染と、そこで栽培される作物の汚染がある。現在、日本国内ではヒ素を含む農薬等は使用されていないが、米国では、ヒ素系除草剤（メチルアルソン酸ナトリウム（MSMA）、カコジル酸、カコジル酸ナトリウム）や家禽の飼料添加物（ロキサルソン等）が使用されている。家禽から排出される糞や敷藁などの廃棄物に含まれる未変化体のロキサルソンは、土壌中の微生物によって無機態のヒ素へと変換される（Stolz et al. 2007; Makris et al. 2008）。

また、日本では宮崎県高千穂町の土呂久と島根県笹ケ谷で~~で~~、ヒ素製造に伴う周辺地域の汚染事例がある（日本地質学会環境地質研究委員会 1998）。

（３）水域・底質・地下水

一般的に海水中のヒ素濃度は 2 μg/L と比較的安定している（Andreae 1978）。海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挙げられる（経済産業省と環境省 2005）。

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、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

ていない海泥では 5～~~-~~40 µg/g （乾燥重量）のヒ素を含んでいる。また、酸化的環境にある底泥では 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場合には、海水への溶解度、移動性が低くなる。

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（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）。

河川水の場合には、WHO の飲料水水質ガイドライン値~~のヒ素基準値~~（0.01 µg/g）をかなり下回る 0.001 µg/g 以下のレベルから、このガイドライン~~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（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、自然発生源のほか、人為的な汚染源、例~~たと~~えば、鉱山からの排水や温泉排水なども考えられる（辰巳ら 2002）。

（４）ハウスダスト

一般的なハウスダスト中のヒ素濃度として、ドイツの調査で 2.1 µg/g (Seifert et al. 2000）、カナダの調査で 7.3 µg/g（Butte and Heinzow 2002）、汚染地区のハウスダスト中のヒ素濃度として、12.6 µg/g（2.6～57 µg/g）及び 10.8 µg/g（1.0～49 µg/g）（Wolz et al. 2003）並びに 10.8 µg/g（1.0～172 µg/g）（Tsuji et al. 2005）という値が報告されている。

また、国内では小栗ら（2013）による調査では、日本国内の一般家庭から収集した室内塵のヒ素化合物の分析を行ったところ、その中央値は総ヒ素で 2.5 µg/g (0.3～7.8 µg/g、n＝40）、無機ヒ素で 0.24 µg/g（0.08～1.2 µg/g、n＝20）、As(III)で 0.02 µg/g（<0.01～0.25 µg/g、n＝20）、As(V)で 0.21 µg/g（0.06～0.99 µg/g、n＝20）、メチルアルソン酸で<0.01 µg/g（n＝20）、ジメチルアルシン酸で 0.02 µg/g（<0.01～0.05 µg/g、n＝20）であったと報告されている（小栗ら 2013）。

（5~~4~~）生態系におけるヒ素の循環

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、極~~きわ~~めて微量ながら、堆積岩等に由来するヒ素化合物を空気経由で~~それらを~~直接的に~~（空気経由で）~~、あるいは堆積岩性の土壌から植物組織に移行した後に間接的に~~（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る。

海洋生物と陸上生物との間では、ヒ素の含有量に違いがみられる。海洋生物のヒ素濃度は数 µg～~~-~~100 µg/g に及ぶとされているが、陸上生物では 1 µg/g（乾燥重量）を超えることはほとんどない。また、含まれるヒ素の化学形態にも違いがみられる

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

①—海洋生態系

海洋において、ヒ素は、生産者（植物プランクトンや海藻）と消費者から成る食物連鎖とともに、分解者（細菌等の微生物）と非生物的環境をも含めた複雑な生態系を循環している。このヒ素循環に関わる仮説を図 2 に示す（花岡 2011）。

海水中には、上記のとおり、2 μg/L 程度のヒ素が存在する。ヒ素の場合、平均滞留時間（ある元素の海洋における全量／単位時間に海洋に入るその元素の全量）は数百万年とされている（松尾 1991;_西村 1998）。

有機ヒ素化合物の AsBe(海洋動物に普遍的に検出される有機ヒ素化合物)や AsC（海洋生態系における AsBe の前駆体）は、海水中から直接的には検出されない。しかし、5 μm のプランクトンネットを通過した海水から濃縮沈殿法を用いて回収した微細懸濁物（植物プランクトンを含まない）には、これらの有機ヒ素化合物が存在していた（Hanaoka et al. 1997）。

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

海水中のヒ酸は、海洋性藻類により三酸化二ヒ素に還元され、更~~さら~~に有機化合物に酸化される。この生物活動によりヒ酸の鉛直分布は海洋表層で少なく中層、深層で増加する、いわゆる栄養塩型のプロファイルを示す一方、As(III)、MMA(V)、DMA(V)は表層から中層にかけて分布する。海洋性植物プランクトンや海藻に取り込まれたヒ素は蓄積し、食物連鎖を通して代謝変換を受ける。

海水中の As(V)を主体とする無機ヒ素は、海洋性植物プランクトンや海藻に取り込まれ、濃縮・有機化される。この有機化されたヒ素化合物は、食物連鎖を通じて順次生化学的変換を受け、AsBe として海洋動物に蓄積される。このように食物連鎖を通して代謝変換を受ける結果、海洋生物には種々の有機ヒ素化合物が存在し、無機ヒ素は海洋生物組織中には少ない。一方、AsBe 合成の別ルートとして、海水中の無機ヒ素から合成した AsBe を体内に含む微生物が、海洋動物に餌とともに取り込まれて海洋動物中に蓄積される経路もある。AsBe は、海産動物の死後、段階的に微生物分解を受けて元の無機ヒ素に回帰する。

藻類を由来とする有機ヒ素化合物は MMA(V)を残基として含有する場合が最も多く、無機ヒ素は、一部の褐藻類の組織において、主要な成分である。植物プランクトン、細菌類、酵母によって蓄積されたヒ酸の還元及びそれに続くメチル化によって、海水中の DMA(V)濃度の季節的変化が起きると考えられている（Neff 1997）。

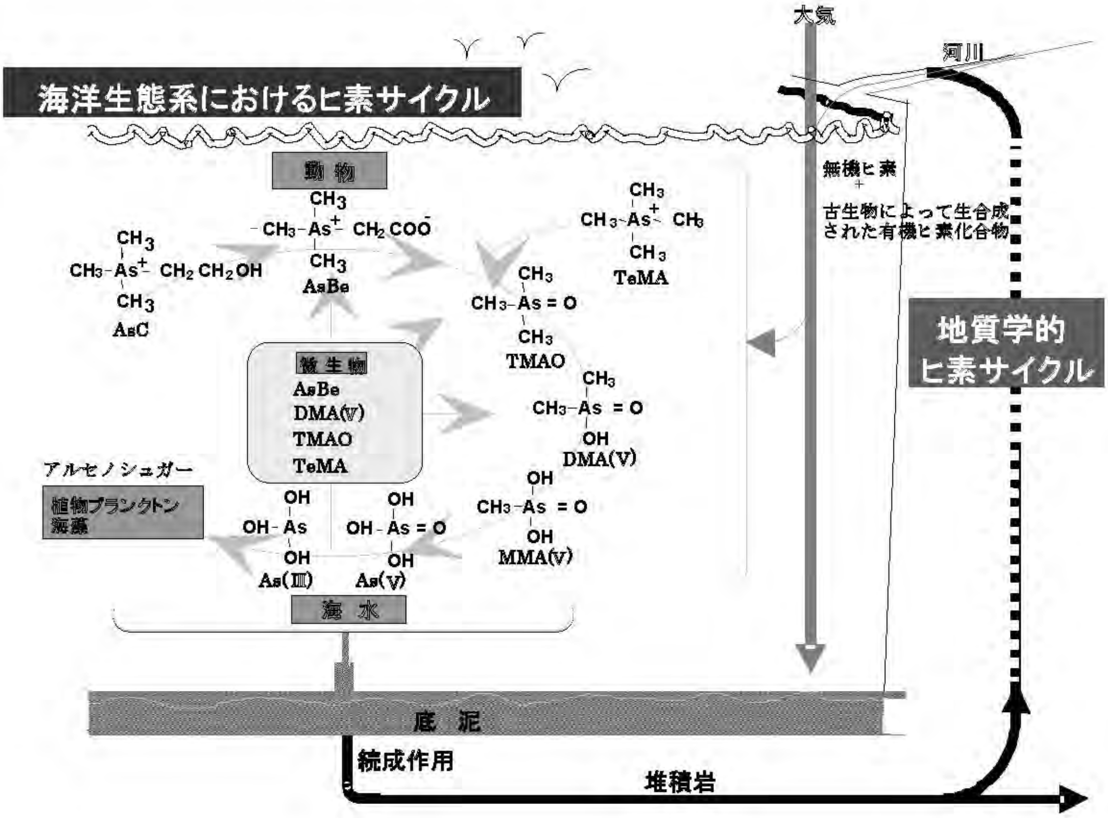


図 2 海洋生態系における仮説としてのヒ素循環系（花岡 2004; 2011 より改変）

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も~~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、更~~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）。

４．現行規制等

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

日本国内の食品中のヒ素の規制は、1955 年（昭和 30 年）の森永ヒ素ミルク事件が契機となり 1959 年（昭和 34 年）12 月 28 日に食品及び添加物の良品要件について「食品、添加物等の規格基準」（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）が定められた。それ以降、ヒ素は「食品衛生法」により様々な食品について規制がなされている。

ヒ素の食品及び食品以外における主な規制について表 5~~1~~に示す。

表 5~~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 µg As/g	
	洗浄剤の成分規格:　0.038 µg As/g	ヒ素及びその化合物
水道法	水質基準: 10 µg As/L	ヒ素及びその化合物
環境基本法	水質汚濁に係る環境基準: 10 µg As/L	ヒ素
	地下水の水質汚濁に係る環境基準: 10 µg As/L	ヒ素
	土壌汚染に係る環境基準 （溶出試験検液濃度、農用地（田に限定）に限っては、更に、15 µg As/g 土壌 未満であること）	ヒ素
下水道法	水質基準: 100 µg As/L	ヒ素及びその化合物
水質汚濁防止法	排水基準: 100 µg As/L	ヒ素及びその化合物
土壌汚染防止法	特定有害物質	ヒ素及びその化合物
土壌汚染対策法	特定有害物質	ヒ素及びその化合物
	土壌溶出量基準: 10 µg As/L	ヒ素及びその化合物
	土壌含有量基準: 150 µg As/g	ヒ素及びその化合物
薬事法	毒薬	ヒ素、その化合物及びそれらの製品
	処方せん~~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） 名称等を表示すべき危険物及び有害物 健康診断を行うべき有害な業務 作業環境評価基準　管理濃度: 3 µg As/m³	ヒ素及びその化合物（ヒ化水素及びヒ化ガリウムを除く。）~~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 μg As/m³~~	~~三酸化二ヒ素~~

Ⅲ．ヒトにおける曝露

~~１．吸入曝露~~

~~ヒ素のヒトへの曝露経路の一つとして、呼吸による大気からの吸入曝露が挙げられる。ヒ素の大気中濃度（0.011 μg As/m³）から、ヒトの体重 1 kg 当たりの 1 日推定摂取量は 0.0044 μg As/kg 体重/日とされる（製品評価技術基盤機構 化学物質評価研究 2008）。~~

~~有機ヒ素を含む農薬が使われていた時にはタバコに最高 52 μg/g のヒ素が含まれていたが、使用禁止後は 3 μg/g まで低下し（Holland and Acevedo 1996; Becker and Wahrendorf 1993）、1 本当たりの平均含有量は 1.5 μg と報告されている（Small HG Jr. and McCants CB 1962）。たばこの主流煙には 1 本当たり 0-1.4 μg が（Cogbill and Hobbs 1957）、副流煙には 1 本当たり 0.015-0.023 μg（平均 0.018 μg）のヒ素が含まれていると報告されている（Landsberger and Wu 1995）。~~

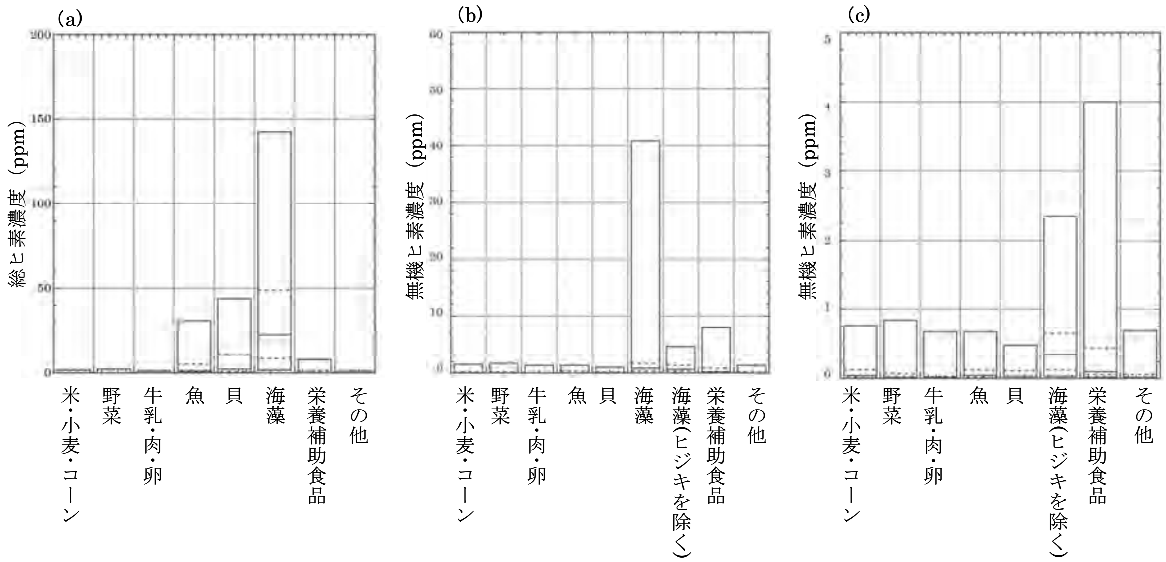
１~~２~~．経口曝露

ヒ素化合物は、主に食品と飲料水から摂取される。食品中には無機及び~~・~~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。土壌やハウスダストからの無機ヒ素摂取量は無視しうるほど小さい（小栗ら 2013）。

（１）食品からの曝露

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

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



(a)総ヒ素濃度、(b)無機ヒ素濃度、(c)無機ヒ素濃度のうち低濃度だった食品に関して拡大図示

グラフは 5-95 パーセンタイル。下の破線は 25、中央の実線は 50、上の破線は 75 パーセンタイルを表す。

図 3 食品のヒ素含有量（パーセンタイル） （Uneyama et al. 2007 より改変）

①海産物

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

マガレイ、ブリ、マアジ、マサバ、サンマ、マイワシの総ヒ素に対する無機ヒ素（As(III)＋As(V)）の割合は、0～~~-~~4%であり、海藻類では、ヒジキ約 60%、マコンブ約 3%、ワカメ約 7%であった（表 6）。なお、この表における、脂溶性ヒ素の水溶性ヒ素に対する存在比率は、分析方法によっては更に~~もっと~~高くなる可能性もある（塩見 1992）。

AsBe は魚介類に共通して存在する主要な有機ヒ素化合物である（Edmonds et al. 1977; Hanaoka et al. 1988; Francesconi and Edmonds 1994; Francesconi and Edmonds 1997; Shiomi 1994）。AsC はエビやホラガイ等に、TMAO はナマズの一種等に、TeMA はハマグリ（Meretrix lusoria）等に含まれる主要なヒ素化合物である（Francesconi and Edmonds 1994; Francesconi and Edmonds 1997; Shiomi 1994）。

アルセノシュガーは、海藻における主要なヒ素化合物である。しかし、藻類を共生させているシャコガイのみならず（Edmonds et al. 1982）、植物プランクトンある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 1992）、巻貝（Morita and Shibata 1987）、更~~さら~~には植物プランクトンを食べる動物プランクトンにも認められる（Shibata et al. 1996; Edmonds et al. 1997）。

ヒ素の蓄積状況は、魚の部位によっても異なっている。魚の目の周辺や体表面部においては、無機ヒ素が多く集まることが報告されており（Lunde 1977）、カツオの視神経などにヒ素の集積が認められている（黒岩ら 1999）。食用魚製品においては、含有している AsBe の総ヒ素に対する割合が、鮮度の高いものほど高く、冷凍食品、保存食品の順に低下することから、魚類の種や部位のみならず加工過程や保存方法などにも影響を受けると考えられる（Velez et al. 1995; 1996）。

海産物の無機態及び~~・~~有機態ヒ素化学物含量及び水溶性及び~~・~~脂溶性ヒ素含量について表 6 に示す（Shinagawa et al. 1983; 塩見 1992）。

表 6 海産物の無機態及び~~・~~有機態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) ~~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）

海藻中の総ヒ素濃度は、一般に褐藻類＞紅藻類＞緑藻類の順に高い。また、その主要な化学形態は通常アルセノシュガーである。海藻に含まれるヒ素化合物について表 7 に示す（Francesconi and Edmonds 1997）。

表 7 海藻に含まれるヒ素化合物

	種	ヒ素濃度（μg/g）		%水溶性	ヒ素化合物[a]		
		湿重量	乾重量		Significant	Minor	Trace
褐藻類	*Ecklonia radiate*（カジメ）	10		>80	3, 2, 7	-	-
	Sargassum fusiforme（ヒジキ）	10		>80	ヒ酸, 1	3	7, 5
	Laminaria japonica（マコンブ）	4		>80	3, 4	2, 7	-
	Sphaerotrichia divaricate（イシモズク）	2		75	2	7, 3, 5	-
	Undaria pinnatifida（ワカメ）	2.8		71	23[b]	-	-
	Sargassum thunbergii（ウミトラノオ）	4		51	1	-	13
	Sargassum lacerifolium（和名なし~~不明~~）	40		>80	1	7, 3, 4, 2	5, DMA(V), 6, 8, 15
	Spatoglossum pacificum（コモングサ）		16.3	69	3	2, 7	-
	Pachydictyon coriaceum（サナダグサ）		16.7	72	3	2 7	-
緑藻類	*Codium fragile*（ミル）	0.6		67	2	7, DMA(V)	-
	Ulva pertusa（アナアオサ）		17.1	40	2	7	UK
	Bryopsis maxima（オオハネマ）		19.4	20	7	2	UK
	Caulerpa brachypus（ヘライワヅタ）		11.6	32	UK	-	-
紅藻類	*Corallina pilulifera*（ピリヒバ）		21.6	15	7	2, UK	-
	Cyrtymenia sparsa（ヒヂリメン）		44.8	69	7	2	-
	Ahnfeltia paradoxa（ハリガネ）		11.7	58	7, UK	2, 1	-
	Coeloseira pacifica（イソマツ）		23.1	35	7, UK	2	-
	Laurencia okamurai（ミツデソゾ）		19.2	47	2, 1	7, UK	-

a ヒ素化合物の番号は、図 1 参照

Significant、総水溶性ヒ素の 20%以上; Minor、同 1-19%; Trace、同 1%以下; UK、未知ヒ素化合物

b 脂溶性ヒ素

（Francesconi and Edmonds 1997 より改変）

褐藻類ヒバマタ目ホンダワラ科に属するヒジキ、アカモク、オオバモクといった海藻では、ヒ酸などの無機ヒ素の割合が高い（Francesconi and Edmonds 1997）。一般的に流通している乾燥ヒジキの総ヒ素濃度は平均値が約 110 μg As/g、最大値が約 154 μg As/g とされている（FSA 2004; Almela et al. 2006; 小川ら 2006）。ホンダワラ科以外の海藻では、アルセノシュガーなどの有機ヒ素の割合が高い~~。アルセノシュガーに関しては、無機ヒ素のような急性毒性は認めないと考えられている~~（Sakurai et al. 1997; Andrewes et al. 2004）。

~~カナダ（CFIA 2001）、英国（FSA 2004）等においては、ヒジキ中には無機ヒ素が多く含まれることから、摂食を控えることが勧告された。~~英国食品~~基準~~規格庁（FSA）は、ヒジキ~~、をはじめとする海藻~~アラメ、ワカメ、コンブ及びノリ 5 種中の総ヒ素及び無機ヒ素濃度を測定している。~~、~~総ヒ素は全検体から検出され、特にヒジキが高含量であった。また、ヒジキ 9 検体における平均無機ヒ素濃度は 77 mg As/kg（範囲 67～96 mg As/kg）であったが、他の 4 種の海藻における無機ヒ素含量は検出限界の 0.3 mg As/kg 未満であった。著者らは、ヒジキは他の海藻食品に比べ総ヒ素濃度、無機ヒ素濃度ともに高いと報告している~~た~~（Rose et al. 2007）。なお、FSA の 2004 年の調査によると、乾燥品を水戻ししたヒジキ中の無機ヒ素濃度は最大で 22.7 μg As/g であったと報告されている（FSA 2004）。

日本で消費されるヒジキに含まれるヒ素濃度~~や日本人のヒジキの摂取量~~について~~、いくつかの~~報告がなされている。Mohri ら（1990）は成人 4 名（男女各 2 名）の陰膳から得られた海産物中のヒ素濃度について原子吸光分析法を用いて測定しており、ヒジキ（加熱調理されたもの）中の総ヒ素、無機ヒ素、DMA(V)を 1.204、0.479、0.569 μg/g と報告している~~た~~。~~日本における 14 家庭での調理済みヒジキ（野菜などの具材を含む）の摂取状況は、摂取回数が 2.4±1.3 回/月、1 日推定予想消費量が 6.4±4.3 g（1.1-14 g、中央値 5.5 g）であり、調理済みヒジキ中のヒジキ含有量からヒジキの 1 日予想平均消費量を 3.3 g（湿重量）と算出した（文献？）~~。

また、Nakamura ら（2008）は、~~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~~ LC-ICPMS を用いて、家庭あるいはスーパーマーケットから得られた調理済みヒジキ（計 15 試料）中の総ヒ素、As(III)、As(V)、MMA(V)、DMA(V)、アルセノシュガー含有量について測定したところ、それぞれ 1.2、0.031、1.2、0.010、0.030、0.028 μg As/g（湿重量）であった~~り、1 日総ヒ素平均摂取量は 8.0±6.6 μg（0.21-23 μg、中央値 7.1 μg）と~~報告している~~示された。これらの結果から、著者らは調理済みヒジキを摂取することによる皮膚がんの発症リスクを 2.4×10^{-4}（1.6×10^{-6}-7.0×10^{-4}）とし、他のがんの発症リスクに関しても無視することができないかもしれないと報告した~~（Nakamura et al. 2008）。

農林水産省による有害化学物質含有実態調査によれば、国内で流通しているひじき（乾物）、ひじき（水戻し物）に含まれる総ヒ素はそれぞれ平均 93 μg/g（28～

160 µg/g）、平均 6 µg/g（2.1～20 µg/g）、無機ヒ素はそれぞれ平均 67 µg/g（4.5～130 µg/g）、平均 3.6 µg/g（<0.5～17 µg/g）と報告されている（農林水産省 2012）。

~~平成 14 年度の国民栄養調査によれば、日本人の 1 日当たりの海藻摂取量は 14.6 g（湿重量）で、これには海苔や昆布といった他の海藻類が含まれている。そのため海藻類の国内生産量、輸入量及び輸出量から、海藻類中にヒジキの占める割合を試算したところ 6.1%であり、摂取量の割合もこれと大きな差はないと仮定し、ヒジキの 1 日当たりの摂取量を約 0.9 g（湿重量）と推定した。~~

~~WHO が 1988 年当時に定めた無機ヒ素の PTWI は 15 µg/kg 体重/週であり、体重 50 kg の人の場合、107 µg/人/日（750 µg/人/週）に相当する。~~FSA の 2004 年の調査によると、乾燥品を水戻ししたヒジキ中の無機ヒ素濃度は最大で 22.7 µg/g であったと報告されている~~り、仮にこのヒジキを摂食するとしても、毎日 4.7 g（湿重量）（1 週間当たり 33 g）以上を継続的に摂取しない限り、ヒ素の PTWI を超えることはない。ただし、この PTWI は、2010 年に開催された第 72 回 JECFA 会合において取り下げられた~~。

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

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

②~~-~~農畜産物

海洋生物が含有しているヒ素濃度には数µg/g～~~-~~百数十µg/g の幅があるとされているが、陸上の植物に含まれているヒ素濃度には大きな差がみられないとされている（Lunde 1973）。

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、公表されている（表 8）。それによれば、コメ中の総ヒ素は平均 0.17 µg/g（0.04～0.43 µg/g）（乾燥重量）であった。また、コメ中の無機ヒ素は平均 0.15 µg/g（0.04～0.37 µg/g）（乾燥重量）であった（農林水産省 2012）。また、玄米中の総ヒ素（乾燥重量当たり）0.118～0.26 µg/g に対して、無機ヒ素は 0.108～0.227 µg/g で、無機ヒ素の割合は 62.2～96.3%であった（Hamano-Nagaoka et al. 2008）。

野菜や果実類中に含まれている総ヒ素濃度は約 0.01 µg/g 程度であるとの報告もある（山内と山村 1980）。ヒ素に汚染された土壌で育ったキノコに関しては、乾燥重量として総ヒ素は 1,420 µg As/g、DMA(V)は 970 µg As/g が確認された報告が

ある（Larsen et al. 1998）。哺乳動物の肉類に含まれる総ヒ素濃度は、牛肉で 0.024 μg/g、豚肉で 0.018 μg/g と報告されている（山内と山村 1980）。

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

~~ヒ素による汚染水を用いて育てたコメを非汚染水で炊く場合と、市販のコメを汚染水で炊く場合との生物学的利用率を豚の生体内モデルを使用して比較したところ、前者は DMA(V)を主に含み生物学的利用率は 33.1±3.2%と低く、後者は無機の As(V)を含み生物学的利用率は 89.4±9.4%と高かった。コメに含まれるヒ素の生物学的利用率はヒ素の化学形態に依存し、調理用水中のヒ素の存在とその化学形態にも大きな影響を受けると考えられる（Juhasz et al. 2006）。~~

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 160 試料で不検出～~~-~~0.045 μg/g の総ヒ素が含まれており、洋梨ジュースでは 142 試料で不検出～~~-~~0.124 μg/g の総ヒ素が含まれていた。23 ppb（0.023 μg/g）を上回る総ヒ素が検出された洋梨ジュースでは、無機ヒ素、MMA 及び DMA の分析を行い、それぞれ 5～60、不検出～88、不検出～3 μg/g 含まれていた（FDA 2011; 2012）。

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排出されると報告されている（Morrison 1969）が、Institute for Agriculture and Trade Policy（IATP）の調査によると、米国においてスーパーマーケットで購入した未調理の鶏肉の約 55%で総ヒ素が検出されたことから、米国で認可されているヒ素を含有したロキサルソン、アルサニル酸といった飼料添加物を通じて鶏肉が汚染されている可能性が考えられている（Wallinga 2006）。

表 8 総ヒ素分析結果（15～22 年産）

作物	分析点数	定量限界	定量限界未満の点数	割合 %	定量限界以上点数	最小値 mg/g	最大値 mg/g	平均値
米	600	0.01	0	0	600	0.04	0.43	0.17
小麦	363	0.01	312	86	51	<0.01	0.04	0.009
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

さといも（皮つき）	98	0.01	59	60	39	<0.01	0.04	0.01
さといも（皮をむいたもの）	29	0.01	29	100	0	-	-	0.006
だいこん	100	0.01	100	100	0	-	-	0.004
にんじん	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
ブロッコリー	100	0.01	99	99	1	<0.01	0.01	0.003
はくさい	100	0.01	100	100	0	-	-	0.003
レタス	99	0.01	99	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
たまねぎ	100	0.01	100	100	0	-	-	0.005
きゅうり	100	0.01	98	98	2	<0.01	0.02	0.006
なす	100	0.01	97	97	3	<0.01	0.01	0.006
トマト	100	0.01	100	100	0	-	-	0.004
ピーマン	100	0.01	100	100	0	-	-	0.004
かぼちゃ	100	0.01	100	100	0	-	-	0.003
さやいんげん	100	0.01	100	100	0	-	-	0.003
しいたけ	100	0.01	45	45	55	<0.01	0.14	0.02
いちご	100	0.01	99	99	1	<0.01	-	0.005
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
なつみかん（外果皮をむいたもの）	30	0.01	30	100	0	-	-	0.003
なつみかん（外果皮つき）	70	0.01	70	100	0	-	-	0.003
かき	100	0.01	92	92	8	<0.01	0.03	0.005
キウイフルーツ（果皮つき）	70	0.01	69	99	1	<0.01	0.01	0.004

キウイフルーツ（果皮をむいたもの）	30	0.01	30	100	0	-	-	0.003
なし	100	0.01	99	99	1	<0.01	0.01	0.004
もも	100	0.01	98	98	2	<0.01	0.01	0.004
ぶどう	100	0.01	99	99	1	<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。

平均値：定量限界未満の試料数が全試料数の 60% 以下の食品については以下に記す平均値①を、定量限界未満の試料数が 60%を超える食品については平均値②及び平均値③を算出し、掲載データではこれらの平均値のうち、平均値①又は平均値②を記載。

平均値①：定量限界未満の濃度を定量限界の 1/2 として算出。

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定量限界として算出。

平均値③：定量限界未満の濃度をゼロとして算出。

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	0000.1	0.005	-	-
かんしょ	30	0.01	29	97	1	0.01	0.0003	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	0.0003	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	0.0003	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	0.0005	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	-	-

~~※ 米の総ヒ素の最低値は 0.04 μg/g であった。~~

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

~~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。~~

~~平均値（1）：定量限界未満の濃度を「0」として算出~~

~~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「定量限界」として算出~~

~~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。~~

~~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)を算出した。~~

（農林水産省 ~~2006~~2012 より作成~~引用~~）

~~（２）~~②③飲料水からの曝露

平成 22 年度の水道統計におけるヒ素及びその化合物の検出状況（表 9）から、各観測地点における最高値別でみると、原水においては、水道法水質基準値（0.01 mg/L）以上のが 28 箇所あったが、ほとんどが 0.001 mg/L 以下（4,512/5,319）であった。また、浄水においては、ほとんどが 0.001 mg/L 以下（5,173/5,679）であった。

表 9　水道水でのヒ素及びその化合物検出状況

浄水／原水の別	水源種別	測定地点数	目標値に対する度数分布表 10%以下 ～0.001 (mg/L)	10%超過20%以下 ～0.002 (mg/L)	20%超過30%以下 ～0.003 (mg/L)	30%超過40%以下 ～0.004 (mg/L)	40%超過50%以下 ～0.005 (mg/L)	50%超過60%以下 ～0.006 (mg/L)	60%超過70%以下 ～0.007 (mg/L)	70%超過80%以下 ～0.008 (mg/L)	80%超過90%以下 ～0.009 (mg/L)	90%超過100%以下 ～0.010 (mg/L)	100%超過 0.011 (mg/L)～
原水	全体	5,319	4,512	408	158	65	64	30	19	16	11	8	28
	表流水	1,077	878	124	35	15	8	3	2	2	0	2	8
	ダム、湖沼水	281	231	27	15	1	4	0	1	0	1	0	1
	地下水	3,100	2,674	187	84	40	42	22	13	11	8	5	14
	その他	839	709	68	24	9	10	5	3	3	2	1	5
浄水	全体	5,679	5,173	242	121	56	39	14	14	11	5	4	0
	表流水	1,052	996	29	12	6	4	1	2	2	0	0	0
	ダム､湖沼水	267	258	4	3	1	0	0	1	0	0	0	0
	地下水	3,005	2,650	170	81	44	30	11	6	7	4	2	0
	その他	1,340	1,254	39	25	5	5	2	5	2	1	2	0

（平成 22 年度調査結果）

表流水を水源として水道水へと供給される場合は、水道法~~水の~~水質基準（10 μmg/L~~μg/L~~）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。環境省による平成 23 年度地下水質測定結果によると、日本では約 2%の地下

水が水道法~~水~~水質基準を上回るヒ素を含んでおり、~~いる（環境省 2011）~~。こ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~~0.65~~0~~ m~~μ~~g As/L であるとしている（環境省 2012~~02~~）。

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（0.116～~~-~~1,024）μg As/L であった（千葉ら 2008）。

（２~~３~~）経口曝露量の推定

①総ヒ素

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ケット方式を用いて調査が実施されている。

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 日間以上の総ヒ素摂取量を測定したところ、一~~1~~日総ヒ素摂取量は 201.6±142.9 μg（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）であったと報告した。Yamauchi ら（1992）では 35 名（男 12 名、女 23 名）の成人について陰膳方式により一~~1~~日総ヒ素摂取量を 195±235 μg（15.8～~~-~~1039 μg）と報告した。

厚生労働省のトータルダイエット調査では、飲料水を含めた全食品を 14 群に分け、国民健康・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理した後、食品群ごとに水素化物発生原子吸光分析法による測定を行い、国民 1 人当たりの平均的な一~~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 年における日本人の一~~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。

食品安全委員会は（2012）、環境省の「ダイオキシン類をはじめとする化学物質の人への蓄積調査」（平成 18～22 年度実施）における陰膳調査にて採取した調査対象者の 3 日間連続した食事試料について、3 日間から各々ランダムに一日選択した 319 試料（男 94 名、女 225 名）について総ヒ素の分析調査を行った。一日の総ヒ素摂取量は、199±272 μg（3.14～2170 μg）と報告している。

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一~~1~~日無機ヒ素摂取量を測定したところ、13.7±7.8 μg（1.2～~~-~~31.7 μg）であった。同様に成人 4 名（男女 各 2 名）を対象とした 7 日間の調査では 1 日無機ヒ素摂取量は 10.3±5.5 μg（1.8-22.6 μg）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、一~~1~~日無機ヒ素摂取量は 33.7±25.1 μg (8.34～~~-~~101 μg）と報告された。

厚生労働省のトータルダイエット調査では、マーケットバスケット方式で一~~1~~日無機ヒ素摂取量を推定したところ、一~~1~~日無機ヒ素摂取量は 62.8 μg であった。

Oguri ら（2012）は、首都圏在住の成人女性 25 名を対象とした陰膳方式による一日の無機ヒ素摂取量を平均 6.52±11 μg（2.0～57 μg）、認証標準からの推定一日摂取量を 27 μg と報告している。

食品安全委員会は（2013）、環境省の「ダイオキシン類をはじめとする化学物質の人への蓄積調査」（平成 18～22 年度実施）における陰膳調査にて採取した調査対象者の 3 日間連続した食事試料について、無機ヒ素の分析調査を行った。一日の無機ヒ素摂取量は、18.6±19.6 μg（2.18～161 μg）と報告している。

また、小栗ら（2013）が引用している川辺ら（2003）は、公表されている各種媒体中総ヒ素濃度の代表値と分布に基づき、モンテカルロ法による日本人の無機ヒ素曝露量とその内訳推計を報告している。それによると水道水を飲用する家庭での総曝露量は 0.42 μg/kg 体重/日 で、そのうち食物が 94.3 %、土壌の直接摂食によるものが 1.3 %、大気吸入によるものが 0.1 %と推定されている。

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、一~~1~~日当たりメチルアルソン酸 7.6±7.9 μg（0.6～~~-~~36.0 μg）、ジメチルアルシン酸 34.0±34.7 μg（0～~~-~~110 μg）、トリメチルヒ素化合物 120.4±97.8 μg（0～~~-~~425 μg）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±4.6 μg（0.6～~~-~~19.0 μg）、ジメチルアルシン酸 49.9±49.8 μg（2.8～~~-~~183.6 μg）、トリメチルヒ素化合物 87.3±76.8 μg（10～~~-~~271.4 μg）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、一~~1~~日有機ヒ素摂取量は MMA2.25±2.5 μg（0.16～~~-~~9.63 μg）、DMA12.9±11.1 μg（0.36～~~-~~38.0 μg）、trimethylated arsenic（TMA）~~O~~148±226 μg（1.95～~~-~~946 μg）が検出された。

Oguri ら（2012）は、MMA(V)、DMA(V)、TMAO について、首都圏在住の成人女性 25 名を対象とした陰膳方式による一日平均摂取量をそれぞれ<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）、認証標準からの推定一日摂取量をそれぞれ 3.9 μg、12 μg、5.9 μg と報告している。また、AB について、認証標準からの推定一日摂取量を 140 μg と報告している。

食品安全委員会は（2013）、環境省の「ダイオキシン類をはじめとする化学物質の人への蓄積調査」（平成 18～22 年度実施）における陰膳調査にて採取した 319 試料（男 94 名、女 225 名）を測定したところ、一日当たりの摂取量を DMA は 6.47±4.59 μg（1.97～39.7 μg）、AsBe は 88.8±205.8 μg（2.05～1,680 μg）であった。

２．吸入曝露

ヒ素のヒトへの曝露経路の一つとして、呼吸による大気からの吸入曝露が挙げられる。我が国では、製品評価技術基盤機構（2008）がヒ素の大気中濃度（0.011 μg As/m^3）から吸入曝露からの一日摂取量を 0.22 μg As/人/日と推定し、吸入経路の体重当たりの一日摂取量を 0.0044 μg As/kg 体重/日とされるとしている（製品評価技術基盤機構 2008）。

小栗ら（2013）は、有害大気汚染物質モニタリングの平成 22 年度全国平均値（1.4 ng/m^3）から推計した日本人成人の一日ヒ素経気道曝露量を、一日換気量を 15 m^3 と仮定すると 0.02 μg/ 日と推定している。有機ヒ素農薬等の散布地域周辺などを例外とすると、一般環境の大気中にはほとんどメチル態ヒ素は検出されず、ほとんどが無機ヒ素（特に As(V)）であると推定されていることから、この値は無機ヒ素の一日曝露量とみなすことができ、無機ヒ素の経気道曝露レベルは経口曝露レベルの 0.1%程度であるとしている（小栗ら 2013）。

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 μg/g のヒ素が含まれていたが、使用禁止後は 3 μg/g まで低下し（Holland and Acevedo 1996; Becker and Wahrendorf 1993）、1 本当たりの平均含有量は 1.5 μg と報告されている（Small HG Jr. and McCants CB 1962）。たばこの主流煙には 1 本当たり 0～1.4 μg が（Cogbill and Hobbs 1957）、副流煙には 1 本当たり 0.015～0.023 μg（平均 0.018 μg）のヒ素が含まれていると報告されている（Landsberger and Wu 1995）。

Ⅳ．安全性にかかる知見の概要

１．体内動態

（１）吸収

①無機ヒ素化合物

経口投与された As(III)や As(V)は、ほとんどの動物種で 80～90%が迅速に消化管から吸収され（NEDO 2008）、~~無機ヒ素の経口摂取による消化管からの吸収は、~~ヒトでは~~において~~55～~~-~~87%~~である~~（Buchet 1981; Crecelius 1977; Kumana 2002; Mappes 1977; Tam 1979; ATSDR 2007）、ハムスターでは 40～50%（NEDO 2008）と報告されている。飲料水中に存在する亜ヒ酸塩（As(III)）及びヒ酸塩（As(V)）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、摂取された無機ヒ素の吸収は、ヒ素化合物の溶解性、胃腸管内の他の食品成分及び栄養素の存在並びに食品マトリックスによって異なるとされている（EFSA 2009）。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とされている（Mappes 1977; Vahter 2002; ATSDR 2007）。JECFA（2011）によると、マウスへの 5 価のヒ素化合物の経口投与による消化管吸収は、Odanaka ら（1980）による報告では低く（尿中排泄量が 48.5%）、Vahter と Norin （1980）による報告では高い（尿中排泄量 89%）が、この差は、Vahter と Norin （1980）では少なくとも投与 2 時間前から投与 48 時間後マウスを絶食させているが、Odanaka ら（1980）では食事制限がなされていないために生じるとされている（JECFA 2011）。

また、Juhasz ら（2006）らは、ヒ酸ナトリウムで汚染された水を用いて育てたコメを非汚染水で炊く場合と、市販のコメを汚染水で炊く場合との生物学的利用率をブタの生体内モデルを使用して比較している。前者は DMA(V)を主に含み生物学的利用率は 33.1±3.2%と低く、後者は無機の As(V)を含み生物学的利用率は 89.4±9.4%と高かった。著者らは、コメに含まれるヒ素の生物学的利用率はヒ素の化学形態に依存し、調理用水中のヒ素の存在とその化学形態にも大きな影響を受けると考えられるとしている（Juhasz et al. 2006）。また、Juhasz ら（2008）は、ブタにおけるリョクトウ（mung bean）中の無機ヒ素のバイオアベイラビリティはほぼ 100%であるが、この割合はレタス及びフダンソウ（chard）では 50%となり、著者らはヒ素の胃腸吸収に対する野菜の非消化多糖類成分の影響が示唆されるとしている（Juhasz et al. 2008）。

なお、動物では、マウスの系統差について、C57BL、C3H 及び $B6C3F_1$ を用いて検討がなされており、ヒ酸の経口投与による消化管からの吸収に差異が認められると報告されている（Hughes et al. 1999; 内閣府食品安全委員会 2009）。

②有機ヒ素化合物

ヒトの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（EFSA 2009）。Buchet ら（1981）が実施した、ボランティアを対象にした MMA(V)又は DMA(V)のいずれかのヒ素の単一経口投与量（500 µg 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ている~~た~~。

アルセノシュガーについては、Francesconi ら（2002）は、男性ボランティア 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とを報告ている~~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、尿中排泄に基づく最近~~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ることが示唆されている（Raml et al. 2009）。

AsBeについては、EFSA（2009）によると、Brownら（1990）がボランティア6名に^{74}As-AsBeを投与したところ、投与1日後の全身含有量は摂取量の約50%であり、その値は、その後数日間にわたり漸減したと報告されている。しかし、Brownら（1990）は、投与1日後の時点では既に吸収されたAsBeの多くが尿中に排泄されていたと考えられたとしている（EFSA 2009）。また、Yamauchi と Yamamura（1984）は、魚や魚介類に存在するAsBeやAsCは消化管から迅速に吸収され、ヒトの場合には72時間以内にそのほとんどが尿中に排泄されたと報告している。

げっ歯類では､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、摂取用量の＞40%が胃腸管から吸収され、3価の有機ヒ素化合物の吸収率は一般に低いとされている（Goodman and Gilman 1980; Vahter 1994; Hughes et al. 2005; EFSA 2009）。また、EFSA（2009）によると、Juhaszら（2006）は、ブタにおけるMMA(V)及びDMA(V)の胃腸吸収はそれぞれ17%及び33%であると報告しているとされている（EFSA 2009）。

~~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 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（日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会 2000）。~~

~~皮膚経由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 2001）。~~

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

~~マウスの系統差について、C57BL、C3H及び$B6C3F_1$を用いて検討されており、ヒ酸の経口投与による消化管からの吸収に差異が認められる。~~

（２）分布

~~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、致死的な濃度では多量のヒ素が肝臓、腎臓、脾臓に分布した。~~

①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 and Clarkson1983）、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 Montalbano 1985）と報告されている（NEDO 2008）~~かった（Jacobson-Kram and Montalbano 1985）~~。

インドのムンバイ（旧名ボンベイ）のヒ素曝露事故で死亡したヒト（年齢、性別不詳）の組織中のヒ素含有量を分析した結果では、個人差が大きいが、脳 3.9±1.0、血液 5.9±3.9、腎臓 12.4±20.7、肝臓 14.5±6.9、脾臓 15.2±16.6、肺 19.9±22.7 µg/g 湿重量であった。脳のヒ素含有量が低いのは、血液-脳関門がヒ素の脳への移行を妨げている可能性が示唆された（Dang et al. 1983）。一方、脳出血、肺炎、がんで死亡した日本の成人（36～79 歳）の As とその代謝物の組織分布に関する研究では、脳の濃度は他の組織とあまり変わらず、すべての組織で大きな個人差があったと報告されている（Yamauchi and Yamamura 1983; NEDO 2008）。

~~消化管から門脈経由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る（Suzuki et al. 2004; Vahter 2002）。~~

また、ヒトの血漿中からは、遊離ヒ素（As(III)、As(V)）、MMA(III)、MMA(V)、DMA(III)、DMA(V)、AsBe、AsC が検出されたと報告されている（Suzuki et al. 2002; NEDO 2008）。

雄 CD1 マウスにヒ酸ナトリウム（As(V)）（0、2.5、5、10 mg/kg 体重/日）を 9 日間経口投与し、脳及び肝臓のヒ素濃度を測定したところ、総ヒ素濃度は対照群と比べて全投与群で脳及び肝臓で増加し、10 mg/kg 体重/日投与群ではそれぞれ約 2 倍及び約 3 倍であった。著しく増加したヒ素種は脳では DMA、肝臓では無機ヒ素であり、それぞれ 10 mg/kg 体重/日投与群で対照群の約 9 倍、約 3 倍であったと報告されている（Rodriguez et al. 2005; ATSDR 2007）。また、雌 C57BL/6 マウスにヒ酸ナトリウム（As(V)）（0.5、2、10、50 ppm As; 0.08、0.35、1.9、7.0 mg As/kg 体重/日）を 12 週間飲水投与したところ、組織ヒ素蓄積総量（無機ヒ素、MMA 及び DMA の合計として測定）は多い順から、腎臓＞肺＞膀胱＞皮膚＞血液＞肝臓であり、MMA は腎臓において、DMA は肺において最も多くみられた代謝物であったと報告されている（Kenyon et al. 2008; EFSA 2009）。

~~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者で、採取した組織、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 µg/g、尿で 260 µg/L、血液で 434 µg/L であった。また、胃の内容物にはヒ素は検出されなかった（Teitelbaum and Kier 1969）。亜鉛プラントで致死的なヒ化水素濃度に曝露された症例で、ヒ素は肝臓で 11,800 µg/g、脾臓で 7,900 µg/g、腎臓で 3,200 µg/g、脳で 600 µg/g、尿で 600 µg/g、血液では微量が検出された（Fowler and Weissberg 1974）。~~

~~インド、ムンバイ（旧名ボンベイ）のヒ素曝露事故で死亡したヒト（年齢、性別不詳）の組織中のヒ素含有量を分析した結果では、個人差が大きいが、脳 3.9±1.0、血液 5.9±3.9、腎臓 12.4±20.7、肝臓 14.5±6.9、脾臓 15.2±16.6、肺 19.9±22.7 μg/g 湿重量であった。脳のヒ素含有量が低いのは、血液-脳関門がヒ素の脳への移行を妨げている可能性が示唆された（Dang et al. 1983）。一方、脳出血、肺炎、がんで死亡した日本の成人（36-79 歳）の As とその代謝物の組織分布に関する研究では、脳の濃度は他の組織とあまり変わらず、すべての組織で大きな個人差があった（Yamauchi and Yamamura 1983）。~~

また、母乳に排泄されるヒ素濃度は極めて微量である~~低い~~ことが報告されている。Fangstrom ら（2008）によるバングラデシュにおける調査において、飲料水からの高ヒ素曝露（尿中排泄量の中央値 約 50 μg/L）にもかかわらず、母乳サンプル中の濃度は低く（中央値 1 μg/kg）、母乳に移行するヒ素化合物は主に無機ヒ素であったことが報告されている（Fangstrom et al. 2008; EFSA 2009）。~~（Concha et al. 1998a; Concha et al. 1998b; Fangstrom et al. 2008）、~~

ヒトをはじめとした哺乳動物では、無機ヒ素及びそのメチル化代謝物である MMA 及び DMA はいずれも~~ヒ素化合物は~~胎盤を通過し、胎児へ移行することが報告されている（Lindgren et al. 1984; Concha et al. 1998a; EFSA 2009）。

②有機ヒ素化合物

EFSA（2009）によると、Vahter ら（1984）は、^{74}As-DMA を投与したマウス及びラットでは投与後 6 時間以内に、多い順に腎臓＞肺＞腸管粘膜＞胃＞精巣で蓄積が生じ、多くの組織では DMA の濃度は急速に低下したが、肺、甲状腺及び腸管粘膜では最も長く保持されたことを報告している。また、Hughes ら（2005）は、雌の B6C3F1 マウスに MMA(III)及び MMA（V）をそれぞれ単回経口投与（0.4、40mg As/kg 体重）したところ、MMA(V)投与群では膀胱及び腎臓に、MMA(III)投与群では肺に最も蓄積し（MMA 及び DMA として測定）、組織中における DMA の割合は、MMA(V)投与群（0.4mg As/kg 体重）では、血中で 0%、肺で 19%であったが、MMA(III)投与群では血中で 75%、膀胱、腎臓及び肺で 100%であったと報告されている。（EFSA 2009）

（３）代謝

①無機ヒ素化合物

飲料水中の As(V) は、ほとんどの動物種で体内に入ると血中で迅速に As(III) に還元される（NEDO 2008）。生体内に吸収された無機ヒ素はメチル化代謝され、~~主として 5 価メチルヒ素化合物の一つである DMA(V)として尿中に排泄される。~~ヒトでは、主として DMA(V)、MMA(V)、ヒ酸及び亜ヒ酸が尿中に排泄される（JECFA 2011）。また、インド西ベンガル州のヒ素汚染地域において、ヒ素中毒症状を呈す

る住民の尿中ヒ素はDMA(V)ではなく主にDMA(III)であることが報告されている（Mandal et al. 2001）。

代謝によりメチル化されたMMA(V)及びDMA(V)は急性毒性が低く、ヒ素のメチル化は生体における解毒機構と考えられてきた。しかしながら、その中間代謝物である3価メチル化ヒ素（MMA(III)、DMA(III)）については~~強い細胞毒性及び遺伝子障害性を示すことから~~、近年では~~、~~メチル化代謝は無機ヒ素の解毒というよりはむしろ代謝活性化のプロセスと考えられている（EFSA 2009; 内閣府食品安全委員会 2009）。

~~また、インド西ベンガル州のヒ素汚染地域において、ヒ素中毒症状を呈する住民の尿中ヒ素は DMA(V) ではなく主に DMA(III) であることが報告されている（Mandal et al. 2001）。~~図 4 に無機ヒ素化合物のメチル化代謝過程を示す（Aposhian et al. 2000）。一般的には、As(III)~~ヒ素の3価~~からAs(V)~~5価~~への酸化にともないメチル基が導入される酸化的メチル化反応がヒ素の代謝機構として提唱されている（Challenger 1951; Aposhian et al. 2000）。また、図5に示す3価ヒ素－グルタチオン複合体の形成を介したメチル化機構が報告されている~~た~~（Hayakawa et al. 2005; Thomas et al. 2007）。いずれのメチル化機構もヒ素の酸化還元状態の変動（レドックスサイクル）の中で *S*-アデノシル-L-メチオニン（SAM）がメチル供与体となり、3 価ヒ素メチル転移酵素（AS3MT）をはじめとするメチル転移酵素による触媒反応であると考えられている（Thomas et al. 2007）。その過程で活性酸素が生じ、酸化ストレスを誘発することも報告されている（Hu et al. 2002）。他方では、DMA(III)の更なる還元代謝過程で生成するジメチルアルシンと分子状酸素との反応によるヒ素ラジカルなどのフリーラジカルの生成が報告されている（Yamanaka et al. 1990; Kitchin 2001）。また、尿中にジメチルチオアルシン酸などのDMA(V)より毒性の高い含硫ヒ素化合物が検出され、それらはジメチルヒ素と生体内含硫化合物との反応により生成する可能性が指摘されている（Yoshida et al. 2003; Raml et al. 2007; Naranmandura et al. 2007）。

②有機ヒ素化合物

~~一方、~~海産物由来のヒ素代謝の報告は動物試験でも少ない。アルセノシュガー含有量が高い海藻を常食とするヒツジの尿中及び血中ヒ素を形態別に分析した結果、尿中及び血中の主代謝物はDMA(V)であり、尿、血、臓器、羊毛におけるヒ素濃度はヒ素非曝露のヒツジと比較して高い値を示した（Feldmann et al. 2000）。さらに、マウス盲腸細菌叢及び盲腸組織を用いてアルセノシュガーの生体内変換について検討した結果、細菌叢を加えた反応混合液（37℃、1時間）では95%のアルセノシュガーがチオ体に変換されたが、盲腸組織のみではチオ体への変換率は著しく低かった（37℃ 48時間 77%）（Conklin et al. 2006）。アルセノシュガーを摂取したヒトの尿中代謝物として、主代謝物のDMA(V)のほかチオ-DMA(V)、チオ-ジ

メチルアルセノエタノール（DMAE）、チオ-アルセノシュガーなどが検出されたが、これらの尿中ヒ素代謝物はDMA(V)を除いて高濃度曝露（10_mM）においても細胞毒性は認められなかった（Raml et al. 2005）。~~魚や甲殻類に存在するAsBeやAsCは消化管から迅速に吸収され、ヒトの場合には72時間以内にそのほとんどが尿中に排泄された（Yamauchi and Yamamura 1984）。~~AsBeのような有機ヒ素化合物は、無機ヒ素化合物に比べてほとんど代謝されず、より迅速に尿中に排泄される（IPCS 2001）。

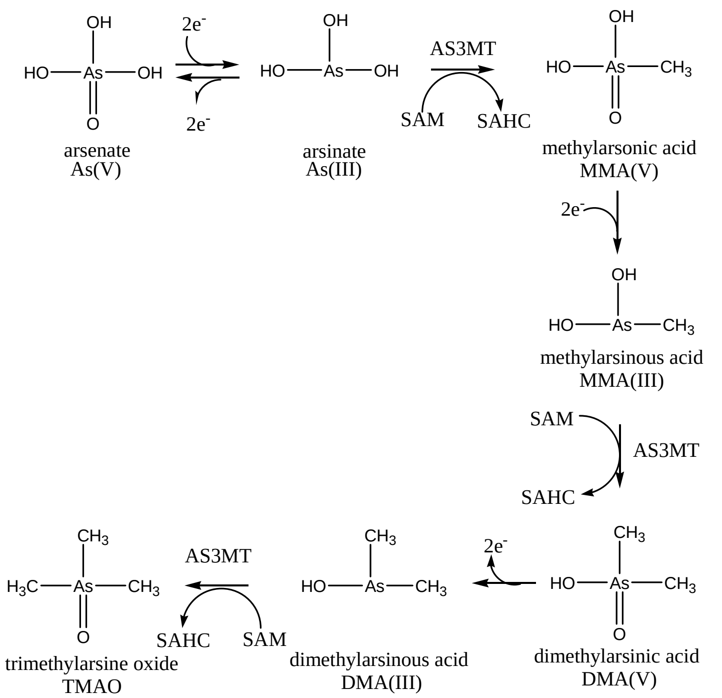
③代謝の種差・個体差

無機ヒ素のメチル化代謝には種差が認められる。マーモセット、チンパンジー及びモルモットでは肝臓のヒ素メチル転移酵素が欠損しており MMA(V)及び DMA(V)の尿中排泄は認められていない（内閣府食品安全委員会 2009）。一方、リーサスモンキー、ウサギ、マウス、ラット及びハムスターは肝臓にヒ素メチル転移酵素が存在し、ヒ素のメチル化代謝能を有している（Goering et al. 1999）。また、これら実験動物の尿中に排泄されるMMA(V)の割合はヒトと比較して圧倒的に少なく、MMA(V)からDMA(V)へのメチル化が効率的であることが報告されている（Vahter 2000）。

マウスの系統差について、C57BL、C3H及び$B6C3F_1$を用いて検討されており、ヒ酸の経口投与による消化管からの吸収に差異が認められるものの、メチル化代謝には差異が認められていないと報告されている（Hughes et al. 1999）。

最近、AS3MT ~~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AS3MT ~~三価ヒ素メチル化酵素（As3mt）~~欠損マウス（以下KO）（28匹）にそれぞれ亜ヒ酸ナトリウム（As(III)）（1.73、17.3、43.3 ppm：1、10、25 ppm As）を33日間飲水投与し、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-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、おそらく腸内細菌嚢によるヒ素代謝が考えられるとしている（Chen et al. 2011）。

ヒトの個体差については、AS3MT などヒ素代謝に関連する酵素の遺伝子多型と尿中メチル化ヒ素排泄との関係が検討されている（Lindberg et al. 2007; Hernández et al. 2008a）。チリ人においてAS3MT遺伝子のMet287Thrの1塩基多型により尿中 MMA(V)が上昇することが報告されている（Hernández et al. 2008b）。



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）（内閣府食品安全委員会（2009）より引用）

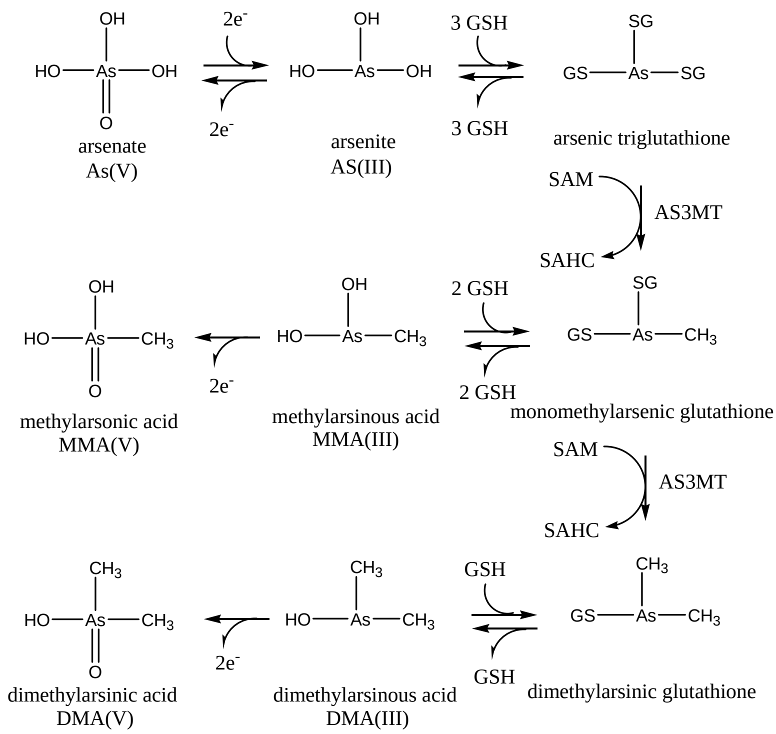


図 5 ヒ素化合物の代謝
（3 価ヒ素－グルタチオン複合体形成を介したメチル化反応）
（内閣府食品安全委員会（2009）より引用）

（４）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される。ラットはヒ素及びその代謝産物を優先的に胆汁へ排泄する傾向があるが、多くの哺乳動物種及びヒトでは~~の~~ヒ素化合物~~の排泄~~は主に尿から排泄され~~を経路としてい~~る（Schuhmacher-Wolz et al. 2009; EFSA 2009）。ヒト尿中では、~~排泄におけるヒ素化合物の~~一般的に~~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%）が認められ~~であ~~る（ATSDR 2007）。しかしながら、海藻類や魚介類にはアルセノシュガーや AsBe などの有機ヒ素化合物を多く含有しており、海産物の摂食によりそれらの有機ヒ素が尿中に排泄される。

無機ヒ素を多く含むヒジキを使った報告がある。ヒジキ加工食品摂取後の尿中ヒ素の形態別分析とその経時的変化を観察した結果、ヒ酸、三酸化二ヒ素、MMA(V)、DMA(V)はヒジキ摂取後それぞれ 4、6.5、13、17.5 時間でピーク濃度に達するこ

と（Nakajima et al. 2006）、ヒジキ摂取後 48～~~-~~50 時間後で 50～~~-~~90%のヒ素が排泄されることが報告されている（山内と山村 1979; 福井ら 1981）。

ヒトの血液中での半減期は 1、30、200 超時間の三相であり、第一相で大部分が血液中から消失した（Mealey et al. 1959; Pomroy et al. 1980）。ヒトの肺に取り込まれたヒ素は、75%が半減期 4 日、残り 25%は半減期 10 日で肺から排泄される二相性モデルが妥当とされている~~た~~（Thorne et al. 1986）。また、不溶性のヒ素化合物では半減期はかなり延長されると報告されている（Brune et al. 1980）。

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（75～85%）に 1 日以内に排泄される。このことは、マウス、ラット及びハムスターによる実験でも示されているが、動物では、尿中と同様に糞中にも排泄される（ATSDR 2007）。マウス及びハムスターでは、MMA 及び DMA は急速に体内から消失することが報告されており、例えば、マウスでは DMA の投与量の 85%が半減期 2.5 時間で体外に排泄される。一方、ラットでは DMA の投与量の 45%が半減期 13 時間で排泄されるが、55%が半減期 50 日で排泄される（Vahter et al. 1984; ATSDR 2007 より引用）。

日本人ボランティア 210 名で行った調査結果では、尿中における AsBe の中央値が 61.3 μg As/L、DMA(V)の中央値が 42.6 μg As/L と、高い値が報告されている（Hata et al. 2007）。一般に、AsBe はその大部分が代謝されず摂取後速やかに尿中排泄されるが、アルセノシュガーは一部動物に対して発がん性を有する DMA(V)や DMAE などに代謝変換されると報告されている（Ma and Le 1998; Francesconi et al. 2002; Heinrich-Ramm et al. 2002）。

③排泄の種差

マウスに無機ヒ素を静脈内投与すると 90%が 2 日で排泄されるのに対し（Vahter and Marafante 1983）、ヒトの生物学的半減期は 4 日である~~り~~（Buchet et al. 1981）、~~ヒトのヒ素メチル化代謝能は、実験動物と比較して低い~~。~~一方、~~ラットでは、ヘモグロビンの As(III)との親和性がヒトヘモグロビンに比べて高く（IARC 2012）、~~ラットでは~~代謝生成した DMA(V)が赤血球に保持されるため、ヒト、マウス及びハムスターなどの哺乳動物と比較して尿中排泄が遅く、ヒ素が体内に長期間貯留する（Vahter 1981; Marafante et al. 1982; Lerman and Clarkson 1983）。

~~ヒトの個体差については、AS3MT などヒ素代謝に関連する酵素の遺伝子多型と尿中メチル化ヒ素排泄との関係が検討されている（Lindberg et al. 2007; Hernández et al. 2008a）。チリ人において AS3MT 遺伝子の Met287Thr の 1 塩基多型により尿中 MMA(V)が上昇することが報告されている（Hernández et al. 2008b）。~~

２．無機ヒ素化合物の影響

（１）ヒトにおける影響

~~ヒ素は古くから毒物として自殺や他殺に用いられてきた。~~ヒ素化合物は 20 世紀から今日まで一貫して需要があり、銅製錬所、非鉄精錬所、ガラス産業、半導体産業などで職業性曝露による健康障害が懸念されている。

一方、ヒ素化合物による食品への汚染事例~~故~~も国内外で報告され~~多発し~~ており、日本でも約 12,000 名の新生児が亜急性中毒を発症した事例がある。また、海外においては、飲料水を介した無機ヒ素曝露による影響について報告されている。

①急性及び亜急性影響

~~無機ヒ素化合物による急性中毒は経口摂取による事例が大部分である。~~無機ヒ素化合物はヒトを死に至らせることがある。ヒ素の毒性はその溶解度、化学形態により異なる。一般に~~無機ヒ素化合物は有機（メチル）ヒ素化合物に比較して毒性は高い傾向がある。最近の研究により、無機ヒ素とメチルヒ素化合物に共通して、~~As(III)はAs(V)より毒性が強いとされている~~傾向にあることが分かってきた~~（JECFA 2011）。~~ヒ素は SH 基を含む酵素に対してキレート化合物を形成し酵素活性阻害により毒性を発現する。~~

ヒト成人における致死量は~~が~~過去の事故例から、~~算出されている。最も事例の多い~~三酸化二ヒ素では~~、~~体内吸収量として 100～~~-~~300 mg/人と推測され、動物より感受性は高いとされている。~~自殺や他殺においては吸収量の数倍-十倍程度の摂取があり、嘔吐により排泄されている~~（内閣府食品安全委員会 2009）。

~~ヒト経口摂取の事例をみると~~また、経口摂取により三酸化二ヒ素や亜ヒ酸ナトリウムにおける最小致死量は 2 mg/kg 体重、小児における経口最小中毒量は 1 mg/kg 体重との報告がある（RTECS 1998）。

急性ヒ素中毒の症状は、発熱、下痢、衰弱、食欲の減退、嘔吐、興奮、発疹、脱毛ほか多彩な症状を呈する。最初に口腔、食道などの粘膜刺激症状、次に焼けるような食道の疼痛や嚥下困難が起こり、数分から数時間後に悪心、嘔吐、腹痛、下痢などの腹部症状が出現する。重篤な場合は著明な腹痛、激しい嘔吐、水溶性下痢をきたし、脱水によるショック、筋痙攣、心筋障害、腎障害が出現し、早い場合には 24 時間以内で死亡する。また、摂取後 2～~~-~~3 週頃~~ごろ~~より末梢神経障害として異常感覚を主徴とする多発神経炎が出現してくる（井上ら 1987）。乳児においては、無機ヒ素化合物に汚染された粉ミルクの摂取（投与量 1.3～~~-~~3.6 mg/日相当）で数週間以内に兆候が発現する。大人でも 3 mg/日のヒ素化合物の摂取により 2～~~-~~3 週間で同様の兆候が発現する（内閣府食品安全委員会 2009）。

中毒事例として、急性毒性では和歌山のカレー事件、亜急性中毒では森永ヒ素ミルク事件が例として挙げられる。

吸入（経気道）曝露による急性中毒については、高濃度のヒ素化合物の粉塵を吸入した場合、口腔内汚染が生じ、嚥下によりヒ素は消化管に取り込まれ吸収される。そのことから、経口摂取と同様に、消化器症状として悪心、下痢、腹痛、さらに、中枢と末梢の神経障害が認められることもある（U.S. DHHS 1998）。高濃度の三酸化二ヒ素を吸入した場合、呼吸器への刺激性と腐食性のため、鼻粘膜刺激症状、咳、呼吸困難が出現し、肺水腫をきたして死亡することがある（井上ら 1987）。

~~中毒事例として、急性毒性では和歌山のカレー事件、亜急性中毒では森永ヒ素ミルク事件が例として挙げられる。~~

a.　和歌山カレー毒物事件

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

カレーに混入した三酸化二ヒ素は、大部分が余熱で溶解してイオン化し、一部は結晶として摂取された。カレー摂取後、約 5〜~~-~~10 分で腹部症状を認めた。嘔気や~~・~~嘔吐は患者に共通する症状で、下痢や腹痛が続いて出現した。下痢が認められたのは患者の約半数で、急性ヒ素中毒で共通する症状でないことが明らかとなった。中等及び~~・~~重症者では低血圧が数日続き、頻脈、虚脱、ショックもみられ、循環器障害が主な死因となった。重症者では中枢神経障害として、頭痛、脱力感、痙攣、精神障害を認めた。中・重症者では約 2 週間後、四肢末梢部に両側対称性末梢神経障害が出現し、感覚異常と疼痛を認めた。同時期に、重症者に皮膚障害として、紅斑性発疹（無痛）が腹部と脇の下、首筋に認められた。さらに、爪に Mees 線（白線）が徐々に出現した。Mees 線は体内での急激な栄養障害により顕在化するとの考えがある。この他に、結膜炎、顔面浮腫、口内炎、落屑、脱毛などを少数の患者に認めた。三酸化二ヒ素の結晶を摂取した患者においては、腹部 X 線単純撮影で X 線非透過性物質として消化管内にヒ素の点状陰影が認められた。

63 名の患者はシアン中毒と~~して~~誤診されたために、急性ヒ素中毒の基本的治療であるキレート剤の BAL（British Anti Lewisite）が投与されていない。

小児のメチル化能は成人よりも高く、ヒ素摂取初期において、ヒ素は尿中に効率的に排泄された。このことが、中毒の転帰に強く影響し、小児の大部分は約 1 週間〜~~-~~10 日目には回復傾向にあったが、成人の中毒症状は重症化の方向へ進んだ。患

者の中には約 10 年を経過しても末梢神経障害の回復を認めていない例もある（山内ら 2002）。

b. 森永ヒ素ミルク事件

食品への無機ヒ素汚染としては、森永ヒ素ミルク事件は国内外で最も深刻な事件である。1955 年、森永乳業徳島工場で製造していた「粉ミルク」に添加する工業用の第二リン酸ソーダに無機の As(V)が約 10%混入した。岡山県衛生試験所は Gutzeit 法による粉ミルク中ヒ素濃度を測定し、製品のロットにより違いがあるが、三酸化二ヒ素として 20～~~-~~60 μg/ g と報告した（北村と粕山 1955）。

森永乳業が製造した乳児用粉ミルクは西日本を中心として広く流通しており~~いて~~、ヒ素汚染した粉ミルクは約 3 か月間にわたり摂取され続け、新生児約 12,000 名が亜急性ヒ素中毒となり、133 名が死亡したとされている。幼児が粉ミルクから摂取した 1 日のヒ素摂取量は 1.3～~~-~~3.6 mg、総摂取量は 90～~~-~~140 mg と推測された（濱本 1955）。

報告された臨床所見を総合すると、幼児にみられた亜急性中毒症状は、発熱、咳嗽、鼻漏、結膜炎、嘔吐、下痢、黒皮症、肝腫、腹部膨満であり、臨床検査異常としては貧血、顆粒数減少、心電図異常、長管骨骨端部 X 線像の帯状陰影などが報告されている（NAS 1977）。

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

事件発生後~~約~~ 50 年以上が~~を~~経過した現在の状況に関して、大阪府立成人病センターは被害者 6,104~~5,064~~ 名（男性 3,738 名、女性 2,366 名）を対象とした前向きコホート研究(1982～2006 年)を実施した~~(1982～-2004 年)(田中と大島 2007)~~。観察開始年齢は平均 27.4 歳、観察期間は平均 24.3 年であった。被害者の死亡は 258 名で、全死因による全観察期間の標準化死亡比（SMR）は全体 1.1（95%信頼区間（CI）=1.0～1.2）、男性 1.0（95%CI=0.9～1.2）、女性 1.2（95%CI=1.0～1.6）で、著しい全死亡率の超過はみられなかったが、神経系疾患による著しい超過死亡がみられた（SMR=3.7、95%CI=1.9～6.2）。観察開始当初に非就労状態であった男性被害者 408 名の死亡リスクは、全死因で有意に高く（SMR=2.8、95%CI=2.1～3.6、p<0.01）、また、神経系の疾患（SMR=25.3、95%CI=10.8～58.8、p<0.01）、呼吸器系の疾患（SMR=8.6、95%CI=3.1～16.8、p<0.01）、循環系の疾患（SMR=3.2、95%CI=1.6～5.2、p<0.01）及び外的要因（交通事故、自殺等）（SMR=2.6、95%CI=1.4～4.1、p<0.01）においても有意に増加した。~~ヒ素中毒後遺症の程度に対し統計学的有意差を認めており~~著者らは、一般住民と比較して、本事件の被害者の神経系の疾患による死亡リスクが有意に高かったと~~く、この事件の被害者における健康影響は継続している可能性を示唆~~している（Tanaka et al. 2010）。

~~表 109 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~~

~~* 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。~~

②慢性影響

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、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知られる。~~

~~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、結腸がんで過剰死亡が認められている（Tokudome and Kuratsune 1976）。~~

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（JECFA~~WHO~~ 1989）。

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した曝露に限られるため、本~~この~~評価書ではそれを中心に記載した。

a. 発がん性

IARC は ~~2011 年~~2012 年にヒ素曝露による発がん性の評価をまとめている。飲料水中のヒ素が、膀胱癌~~がん~~、肺癌~~がん~~及び~~、~~皮膚癌~~がん~~を引き起こす~~というに~~十分な証拠~~エビデンス~~があり、いずれのがんも用量依存性が示されているとしている~~た~~（IARC 2012~~1~~）。根拠となった知見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、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構 2008）。最近の Baastrup らの研究においても低濃度の飲料水中ヒ素曝露と発がんリスクの関連~~相関~~はみられなかったと報告されている（Baastrup et al. 2008）。~~Chu らの膀胱がんのメタアナリシスにおいても、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}）より低い値（1.27×10^{-4}）となった（Chu et al. 2006）。~~

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見当たら~~検索され~~なかった。

一方、吸入曝露（経気道曝露）については、過去においては銅製錬所、非鉄精錬所、農薬工場などの職業性曝露の事例が知られている。我が国でも大分県佐賀関の銅製錬所労働者 839 名を対象とした 1949～71 年のコホート研究で、肺癌、肝癌、結腸癌で過剰死亡が認められている（Tokudome and Kuratsune 1976）。

(a) 皮膚癌~~がん~~

~~2011 年~~2012 年、IARC は、飲料水中無機ヒ素の再評価~~レビュー~~をまとめ~~発表し~~、皮膚癌~~がん~~（特に扁平上皮癌~~がん~~）との因果関係を確認した。検討した調査には皮膚癌~~がん~~の罹患率及び死亡率を指標とする台湾（主に南西部のヒ素多発地域）の生態学的調査（Tseng et al.1968; Chen et al. 1985, 1988a; Wu et al. 1989; Chen and Wang, 1990; Tsai et al. 1999）、チリでの皮膚癌~~がん~~の死亡率に関する生態学的調査（Rivara et al. 1997; Smith et al. 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 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一貫して無機ヒ素曝露による皮膚癌~~がん~~の有意なリスク上昇が示されたとしている（IARC 2012~~1~~）。

Baastrup ら（2008）による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 Prospective Investigation into Cancer and Nutrition）における地理情報システム（GIS）解析では、水中ヒ素及び非黒色腫~~皮膚がん~~皮膚癌及び黒色腫の間には地理的要因の調整後に関連は認められなかったが、2 μg/L を上回るレベルの被験者がごくわずかしかいなかった~~（Baastrup et al. 2008）~~。著者らは、組織学的特異性（例、基底細胞癌~~がん~~及び扁平上皮癌~~がん~~の組合せ）が不足していたため、非黒色腫~~皮膚がん~~皮膚癌に関する推論を行うことは困難であったとしている。（Baastrup et al. 2008）

(b) 膀胱癌~~がん~~

~~2011 年~~IARC は、2012 年のヒ素曝露による発がん性の評価において、飲料水中の無機ヒ素と膀胱癌~~がん~~との間にみられる関係は偶然やバイアスによるものでは

なく、用量~~－~~‐反応関係もみ~~得~~られていることから、膀胱におい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; Chen and Wang 1990; Chiang et al. 1993; Tsai et al. 1999）、チリ（Rivara et al. 1997; Smith et al. 1998; Marshall et al. 2007）、アルゼンチン（Hopenhayn-Rich et 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（Chen et al. 1988b; Chiou et al. 1995, 2001; Chen and Chiou 2001）や日本（Tsuda 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、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 2012~~1~~）。

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 名を対象として、膀胱及び~~、~~腎臓癌~~がん~~と井戸水によるヒ素曝露の関連について調べた~~（Kurttio et al. 1999）~~。最終的な~~コホート~~評価対象者は 1981～~~-~~1995 年に~~膀胱がん~~膀胱癌と診断された 61 名（男 50、女 11）、~~腎臓がん~~腎臓癌と診断された 49 名（男 24、女 25）、年齢及び性別をマッチさせた対照群 275 名（男 163、女 112）であった。井戸水のサンプルは 1967～~~-~~1980 年に使用されていた井戸から採取した。対照群の井戸水中ヒ素濃度は低かった（中央値 0.1 μg/L）。腎臓癌~~がん~~リスクに関しては、どの曝露指標においても有意な関連を認めなかった。膀胱癌~~がん~~リスクに関しては、診断 3～~~-~~9 年前の井戸水中ヒ素濃度と関連が認められ、年齢、性別及び喫煙で調整した相対リスク（RR）が、~~<~~0.1 μg/L 未満曝露群と比較して、0.1～~~-~~0.5 μg/L 曝露群では RR=1.53（95%CI=0.75～~~-~~3.09）、~~≧~~0.5 μg/L 以上曝露群では RR=2.44（95%CI=1.11～~~-~~5.37）であった。しかし、累積ヒ素曝露量を指標とした場合には、~~膀胱がん~~膀胱癌リスクに関して~~<~~500 μg 未満曝露群と比較して~~≧~~2,000 μg 以上曝露群でも有意差を認めなかった（RR=1.50（95%CI=0.71～~~-~~3.15））。（Kurttio et al. 1999）

これまで行われた調査のうち、Bates らは、米国ユタ州において 1978 年に行われた National Bladder Cancer Study のデータ（症例群：117 名、男 97、女 20、平均 64.2 歳、対照群：266 名、男 194、女 72、平均 61.1 歳）を用いて、低濃度の飲料水中ヒ素曝露と膀胱癌~~がん~~の関連を評価した~~（Bates et al. 1995）~~。累積ヒ素曝露に関して、総ヒ素累積曝露量（index 1）及び膀胱壁が曝露される尿中ヒ素濃度を反映した総ヒ素累積濃度（index 2）の二つの指標を用いた。曝露は 0.5～~~-~~160 μg/L（平均 5.0 μg/L）であった。年齢、性別、喫煙、塩素消毒された地表水への曝露年数、膀胱感染の既往歴、教育、最長居住地の都市化及びハイリスク職業への従事で調整した~~膀胱がん~~膀胱癌のオッズ比は、index 1 を指標とした場合、喫煙者の 19,000～~~-~~33,000 μg（50～~~-~~90 μg/日に相当）曝露群で上昇傾向が認められた（オッズ比（OR）=3.33（90%CI=1.0～~~-~~10.8））。同様の調整後、index 2 を指標とした場合、診断 30～~~-~~39 年前の≧13,000（μg/L･years）曝露群で膀胱癌~~がん~~リスクに上昇傾向が認められた（OR=3.07（90%CI=1.1～~~-~~8.4））。（Bates et al. 1995）

また、Steinmaus らは、歴史的に 100 µg/L 近くの飲料水中ヒ素に曝露されてきた米国ネバダ州西部の 6 郡とカリフォルニア州キングス郡の住民を対象として症例対照研究を行い、膀胱癌~~がん~~とヒ素摂取量との関係を調査した~~（Steinmaus et al. 2003）~~。症例群は 1994〜~~-~~2000 年に原発性膀胱癌~~がん~~と初めて診断された 20〜~~-~~85 歳の患者 181 例（男 34、女 147、平均 69.8 歳）、対照群は年齢と性別を一致させた 328 例（男 76、女 252、平均 70.3 歳）であった。ヒ素曝露量は、飲料水源、飲水量、職業、喫煙等について電話による質問票調査を行って推定した。膀胱癌~~がん~~リスクの増加は、年齢、性別、職業、喫煙歴、収入、教育及び人種で調整後、累積ヒ素~~≥~~82,800 µg 未満曝露群においても認められなかった（OR=0.73、95%CI=0.45〜~~-~~1.17）。喫煙者においては、年齢、性別、職業、収入、教育及び人種で調整後、40 年以上前の高濃度ヒ素曝露（~~≧~~80 µg/日以上、中央値 177 µg/日）による有意なリスク増加が認められた（OR=3.67、95%CI=1.43〜~~-~~9.42、p<0.01）。（Steinmaus et al. 2003）

また、Bates らは、アルゼンチン、Cordoba において 1996〜~~-~~2000 年に、年齢、性別及び州をマッチさせた 114 組の症例対照ペア（症例群：男 94、女 20、平均 68.9 歳、対照群：男 94、女 20、平均 68.3 歳）を対象として、人口ベースの膀胱癌~~がん~~症例対照研究を実施した~~（Bates et al. 2004）~~。過去 40 年における住居から水のサンプルを採取した。統計解析の結果、飲料水中ヒ素濃度に基づいて算出した曝露量と膀胱癌~~がん~~は関連していないことが示唆された。しかし、井戸水使用そのものを指標とした場合、性別、出生年、ボンビージャ（マテ用金属ストロー）によるマテ茶の使用量、教育及び一日当たりの最多喫煙数で調整した 50 年以上前の井戸水使用（51〜~~-~~70 年前）は、喫煙者に限り膀胱癌~~がん~~のリスク増加と関連することが示唆された（OR=2.5（95%CI=1.1-5.5））。（Bates et al. 2004）

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癌~~がん~~の関係及びヒ素汚染された井戸水の飲用期間、登録時点での~~に~~井戸水~~をまだ~~使用の有無~~しているか~~、潜伏期間（ヒ素曝露が始まった年齢）の影響について評価した~~（Chen et al. 2010a）~~。膀胱癌~~がん~~の発生は national cancer registry で確認した。解析はコックス比例ハザード回帰モデルで行った。その結果 450 件の膀胱癌~~がん~~が発生し、ヒ素濃度の増加に伴って~~膀胱がん~~膀胱癌の発生率が単調増加していた（p＜0.001）。年齢及び性別で調整した RR が、~~<~~10 µg/L 未満曝露群に対して 50〜~~-~~99.9 µg/L 曝露群では RR=4.18（95%CI=1.37〜~~-~~12.8）であり、＞100 µg/L の高曝露群では 5 倍以上（RR=7.73（95%CI=2.69〜~~-~~22.3））になった。累積ヒ素曝露量 5,000〜~~-~~10,000（µg/L･years）群における年齢及び性別で調整した RR は 3.88（95%CI=1.18〜~~-~~12.7）であった。（Chen et al. 2010a）

一方、膀胱癌~~がん~~の過剰リスクを確認できないものもあった。例えば、Baastrup らは、1993〜~~-~~1997 年にデンマークにおける前向きコホートに登録したコペンハーゲン及びオーフスに居住する 56,378 名（男 26,876、女 29,502、登録時年齢中央値

56 歳）を対象に、1970～~~-~~2003 年における個々のヒ素曝露を推定し、低濃度の飲料水中ヒ素曝露とがんリスクの関連についてコックス回帰モデルを用いて検討した~~（Baastrup et al. 2008）~~。コホートの平均ヒ素曝露濃度は 1.2 μg/L（0.05～~~-~~25.3 μg/L）であった。喫煙、教育、body mass index（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~~膀胱癌（p=0.75）のリスクには有意な関連を認めなかった。（Baastrup et al. 2008）

ヒ素と膀胱癌~~がん~~に関して、Mink らがレビューを行った（Mink et al. 2008）。一部の矛盾は、低レベル曝露での中程度の影響を検出するための統計的検出力が弱いことによるものと思われた。

また、Meliker らは、米国ミシガンにおいて人口ベースの症例対照研究を行った~~（Meliker et al. 2010）~~。2000～~~-~~2004 年に膀胱癌~~がん~~と診断された 411 名（男 315、女 96）及び対照 566 名（男 418、女 148）を対象とし、個々の生涯曝露プロファイルを再構築した。症例及び対照の 90%がヒ素濃度 0.02～~~-~~25 μg/L の範囲内の曝露であった。喫煙歴、教育、ハイリスク職業従事歴、~~膀胱がん~~膀胱癌の家族歴、年齢、人種及び性別で調整後、時間加重生涯平均曝露~~＜~~1 μg/L 未満群と比較して＞10 μg/L 群で~~膀胱がん~~膀胱癌リスクの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、教育、ハイリスク職業への従事歴、~~膀胱がん~~膀胱癌の家族歴、年齢、人種及び性別で調整後、同様に＞10 μg/L 群で~~膀胱がん~~膀胱癌リスクの増加は認められなかった（OR=0.94（95%CI=0.50～~~-~~1.78））。（Meliker et al. 2010）

(c) 肺癌~~がん~~

~~2011 年の~~IARC は 2012 年のヒ素曝露による発がん性の評価において、飲料水を介した無機ヒ素曝露は肺においても発がん性があるとみなしている~~された~~。台湾（Chen et al. 1985, 1988a; Wu et al. 1989; Chen and Wang 1990; Tsai et al. 1999）、~~や~~チリ及び~~や~~アルゼンチン（Rivara et al. 1997; Smith et al. 1998, 2006; Hopenhayn-Rich et al. 1998）などの生態学的研究に加え、チリ（Ferreccio et al. 2000）及び~~や~~バングラデシュ（Mostafa et al. 2008）の症例対照研究や台湾（Chen et al. 1986）のコホート研究などにより、無機ヒ素が肺癌~~がん~~を引き起こす十分な根拠があるとした（IARC 2012~~1~~）。

Ferreccio らは、1958～~~-~~1970年の飲料水ヒ素濃度が860 μg/Lであったチリ北部において1994-1996年に肺癌~~がん~~と診断された患者151名（男72%、平均61歳）及び頻度マッチングさせた入院患者419名（男61%、平均64歳）を対象として症例対照研究を行った~~（Ferreccio et al. 2000）~~。被験者には飲料水源及び喫煙等についてインタビューを行った。ロジスティック回帰分析の結果、飲料水中のヒ素濃度の増加とともに肺癌オッズ比が増大し~~飲料水中ヒ素濃度と肺癌がんオッズ比に明らかな相関が認められ~~、~~＜~~10 μg/L未満曝露群と比較して、性別、年齢、累積生涯喫

煙量、銅の職業曝露及び社会経済的地位で調整後のオッズ比は、10～~~-~~29、30～~~-~~49、50～~~-~~199及び200～~~-~~400 μg/L曝露群でそれぞれOR=1.6（95%CI=0.5～~~-~~5.3）、OR=3.9（95%CI=1.2～~~-~~12.3）、OR=5.2（95%CI=2.3～~~-~~11.7）及びOR=8.9（95%CI=4.0～~~-~~19.6）であった。また、飲料水中ヒ素曝露と喫煙の相互作用に関しては、非喫煙者のヒ素~~≦~~49 μg/L以下曝露群と比較して、喫煙者の~~≧~~200 μg/L以上曝露群ではOR=32.0（95%CI=7.22～~~-~~198.0）となり、相乗効果が認められた。（Ferreccio et al. 2000）

子宮内及び幼少期のヒ素曝露と呼吸器疾患による死亡率に関するコホート研究では、1989～~~-~~2000年のチリでの若年成人死亡（30～~~-~~49歳）について、アントファガスタとその近郊で上水道に高濃度（約1,000 μg/L）のヒ素が含まれていた期間（1958～~~-~~1970年）に出生した子宮内+幼少期曝露群及びその直前の期間（1950～~~-~~1957年）に出生した幼少期曝露群を、チリのその他の地域で出生した対照群と比較した~~（Smith et al. 2006）~~。幼少期曝露群における~~標準化死亡比（SMR）~~は、肺癌~~がん~~で7.0（（95%CI=5.4～~~-~~8.9）、p＜0.001）、気管支拡張症で12.4（（95%CI=3.3～~~-~~31.7）、p＜0.001）であった。また子宮内+幼少期曝露群におけるSMRは、肺癌~~がん~~で6.1（（95%CI=3.5～~~-~~9.9）、p＜0.001）、気管支拡張症46.2（（95%CI=21.1～~~-~~87.7）、p＜0.001）であった。（Smith et al. 2006）

Chenらは、台湾南西部の2,503名（男1,154、女1,349）及び北東部の8,088名（男4,053、女4,035）を対象として約8年間追跡調査を行った~~（Chen et al. 2004b）~~。ヒ素曝露、喫煙及び他のリスク因子に関する情報は登録時に質問票を用いて入手した。肺癌~~がん~~の発生は台湾における1985～~~-~~2000年のがん登録で確認した。83,783人-年の追跡期間中、新しく~~肺がん~~肺癌と診断されたのは139件であった。喫煙、年齢、性別、通学期間及びコホート（烏脚病、居住地）で調整後、肺癌~~がん~~リスクは飲料水中ヒ素曝露濃度と関連し（p＜0.001）、RRは~~＜~~10 μg/L未満曝露群と比較して100～~~-~~299 μg/L曝露群でRR=2.28（95%CI=1.22～~~-~~4.27）、~~≧~~700 μg/L以上曝露群ではRR=3.29（95%CI=1.60～~~-~~6.78）であった。肺癌~~がん~~リスクに対してヒ素曝露と喫煙に相乗効果が認められ、年齢、性別、コホート、通学期間及び飲酒で調整後のRRに基づく相乗影響指標は1.62～~~-~~2.52であった。（Chen et al. 2004b）

さらに、Chenらは、台湾北東部の住民8,086名（男3,481、女3,407、平均59.1歳）を11.5年間追跡調査し、最終的にヒ素曝露濃度不明の1,198名を除外した6,888名について解析した~~（Chen et al. 2010b）~~。台湾におけるがん登録プロファイルにより178件の肺癌~~がん~~発生を確認した。井戸水中ヒ素濃度は平均117.2 μg/L、井戸水使用期間は平均42.0年、累積ヒ素曝露は平均3,523.5 μg/L･yearsであった。コックス比例ハザード回帰分析により、肺癌~~がん~~リスクとヒ素濃度の間に有意な用量-反応関係が認められ（p＝0.001）、年齢、性別、教育、喫煙及び飲酒を調整後のRRは~~＜~~10 μg/L未満曝露群と比較して~~≧~~300 μg/L以上曝露群ではRR=2.25（95%CI=1.43-3.55）であった。ヒ素曝露と喫煙の相乗効果は、肺扁平上皮癌~~がん~~

及び肺小細胞癌~~がん~~で認められ、肺腺癌~~がん~~では認められなかった。年齢、性別、教育及び飲酒を調整後のRRは非喫煙者の~~<~~10 μg/L未満曝露群と比較して喫煙者（25 pack･year）の~~<~~10 μg/L未満曝露群ではRR=4.08（95%CI=1.83～~~-~~9.10）であった。（Chen et al. 2010b）

また、上述のBaastrupら（2008）による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~~肺癌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）。

(d) その他のがん

IARCは、2012年のヒ素曝露による発がん性の評価~~報告書（IARC 2011）~~において、無機ヒ素と肝臓、腎臓、前立腺及びその他の部位のがんとの因果関係も一部の研究では示唆されているものの、偶然やバイアスの可能性が排除できないとしている~~された~~。生態学的調査においては、井戸の飲料水中無機ヒ素と腎臓癌~~がん~~との関連を示唆するものが複数あるが（Chen et al. 1985, 1988a; Wu et al. 1989; Chen and Wang 1990; Tsai et al. 1999; Rivara et al. 1997; Smith et al. 1998; Hopenhayn-Rich et al. 1996, 1998)、コホート研究からの知見は限定的であるとしている（Chiou et al. 2001）。前立腺癌~~がん~~と肝臓癌~~がん~~に関する転帰のデータが発症ではなく死亡のデータに依存していることも因果関係を調べるうえでの制約となっている。飲料水中の無機ヒ素曝露と前立腺がんの死亡率に関しては、台湾で行われた研究において有意な用量~~―~~反応関係がみられた（Chen et al. 1985, 1988a; Wu et al. 1989; Chen and Wang, 1990; Tsai et al. 1999）が、B型肝炎の罹患率が非常に高いことから得られた知見の妥当性は限定的である。Rivara らがチリで行った研究（Rivara et al. 1997）では、無機ヒ素曝露と前立腺癌~~がん~~による死亡率との間に関連はみられなかった（RR=0.9: 95%CI: 0.54～~~-~~1.53）。肝臓癌~~がん~~に関しては知見が一貫しておらず、台湾で行われた研究では関連がみられるものの（Chen et al. 1985, 1988a; Wu et al. 1989; Chen and Wang, 1990; Chiang et al. 1993; Tsai et al. 1999）、チリにおける研究では有意な関係はみられていない（Rivara et al. 1997）。この不一致について、IARCのワーキンググループはB型肝炎が高頻度である台湾の集団のほうが南米よりもヒ素への感受性が高い可能性を示唆している~~た~~（IARC 2011）。よって、IARCは肝臓癌~~がん~~との強い因果関係が示唆されるものの、偶然やバイアスの可能性が排除できないとしている。（IARC 2012）

b.皮膚への影響

米国環境保護庁（US EPA）は、経口曝露、飲料水の無機ヒ素汚染が原因で起こるような慢性ヒ素中毒の最小影響量は700～~~-~~1,400 μg/日、この曝露量が数年間継続した場合、最初の症状として腹部・躯幹部に色素沈着と色素脱失が雨滴状に認められ、ついで、手掌や足底部に角化症（5～~~-~~6年）が発症するとしている。なお、1

日の曝露量が 3〜~~-~~5 mg/日と高い場合には、段階的な症状の出現ではなく、色素沈着や色素脱失と同時期に角化症が発症する。患者群のなかにボーエン病や皮膚癌~~がん~~の発症も認める。

皮膚色素沈着過剰及び掌蹠角化症などの皮膚（真皮）病変は、慢性無機ヒ素経口摂取の高感度指標である。これらの皮膚への影響はヒ素汚染飲料水を介した反復経口曝露を含むヒトの調査の大多数で指摘されている。バングラデシュ（Ahsan et al. 2006; Rahman et al. 2006a; Chen et al. 2006）、インド（Haque et al. 2003）及び中国の内モンゴル自治区（Guo et al. 2006; Xia et al. 2009）において調査が行われており、そのうち多くの調査で飲料水中ヒ素濃度~~<~~100 µg/L 未満での皮膚病変の発生率増加が報告されている。

Ahsan らは、バングラデシュ~~、~~Araihazar において 2000〜~~-~~2002 年にヒ素健康影響縦断研究（Health Effects of Arsenic Longitudinal Study:HEALS）に採用された 11,746 名（男 714 名、女 10,724 名）の基本データを用いて、飲料水中ヒ素曝露と前がん状態である皮膚病変の用量-反応関係について調査した~~（Ahsan et al. 2006）~~。井戸水中ヒ素濃度と井戸使用状況、尿中ヒ素濃度に基づいて個々の被験者のヒ素曝露量を算出した。どの回帰モデルでも一貫して用量-反応関係が認められた。年齢、性別、BMI、教育、喫煙、水パイプ、日光曝露（男性）及び土地所有で調整した皮膚病変の有病割合オッズ比は、時間加重井戸水中ヒ素濃度を指標とした場合、0.1〜~~-~~8.0 µg/L 群と比較すると 8.1〜~~-~~40.0 µg/L 群で OR=1.91（95%CI=1.26〜~~-~~2.89）、40.1〜~~-~~91.0 µg/L 群で OR=3.03（95%CI=2.05〜~~-~~4.50）、91.1〜~~-~~175.0 µg/L 群で OR=3.71（95%CI=2.53〜~~-~~5.44）、175.1〜~~-~~864.0 µg/L 群で OR=5.39（95%CI=3.69〜~~-~~7.86）であった。また、Cumulative As index を指標とした場合、100〜~~-~~48,100 µg 群と比較すると 48,200〜~~-~~226,400 µg 群で OR=1.83（95%CI=1.25〜~~-~~2.69）であった。（Ahsan et al. 2006）

Rahman らは、バングラデシュ Matlab において、井戸水によるヒ素曝露されている住民を対象に、年齢及び性別によるヒ素誘発性皮膚病変の易罹患性について評価した~~（Rahman et al. 2006a）~~。4 歳以上の全住民 166,934 名（男 74,408、女 92,526）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 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~~原子吸光分析法~~AAS 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 年以降のヒ素曝露に関して、皮膚病変患者（男 200 µg/L、女 211 µg/L）は対照群（男 143 µg/L、女 155 µg/L）より多かった。年齢及びアセットスコアで調整した OR ~~オッズ比~~は、累積ヒ素曝露量を指標とした場合、女性の 1,000〜~~-~~4,999 µg/L・years 群で OR=1.94（95%CI=1.10〜~~-~~3.42）であり、平均ヒ素曝露量を指標とした場合、男性の 10〜~~-~~49 µg/L 群で OR=3.25（95%CI=1.43〜~~-~~7.38）

であった。また、平均ヒ素曝露量の五分位でみると最高曝露群の皮膚病変のオッズ比は、男 OR=10.9（95%CI=5.80〜20.4）、女 OR=5.78（95%CI=3.10〜10.8）と男性が有意に高かった（p=0.005）。（Rahman et al. 2006a）

Chen らは、バングラデシュ、Araihazar における HEALS の 11,062 名（男 4,721 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、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 μg/L 群で OR=2.3（95%CI=1.1-4.5）であり、男性喫煙者 28.1〜113.0 μg/L 群で OR=2.6（95%CI=1.5-4.5）であった。男性において、喫煙と＞113.0 μ/L の曝露に相乗効果が認められた。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いた。（Chen et al. 2006）

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~~（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 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合、50〜99 μg/L 曝露群で OR=3.3（95%CI=1.7〜6.4）であった。最初の曝露から皮膚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い用量-反応関係を認めた。（Haque et al., 2003）

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））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. 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、喫煙で調整後ロジスティック回帰分析を行った結果、飲水中のヒ素濃度が上昇するにつれて色素沈着のリスクが増加していた（50〜199 μg/L 群；OR=5.25、95%CI=1.32〜83.24、200〜499 μg/L 群；OR=10.97、95%CI=1.50〜79.95、~~≧~~500 μg/L 以上群；OR=10.00、95%CI=1.39〜71.77）（p=0.000）。一方、角化症とヒ素濃度の関連は有意ではなかった（p=0.346）。（Guo et al. 2006）

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 Bayingnormen 地域の住民を対象に、ヒ素曝露について調査し、医師によるヒ素関連皮膚疾患有病率及び自己申告による各種疾患の罹患率について評価した~~（Xia et al. 2009）~~。調査した 12,334 名（男 6,202 名、女 6,107 名）のうち 5%以上にあたる 632 名がヒ素による皮膚病変（角化症、色素沈着、色素脱失）に罹患し

ていた。完全にデータが揃った 11,416 名を対象に、飲酒、喫煙、教育、性別、農作業、収入、水源及び年齢で調整した皮膚病変の OR ~~オッズ比~~は、0～~~-~~5 µg/L 群と比較すると、5.1～~~-~~10 µg/L 低曝露群で OR=2.52（95%CI=1.47～~~-~~4.30）であり、皮膚病変と井戸水中ヒ素は強く関連していた（p<0.01）。また、皮膚病変の有病率と自己申告による心血管系疾患も関連していた。（Xia et al. 2009）

c. 生殖・発生への影響

無機ヒ素による汚染飲料水からの環境性ヒ素中毒の研究から、自然流産、死産、早産のリスク（Ahmad et al. 2001; Hopenhayn-Rich et al. 2003; Milton et al. 2005; von Ehrenstein et al. 2006; Kwok et al. 2006; Rahman et al. 2007, 2009; Cherry et al. 2008）や出生時体重の低下（Hopenhayn-Rich et al. 2003; Rahman et al. 2009）が報告されている。しかし、多くの場合、健康影響に関する情報は特定の妊娠後何年か経過した後に実施したインタビューから得られており、この場合、自分の曝露状態を知っている母親はそうでない母親よりも多くの有害影響を報告する可能性がある。

Ahmadらは、バングラデシュにおいて、飲料水を介してヒ素に慢性曝露された妊娠可能年齢（15-49歳）の女性96名を曝露群として、生児出生、死産、自然流産及び早産に関する妊娠転帰について調査した~~（Ahmad et al. 2001）~~。年齢、社会経済学的地位、教育及び結婚年齢をマッチさせた非曝露群の妊娠可能年齢（15-49歳）女性96名の妊娠転帰と比較した。曝露群は、98 %がヒ素濃度≧100 µg/Lの水を飲用していた。慢性ヒ素曝露に起因する皮膚症状は、曝露群の22.9 %で認められた。自然流産、死産、早産率に関する有害な妊娠転帰は、非曝露群に比べて曝露群で有意に高かった（各p=0.008、p=0.046、p=0.018）。（Ahmad et al. 2001）

Milton らは、飲料水中ヒ素と妊娠時の有害転帰（自然流産、死産、新生児死亡）の関係について横断研究を行った~~（Milton et al. 2005）~~。バングラデシュのヒ素汚染地域にある井戸 223 本のヒ素濃度を測定し、これらの井戸を利用する妊娠歴のある 15～~~-~~49 歳の非喫煙女性 533 例を対象に、質問票を用いた構造化面接を行い、身長、高血圧や糖尿病の病歴、新生児死亡（生後 28 日以内）については初回妊娠時の年齢について調整後、ロジスティック回帰分析を行った。その結果、飲料水中ヒ素濃度が＞50 µg/L の曝露群（51～~~-~~100 µg/L 群 10 例、101～~~-~~500 µg/L 群 37 例、~~≧~~500 µg/L 以上群 20 例）と~~≦~~50 µg/L 以下の非曝露群を比較した結果、自然流産 OR=2.5（95%CI=1.5～~~-~~4.3）、死産 OR=2.5（95%CI=1.3～~~-~~4.9）、新生児死亡 OR=1.8（95%CI=0.9～~~-~~3.5）であった。（Milton et al. 2005）

von Ehrenstein らは、2001～~~-~~2003 年に、インド、西ベンガルに住む 20～~~-~~40 歳（中央値 31 歳）の既婚女性 202 名を対象として、妊娠出産歴を構造化面接により調査した~~（von Ehrenstein et al. 2006）~~。また、妊娠中に使用された井戸 409 本のヒ素濃度を測定した。ヒ素濃度が判明した妊娠 644 例について、妊娠転帰に関

するロジスティック回帰分析を行った。その結果、200 μg/L 以上の高濃度ヒ素曝露群における死産のリスクは、潜在的交絡因子を調整後、OR=6.07（95%CI=1.54-24.0、p=0.01）であった。また、ヒ素毒性による皮膚病変を認めた 12 例では、死産のリスクはさらに増加し、OR=13.1（95%CI=3.17～~~-~~54.0、p=0.002）であった。（von Ehrenstein et al. 2006）

Cherry らは、バングラデシュの約 8,600 村に対しヘルスケアを提供している大規模な NGO である Gonoshasthaya Kendra により収集されたデータを用い、この地域における死産の疫学的傾向と井戸水のヒ素汚染による影響について検討した~~（Cherry et al. 2008）~~。2001～~~-~~2003 年における妊娠及び出産転帰（生児出生、死産）のデータ 30,984 例と社会経済学的及び健康因子に関するデータを用い、the National Hydrochemical Survey から各地域の飲用水中ヒ素濃度を入手した。全死産率は 3.4%（1,056 例）で、ヒ素濃度が 10 μg/L 未満群の 2.96%に対し、10～~~-~~49.9 μg/L 群では 3.79%であるものの有意差は認められず、~~≧~~50 μg/L 以上群では 4.43%と有意（＜5%）な上昇であった。また、社会経済学的及び健康因子の交絡を調整後のロジスティック回帰分析では、ヒ素濃度~~<~~10 μg/L 未満に対する死産のオッズ比が、10～~~≦ヒ素濃度<~~50 μg/L では（OR=1.23、95%CI=0.87～~~-~~1.74）、~~≧~~50 μg/L 以上では（OR=1.80、95%CI=1.14～~~-~~2.86）であった。（Cherry et al. 2008）

Hopenhayn-Rich ら（2003）は、チリの二都市において前向きコホート調査を行い、飲料水中のヒ素が胎児の成長にどのような影響を与えるかについて検討した~~（Hopenhayn-Rich et al. 2003）~~。それぞれの都市での飲料水中ヒ素濃度はアントファガスタは 40 g/L、バルパライソでは 1 g/L であった。対象者は詳細なインタビューに回答し、尿サンプルを提出した。医療記録から妊娠及び出生に関する情報を得た。出生時の体重に関する分析では、1998 年 12 月から 2000 年 2 月までに生まれた乳児のうち、死産及び多胎は除かれた。その結果、アントファガスタからは 424 名が、バルパライソからは 420 名の乳児が最終的な解析の対象となった。各種の交絡因子により調整を行い、多変量解析を行ったところ、アントファガスタの乳児よりも平均出生時体重が 57g 少なかったが、これは有意ではなかった（95%CI=-123～~~-~~9g）。（Hopenhayn-Rich et al. 2003）

個々の曝露データを報告したコホート調査は限られているが~~少数であり~~、いずれもバングラデシュの極めて大規模なものが報告されている~~であった~~。Kwok らは、バングラデシュの 3 郡において、慢性的にヒ素に飲料水曝露され、2002 年に妊娠していた女性 2,006 名（平均 26.4 歳）について、ヒ素曝露レベルと妊娠転帰（生児出生、死産、流産）の関連について検討した~~（Kwok et al. 2006）~~。妊娠に関わる情報を得るために、Community Nutrition Center の記録に基づき各家庭で面接を行い、主な飲料水源のヒ素濃度について解析した。3 郡におけるヒ素濃度の中央値は各 0.073 μg/g（検出限界～~~-~~0.528 μg/g）、0.139 μg/g（検出限界～~~-~~0.635 μg/g）、0.024 μg/g（検出限界-0.668 μg/g）であった。ロジスティック回帰モデルを用いて

解析したところ、先天異常のみにわずかに統計学的有意差が認められた（OR=1.005（95%CI=1.001〜~~-~~1.010）が、死産（OR=0.999（95%CI=0.996〜~~-~~1.002））、低出生時体重（OR=0.999（95%CI=0.997〜~~-~~1.000））、幼児期発達遅延（OR=1.000（95%CI=1.000〜~~-~~1.001））、幼児期低体重（（OR=1.000（95%CI=0.999〜~~-~~1.001））ではヒ素曝露との関連は認められなかった。（Kwok et al. 2006）

また、Rahman らは、妊娠中のヒ素曝露が胎児及び乳児の死亡率に及ぼす影響を検討した~~（Rahman et al. 2007）~~。1991〜~~-~~2000 年に、バングラデシュ、Matlab における「健康と人口動態に関するサーベイランスシステム」により抽出した妊娠 29,134 例を対象に前向きコホート研究を行った。ヒ素曝露量については、飲料水使用歴及び妊娠期間に利用した井戸水中ヒ素濃度に基づいて 2002〜~~-~~2003 年に別の調査を行って評価した。妊娠転帰や乳児死亡（生後 12 か月以内）等については、毎月の家庭訪問により調査した。コックス比例ハザードモデルを用いて胎児消失及び乳児死亡とヒ素曝露との関連を解析した結果、乳児死亡については、ヒ素濃度 164〜~~-~~275（中央値 224）、276〜~~-~~408（中央値 339）、409 以上~~≦~~（中央値 515）μg/L の井戸水を飲用した場合、暦年で調整後の RR が各 1.19（95%CI=1.00〜~~-~~1.42）、1.29（95%CI=1.08〜~~-~~1.53）、1.19（95%CI=1.00〜~~-~~1.41））と有意に増加し、ヒ素曝露濃度と乳児死亡に有意な用量反応関係が認められた（p=0.02）。（Rahman et al. 2007）

さらに、Rahman らは、バングラデシュ、Matlab において、2002〜~~-~~2003 年に 1,578 組の母子について前向きコホート研究を実施し、出生前のヒ素曝露と出生時体格（体重、身長、頭囲、胸囲）との関連について検討した~~（Rahman et al. 2009）~~。ヒ素曝露量は、妊娠 8 週及び 30 週付近で採取した尿中の無機ヒ素及びメチル化代謝物の濃度により測定した。ヒ素曝露と出生時体格の関係は線形回帰分析により評価した。その結果、曝露量の全範囲（6〜~~-~~978 μg/L）においては曝露量と出生時体格に用量-反応関係は認められなかった。一方、尿中ヒ素~~<~~100 μg/L 未満の低濃度曝露（母親の 51%）においては、出生時の体重、頭囲及び胸囲とヒ素曝露の間には負の用量-反応関係が認められ、尿中ヒ素が 1 μg/L 増加するごとに各 1.68 g、0.05 mm 及び 0.14 mm 減少した。ヒ素曝露量~~≧~~100 μg/L 以上の高曝露群では、出生時体格と曝露量の間に関連~~相関~~は認められなかった。（Rahman et al. 2009）

d. 神経発達への影響

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

Wasserman らは、バンクラデシュ、Araihazar で進行中のヒ素曝露の健康影響を調査する前向きコホート研究における参加者 11,749 名の子どもから、10 歳児

201 例（男 98、女 103、平均 10.0±0.4 歳）を無作為抽出し、ヒ素曝露と知的機能の関係に対する横断研究を実施した~~（Wasserman et al. 2004）~~。各家庭の井戸水中ヒ素及びマンガン濃度は、調査地域の全井戸を調査して入手し、対象児の身体検査及びウェクスラー式知能検査を実施した。飲用水中のヒ素濃度は 0.094～~~-~~790 μg/L（平均 117.8 μg/L）、マンガン濃度は平均 1,386 μg/L であった。社会人口学的交絡及びマンガン濃度を調整後、飲料水中ヒ素濃度は知的機能の低下と用量依存的に関連しており、ヒ素濃度 0.1～~~-~~5.5 μg/L に対し、50.1～~~-~~176 μg/L 又は 177～~~-~~790 μg/L では、フルスケールスコアの低下（各 $p < 0.05$、$p < 0.01$）及びパフォーマンススコアの低下（各 $p < 0.05$、$p < 0.01$）が有意に大きかった。（Wasserman et al. 2004）

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例（男 150例、女 151例、平均6.1±0.18歳）を無作為抽出し、ヒ素曝露と知的機能の関係について検討した~~（Wasserman et al. 2007）~~。2004～~~-~~2005年に各家庭の使用している井戸水を採取してヒ素及びマンガン濃度を調査し、さらに家庭環境の調査及び対象児の身体検査を実施した。知的機能はウェクスラー児童用知能検査の下位検査を用いて評価した。飲料水中ヒ素濃度は0.10～~~-~~864 μg/L（平均120.1 μg/L）、マンガン濃度は平均1,302 μg/Lであった。飲料水中マンガン、血中鉛レベル及び社会人口学的特徴で調整する前後で、飲料水中ヒ素曝露は知的機能の低下と関連していた。（Wasserman et al. 2007）

Wang らによる中国山西省の研究では、中国山西省山陰郡の 8～~~-~~12 歳の小児 720 例（男 376、女 344、平均 10 歳）を対象として、飲用水中のヒ素及びフッ素が小児の知能及び成長に及ぼす影響を検討した~~（Wang et al. 2007）~~。IQ スコア及び身体測定結果（身長、体重、胸囲、肺活量）について、中濃度ヒ素群（91 例、142±106 μg/L）、高濃度ヒ素群（180 例、190±183 μg/L）、高濃度フッ素群（253 例、フッ素 8,300±1,900 μg/L かつヒ素 3±3 μg/L）を対照群（196 例、ヒ素 2±3 μg/L かつフッ素 500±200 μg/L）と比較した。IQ スコアは対照群の 104.8±14.7 に対し、中濃度ヒ素群 100.6±15.6（$p < 0.05$）、高濃度ヒ素群 95.1±16.6（$p < 0.01$）、高濃度フッ素群 100.5±15.8（$p < 0.05$）と有意に低下していた。対照群では、身長が高濃度フッ素群に比し有意に高く（$p < 0.05$）、体重が高濃度ヒ素群に比し有意に重く（$p < 0.05$）、肺活量が中等度ヒ素群に比し有意に多かった（$p < 0.05$）。（Wang et al. 2007）

von-Ehrenstein らは、子宮内及び小児期に受けたヒ素曝露による小児の知的機能の損傷の可能性について検討するため、2001～~~-~~2003 年にインド、西ベンガルの 7,683 名から 5～~~-~~15 歳の小児 351 例（男 54%、女 46%、中央値 9 歳）を抽出して横断研究を実施した~~（von-Ehrenstein et al. 2007）~~。知的機能はウェクスラー児童用知能検査の 6 種類の下位検査により評価した。また、尿中ヒ素濃度及び妊娠期間

を含む生活用水を 409 の井戸より採取して水中ヒ素濃度を測定した。線形回帰分析の結果、尿中ヒ素濃度を 3 分位数で層別化したところ、単語、組合せ及び絵画完成の調整スコア低下とヒ素濃度には~~相関~~関連がみられ~~してい~~た。尿中ヒ素濃度 3 分位の上位層において認められた各下位検査の相対的低下率は、単語 12%、組合せ 21%、絵画完成 13%であった。しかし、妊娠中又は小児期におけるテスト結果と生活用水中ヒ素濃度との間には関連~~相関関係~~が認められなかった。(von-Ehrenstein et al. 2007）

e. 心血管系への影響

Tseng らは、台湾、烏脚病発生地域において、20 年以上井戸水を介して高濃度のヒ素に曝露された後、井戸の使用を中止した住民 582 名（男 263、女 319、平均 52.6±10.6 歳）を対象に、これまでに受けたヒ素曝露と末梢動脈疾患（PAD）の関連性について調査した~~（Tseng et al. 1996）~~。片方の足関節上腕血圧比＜0.90 の臨床的基準に基づいて、69 例が PAD と診断された。ヒ素曝露量については、①烏脚病発生地域での居住期間②井戸水試用期間③住所歴、井戸水使用期間及び井戸水中ヒ素濃度に基づく三つの指標を累積ヒ素曝露量として算定した。PAD とヒ素曝露との関連を評価するためには多重ロジスティック回帰分析を用いた。年齢、性別、BMI、喫煙、血清コレステロール及びトリグリセリドを交絡因子として調整後、長期のヒ素曝露においては有病率との間に用量-反応関係が認められ、~~≧~~20,000 μg/L･years 以上群で OR=4.28（95%CI=1.26〜~~-~~14.5）であった。(Tseng et al. 1996)

飲料水汚染によるヒ素曝露と心血管疾患との関連は多くの調査において調査されており、Navas-Acien らが疫学的エビデンスの系統的レビューを実施している~~（Navas-Acien et al. 2005）~~。飲料水を曝露源とする 13 の疫学的調査（うち 8 文献は台湾）がレビューの対象となっており、エンドポイントとして、烏脚病、末梢性血管疾患の罹患率、冠動脈心疾患~~（CHD）~~の死亡率と罹患率、及び特異的心筋梗塞罹患率、脳卒中の死亡率と罹患率といった心血管系の転帰が選ばれた。烏脚病の罹患率をエンドポイントとする、三つの台湾の調査のうち、臨床検査に基づく一つの症例対照調査では、30 年以上井戸水摂取群では、井戸水の非摂取群と比較して OR 3.47（95%CI＝2.20-5.48）となった（Chen et al. 1988b）。尿中ヒ素を測定した別の小規模症例対照調査（n: 症例数＝20、対照例数=20）では OR 1.66 が認められたが、これは統計的に有意ではなかった（Lin and Yang, 1988）。事故被害者の別の小規模調査（n: 症例＝31、非症例数＝30）では、動脈組織中のヒ素曝露を測定し、烏脚病患者間で統計的に高いレベルであることが分かった（Wang and Chang, 2001）。レビューには、村の飲料水ヒ素濃度に関連する烏脚病の用量関連の増加が示された台湾南西部の生態学的調査（Tseng 2008）は含まれなかった。（Navas-Acien et al. 2005）

f. その他の影響

無機ヒ素経口曝露によるグルコース代謝異常及び糖尿病への影響については、EFSA（2009）によりレビューがなされている。バングラデシュ、台湾及び中国における調査では、高曝露群における糖尿病のリスクを示している。しかしながら、これらの多くの調査では、BMI の調整がなされていない。低～中程度の曝露を受けた一般集団における調査によると、ヒ素曝露と糖尿病との関連は認められなかったとされている。また、米国国民健康栄養調査（NHANES）のデータを用いて、Navas-Acien ら（2009）が、尿中ヒ素濃度 20 パーセンタイルの低曝露群と比べて尿中ヒ素濃度 80 パーセンタイルの高曝露群では II 型糖尿病の有病率が増加したと報告している。なお、Navas-Acien ら（2009）では AsBe の調整がなされている。しかし、同じデータを用いて、Steinmaus ら（2009）は、AsBe を総ヒ素から除いて無機ヒ素曝露として考えた場合、曝露との関連がみられなかったと報告している。EFSA は、ヒ素の高曝露集団における調査結果からヒ素による糖尿病の過剰リスクが示唆されるが、ヒ素曝露と糖尿病との関連については不確実性が残り、低レベル曝露で用量反応が構築されることを示すにはデータが不十分であるとしている（EFSA 2009; JECFA 2011）。

~~f. 遺伝毒性~~

（２）実験動物等における影響

①急性毒性

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（LD$_{50}$）は、マウス（C3H、C57H46、Dba2、Swiss-Webster）で 26〜~~-~~39 mg As/kg 体重、ラット（Sprague-Dawley、Sherman、wild Norway）で 15〜~~-~~145 mg As/kg 体重であった（Dieke and Richer 1946; Gaines 1960; Harrison et al. 1958）。また、ヒ酸カルシウム(As(V))をShermanラットに経口投与したところLD$_{50}$~~が~~は112 mg As/kg 体重、ヒ酸鉛（As(V)）の LD$_{50}$ は 175 mg As/kg 体重であった（Gaines 1960）。

無機ヒ素の LD$_{50}$ 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 日で死亡するとい~~言~~われている（EFSA 2009）。

②反復投与毒性

一般的に As(V)より As(III)がより強い毒性を有しているといわれ、無機ヒ素化合物の反復経口投与では循環器、呼吸器、消化器、造血器、免疫器官、生殖器及び神経に多くの影響を与えると考えられている（WHO 2001; ATSDR 2007）。

a．亜急性毒性試験

（a）4 週間亜急性毒性試験（マウス）

雌性 AS3MT ~~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）マウス（以下 WT）（雌、各投与群~~35 匹をそれぞれ~~7 匹）~~ずつ五つのグループ~~に~~分け~~、亜ヒ酸ナトリウム（As(III)）（0、1.73、17.3、43.3、86.5 ppm：0、1、10、25、50 ppm As）を飲水投与する試験が行われた。

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 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 例で中等度の単純性過形成が認められた。

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 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 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 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。

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量~~(~~（NOEL）~~)~~は KO、WT ともに 1 ppm As であるとしている（Yokohira et al. 2011）。

（b）4 週間亜急性毒性試験（ラット）

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/日；ATSDR 換算）の 4 週間飲水投与試験が行われた。

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 投与群では~~、~~血小板膜における 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間の短縮が観察された。

この結果から著者らは~~最大~~無毒性量（NOAEL）を亜ヒ酸ナトリウムとして 0.38 mg/kg 体重/日（5 mg/L×0.024 L（1 日飲水量）/日/0.31 kg（体重））としている。また、ATSDR は本試験の NOAEL を 0.12 mg As/kg 体重/日としている（Lee et al. 2002; ATSDR 2007）。

（c）2 又は 4 週間亜急性毒性試験（ラット）

ATSDR によると、Bekemeier と Hirschelmann（1989）は 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 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）経口投与試験を~~が~~報告している~~行われた~~。

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が認められた（~~Bekemeier and Hirschelmann 1989~~ATSDR 2007）。

（d）28 日間亜急性毒性試験（ラット）

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、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れた。

投与群では、卵巣、子宮、肝臓の絶対重量、卵巣中の Δ^5,3β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（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ミナーゼ（GPT）の有意な増加が観察された（Chattopadhyay et al. 2003; ATSDR 2007）。

（e）6 週間亜急性毒性試験（ラット）

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、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行われた。

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 投与群では肝細胞内に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 ppm~~V)~~投与群では肝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。

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

（f）16 週間亜急性毒性試験（ラット、モルモット）

ATSDR によると、Kannan ら（2001）は~~による~~ラット（系統不明、雄、各投与群匹数不明）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、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 体重/日; ATSDR 換算）の 16 週間飲水投与試験について~~が~~報告し~~され~~ている。

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、ノルエピネフリン、セロトニン）レベルの変化が観察された。

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。

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 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）。

（g）200 日間亜急性毒性試験（ラット）

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。

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 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 2009）。

b. 慢性毒性試験及び発がん性試験

（a）48 週間慢性毒性試験（マウス）

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）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、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 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 As/kg 体重/日; ATSDR 換算）の 48 週間飲水投与試験が行われた。

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。~~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。~~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 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）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った。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 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。

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あると示唆している。

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 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 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 をそれぞれ 5.6、18.5 mg As/kg 体重/日としている（Liu et al. 2000; IARC 2004; ATSDR 2007）。

（b）2 年間慢性毒性試験（ラット、イヌ）

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)）（0、15.63、31.25、62.5、125、250 ppm: (このうち 31.25、62.5、125、250 ppm について)2、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、62.5、125、250、400 ppm: (このうち 31.25、125、250、400 ppm について)2、9、20、30 mg 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（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（As(V)）（両投与群とも 5、25、50、125 ppm: (このうち 50、125 ppm について)1、2.4 mg As/kg 体重/日；ATSDR 換算）の 2 年間混餌投与試験が行われた。

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、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。

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 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、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。

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、血液学的変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、消化器に関して 20 mg As/kg 体重/日としている~~（Fowler et al. 1977; ATSDR 2007）~~。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 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/日としている。

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、肝臓の組織学的変化に関しては 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 As/kg 体重/日としている（Fowler et al. 1977; ATSDR 2007）。

（c）27 か月間慢性毒性試験（ラット）

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

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、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、ごく軽度の貧血、重度の拡張及び炎症を伴う胆管腫大が認められた。

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 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 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 体重/日としている（ATSDR 2007）。

（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）

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 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）の 10 か月飲水投与試験が行われた。

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、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薬であるフェニレフリン投与（20 μg/kg 体重）によるによる有意な血圧上昇抑制が認められた。

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、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（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）による有意な血圧上昇抑制効果がみられた（Carmignani et al. 1985; WHO 2001）。

(e) 18 か月発がん性試験（マウス）

肺腺種の自然発生（spontaneous lung adenomas）がみられる系統である 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、1、10、100 ppm）の 18 か月飲水投与試験が行われた。

18 か月後、全肺の病理組織学的診断が行われ、RNA と DNA が回収された。ヒ酸ナトリウム（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。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 RT-PCR 及び免疫組織化学法を用いて調べられた。

投与により、肺組織に~~As（V）~~総ヒ素の用量依存的な蓄積がみられた。また、非投与群と比較すると、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 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と遺伝子の高メチル化は一致していた。

また、腺腫が 0、1、10ppm 投与群では 0 匹であったが、~~なのに対し~~100ppm 投与群で 4 匹、腺癌~~がん~~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加が確認された。

著者らは、腫瘍形成抑制遺伝子である p16^{INK4a} 及び RASSF1A といった遺伝子のエピジェネティックな変化が As(V)~~5 価の無機ヒ素~~による肺腫瘍の形成に関与していることを示唆している（Cui et al. 2006; IARC 2012~~1~~）。

（f）104 週間発がん性試験（ラット）

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)（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、臓器や組織が回収され、病理組織学的な検査が行われた。

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 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 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。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 2012~~1~~）。

（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）

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。

Waalkes ら（2003）は、C3H マウス（雌、各投与群 10 匹）に亜ヒ酸ナトリウム(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、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。

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、児動物の体重においても変化は認められなかった。

雄の児動物~~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、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性腫瘍の発生頻度は 42.5、85 ppm で有意に増加した。

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）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。また悪性腫瘍の発生頻度は 42.5、85 ppm で有意に増加した（Waalkes et al. 2003; IARC 2004; EFSA 2009; ATSDR 2007）。

Waalkes ら（2004a）は、C3H マウス（雌、各投与群 10 匹）に亜ヒ酸ナトリウム（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 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、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た後、児動物を 104 週間飼育した試験を実施した。

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/又は癌、肝細胞の腫瘍性病変（85 ppm）、副腎皮質腺腫（42.5、85 ppm）の発生頻度の有意な増加が観察された。亜ヒ酸ナトリウムと~~及び~~TPA 複合~~重複~~投与により、~~群では~~単独投与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、亜ヒ酸ナトリウムと~~及び~~TPA 複合~~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 et al. 2004a; ~~IARC 2011;~~ EFSA 2009; ATSDR 2007; IARC 2012）。

また、Waalkes ら（2004b）は、C3H マウス（雌、各投与群 10 匹）に亜ヒ酸ナトリウム（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受けた男性（5 名）から肝臓を入手し、同様に凍結保存を行い、その試料についての~~った~~試験結果も~~について~~報告されている。

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、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 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 D1 抗体を用いた免疫組織学的検索を実施した。

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、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 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。

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 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の発がん性に関与しているとしている。（Waalkes et al. 2004b）。

さらに、Waalkes ら（2006a, b）は、CD1 マウス（雌、各投与群匹数不明）に亜ヒ酸ナトリウム（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るジエチルスチルベストロール（DES）（2 μg/匹/日）又はタモキシフェン（TAM）（10 μg/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、児動物は 90 週間飼育された。

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られた。ヒ素及び DES 複合~~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っ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 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た。（Waalkes et al. 2006a, b; ~~IARC 2011;~~ EFSA 2009; ATSDR 2007; IARC 2012）。

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)）（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 週間前から妊娠期、授乳期、離乳後、104 週間にわたって続けられた。

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）、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マウス~~親~~の胎盤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

発生頻度が高かった。~~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、~~著者らは幹細胞がヒ素の標的となっていることを示唆している。

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瘍と比較して、顕著に~~エストロゲン受容体~~ERα が発現していた。さらに、エストロゲン α の制御を受ける cyclin D1、NF-κB、Cox-2 といった遺伝子の発現レベルの上昇もみられた。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、~~エストロゲン受容体~~ER 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. 2011）。

〔参考〕

（h）複合共発がん性試験（マウス）

SK-1-*hr*BR（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）単独飲水投与群（5 匹）、紫外線（UVR）（1.7 KJ/m²: UVB85%、UVC<1%、UVA4%、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）に分け、26 週間観察を行った。

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 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 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 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、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。（Rossman et al. 2001; IARC 2004; ~~IARC 2011;~~ EFSA 2009; IARC 2012）~~。~~

（i）複合共発がん性試験（マウス）

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（0.0、1.25、2.5、5.0、10 mg/L）を 29 週間飲水投与し、さらに 42 日齢からは紫外線（UVR）（1.0、1.7 KJ/m²）を週 3 回 182 日間照射した。

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 2011;~~ EFSA 2009; IARC 2012）。

（j）複合共発がん性試験（マウス）

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

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が有意に増加した。（Motiwale et al. 2005;~~ IARC 2011;~~ EFSA 2009; IARC 2012）。

③神経毒性

EFSA によると、ラットやマウスを用いた多くの研究において、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; EFSA 2009）。~~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、結果として行動的変化が生じると報告されている（Rodriguez et al. 2003; Wang et al. 2006）。（EFSA 2009）~~

a. 60 日間飲水投与試験（マウス）

マウス（性別不明、各投与群 6 又は 10 匹）における三酸化二ヒ素（As(III)）（0、1、4 ppm）の 60 日間飲水投与試験が行われた。

全投与群において、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。また、小脳の長期抑制（LTD）の Creb 依存性に関連した重要な遺伝子発現が GeneChip によって解析され、4 ppm 投与群において、25 の遺伝子のうち Ca^{2+}/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ IV（Camk4）、Fos 及び Jun の有意な発現低下がみられた。

著者らは、三酸化二ヒ素（As(III)）とともにタウリンやビタミン C といった抗酸化物質を投与しても Camk4 の発現低下を阻止することができなかったことから、ヒ素により酸化に依存しない経路によって Camk4 の発現低下が生じたものと考えられたとしている。（Wang et al. 2009a）

b. 4 か月間飲水投与試験（マウス）

C57BL/6J マウス（雌雄、各投与群匹数不明）における亜ヒ酸ナトリウム（As(III)）（0、0.05、0.5、5.0、50 mg/L ; 0.034～0.044、0.043～0.057、0.122～0.156、1.56～1.62、6.58～7.34 mgAs/kg 体重/日）の 4 か月間飲水投与試験が行われた。

自発行動が毎月測定され、雄では、投与 4 か月で自発行動活性（水平行動、常同性）が 0.05 及び 0.5 mg/L 投与群で有意に増加したが、水平行動のみでは 50 mg/L 投与群で有意な増加と低下の両方がみられた。雌では、水平行動が投与 2 か月目の 0.5 mg/L 以上投与群で、3 及び 4 か月目の全投与群で、常同性が 1 及び 2 か月目の 0.5 及び 5.0 mg/L 投与群、3 及び 4 か月目の全投与群で有意に増加した。雄では線条体及び視床下部のドーパミンに影響はみられなかったが、雌では 0.5 mg/L 以上投与群で線条体のドーパミンが、全投与群で視床下部のドーパミンが有意に減少した。また、雄は線条体において、雌は側坐核において、全投与群でチロシンヒドロキシラーゼ（TH）及びチオレドキシン-1（Trx-1）の mRNA 発現低下がみられた。

著者らは、ヒ素の慢性曝露がマウスの自発運動活性、ドーパミン作動性、中枢神経系に抗酸化作用を果たすチオレドキシン系に性依存性変化をもたらすこと、雌の方がヒ素に対して感受性が高いことが示されたとしている。（Bardullas et al. 2009）

~~c. 周産期飲水投与試験（マウス）~~

~~C57BL/6J マウス（雌、各試験群 5～12 匹）におけるヒ酸ナトリウム（As(V)）（0、50 μg/L）を妊娠前からから児動物が生まれるまで飲水投与する試験が行われた。~~

~~投与群において、児動物に学習に無気力な行動、強制水泳課題での不動がみられ、うつ状態行動及びうつ状態様行動に関連する神経内分泌マーカーに変化が生じた。また、血漿コルチコステロンの上昇、海馬の CRFR1 タンパク質の減少、海馬背側部のセロトニン 5HT1A 受容体結合及び受容体エフェクターカップの上昇が有意にみられた。海馬腹側部、嗅内又は前頭葉皮質、下丘には変化はみられなかった。~~

~~著者らは、周産期のヒ素曝露がうつ病様行動を示す海馬背側部において、視床下部-下垂体-副腎皮質系とセロトニン作動系の調節相互作用を阻害すること、また、発達段階の低濃度ヒ素曝露は神経及び行動の変化に関連した神経生物学マーカーに長期間悪影響を与えると考えられたとしている。（Martinez et al. 2008）~~

~~d~~c. 15 日間又は 4 週間強制経口投与試験（ラット）

SD ラット（雄、各投与群 8 匹）における亜ヒ酸ナトリウム（As(III)）（0、5、10、20 mg/kg 体重/日で 15 日間（試験 1）及び 10 mg/kg 体重/日で 4 週間（試験 2））の強制経口投与試験が行われた。

試験 1 では、20 mg/kg 体重/日投与群において投与 1 及び 2 週間目に有意な自発運動活性の低下がみられた。10 mg/kg 体重/日投与群では、自発運動活性の指標のうち投与 1 週間目の垂直運動時間のみに有意な低下がみられた。試験 2 では、投与 2 及び 3 週間において投与群で自発運動活性の低下がみられた。試験 1 及び 2 における、三つの学習課題（T 迷路課題、放射状迷路課題及び空間学習課題）では、試験 2 の投与群において T 迷路課題のエラー回数に変化がみられた。（Rodriguez et al. 2001）

~~e~~d. 4～12 週間強制経口投与試験（ラット）

Wistar ラット（雄、各投与群 3 匹）における亜ヒ酸ナトリウム（As(III)）（0、3、10 mg/kg 体重）の 4～12 週間強制経口投与試験が行われた。坐骨神経において、神経細線維中鎖サブユニットタンパク質（NF-M）及び神経細線維重鎖サブユニットタンパク質（NF-H）発現に変化はみられなかったが、全投与群で神経細線維軽鎖サブユニットタンパク質（NF-L）発現が 4、8 及び 12 週間目で用量及び投与期間依存的に有意に減少した。微小管結合タンパク質（MAP）-tau の発現に有意な変化はみられなかった。

μ-カルパイン及び m-カルパインタンパク質発現が全投与群で有意に増加していたことから、著者 らは NF-L の壊変が進んだと考えられたとしている。また、NF-L 及び MAP-tau の過剰リン酸化が生じ、細胞骨格構成の不安定化と崩壊を招き、最終的に軸索の変性を引き起こすと考えられたとしている。著者らは、また、NF-L は NF タンパク質の中で唯一 *in vivo* で自ら形成及び共集合できることから、NF-L の発現が低下した本試験結果はヒ素誘導性末梢神経システムの病理学的変化を示す重要な役割を果たしていると考えられたとしている。（Vahidnia et al. 2008a）

~~f~~e. 4～12 週間強制経口投与試験（ラット）

Wistar ラット（雄、各投与群 10 匹）における亜ヒ酸ナトリウム（As(III)）（0、3.33、6.66、13.3、26.6 mg/kg 体重/日）の 4～12 週間強制経口投与試験が行われた。

26.6 mg/kg 体重/日投与群において投与 4 週目にオープンフィールド試験（平面歩行、身づくろい動作）成績の有意な低下がみられたが、8 及び 12 週目には有意な低下はみられなかった。（Schulz et al. 2002 ）

~~g~~f. 28 日間経口投与試験（ラット）

Wistar ラット（雌、各投与群 5 匹）における亜ヒ酸ナトリウム（As(III)）（0、20 mg As/kg 体重/日）の 28 日間経口投与試験が行われた。

投与群において、自発運動活性（移動距離、移動時間、休憩時間、立ち上がり行動）、握力、回転棒試験（運動機能調整）の有意な成績低下がみられた。（Yadav et al. 2009）

~~h~~g. 3 か月間飲水投与試験（ラット）

SD ラット（雄、各投与群 20 匹）における亜ヒ酸ナトリウム（As(III)）（0、2.72、13.6、68 mg/L）の 3 か月間飲水投与試験が行われた。

Morris の水迷路試験において、68 mg/L 投与群に空間記憶能の有意な低下（プラットホームの獲得に障害）がみられた。また、神経細胞や血管内皮細胞の病理学的変化、海馬におけるアスパラギン酸受容体の NR2A mRNA の遺伝子発現低下が用量依存的に認められた。（Luo 2009）

~~i~~h. 4 か月間飲水投与試験（ラット）

SD ラット（雌、各投与群 4 匹）に亜ヒ酸ナトリウム（As(III)）（0、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 か月齢になるまで飲水投与する試験が行われた。妊娠 15 日目から投与された群において自発運動活性の増加が、両投与群において遅延変化課題における成績低下がみられた。（Rodriguez et al. 2002 ）

〔参考〕*in vitro*

EFSA（2009）では、As(III)及び As(V)の *in vitro* における影響について、以下のように言及している。

in vitro では亜ヒ酸ナトリウム（As(III)）及びヒ酸ナトリウム（As(V)）（0、0.3、1、3 μM、24 又は 48 時間培養）において NF-L 遺伝子発現に変化はみられなかった（Vahidnia et al. 2007b）。しかしながら、*in vitro* において、三酸化二ヒ素（As(III)）は細胞内カルシウムを増加させ（Florea et al. 2007）、カルシウム誘導性のカルパイン活性によって 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. 2008b）

さらに、過剰リン酸化と結果として生じる 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いると考えられている（Vahidnia et al. 2007a）。（EFSA 2009）

〔参考〕神経毒性の作用機序

EFSA によれば、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獣においてコリン作動性、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、ドーパミン作動系が最も影響を受ける。ヒ酸塩は無機リン酸塩に構造が類似しているため、基質競合を生じ、3,4 dihydroxyphenylalanine（l-DOPA）の 2-（3,4-dihydroxyphenyl）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生じるため、コハク酸やピルビン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乱す可能性が考えられている（Rodriguez et al. 2003; Vahidnia et al. 2007a）。

さらに、無機ヒ素は酸化ストレスを誘導することが知られており、特に脳細胞は感受性が高いとされる。そのためヒ素に誘導された酸化ストレスは *in vivo* における無機ヒ素誘導性神経毒性の分子メカニズムとして考えられている（Mishra and Flora 2008; Hong et al. 2009）。（EFSA 2009）

~~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、結果として行動的変化が生じる（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、Ca^{2+}/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ IV~~

~~（Camk4）の発現低下が示された。最終的にタウリンやビタミン C といった抗酸化物質は Camk 4 の発現低下を阻止することができないことから、酸化非依存性経路を通じて発現低下を生じたものと考えられた（Wang et al. 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. 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いると考えられている（Vahidnia et al. 2007a）。~~

~~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、基質競合を生じ、3,4 dihydroxyphenylalanine （l-DOPA）の 2-（3,4-dihydroxyphenyl）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乱す可能性が考えられる（Rodriguez et al. 2003; Vahidnia et al. 2007a）。~~

~~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、ドーパミン作動性マーカー及び自発運動活性における性依存性変化、脳の抗酸化能低下を生じた（Bardullas et al. 2009）。さらに、無機ヒ素は酸化ストレスを誘導することが知られており、特に脳細胞は感受性が高いとされる。そのためヒ素に誘導された酸化~~

~~ストレスは *in vivo* における無機ヒ素誘導性神経毒性の分子メカニズムとして考えられている（Mishra and Flora 2008; Hong et al. 2009）。~~

~~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）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部において、海馬-下垂体-副腎とセロトニン作動系の調節相互作用を阻害することが明らかとなった（Martinez et al. 2008）。~~

④免疫毒性

a. 3 週間亜急性毒性試験（マウス）

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（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。

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察された。（Blakley et al. 1980; EFSA 2009）~~。~~

~~b. 12 週間亜急性毒性試験（マウス）~~

~~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)）（0.5、5、50 mg As/L）の 12 週間飲水投与試験が行われた。~~

~~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（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。~~

~~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展に影響を及ぼす可能性を示唆している（Arkusz et al. 2005; EFSA 2009）。~~

~~c~~b. 5週間亜急性毒性試験（マウス）

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、1、50 μg/L）の 5 週間飲水投与試験が行われた。

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、免疫ブロット法により同様の変化が確認された。

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あることを示唆している。（Andrew et al. 2007; EFSA 2009）~~。~~

~~d~~c. 5〜~~-~~6 週間亜急性毒性試験（マウス）

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、100 ppb）の 5〜~~-~~6 週間飲水又は混餌投与試験が行われた。

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、細胞接着及び分裂、チャネル、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変化が観察された。

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、ヒ素は特に肺の疾患リスクの増加に関連する可能性があると報告している。（Kozul et al. 2009; EFSA 2009）~~。~~

~~e~~d. 10〜~~-~~12 週間亜急性毒性試験（マウス）

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)）（2.5、25、100 ppm:（100 ppm について)20 mg As/kg 体重/日；ATSDR 換算）の 10〜~~-~~12 週間飲水投与試験が行われた。

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。

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

e. 12 週間亜急性毒性試験（マウス）

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)）（0.5、5、50 mg As/L）の 12 週間飲水投与試験が行われた。

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（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。

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展に影響を及ぼす可能性を示唆している（Arkusz et al. 2005; EFSA 2009）。

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神経発達毒性

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、結果として行動的変化が生じると報告されている（Rodriguez et al. 2003; Wang et al. 2006）。（EFSA 2009）

a. 周産期飲水投与試験（マウス）

C57BL/6Jマウス（雌、各試験群5～12匹）におけるヒ酸ナトリウム（As(V)）（0、50 μg/L）を妊娠前からから児動物が生まれるまで飲水投与する試験が行われた。

投与群において、児動物に学習に無気力な行動、強制水泳課題での不動がみられ、うつ状態行動及びうつ状態様行動に関連する神経内分泌マーカーに変化が生じた。また、血漿コルチコステロンの上昇、海馬のCRFR1タンパク質の減少、海馬背側部のセロトニン5HT1A受容体結合及び受容体エフェクターカップの上昇が有意にみられた。海馬腹側部、嗅内又は前頭葉皮質、下丘には変化はみられなかった。

著者らは、周産期のヒ素曝露がうつ病様行動を示す海馬背側部において、視床下部-下垂体-副腎皮質系とセロトニン作動系の調節相互作用を阻害すること、また、発達段階の低濃度ヒ素曝露は神経及び行動の変化に関連した神経生物学マーカーに長期間悪影響を与えると考えられたとしている。（Martinez et al. 2008）

b. 周産期飲水投与試験（ラット）

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~~

３．有機ヒ素化合物の影響

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、無機ヒ素が生体内でメチル化されて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)が生体に悪影響を及ぼしている可能性~~おそれ~~が指摘されている（Jomova et al. 2011）。

（１）ヒトにおける影響

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 2007; EFSA 2009）。

~~アルセノベタイン~~AsBe 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~~AsBe は毒性影響を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（Raml et al. 2009; Schmeisser et al. 2006）、アルセノシュガーとアルセノリピッドの毒性に関する情報は得られていない。

①急性影響

ATSDR（2007）及び EFSA（2009）によると~~では~~、ヒトにおいて有機ヒ素化合物の経口摂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。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）。~~

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人において~~被験者~~は、排泄の割合が低い人よりも皮膚病変の 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、これらの報告はいずれも測定時に MMA(III)と MMA(V)を区別していなかったとされている。また、Valenzuela ら~~ 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、皮膚病変のある人~~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ている~~た~~。（EFSA 2009）

b. 発がん性

IARC は、魚介類中には~~アルセノベタイン~~AsBe や~~アルセノコリン~~AsC 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つい~~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としている（IARC 2012~~1~~）。

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は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）。~~

EFSA（2009）によると、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し~~され~~ている。また、

~~有機ヒ素化合物の治療的用途以外で、アルセノベタイン~~AsBeや~~アルセノコリン~~AsCといった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、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~~MMA（methylarsonate）、DMA(III)）の神経毒性も臨床領域で明らかなものと考えられていないとしている（EFSA 2009）。

~~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 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ことが報告されている（中嶋ら 2006）。~~

~~d. 遺伝毒性~~

（２）実験動物等における影響

①急性毒性

ATSDR（2007）によると、MMA(V)~~（MSMAを含む）~~の経口 LD_{50} は、マウスで1,800 mg MMA(V)/kg 体重（Kaise et al. 1989）であったと報告されている。また、DMA(V)の~~及びロキサルソンにおける~~経口 LD_{50} 値は~~それぞれ 102～3,184 mg MMAあるいはMSMA/kg体重（Gur and Nyska 1990; Jaghabir et al. 1988; Kaise et al. 1989）、~~マウスで1,200~~.2~~ mg DMA(V)/kg 体重~~/日~~（Kaise et al. 1989）~~、14.2～69.5 mg /kg体重/日（Kerr et al. 1963; NTP 1989）~~であったと報告されている。

アルセノシュガーに関しては、無機ヒ素のような急性毒性は認めないと考えられている（Sakurai et al. 1997; Andrewes et al. 2004）。

②反復投与毒性

a. 亜急性毒性

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体重/日で雄のFischer-344ラットは100%が死亡した（Crown et al. 1987）。

~~ロキサルソンを雄の 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/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 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 匹中 8 匹に死亡がみられた（NTP 1989）。~~

b. 慢性毒性

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（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 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、下痢に対する LOAEL は 25.7 mg/kg 体重/日であった（Arnold et al. 2003）。

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響は膀胱の発がん性であると考えられている（ATSDR 2007）。

~~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タにおける神経毒性である（ATSDR 2007）。~~

③発がん性

a. DMA(V)

DMA(V)~~（≧50 mg/L 含有飲水）~~により、~~は~~ラットの膀胱において発がん性が確認されたが、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）~~。

(a) マウス

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 匹）に DMA(V)（0、200 ppm）の飲水投与（開始時 14 週齢、72 週間）を行ったところ、酸化的 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）。

AJ マウス（雄、各投与群 24 匹）に DMA(V)（0、50 、200、400 ppm）の飲水投与（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)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. 1998）。

また、B6C3F1 マウス（雌雄、各投与群 56 匹）に DMA(V)（0、2、10、40、100 ppm）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）や腫瘍の形成はみられなかったという報告もある（Arnold et al. 2006）。

(b) ラット

F344 ラット（雄、各投与群 36 匹）に DMA(V)（0、12.5、50、200 ppm）の飲水投与（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）。

F344 ラット（雄、各投与群 60 匹）に DMA(V)（0、2、10、40、100 ppm）を混餌投与（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 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がん性は認められなかった（Arnold et al. 2006）。

b. MMA(V)

MMA(V)の~~は~~実験動物への投与試験では、発がん性は~~が~~確認されていない~~（Cohen et al. 2006; 2007）~~。

(a) マウス

B6C3F1 マウス（雌雄、各投与群 52 匹）に MMA(V)（0、10、50、200、400 ppm）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、生存率に有意な変化はみられなかったと報告されている（Arnold et al. 2003）。

(b) ラット

F344 ラット（雄、各投与群 42～45 匹）に MMA(V)（0、50、200 ppm）の飲水投与（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、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はみられなかった（Shen et al. 2003a）。

F344 ラット（雄、各投与群 60 匹）に MMA(V)（0、50、400、1,300 ppm）を混餌投与（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 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）。

c. TMAO

F344 ラット（雄、各投与群 42～45 匹）に TMAO（0、50、200 ppm）の飲水投与（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 投与群において肝腺腫の発生及び~~線~~腺腫の個数が有意に増加した。肝臓以外の複数の臓器にお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）。

~~d. ロキサルソン~~

~~2 年間の混餌投与試験では、ロキサルソンはラット（50、100 mg/kg）又はマウス（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る（NTP 1989）。~~

④複合~~共~~発がん性

a. DMA(V)

(a) マウス

イニシエーターとして 4NQO（10 ~~mg~~ mg/kg 体重）を皮下投与した ddY マウス（雄、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、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. 1996）。

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、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 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. 2000）。ただし、非イニシエーション群が 2 匹しかいなかったため、適切な解釈をするのが難しいとされている~~た~~（IARC 2012~~1~~）。

(b) ラット

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 ppm）の飲水投与（開始時 7 週齢、25 週間）を行った。DMA(V)50 ppm から膀胱の発がんを促進し、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 週間投与しても、がんの発生は見られなかった（Yamamoto et al. 1995）。

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 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に増加し、25 ppm 群以上で DMA(V)の膀胱の発がん促進作用に有意な差が認められた。

また、比較試験として BBN によるイニシエーション処置をすることなく~~しないで、~~DMA(V)（0、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殖の刺激を示唆している（Wanibuchi et al.1996）。

b. DMA(V)、MMA(V)、TMAO

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 週間の休薬期間を経て、DMA(V)、MMA(V)、TMAO（0、100 ppm）の飲水投与（開始時、6 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 GST-P 陽性細胞巣の数及び面積が有意に増加し、MMA(V)及び TMAO がラット肝臓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）。

⑤~~④~~神経毒性

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与~~連~~していないと考えられている（~~ATSDR 2007~~EFSA 2009）。MMA(V)はラットに 72.4 mg/kg 体重/日、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 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. 2006）。（ATSDR 2007; EFSA 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 and Baker 1986; Kennedy et al. 1986; Rice et al. 1985）。~~

シャッファ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（2～4 か月齢）ラットから得られた海馬標本を用いて、10、25、50 μmol/L の MMA(V)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）の状態が測定された試験について報告されている。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プス機能に影響を及ぼさなかった。一方、MMA(III)は 50 及び 25 μmol/L（成体/若齢ラット）の用量においてシナプス伝達、25 及び 10 μmol/L（成体/若齢ラット）の用量において長期増強（LTP）の振幅をそれぞれ強く抑制した。対照的に MMA(III) 1 μmol/L の投与では若齢ラットに LTP 振幅を更に強めたが、著者らはこの変化~~それ~~は N-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体における増強効果、~~alpha~~α-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソオキサゾール-4-プロピオン酸（AMPA）の遮断効果の欠如によるものであると~~して著者らは解釈~~している。また著者らは、これらの~~興奮性~~海馬興奮性シナプスの障害は、~~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上での MMA(III)~~が活性化することに~~の作用により生じ、ヒ素の毒性における認知機能障害~~不全~~も同時に起こしている可能性があるとしている~~り、加えて無機ヒ素と同様に、脳細胞における有害作用は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された~~（Kruger et al. 2009; EFSA 2009）。

⑥~~⑤~~免疫毒性

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 体重/日）（Arnold et al. 2003）、DMA(V)（7.8、94 mg/kg 体重/日）（Arnold et al. 2006）、~~ロキサルソン（4、43 mg/kg 体重/日）（NTP 1989）~~の~~高用量~~曝露により~~では~~免疫系器官で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 et al. 2008）。

⑦~~⑥~~生殖・発生毒性

EFSA（2009）によると、~~アルセノベタイン~~AsBe による発生~~達~~毒性は認められておらず、~~いない。同様に~~MMA(V)及び~~、~~DMA(V)の早期の毒性については情報がほとんどないとされている~~。マウスでは、無機ヒ素と同様に及び DMA(V)はともに母体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 DMA(V)は新生児の脳に広く分布すしている（Jin et al. 2006）。~~

~~EFSA（2009）は、実験動物における研究では、母体への経口投与を通じた無機ヒ素の子宮内曝露によりは児動物における神経管形成不全、胎児発育遅延並びにや運動活性及び、空間学習の変化を含む神経毒性がを生じ、児動物におけるうつ病様行動に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、また、ヒ素のメチル化阻害がはこれらの発生毒性を増加させることが示されているとと報告しているが知られている。しかしながら、主要な動物種差が大きく、や情報が不十分であることから不足しているために、ヒトへの直接外挿は困難であるとしている考えられている~~（EFSA 2009~~ATSDR 2007~~）。

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)、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量関連影響がみられないことが報告され~~明らかとなっ~~ている。器官形成期に（ラットでは胎齢（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 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 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、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い用量は 12 mg/kg 体重/日以下であった（Irvine et al. 2006; EFSA 2009~~ATSDR 2007~~）。

⑧神経発達毒性

マウスでは、無機ヒ素と同様に DMA(V)は母体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、新生児の脳に広く分布する（Jin et al. 2006）。EFSA（2009）は、実験動物における研究では、母体への経口投与を通じた無機ヒ素の子宮内曝露により児動物における神経管形成不全、胎児発育遅延並びに運動活性及び空間学習の変化を含む神経毒性が生じ、児動物におけるうつ病様行動に関連した神経内分泌系マーカーを変化させ、また、ヒ素のメチル化阻害がこれらの発生毒性を増加させることが示されているとしているが、種差が大きく、情報が不十分であることから、ヒトへの外挿は困難であるとしている（EFSA 2009）。

~~⑦遺伝毒性~~

４．人工有機ヒ素化合物の影響

ATSDR（2007）及び EFSA（2009）を基に、人工有機ヒ素化合物に関する毒性学的知見を整理したが、非常に限られていた。

（１）ヒトにおける影響

①急性影響

ATSDR（2007）によると、農薬を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。1,714 mg MSMA/kg 体重を服用した男性では嘔吐、ショック症状、肝臓及び腎臓障害がみられ（Shum et al. 1995）、78 mg DMA/kg 体重を服用した患者では嘔吐、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）。

②慢性影響

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は知られているが、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）。（EFSA 2009）

2003 年に茨城県神栖町（現 神栖市）で、DPAA による井戸水汚染が発生し、井戸水の飲用による小脳症状を主症状とする DPAA 中毒が発生した（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 による分析で検出された。DPAA による健康影響と考えられる初期症状にふらつきなどが確認されたが、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 As/L）であった。なお、非曝露者からは尿中に DPAA が検出されないことが報告されている（中嶋ら 2006）。

（２）実験動物等における影響

①急性毒性

ATSDR（2007）によると、ロキサルソンにおける経口 LD_{50} は、マウスで 244 mg/kg 体重（NTP 1989）、ラットで 81 mg /kg 体重（NTP 1989）及び 155 mg /kg 体重（Kerr et al. 1963）であったと報告されている。また、有機ヒ素系農薬である MSMA の経口 LD_{50} は、ラットで 2,449～3,184 mg MSMA/kg 体重（Gur and Nyska 1990）、ウサギで 102 mg MSMA/kg 体重（Jaghabir et al. 1988）であったと報告されている。

②反復投与毒性

a. 亜急性毒性

（a）14 日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（雌雄、各投与群 5 匹）におけるロキサルソン（0、60、120、250、500、1,000 ppm）の 14 日間混餌投与試験が行われた。

1,000 ppm 投与群の雄 5 匹中 2 匹、雌 5 匹中 5 匹が死亡した。最終体重が 1,000 ppm 投与群の雄で 34%、500 ppm 投与群の雌で 10%減少した。また、顕著な活動低下が 250 ppm 以上投与群でみられた（NTP 1989）。

ATSDR は、本試験の体重減少の NOAEL を 84 mg/kg 体重/日（500 ppm）、活動低下の NOAEL を 20 mg/kg 体重/日（120 ppm）としている（ATSDR 2007）。

（b）13 週間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（雌雄、各投与群 10 匹）におけるロキサルソン（0、50、100、200、400、800 ppm）の 13 週間混餌投与試験が行われた。

800 ppm 投与群の雄 10 匹中 6 匹、雌 10 匹中 8 匹が、400 ppm 投与群の雌雄各 10 匹中 1 匹が死亡した。800 ppm 投与群では、最終体重が対照群と比べて雄で 18%、雌が 11%減少した。800 ppm 投与群の雄で肝絶対重量の減少がみられた（NTP 1989）。

著者らは続いて B6C3F1 マウス（雌雄、各投与群）（雌雄、各投与群 30 匹）におけるロキサルソン（0、100、400 ppm）の 13 週間混餌投与試験を行ったが、投与による影響はみられなかった（NTP 1989）。

（c）14 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer-344 ラット（雌雄、各投与群 5 匹）におけるロキサルソン（0、100、200、400、800、1600 ppm）の 14 日間混餌投与試験が行われた。

1,600 ppm 投与群の雄 5 匹中 3 匹、雌 5 匹中 5 匹が死亡した。400 ppm 投与群では、最終体重が対照群と比べて雄で 22%、雌で 5%減少した。1,600 ppm 投与群の雄及び 800 ppm 投与群の雌で摂餌量の減少がみられた。また、顕著な活動低下が 400 ppm 以上投与群でみられた（NTP 1989）。

ATSDR は、本試験の体重減少及び活動低下の NOAEL を 16 mg/kg 体重/日（400 ppm）としている（ATSDR 2007）。

（e）13 週間亜急性毒性試験（ラット）

Holtzman ラット（雌雄、各投与群 6 匹）におけるロキサルソン（0、25、50、100、200、400 ppm）の 13 週間混餌投与試験が行われた。

400 ppm 投与群の雄 12 匹中 10 匹、雌 10 匹中 10 匹が死亡した。（Kerr et al. 1963; ATSDR 2007）。

（e）13 週間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer-344 ラット（雌雄、各投与群 10 匹）におけるロキサルソン（0、50、100、200、400、800 ppm）の 13 週間混餌投与試験が行われた。

800 ppm 投与群の雄 10 匹中 3 匹、雌 10 匹中 2 匹が死亡した。200、400 及び 800 ppm 投与群で最終体重が、それぞれ雄で 14、26、50%、雌で 8、11、33%減少した。50、100、200 及び 400 ppm 投与群の雄並びに 800 ppm 以上投与群の雌で肝相対重量の増加がみられた（NTP 1989）。

著者らは続いて Fischer-344 ラット（雌雄、各投与群 30 匹）におけるロキサルソン（0、100、400 ppm）の 13 週間混餌投与試験を行った。

400 ppm 投与群の雌で肝絶対重量の減少及び肝相対重量の増加がみられた。100 ppm 以上投与群の雄で腎絶対重量の減少が、400 ppm 投与群の雄で腎相対重量の増加、軽度の腎毒性（軽度の尿細管上皮細胞の変性、管状円柱、限局性の石灰化）がみられた。雌では投与に関連する影響は認められなかった（NTP 1989）。

ATSDR は、本試験における体重減少の NOAEL を 8 mg/kg 体重/日（100 ppm）、肝臓への影響の NOAEL を 4 mg/kg 体重/日（50 ppm）、腎臓への影響の NOAEL を 16 mg/kg 体重/日（200 ppm）としている（ATSDR 2007）。

b. 慢性毒性

（a）2 年間慢性毒性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（雌雄、各投与群 50 匹）におけるロキサルソン（0、100、200 ppm; 雄 0、21、43 mg/kg 体重/日、雌 0、27、54 mg/kg 体重/日）の 2 年間混餌投与試験が行われた。

投与により、呼吸器、心血管系、消化器官系、血液、筋骨格、肝臓、腎臓、皮膚、目、体重、免疫系、生殖・発生及び発がんへの影響はみられなかった（NTP 1989; ATSDR 2007）。

ATSDR は、本試験の NOAEL を 43 mg/kg 体重/日としている（ATSDR 2007）。

（b）2 年間慢性毒性試験（ラット）

Fischer-344 ラット（雌雄、各投与群 50 匹）におけるロキサルソン（0、50、100 ppm; 0、2.1、4 mg/kg 体重/日）の 2 年間混餌投与試験が行われた。

100 ppm 投与群の雄で膵臓の腺腫の発生頻度の増加傾向がみられた。

なお、投与による呼吸器、心血管系、消化器官系、血液、筋骨格、肝臓、腎臓、皮膚、目、体重、免疫系、生殖・発生及び発がんへの影響はみられなかった（NTP 1989; ATSDR 2007）。

ATSDR は、本試験の NOAEL を 4 mg/kg 体重/日としている（ATSDR 2007）。

③発がん性

NTP（1989）による 2 年間の混餌投与試験では、ロキサルソンはマウス（100、200 ppm; 雄 21、43 mg/kg 体重/日、雌 27、54 mg/kg 体重/日）又はラット（50、100 ppm; 2.1、4 mg/kg 体重/日）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る（NTP 1989; ATSDR 2007; EFSA 2009）。

④神経毒性

ATSDR（2007）によると、動物実験の中で、ブタがロキサルソンの神経毒性に最も感受性が高く、6.3 mg/kg 体重/日（30 日間経口投与）においても重篤な影響がみられたとされている（Rice et al. 1985; Edmonds and Baker 1986; Kennedy et al. 1986; ATSDR 2007; EFSA 2009）。

⑤免疫毒性

ATSDR（2007）によると、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、リンパ系器官への影響はみられていないとされている。NTP（1989）によるマウス及びラットにおける 2 年間慢性毒性試験において、ロキサルソン（マウス 200 ppm; 43 mg/kg 体重/日、ラット 100ppm; 4 mg/kg 体重/日）の曝露では免疫系器官では組織学的変化はみられなかったと報告されている（NTP 1989; ATSDR 2007）。

~~⑤~~⑥生殖・発生毒性

人工有機ヒ素化合物の経口投与に関する生殖・発生毒性に関する動物試験の報告は見当たらなかった。

５~~４~~．遺伝毒性

（別紙参照）

６．分子機構

（別紙参照）

Ｖ．国際機関等の評価

１．国際がん研究機関（IARC）

IARC の発がん性評価において、ヒ素及びヒ素化合物（IARC 1987）、飲料水中のヒ素（IARC 2004）及び無機ヒ素（IARC 2012）は、いずれもグループ 1（ヒトに対して発がん性がある）とされている。

2004 年の評価では、IARC は、ヒトにおいて、飲料水中のヒ素が、膀胱癌、肺癌、皮膚癌を引き起こす十分な証拠があり、~~るとし、~~いずれのがんも用量依存性が示されていると報告している。膀胱癌においては、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）の生態学的研究や~~を基に~~他のコホート研究などに基づいて~~も含めて~~リスク評価を行っている。肺癌は、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されている。皮膚癌は、台湾（Tseng et al. 1968; Guo et al. 2001）の生態学的研究に加え、メキシコ（Cebrian et al. 1983）での罹患率の増加やチリ（Smith et al. 1998）での死亡率の増加などの研究が評価に用いられている。また、実験動物における無機ヒ素の発がん性の証拠は限定的であるとしている（IARC 2004）

また、2012 年の再評価では、無機ヒ素の混合曝露によるヒトにおける発がん性の証拠が十分あり、実験動物~~における無機ヒ素の発がん性~~について、~~IARC は 2004 年までの評価では証拠は限定的であるとしていたが、2012 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の評価を維持している。~~（IARC 2012）~~

さらに、IARC は 2012 年の再評価において有機ヒ素の発がん性についての分類も行っており、DMA(V)を経口投与された A/J マウスで肺腺腫又は肺癌の発生頻度の増

加（Hayashi et al. 1998）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（Wei et al. 1999）などがみられること、しかし、MMA(V)を経口投与されたラットやマウスでは、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、DMA(V)は実験動物において発がん性を有する十分な証拠があるが、MMA(V)は証拠が不十分であるとして、DMA(V)及び MMA(V)をグループ 2B（ヒトに対して発がん性の可能性がある）に分類している。また、AsBe やヒトにおいて代謝されないその他の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）としている。~~（IARC 2012）~~

また、IARC は 2012 年の再評価において、ヒ素の遺伝毒性について、ヒ素は DNA に直接的に反応はしないが、低濃度の As(III)で処理した細胞には酸化的 DNA 損傷がみられるとしている。また、細胞毒性濃度の As(III)は DNA 鎖切断、染色体異常を引き起こすとしている。（IARC 2012）

２．FAO/WHO合同食品添加物専門委員会（JECFA）

JECFA は、1983 年の第 27 回会合において、入手可能なデータに基づき無機ヒ素の暫定耐容一日摂取量（PTDI）を 0.002 mg As/kg 体重/日に設定したが、食品中のヒ素の許容摂取量を勧告するためには十分なデータがないとして、①食品及び飲料水中の様々な形態のヒ素に曝露したヒトにおけるヒ素の蓄積、②食品中（特に魚中）のヒ素化合物の同定、吸収、排出及び毒性、③ヒ素の体内負荷に対する魚中のヒ素の寄与、④既知の形態のヒ素に曝露した集団の疫学的調査の情報が必要であるとした（JECFA~~WHO~~ 1984）。~~（WHO 1984）~~

1988 年の第 33 回会合では、魚中の有機ヒ素の重要性を評価することについての検討がなされたが、無機ヒ素の暫定耐容週間摂取量（PTWI）を再確認し、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、体重 70 kg と仮定して PTWI を 15 μg As/kg 体重/週と設定している。なお、JECFA は、実際に疫学調査で毒性影響が認められる摂取量と PTWI との幅が狭いことが明らかであるが、飲料水経由で高濃度の無機ヒ素曝露者のヒ素の摂取量を低減させることを目標に、最大週間摂取量については、引き続き暫定値としたとコメントしている。また、魚の消費量の多い地域及び民族集団の有機ヒ素摂取量は約 50 μg/kg 体重/日となっており、この集団におけるヒ素による疾病報告はないが、海産物中の自然由来の有機ヒ素摂取とヒトの健康影響について更なる疫学調査が必要であるとしている。（JECFA~~WHO~~ 1989）

その後、JECFA は 2010 年の第 72 回会合において、PTWI の再評価を行っている。無機ヒ素による発がんリスクの定量的評価を行い、Chen ら（2010）の飲料水中の無機ヒ素濃度と肺癌に関する疫学データから、肺癌の発生に係るベンチマークレスポンス（BMR）を 0.5%と設定した時のベンチマークドース（BMD）の 95%信頼下限値（$BMDL_{0.5}$）を 3.0 μg/kg 体重/日（食物及び飲料水を介した経口総曝露量の推定値の

幅に基づき 2～7 μg/kg 体重/日）と算出している。JECFA は、この $BMDL_{0.5}$ の不確実性は、総曝露量に関する仮定、低タンパク食摂取等の栄養状態の影響に起因する他の集団への $BMDL_{0.5}$ の外挿及び他の生活要因に関連しているとしている。JECFA は、これまでの PTWI 15 μg As/kg 体重/週（2.1 μg/kg 体重/日）が上記 $BMDL_{0.5}$ の 2～7 μg As/kg 体重/日の範囲内にあるのは適切ではないとして、この PTWI を取り下げている。また、JECFA は、無機ヒ素の経口曝露評価を改善するために、食品中の無機ヒ素を同定する有効な方法及び食品中無機ヒ素に関するより詳細な情報が必要であるとしている。なお、本評価において、JECFA は、50 μg/L 以下であっても水中ヒ素濃度が高い地域（>10 μg/L：WHO ガイドライン値）においては、有害影響が発生する可能性があるが、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している。（JECFA~~WHO~~ 2011）

３．世界保健機関（WHO）飲料水水質ガイドライン

WHO は、1996 年の飲料水水質ガイドライン第 2 版において、飲料水中のヒ素濃度と皮膚癌発生率の増加が認められた知見に基づき、多段階モデルを用いて、皮膚癌の生涯過剰発がんリスク 10^{-5} に対応する飲料水中ヒ素濃度を 0.17 μg/L と算出している。しかし、~~同時に曝露された~~飲料水中の他の化合物の同時曝露の可能性や、考慮にいれることができなかった~~の対象とされていない~~代謝においてて起こり得る~~ける~~用量依存的な変化~~の可能性~~があることから、この濃度は皮膚癌発生リスクを過大評価しているとされた。そのため、飲料水中のヒ素を減らす観点から、水道水中濃度の実際的な定量下限値である 0.01 mg/L（10 μg/L）を暫定的なガイドライン値として定めた。なお、WHO は、この濃度の生涯過剰発がんリスクは 6×10^{-4} であるとしている（WHO 1996）。~~（WHO 1993）~~

2004 年の WHO 飲料水水質ガイドライン第 3 版（WHO 2004）では、科学的な不確実性を考慮して~~に基づき、~~暫定的なガイドライン値 0.01 mg/L（10 μg/L）が維持され、2011 年の第 4 版（WHO 2011）においても、ヒ素の処理効率及び分析上の達成可能性に基づき、ガイドライン値 0.01 mg/L（10 μg/L）が維持されている。

第 4 版では、このガイドライン値の導出根拠として、~~「~~低濃度~~での~~における実際のリスクには~~相当の~~依然として考慮すべき不確実性が残され~~っ~~ており、~~入手可能な~~作用機序に関する入手可能なデータは直線外挿又は非直線外挿~~のどちらか~~を用いるための生物学的基礎~~盤~~となり得ず、~~を提供していない。~~飲料水中から~~の~~ヒ素を~~の~~除去する際の現実的な~~における実際上の~~困難さや、実際上の定量下限値 1～10 μg/L を考慮して、ガイドライン値 10 μg/L を~~は~~維持~~され~~し、暫定値~~的~~として~~に~~設定したとしてい~~され~~る。~~」~~、また、~~「~~技術的にはヒ素濃度を 5 μg/L 以下~~又はそれよりも低いヒ素濃度~~にすることは実現可能であるが、そのためには注意深い処理工程の最適化及び制御が必要であり、従来法の処理（例：凝析）による場合には 10 μg/L まで達成可能と考え

る方が妥当~~より合理的な期待値は従来法の処理（例：凝析）によって達成可能な 10 μg/L~~ である~~。」~~としている（WHO 2011）。~~（WHO 2011）~~

４．米国環境保護庁（EPA）

（１）無機ヒ素

EPA 統合リスク情報システム（EPA/IRIS）は、化学物質の評価を、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している。また、もう一方で、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している。

①慢性非発がん影響

ヒ素及び無機ヒ素の慢性非発がん影響の評価として、EPA/IRIS 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（換算値; 0.8 μg /kg 体重/日）と算出している。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関する研究を基に LOAEL を 170 μg/L（換算値; 14 μg /kg 体重/日）と算出している。井戸水濃度（μg/L）から摂取量（μg /kg 体重/日）への換算の際には、対象集団の食事由来のヒ素摂取量が不明であったことから、台湾での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/日であると推定し、NOAEL 及び LOAEL の算出に使用している。NOAEL 0.8 μg /kg 体重/日に不確実係数 3（生殖毒性の影響を排除するデータが不足していること及び本 NOAEL が感受性の高い全てのヒトへの影響ととらえられるかどうかに関する不確実性）を適用し、経口 RfD を 0.3 μg /kg 体重/日としている。

②発がん性

a. 発がん性分類

EPA/IRIS は、吸入曝露した複数の集団において肺癌の死亡率の増加がみられたこと、また、高濃度の無機ヒ素が含まれた飲料水に曝露された集団において肝臓癌、腎臓癌、肺癌及び膀胱癌による死亡率の増加や皮膚癌の発生の増加がみられたことから、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。

b. 経口曝露による発がん性評価

EPA/IRIS は、Tseng ら（1968）及び Tseng（1977）の横断研究でみられた井戸水中のヒ素曝露による著しい皮膚癌発症増加のデータに基づき、低用量外挿による線形マルチステージモデルを用いて、無機ヒ素の経口曝露による過剰発がんリスクを算出している。その結果、当該物質に体重 1 kg 当たり 1 mg の用量で生涯にわた

り経口曝露した場合にこの曝露に関係してがんが生じるリスク（経口スロープファクター（SF））は、1.5（mg/kg 体重/日）$^{-1}$としている。この値に基づき、成人体重 70 kg、一日の飲水量を 2 L と仮定して、飲料水による発がんユニットリスク（当該物質を 1 L 当たり 1 μg 含む飲料水を生涯にわたり摂取するときの過剰発がんリスク）を算出し 5×10^{-5}/（μg/L）$^{-1}$としている。また、この値に基づき、摂取したときに一定の発がんリスクレベルとなる飲料水中の濃度を算出すると、下表のようになるとしている（EPA 1998）。~~（EPA 1998）~~

表 10~~0~~　特定のリスクレベル別における飲料水中濃度

リスクレベル	濃度
10^{-4}	2 μg/L
10^{-5}	0.2 μg/L
10^{-6}	0.02 μg/L

　また、~~EPA は、~~ヒトの無機ヒ素による発がんには多くの作用機序が関与~~起因~~している（EPA 2007~~, xxxx~~）~~ことを示唆している~~。EPA の Science Advisory Board（SAB）は、As(III)及びその代謝物は DNA に直接反応しないため、直接的な遺伝毒性はないとしている。しかし、DNA メチル化の変化に起因する異数性や小核形成の頻度上昇など間接~~直接~~的~~ではない~~な遺伝毒性を~~は~~誘発するであろうとしている（EPA 2007）。

（２）有機ヒ素

　EPA は、2006 年に MSMA、disodium methanearsonate（DSMA）、calcium acid methanearsonate（CAMA）、DMA(V)（カコジル酸）及びカコジル酸ナトリウムの農薬再登録審査を行ない、食事リスク評価において、MMA グループ（MSMA、DSMA 及び CAMA）及び DMA グループ（DMA 及びカコジル酸ナトリウム）の急性 RfD 及び慢性 RfD を設定している。

　MMA グループについては、イヌの慢性毒性試験で投与開始後の最初の 1 週間で投与 2～5 時間で認められた下痢及び嘔吐を指標とした NOAEL 10 mg/kg 体重に不確実係数 100 を適用した 100 μg/kg 体重を急性 RfD としている。また、ラットの慢性毒性試験における体重減少、下痢、体重増加、摂餌量、消化管及び甲状腺の病理組織を指標とした NOAEL 3.2 mg/kg 体重/日に不確実係数 100 を適用した 30 μg/kg 体重/日を慢性 RfD としている。

　DMA グループ（DMA 及びカコジル酸ナトリウム）については、ラットの発生毒性試験における胎児体重の減少、頭殿長の短縮、横隔膜ヘルニアの示唆、骨化の遅延又は欠如、ウサギの発生毒性試験における、死亡率、流産、体重減少、摂餌量減少を指標とした NOAEL 12 mg/kg 体重/日に不確実係数 100 を適用した 0.12 mg/kg 体重/日

を急性 RfD としている。また、ラットにおける膀胱上皮の再生増殖を指標とした $BMDL_{10}$ 430 μg/kg 体重/日に不確実係数 30 を適用した 0.014 mg/kg 体重/日を慢性 RfD としている（EPA 2006）。

なお、発がん性について、EPA は、農薬再登録審査の際の評価において、ラット及びマウスにおける発がん性の証拠が不十分であるとして、MMA を「発がん性の証拠がない ; no evidence for carcinogenicity」に分類している（EPA 2006）。DMA については、EPA/IRIS（1996）では、発がん性についてヒトのデータがないこと及び動物の十分なデータがないことから分類 D（ヒト発がん性が分類できない ; not classifiable as to human carcinogenicity）としていたが、農薬再登録審査の際の評価では、「再生増殖をもたらす用量までの発がん性はない ; not carcinogenic up to doses resulting in regenerative proliferation」としている（EPA 2006）。

５．欧州食品安全機関（EFSA）

EFSA の食物連鎖~~フード・チェーンにおける~~汚染物質委員会（CONTAM パネル）は 2009 年に食品中のヒ素に関する科学的意見書を出し、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~~を基に~~無機ヒ素に関する評価を行っている。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している。皮膚病変に関しては、Ahsan ら（2006）、Rahman ら（2006a）及び Xia ら（2009）のデータにベンチマークアプローチを適用し、皮膚癌については、Karagas ら（2002）が算出した変化点を評価に用いている。ベンチマークアプローチを適用するに当たり、CONTAM パネルは、BMR として観察データの範囲内にある 1%超過リスクを選択している。また、膀胱癌に関しては、NRC が Chiou ら（2001）のデータから算出したベンチマーク濃度の 95%信頼下限値（BMCL）及び Karagas ら（2004）のデータから算出された変化点を、肺癌については NRC が Ferreccio ら（2000）のデータから算出した BMCL を評価に用いている。CONTAM パネルが無機ヒ素の用量反応評価に用いたデータ及び BMDL の算出結果を表 11~~○~~に示す。

表 11~~○~~　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)

BMCL$_{01}$：1%の影響に対するベンチマーク濃度の 95%信頼限界下限
BMDL$_{01}$：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 BMCL$_{01}$ 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 BMCL$_{01}$ 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）

算出された BMDL$_{01}$ は、チリの集団を対象とした肺癌に関する Ferreccio ら（2000）のデータを基に推定した 0.34 μg/kg 体重/日が最も低く、台湾北東部で膀胱癌について調査した Chiou ら（2001）のデータから推定された 7.5 μg/kg 体重/日が最も高い値であった。ただし、これらの主要な疫学的調査には曝露量に不確実性があるため、CONTAM パネルは、単一の参照値の代わりに BMDL$_{01}$ の全範囲 0.3～8 μg/kg 体重/日を評価に用いることとしている。

また、CONTAM パネルは、無機ヒ素には直接的な DNA 反応性はなく、酸化障害、エピジェネティックな影響及び DNA 損傷修復に対する干渉のような多くの発がん機構が提唱されているが、これらにはいずれも閾値メカニズムを仮定できるかもしれないと述べている。しかしながら、用量反応関係の形に関する不確実性を考慮すると、TDI 又は TWI を設定することは適切ではないと結論している。そのため、曝露マージン（MOE）を用いて評価されるべきであるとしている。しかし、欧州の無機ヒ素の推定一日食事曝露量は、平均で 0.13～0.56 μg/kg 体重/日、成人の高曝露群（95%タイル）で 0.37～1.22 μg/kg 体重/日であり、この値は BMDL$_{01}$ の範囲内であった。また、欧州におけるコメの多量摂取者の無機ヒ素の推定一日食事曝露量は約 1 μg/kg 体重/日であり、藻類製品の多量摂取者の無機ヒ素の推定一日食事曝露量は約 4 μg/kg 体重/日であった。MOE はほとんどあるいは全くないため、一部の消費者に対するリスクを除外することはできないとしている。本評価に基づき、CONTAM パネルは、無機ヒ素の食事曝露量を低減すべきであると勧告している。また、無機ヒ素のリスク評価をより正確なものにするために、曝露評価や用量反応データを裏付けるための各種食品における化学種別データを集積する必要があるとしている。

なお、CONTAM パネルは、魚介類に多く含まれる AsBe には有害な影響はないとされているとし、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ったことから、これらの有機ヒ素化合物を評価の対象とはしていない。（EFSA 2009）

６．日本

（１）厚生労働省　厚生科学審議会　水質基準の見直し

水道水の水質基準に関する省令において、ヒ素及びその化合物の基準値として、ヒ素の量に関して 0.01 mg/L 以下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的な困難さからみて、従来からの基準値：10 μg/L が維持されるべきである。」としている。（厚生労働省 2003）

（２）独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）

NEDO は、化学物質の初期リスク評価書においてヒ素及びその無機化合物のヒト健康に対するリスク評価を行っている。ヒ素及び無機ヒ素化合物の経口曝露によるヒトに対する慢性影響については、EPA（2005）が台湾におけるヒ素で汚染された井戸水を摂取した住民を対象とした横断研究（Tseng et al. 1968; Tseng 1977）から色素沈着と角化症の増加を指標として算出した NOAEL 換算値 0.8 μg /kg 体重/日を用いて、その値を体重 1 kg 当たりの推定一日経口摂取量（食物＋飲料水）0.73 μg As/kg 体重/日で除した MOE を算出することで評価を行っている。 その結果、経口経路に対する MOE は 1.1 となり、この値は NEDO の評価で得られた不確実係数積 10 よりも小さく、現時点ではヒ素はヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されるとしている。（NEDO 2008）

（３）環境省　中央環境審議会大気環境部会　健康リスク総合専門委員会（参考）

経口曝露に関する評価ではないが、中央環境審議会は大気環境部会健康リスク総合専門委員会において、大気環境中のヒ素及びその化合物に係る健康リスクの評価を行っている。

無機ヒ素化合物は、遺伝子傷害性を示す証拠がある一方で、遺伝子の変異を伴わない発がんメカニズムの存在を示唆する証拠もあり、閾値の有無について明確な結論を下すことは現段階では困難であるとしている。しかし、ヒ素及び無機ヒ素化合物は、吸入曝露においてヒトの肺への発がん性を有することが明らかであり、遺伝

子傷害性を有することを示す科学的証拠が得られている現状から、閾値がないと仮定してリスク評価するのが妥当であると判断している。

発がん性については、用量反応関係を示す十分なデータのある米国ワシントン州Tacoma（Enterline et al. 1995）、米国モンタナ州Anaconda（Lubin et al. 2000）及びスウェーデンRonnskar（Sandstrom & Wall 1993）の銅精錬所での三つのコホート研究から肺癌過剰死亡をエンドポイントとしたユニットリスクを $1.7\times10^{-3}/(\mu g/m^3)$ と算出し、ヒ素及び無機ヒ素化合物の発がん性に係る評価値を 10^{-5} の生涯過剰発がんリスクに対応する大気中濃度として、6 ng As/m^3 としている。

なお、発がん性以外の有害性については、十分な定量的データがないこと等から、発がん性以外の有害性に係る評価値は算出していない。（環境省 2010）

（４）日本産業衛生学会　許容濃度等に関する委員会（参考）

日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会（1997）は、ヒ素の発がん性を発がん分類第1群（ヒトに対して発がん性があると判断できる物質）と評価している。また、2000年のヒ素及びヒ素化合物の評価において、過剰死亡リスクを 10^{-3} 又は 10^{-4} と設定し、リスク評価には閾値なしの直線モデルが適当と判断し、米国ワシントン州の銅精錬工場従業員2,802名を対象とした疫学調査のデータ（Enterline et al. 1995）から、累積曝露量を基にした40年間の労働年数の過剰呼吸器がん死亡リスクを 10^{-3} に対して 3 μg As/m^3、10^{-4} に対して 0.3 μg As/m^3 と提案している。（日本産業衛生学会 2000）

Ⅵ．食品健康影響評価

＜別紙○：略号等＞

AAS	原子吸光分析
ACE	アンジオテンシン変換酵素
AFS	原子蛍光分析
AES	原子発光分析
As(III)	3 価のヒ素
As(V)	5 価のヒ素
AS3MT	3 価ヒ素メチル転移酵素
AsBe	アルセノベタイン
AsC	アルセノコリン
ATSDR	（米国）毒性物質疾病登録機関
BMCL	ベンチマーク濃度の 95%信頼下限値
BMD	ベンチマーク用量、ベンチマークドース
BMDL	ベンチマークドースの 95%信頼下限値
BMDS	ベンチマークドースソフトウェア
BMI	body mass index
BMR	ベンチマークレスポンス
BUN	尿素窒素
CAMA	calcium acid methanearsonate
Camk4	Ca^{2+}/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ IV
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	信頼区間
CONTAM パネル	（EFSA）フード・チェーンにおける汚染物質委員会
CpG	シトシン-リン酸-グアニン
DES	ジエチルスチルベストロール
DMA(III)	ジメチル亜ヒ酸
DMA(V)	ジメチルアルシン酸（カコジル酸）
DMAE	ジメチルアルセノエタノール
DMBA	9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracene
DPAA	ジフェニルアルシン酸
DSMA	disodium methanearsonate
EC	欧州委員会
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	米国環境保護庁
EPA/IRIS	米国環境保護庁/統合リスク情報システム
ER-α	エストロゲン受容体-α
ETAAS	電気加熱原子吸光分析
EU	欧州連合
FAO	国際連合食糧農業機関

GC	ガスクロマトグラフィー
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
HEALS	ヒ素健康影響縦断研究
HEPO	高効率光酸化
HGAAS	水素化物発生原子吸光分析
HSD	ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ
IARC	国際がん研究機関
IC_{50}	50%阻害濃度
ICP	誘導結合プラズマ
ICSC	国際化学物質安全性カード
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC	液体クロマトグラフィー
LD_{50}	半数致死量
LE ラット	Long Evans ラット
LOAEL	最小毒性量
LOD	検出限界
LOEL	最小作用量
LOQ	定量限界
LPS	リポポリサッカライド
MAP	微小管結合タンパク質
MMA(III)	モノメチル亜ヒ酸
MMA(V)	モノメチルアルソン酸
MOE	曝露マージン
MOS	安全マージン
MS	質量分析法
MT	メタロチオネイン
MT-null	メタロチオネイン-I/II-ノックアウト
NA	適用できない
ND	不検出
NF-H	神経細線維重鎖サブユニットタンパク質
NF-L	神経細線維軽鎖サブユニットタンパク質
NF-M	神経細線維中鎖サブユニットタンパク質
NHANES	米国国民健康栄養調査
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
NTP	米国国家毒性プログラム
OR	オッズ比
PAD	末梢動脈疾患
PO	光酸化

PTWI	暫定耐容週間摂取量
RfD	参照用量
RR	相対リスク
SAM	*S*-アデノシル-L-メチオニン
SD	標準偏差
SD ラット	Sprague-Dawley ラット
SE	標準誤差
SMR	標準化死亡比
TAM	タモキシフェン
TDI	耐容一日摂取量
TeMA	テトラメチルアルソニウム
TMAO	トリメチルアルシンオキサイド
TPA	12-*O*-テトラデカノイルホルボール-13-アセテート
TWI	耐容週間摂取量
UVR	紫外線

＜参照＞

Adams JH, Haller L, Boa FY, 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). (2000) Toxicological Profile for Arsenic. AT, NE. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (A1S0456)

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (2007) Toxicological Profile for Arsenic [Internet]. AT, NE. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. [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. (2008) Perturbations in immune responses induced by concurrent subchronic exposure to arsenic and endosulfan. Toxicology 251(1-3): 51-60.

Ahlborn GJ, Nelson GM, Ward WO, Knapp G, Allen JW, Ouyang M, Roop BC, Chen Y, O'Brien T, Kitchin KT, Delker DA. (2008) Dose response evaluation of gene expression profiles in the skin of K6/ODC mice exposed to sodium arsenite. Toxicol Appl Pharmacol 227(3): 400-416. (A1S0335)

Ahmad S, Kitchin KT, Cullen WR. (2000) Arsenic species that cause release of iron from ferritin and generation of activated oxygen. Arch Biochem Biophys. 382(2): 195-202. (A1S0336)

Ahmad S, Kitchin KT, Cullen WR. (2002) Plasmid DNA damage caused by methylated arsenicals, ascorbic acid and human liver ferritin. Toxicol Lett 133(1): 47-57.

Ahmad SA, Sayed MH, Barua S, Khan MH, Faruquee MH, Jalil A, Hadi SA, Talukder HK. (2001) Arsenic in drinking water and pregnancy outcomes. Environ Health Perspect 109(6): 629-631. (A1S0252)

Ahsan H, Chen Y, Kibriya MG, Slavkovich V, Parvez F, Jasmine F, Gamble MV, Graziano JH. (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. (2006) Arsenic exposure from drinking water and risk of premalignant skin lesions in Bangladesh: baseline results from the health effects of arsenic longitudinal study. Am J Epidemiol 163(12): 1138-1148.

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. J Occup Environ Med 42(12): 1195-1201.

Albert C, Williams TD, Morrissey CA, Lai VW, Cullen WR, Elliott JE. (2008) Tissue uptake, mortality, and sublethal effects of monomethylarsonic acid (MMA(V)) in nestling zebra finches (Taeniopygia guttata). J Toxicol Environ Health A 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. (2000) IPCS guidelines for the monitoring of genotoxic effects of carcinogens in humans. International Programme on Chemical Safety. Mutat Res 463(2): 111-172.

Amacher DE, Paillet SC. (1980) Induction of trifluorothymidine-resistant mutants by metal ions in L5178Y/TK+/- cells. Mutat Res 78(3): 279-288.

Amayo KO, Petursdottir A, Newcombe C, Gunnlaugsdottir H, Raab A, Krupp EM, Feldmann J. (2011) 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.

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

Amster E, Tiwary A, Schenker MB. (2007) Case report: potential arsenic toxicosis secondary to herbal kelp supplement. Environ Health Perspect 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. (2004) Immunohistochemical analysis of oxidative DNA damage in arsenic-related human skin samples from arsenic-contaminated area of China. Cancer Lett 214(1): 11-18. (A1S0254)

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

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

Andreae MO. (1983) 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; pp.378-391. (A1S0002)

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

Andrew AS, Karagas MR, Hamilton JW. (2003) Decreased DNA repair gene expression among individuals exposed to arsenic in United States drinking water. Int J Cancer 104(3): 263-268.

Andrew AS, Burgess JL, Meza MM, Demidenko E, Waugh MG, Hamilton JW, Karagas MR. (2006) Arsenic exposure is associated with decreased DNA repair in vitro and in individuals exposed to drinking water arsenic. Environ Health Perspect 114(8): 1193-1198.

Andrew AS, Bernardo V, Warnke LA, Davey JC, Hampton T, Mason RA, Thorpe JE, Ihnat MA, Hamilton JW. (2007) Exposure to arsenic at levels found in US drinking water modifies expression in the mouse lung. Toxicol Sci 100: 75-87.

Andrewes P, Demarini DM, Funasaka K, Wallace K, Lai VW, Sun H, Cullen WR, Kitchin KT. (2004) Do arsenosugars pose a risk to human health? The comparative toxicities of a trivalent and pentavalent arsenosugar. Environ Sci Technol 38(15): 4140-4148. (A1S0084)

Andrewes P, Kitchin KT, Wallace K. (2003) Dimethylarsine and trimethylarsine are potent genotoxins in vitro. Chem Res Toxicol 16(8): 994-1003. (A1S0338)

Aposhian HV, Gurzau ES, Le XC, Gurzau A, Healy SM, Lu X, Ma M, Yip L, Zakharyan RA, Maiorino RM, Dart RC, Tircus MG, Gonzalez-Ramirez D, Morgan DL, Avram D, Aposian MM. (2000) Occurrence of monomethylarsonous acid in urine of humans exposed to inorganic arsenic. Chem Res Toxicol 13(8): 693-697. (A1S0165)

Arkusz J, Stańczyk M, Lewińiska D, Stepnik M. (2005) Modulation of murine peritoneal macrophage function by chronic exposure to arsenate in drinking water. Immunopharmacol Immunotoxicol 27(2): 315-330.

Arnold LL, Eldan M, Nyska A, van Gemert M, Cohen SM. (2006) Dimethylarsinic acid: results of chronic toxicity/oncogenicity studies in F344 rats and in B6C3F1 mice. Toxicology 223(1-2): 82-100. (A1S0339)

Arnold LL, Eldan M, van Gemert M, Capen CC, Cohen SM. (2003) Chronic studies evaluating the carcinogenicity of monomethylarsonic acid in rats and mice. Toxicology. 190(3): 197-219. (A1S0340)

Arroyo-Abad U, Mattusch J, Mothers S, Moder M, Wennrich R, Elizalde-Gonzalez MP, Matysik F-M. (2010) Detection of arsenic-containing hydrocarbons in canned cod liver tissue. Talanta 82: 38-43.

Asmuss M, Mullenders LHF, Eker A, Hartwig A. (2000) Differential effects of toxic metal compounds on the activities of Fpg and XPA, two zinc finger proteins involved in DNA repair. Carcinogenesis. 21: 2097-2104.

Baastrup R, Sorensen M, Balstrom T, Frederiksen K, Larsen CL, Tjonneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O. (2008) Arsenic in drinking-water and risk for cancer in Denmark. Environ Health Perspect 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. Toxicol Appl Pharmacol 239(2): 169-177.

Barrett JC, Lamb PW, Wang TC, Lee TC. (1989) Mechanisms of arsenic-induced cell transformation. Biol Trace Elem Res 21: 421-429. (A1S0341)

Basu A, Mahata J, Roy AK, Sarkar JN, Poddar G, Nandy AK, Sarkar PK, Dutta PK, Banerjee A, Das M, Ray K, Roychaudhury S, Natarajan AT, Nilsson R, Giri AK. (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. (2001) Genetic toxicology of a paradoxical human carcinogen, arsenic: a review. Mutat Res 488(2): 171-194. (A1S0342)

Basu P, Ghosh RN, Grove LE, Klei L, Barchowsky A. (2008) Angiogenic potential of 3-nitro-4-hydroxy nenzene arsonic acid (roxarsone). Environ Health Perspect 116(4): 520-523. (A1S0085)

Bates MN, Rey OA, Biggs ML, Hopenhayn C, Moore LE, Kalman D, Steinmaus C, Smith AH. (2004) Case-control study of bladder cancer and exposure to arsenic in Argentina. Am J Epidemiol 159(4): 381-389.

Bates MN, Smith AH, Cantor KP. (1995) Case-control study of bladder cancer and arsenic in drinking water. Am J Epidemiol 141: 523-530.

Bau DT, Gurr JR, Jan KY. (2001) Nitric oxide is involved in arsenite inhibition of pyrimidine dimer excision. Carcinogenesis 22(5): 709-716.

Beane Freeman LE, Dennis LK, Lynch CF, Thorne PS, Just CL. (2004) Toenail arsenic content and cutaneous melanoma in Iowa. Am J Epidemiol 160(7): 679-687.

Beauchemin D, Bednas ME, Berman SS, McLaren JW, Siu KWM, Sturgeon RE. (1988) Identification and quantitation of arsenic species in a dogfish muscle reference material for trace elements. Anal Chem 60: 2209-2212.

Becker N, Wahrendorf J.(1998) Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland. (In German). In: Deutsches Krebsforschungszentrum, ed. Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland. Heidelberg, Germany: Springer Verlag,:306-36.

Beckman G, Beckman L, Nordenson I. (1977) Chromosome aberrations in workers exposed to arsenic. Environ Health Perspect 19: 145-146. (A1S0256)

Bekemeier H, Hirschelmann R. (1989) Reactivity of resistance blood vessels ex vivo after administration of toxic chemicals to laboratory animals: arteriolotoxicity. Toxicol lett 49(1): 49-54.

Bencko V, Symon K. (1977) 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 13(3): 378-385. (A1S0257)

Benramdane L, Bressolle F, Vallon JJ. (1999) Arsenic speciation in humans and food products: a review. J Chromatogr Sci 37(9): 330-344. (A1S0003)

Bertolero F, Pozzi G, Sabbioni E, Saffiotti U. (1987) Cellular uptake and metabolic reduction of pentavalent to trivalent arsenic as determinants of cytotoxicity and morphological transformation. Carcinogenesis 8: 803-808.

Bhumbla DK, Keefer RF. (1994) Arsenic mobilization and bioavailability in soils. In: Nriagu JO, editors. Arsenic in the Environment Part I: Cycling and Characterization. New York: John Wiley & Sons; pp. 51-82. (A1S0004)

Biggs ML, Kalman DA, Moore LE, Hopenhayn-Rich C, Smith MT, Smith AH. (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. (1999) Prevention of cytotoxic effects of arsenic by shortterm dietary supplementation with selenium in mice in vivo. Mutat Res 441: 155–160.

Biswas R, Poddar S, Mukherjee A. (2007) 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 26(1): 29-37.

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

Blair PC, Thompson MB, Morrissey RE, Moorman MP, Sloane RA, Fowler BA. (1990b) 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 14(4): 776-787. (A1S0434)

Blakley BR, Sisodia CS, Mukkur TK. (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. (1985) Arsenic exposure to smelter workers. Clinical and neurophysiological studies. Scand J Work Environ Health 11(4): 265-269. (A1S0435)

Boutakhrit K, Claus R, Bolle F, Degroodt JM, Goeyens L. (2005) Open digestion under reflux for the determination of total arsenic in seafood by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry with hydride generation. Talanta 66(4): 1042-1047.

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

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

Brown CC, Chu KC. (1983a) 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. (U.S.EPA 1998 より引用) (A1S0487)

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

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

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

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

Brune D, Nordberg G, Wester PO. (1980) 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 16(1): 13-35. (A1S0166)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Carapella SC. (1992) 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; pp. 624-633. (A1S0008)

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

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

Cebrian ME, Albores A, Aguilar M, Blakely E. (1983) Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico. Hum Toxicol 2(1): 121-133. (A1S025)

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

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

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

Chatterjee A, Shibata Y, Yoshinaga J, Morita M. (2001) 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 15: 306-314. (A1S0010)

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

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

Chen B, Arnold LL, Cohen SM, Thomas DJ, Le XC. (2011) Mouse arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase genotype affects metabolism and tissue dosimetry of arsenicals after arsenite administration in drinking water. Toxicol Sci 124(2): 320-326.

Chen CL, Chiou HY, Hsu LI, Hsueh YM, Wu MM, Wang YH, Chen CJ. (2010a) Arsenic in drinking water and risk of urinary tract cancer: a follow-up study from northeastern Taiwan. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 19(1): 101-110.

Chen CL, Chiou HY, Hsu LI, Hsueh YM, Wu MM, Chen CJ. (2010b) Ingested arsenic, characteristics of well water consumption and risk of different histological types of lung cancer in northeastern Taiwan. Environ Res 110(5): 455-462.

Chen CJ, Chuang YC, Lin TM, Wu HY. (1985) Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease-endemic area in Taiwan: high-arsenic artesian well water and cancers. Cancer Res 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. Toxicol Appl Pharmacol 206(2): 198-206.

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

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

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

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

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

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

Chen C-J, Wu M-M, Lee S-S, Wang JD, Cheng SH, Wu HY. (1988b) Atherogenicity and carcinogenicity of high-arsenic artesian well water. Multiple risk factors and related malignant neoplasms of blackfoot disease. Arteriosclerosis 8: 452–460.

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

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

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

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

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

Chiou HY, Chiou ST, Hsu YH, Chou YL, Tseng CH, Wei ML, Chen CJ. (2001) 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. Am J Epidemiol 153(5): 411-418.

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

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

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

Cogbill, E. C., & Hobbs, M. E. (1957). Transfer of metallic constituents of cigarettes to the main-stream smoke. Tobbaco Science, 1, 68-73.

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; pp. 337–361.

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

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

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

Colognato R, Coppedè F, Ponti J, Sabbioni E, Migliore L. (2007) Genotoxicity induced by arsenic compounds in peripheral human lymphocytes analysed by cytokinesis-block micronucleus assay. Mutagenesis 22(4): 255-261.

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

Concha G, Vogler G, Nermell B, Vahter M. (1998b) 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 71(1): 42-46. (A1S0266)

Conklin SD, Ackerman AH, Fricke MW, Creed PA, Creed JT, Kohan MC, Herbin-Davis K, Thomas DJ. (2006) 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 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. (1990) 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.

Cui X, Wakai T, Shirai Y, Yokoyama N, Hatakeyama K, Hirano S. (2006) Arsenic trioxide inhibits DNA methyltransferase and restores methylation-silenced genes in human liver cancer cells. Hum Pathol 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. Toxicol Sci 91(2): 372-381.

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

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

Dhar P, Mohari N, Mehra RD. (2007) Preliminary morphological and morphometric study of rat cerebellum following sodium arsenite exposure during rapid brain growth (RBG) period. Toxicology 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. Environ Health 5: 31.

Dang HS, Jaiswal DD, 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. (1993) Modification of clastogenicity of three known clastogens by garlic extract in mice in vivo. Environ Mol Mutagen 21(4): 383-388. (A1S0351)

De Chaudhuri S, Kundu M, Banerjee M, Das JK, Majumdar P, Basu S, Roychoudhury S, 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. Mutat Res 659(1-2): 118-125.

Deknudt 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, Richter CP. (1946) Comparative assays of rodenticides on wild Norway rats. Public Health Rep 61: 672-679.

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

Dong JT, Luo XM. (1994) Effects of arsenic on DNA damage and repair in human fetal lung fibroblasts. Mutat Res 315(1): 11-15.

Dopp E, Hartmann LM, Florea AM, von Recklinghausen U, Pieper R, Shokouhi B, Rettenmeier AW, Hirner AV, Obe G. (2004) Uptake of inorganic and organic derivatives of arsenic associated with induced cytotoxic and genotoxic effects in Chinese hamster ovary (CHO) cells. Toxicol Appl Pharmacol 201(2): 156-165.

Dulout FN, Grillo CA, Seoane AI, Maderna CR, Nilsson R, Vahter M, Darroudi F, Natarajan AT. (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. (1989) Identification of aneuploidy-inducing agents using cytokinesis-blocked human lymphocytes and an antikinetochore antibody. Environ Mol Mutag 13: 34-43.

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

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

Edmonds JS, Francesconi KA, Healy PC, White AH. (1982) 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: 2989-2993. (A1S0087)

Edmonds JS, Shibata Y, Francesconi KA, Rippingale RJ, Morita M. (1997) Arsenic transformations in short marine food chains studied by HPLC-ICP MS. Appl Organometal Chem 11(6): 281-287. (A1S0089)

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

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

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

Endo G, Kuroda K, Okamoto A, Horiguchi S. (1992) Dimethylarsenic acid induces tetraploids in Chinese hamster cells. Bull Environ Contam Toxicol 48(1): 131-137.

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

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

Fan SR, Ho IC, Yeoh FL, Lin CJ, Lee TC. (1996) Squalene inhibits sodium arsenite-induced sister chromatid exchanges and micronuclei in Chinese hamster ovary-K1 cells. Mutat Res 368(3-4): 165-169.

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

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

Feldmann J, John K, Pengprecha P. (2000) Arsenic metabolism in seaweed-eating sheep from Northern Scotland. Fresenius J Anal Chem 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, González C, Milosavjlevic V, Marshall G, Sancha AM, Smith AH. (2000) Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. Epidemiology. 11: 673-679.

Filippova M, Duerksen-Hughes PJ. (2003) Inorganic and dimethylated arsenic species induce cellular p53. Chem Res Toxicol 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. (2005) Co-mutagenic activity of arsenic and benzo[a]pyrene in mouse skin. Mutat Res 588(1): 35-46.

Florea AM, Splettstoesser F, Busselberg D. (2007) Arsenic trioxide (As_20_3) induced calcium signals and cytotoxicity in two human cell lines: SY-5Y neuroblastoma and 293 embryonic kidney (HEK). Toxicol Appl Pharmacol 220(3): 292-301.

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

Food Standards Australia New Zealand (FSANZ). (2006) Standard1.4.1 contaminants and natural toxicants [Internet]. [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.foodstandards.gov.au/_srcfiles/Standard_1_4_1_Contaminants_v109.pdf (A1S0485)

Fowler BA, Weissberg JB. (1974) Arsine poisoning. N Engl J Med 291: 1171–1174.

Fowler BA, Woods JS, Schiller CM. (1977) Ultrastructural and biochemical effects of prolonged oral arsenic exposure on liver mitochondria of rats. Environ Health Perspect 19: 197-204.

Francesconi KA, Edmonds JS. (1994) 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; pp. 221-261. (A1S0015)

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

Francesconi KA, Tanggaar R, McKenzie CJ, Goessler W. (2002) Arsenic metabolites in human urine after ingestion of an arsenosugar. Clin Chem 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. J Expos Anal Environ Epidemiol 15(2): 147-152.

Gaines TB. (1960) The acute toxicity of pesticides to rats. Toxicol Appl Pharmacol 2: 88-99.

Gebel T, Christensen S, Dunkelberg H. (1997) Comparative and environmental genotoxicity of antimony and arsenic. Anticancer Res 17(4A): 2603-2607.

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, Burleson F, Dong W, Lang RW, Luster MI. (1997) Arsenic can mediate skin neoplasia by chronic stimulation of keratinocyte-derived growth factors. Mutat Res 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. (1998) Arsenic enhancement of skin neoplasia by chronic stimulation of growth factors. Am J Pathol 153: 1775-1785.

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

Ghosh P, Basu A, Singh KK, Giri AK. (2008) Evaluation of cell types for assessment of cytogenetic damage in arsenic exposed population. Mol Cancer 7: 45.

Gibson DP, Brauninger R, Shaffi HS, Kerckaert GA, LeBoeuf RA, Isfort RJ, Aardema MJ. (1997) 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 392(1-2): 61-70.

Globus JH, Ginsburg SW. (1933) Pericapillary encephalorrhagia due to arsphenamine: so-called arphenamine encephalitis. Arch Neurol Psychiatry 30: 1226-1247.

Godfrey KM, Barker DJP. (2000) Fetal nutrition and adult disease. Am J Clin Nutr 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. J Neuropathol Exp Neurol 49(2): 137-149.

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

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

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

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

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

Grantham DA, Jones JF. (1977) Arsenic contamination of water wells in Nova Scotia. J Am Water Works Assoc 69: 653-657. (A1S0016)

Greenberg SA. (1996) Acute demyelinating polyneuropathy with arsenic ingestion. Muscle 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. Int J Epidemiol 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. (1997) Arsenic in drinking water and incidence of urinary cancers. Epidemiology 8(5): 545-550. (A1S0268)

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

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

Gur E, Nyska A. (1990) 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. (2005) Association between arsenic exposure and a measure of subclinical sensory neuropathy in Bangladesh. J Occup Environ Med 47(8): 778-784.

Haller L, Adams H, Merouze F, Dago A. (1986) Clinical and pathological aspects of human African trypanosomiasis (T. b. gambiense) with particular reference to reactive arsenical encephalopathy. Am J Trop Med Hyg 35(1): 94-99.

Hamadeh HK, Vargas M, Lee E, Menzel DB. (1999) Arsenic disrupts cellular levels of p53 and mdm2: a potential mechanism of carcinogenesis. Biochem Biophys Res Commun 263: 446-449.

Hamano-Nagaoka M, Nishimura T, Matsuda R, Maitani T. (2008) Evaluation of a nitric acid-based partial-digestion method for selective determination of inorganic arsenic in rice. J Food Hyg Soc Jpn 49(2): 95-99.

Hanaoka K, Gossler W, Irgolic KJ, Ueno S, Kaise T. (1997) Occurrence of arsenobetaine and arsenocholine in micro-suspended particles. Chemosphere 35(11): 2463-2469. (A1S0017)

Hanaoka K, Kaise T, Kai N, Kawasaki Y, Miyasita H, Kakimoto K, Tagawa S. (1997b) Arsenobetaine-decomposing ability of marine microorganisms occurring in particles collected at depths of 1100 and 3500 meters. Appl Organometal Chem 11(4): 265-271. (A1S0018)

Hanaoka K, Ohno H, Wada N, Ueno S, Goessler W, Kuehnelt D, Schlagenhaufen C, Kaise T, Irgolic KJ. (2001b) Occurrence of organo-arsenicals in jellyfishes and their mucus. Chemosphere 44: 743-749. (A1S0091)

Hanaoka K, Tagawa S, Kaise T. (1991) Conversion of arsenobetaine to dimethylarsinic acid by arsenobetaine-decomposing bacteria isolated from coastal sediment. Appl Organometal Chem 5(5): 435-438. (A1S0019)

Hanaoka K, Tagawa S, Kaise T. (1992) The fate of organoarsenic compounds in marine ecosystems. Appl Organometal Chem 6(2): 139-146. (A1S0021)

Hanaoka K, Tagawa S, Kaise T. (1993) Arsenobetaine and its fate in marine ecosystems. In: Pandali SG, editors. Trends in comparative biochemistry & physiology, Research Trends; pp. 319-334. (A1S0020)

Hanaoka K, Yamamoto H, Kawashima K, Tagawa S, Kaise T. (1988) Ubiquity of arsenobetaine in marine animals and degradation of arsenobetaine by sedimentary microorganisms. Appl Organometal Chem 2(4): 371-376. (A1S0092)

Hanaoka K, Yosida K, Tamano M, Kuroiwa T, Kaise T, Maeda S. (2001) Arsenic in the prepared edible brown alga hijiki, Hizikia fusiforme. Appl Organomet Chem 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. (2003) Arsenic in drinking water and skin lesions: dose-response data from West Bengal, India. Epidemiology 14(2): 174-182.

Harrington-Brock K, Cabrera M, Collard DD, Doerr CL, McConnell R, Moore MM, Sandoval H, Fuscoe JC. (1999) Effects of arsenic exposure on the frequency of HPRTmutant lymphocytes in a population of copper roasters in Antofagasta, Chile: a pilot study. Mutat Res 431: 247–257.

Harrison JWE, Packman EW, Abbott DD. (1958) Acute oral toxicity and chemical and physical properties of arsenic trioxides. Arch Ind Health 17: 118-123.

Hartmann A, Speit G. (1994) 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 23(4): 299-305.

Hartwig A, Groblinghoff UD, Beyersmann D, Natarajan AT, Filon R, Mullenders LHF. (1997) Interaction of arsenic(III) with nucleotide excision repair in UV-irradiated human fibroblasts. Carcinogenesis 18: 399-405.

Hartwig A, Pelzer A, Asmuss M, Burkle A. (2003) Very low concentration of arsenite suppress poly (ADP-ribosyl)action in mammalian cells. Int J Cancer 104: 1-6.

Hartwig A, Schwerdtle T. (2009) Arsenic-induced Carcinogenicity: New insights in molecular mechanism. In: Metal-complex DNA interactions. Hadjiliadis N and Sletten E (Eds). John Wiley and Sons, Inc; pp. 491-510.

Hata A, Endo Y, Nakajima Y, Ikebe M, Ogawa M, Fujitani N, Endo G. (2007) HPLC-ICP-MS speciation analysis of arsenic in urine of Japanese subjects without occupational exposure. J Occup Health 49(3): 217-223. (A1S0174)

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

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

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

Heck JE, Andrew AS, Onega T, Rigas JR, Jackson BP, Karagas MR, Duell EJ. (2009) Lung cancer in a U.S. population with low to moderate arsenic exposure. Environ Health Perspect 117(11): 1718-1723.

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

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

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

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

Higgins I, Welch K, Burchfield C. (1982) 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. (2008) Reproductive consequences of oral arsenate exposure during pregnancy in a mouse model. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 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. Int J Environ Health Res 9(2): 131-141.

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

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

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

Hong F, Jin TY, Lu GD, Yin ZY. (2003) Renal dysfunction in workers exposed to arsenic and cadmium. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi 21(6): 432-436.

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

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

Hopenhayn-Rich C, Browning SR, Hertz-Picciotto I, Ferreccio C, Peralta C, Gibb H. (2000) Chronic arsenic exposure and risk of infant mortality in two areas of Chile. Environ Health Perspect 108(7): 667-673. (A1S0271)

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

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

Hsu YH, Li SY, Chiou HY, Yeh PM, Liou JC, Hsueh YM, Chang SH, Chen CJ. (1997) 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 386(3): 241-251.

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

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

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

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

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

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

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

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

Hughes MF, Devesa V, Adair BM, Styblo M, Kenyon EM, Thomas DJ. (2005) Tissue dosimetry, metabolism and excretion of pentavalent and trivalent monomethylated arsenic in mice after oral administration. Toxicol Appl Pharmacol 208(2): 186-197.

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

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

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

Hulle MV. (2004) Fractionation of indium and speciation of arsenic in body fluids and tissues after exposure. [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. (2007) Maternal arsenic exposure associated with low birth weight in Bangladesh. J Occup Environ Med 49(10): 1097-1104. (A1S0274)

Inoue Y, Date Y, Sakai T, Shimizu N, Yoshida K, Chen H, Kuroda K, Endo G. (1999) 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 13: 81-88. (A1S0022)

Inoue Y, Date Y, Yoshida K, Chen H, Endo G. (1996) 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 10: 707-711. (A1S0023)

International Agency for Research on Cancer (IARC). (1973) 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; pp. 48-149.

International Agency for Research on Cancer (IARC). (1980) 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; [updated 1998 Apr. 7; cited 2009 Mar 23]. Available from: http://http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol23/volume23.pdf (A1S0458)

International Agency for Research on Cancer (IARC). (1987) Summaries & Evaluations, Arsenic and Arsenic Compounds (Group 1), Arsenic and arsenic compounds, Supplement 7. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; [cited 2009 Mar 23]. Available from: http:// 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). (2004) Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Volume 84. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; [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 Assesment Document. No. 47 Arsine.

Irvine L, Boyer IJ, DeSesso JM. (2006) Monomethylarsonic acid and dimethylarsinic acid: developmental toxicity studies with risk assessment. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 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. (2004) Diphenylarsinic acid poisoning from chemical weapons in Kamisu, Japan. Ann Neurol 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. (1988) Oral and dermal toxicity of MSMA to New Zealand white rabbits, Oryctalagus cuniculus. Bull Environ Contam Toxicol 40(1): 119-122.

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

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

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

Jomova K, Jenisova Z, Feszterova M, Baros S, Liska J, Hudecova D, Rhodes CJ, Valko M. (2011) Arsenic: toxicity, oxidative stress and human disease. J Appl Toxicol 31(2): 95-107.

Juhasz AL, Smith E, Weber J, Rees M, Rofe A, Kuchel T, Sansom L, Naidu R. (2006) In Vivo Assessment of arsenic bioavailability in rice and its significance for human health risk assessment. Environ Health Perspect 114(12): 1826-1831. (A1S0097)

Julshamn K, Thorlacius A, Lea P. (2000) Determination of arsenic in seafood by electrothermal atomic absorption spectrometry after microwave digestion: NMKL collaborative study. J AOAC Int 83(6): 1423-1428.

Julshamn K, Maage A, Norli HS, Grobecker KH, Jorhem L, Fecher P. (2007) Determination of arsenic, cadmium, mercury, and lead by inductively coupled plasma/mass spectrometry in foods after pressure digestion: NMKL interlaboratory study. J AOAC Int 90(3): 844-856. (EFSA 2009 より引用)

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

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

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

Kaise T, Yamauchi H, Horiguchi Y, Tani T, Watanabe S, Hirayama T, Fukui S. (1989) A comparative study on acute toxicity of methylarsonic acid, dimethylarsinic acid and trimethylarsine oxide in mice. Appl Organomet Chem 3(3): 273-277. (A1S0362)

Kannan GM, Tripathi N, Dube SN, Gupta M, Flora SJ. (2001) Toxic effects of arsenic (III) on some hematopoietic and central nervous system variables in rats and guinea pigs. J Toxicol Clin Toxicol 37(7): 675-682.

Karagas MR, Le XC, Morris S, Blum J, Lu X, Spate V, Carey M, Stannard V, Klaue B, Tosteson TD. (2001) Markers of low level arsenic exposure for evaluating human cancer risks in a US population.Int J Occup Med Environ Health 14(2): 171-175.

Karagas MR, Stukel TA, Tosteson TD. (2002) Assessment of cancer risk and environmental levels of arsenic in New Hampshire. Int J Hyg Environ Health 205(1-2): 85-94.

Karagas MR, Tosteson TD, Blum J, Klaue B, Weiss JE, Stannard V, Spate V, Morris JS. (2000) Measurement of low levels of arsenic exposure: a comparison of water and toenail concentrations. Am J Epidemiol 152(1): 84-90..

Karagas MR, Tosteson TD, Morris JS, Demidenko E, Mott LA, Heaney J, Schned A. (2004) Incidence of transitional cell carcinoma of the bladder and arsenic exposure in New Hampshire. Cancer Causes Control 15(5): 465-472.

Kashiwada E, Kuroda K, Endo G. (1998) Aneuploidy induced by dimethylarsinic acid in mouse bone marrow cells. Mutat Res 413(1): 33-38.

Katano S, Matsuo Y, Hanaoka K. (2003) Arsenic compounds accumulated in pearl oyster Pinctada fucata. Chemosphere 53(3): 245-251. (A1S0099)

Kato K, Yamanaka K, Hasegawa A, Okada S. (2003) Active arsenic species produced by GSH-dependent reduction of dimethylarsinic acid cause micronuclei formation in peripheral reticulocytes of mice. Mutat Res 539(1-2): 55-63. (A1S0363)

Kawasaki S, Yazawa S, Ohnishi A, 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. Sci Total Environ 407(3): 1019-1026.

Kennedy S, Rice DA, Cush PF. (1986) Neuropathology of experimental 3-nitro-4-hydroxyphenylarsonic acid toxicosis in pigs. Vet Pathol 23(4): 454-461.

Kenyon EM, Hughes MF, Adair BM, Highfill JH, Crecelius EA, Clewell HJ, Yager JW. (2008) Tissue distribution and urinary excretion of inorganic arsenic and its methylated metabolites in C57BL6 mice following subchronic exposure to arsenate in drinking water. Toxicol Appl Pharmacol 232(3): 448-455.

Kerkvliet NI, Steppan LB, Koller LD, Exon JH. (1980) Immunotoxicology studies of sodium arsenate-effects of exposure on tumor growth and cell-mediated tumor immunity. J Environ Pathol Toxicol 4(5-6): 65-79.

Kerr KB, Cavett JW, Thompson OL. (1963) The toxicity of an organic arsenical, 3-nitro-4-hydroxyphenylarsonic acid. I. Acute and subacute toxicity. Toxicol Appl Pharmacol 5: 507-525.

Kinoshita A, Wanibuchi H, Morimura K, Wei M, Nakae D, Arai T, Minowa O, Noda T, Nishimura S, Fukushima S. (2007a) Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in Ogg1-deficient mice. Cancer Sci 98(6): 803-814. (A1S0364)

Kinoshita A, Wanibuchi H, Wei M, Yunoki T, Fukushima S. (2007b) 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 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. (2001) Recent advances in arsenic carcinogenesis: modes of action, animal model systems, and methylated arsenic metabolites. Toxicol Appl Pharmacol 172(3): 249-261. (A1S0181)

Kitchin KT, Ahmad S. (2003) Oxidative stress as a possible mode of action for arsenic carcinogenesis. Toxicol Lett 137: 3-13.

Kitchin KT, Wallace K. (2008) The role of protein binding of trivalent arsenicals in arsenic carcinogenesis and toxicity. J Inorg Biochem 102(3): 532-539. (A1S0365)

Klein CB, Leszczynska J, Hickey C, Rossman TG. (2007) Further evidence against a direct genotoxic mode of action for arsenic-induced cancer. Toxicol Appl Pharmacol 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. (2003) Methylated trivalent arsenicals as candidate ultimate genotoxic forms of arsenic: induction of chromosomal mutations but not gene mutations. Environ Mol Mutagen 42(3): 192-205. (A1S0366)

Kligerman AD, Tennant AH. (2007) Insights into the carcinogenic mode of action of arsenic. Toxicol Appl Pharmacol 222(3): 281-288.

Koch I, Feldmann J, Wang L, Andrewes P, Reimer KJ, Cullen WR. (1999) Arsenic in the meager creek hot springs environment, British Columbia, Canada. Sci Total Environ 236(1-3): 101-117. (A1S0025)

Kochhar TS, Howard W, Hoffman S, Brammer-Carleton L. (1996) Effect of trivalent and pentavalent arsenic in causing chromosome alterations in cultured Chinese hamster ovary (CHO) cells. Toxicol Lett 84(1): 37-42.

Kozul CD, Hampton TH, Davey JC, Gosse JA, Nomikos AP, Eisenhauer PL, Weiss DJ, Thorpe JE, Ihnat MA, Hamilton JW. (2009) Chronic exposure to arsenic in the drinking water alters the expression of immune response genes in mouse lung. Environ Health Perspect 117(7): 1108-1115.

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

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

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

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

Kurttio PPE, Kahelin H, Auvinen A, Pekkanen J. (1999) Arsenic concentrations in well water and risk of bladder and kidney cancer in Finland. Environ Health Perspect 107(9): 705-710.

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

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

Lamble J. and Hill S. (1996) 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.

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

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

Langley-Evans SC. (2006) Developmental programming of health and disease. Proc Nutr Soc 65 (1): 97-105.

Lantz RC, Chau B, Sarihan P, Witten ML, Pivniouk VI, Chen GJ. (2009) In utero and postnatal exposure to arsenic alters pulmonary structure and function. Toxicol Appl Pharmacol 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. (1993) 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.

Larsen EH, Hansen M, Gossler W. (1998) Speciation and health risk considerations of arsenic in the edible mushroom Laccaria amethystina collected from contaminated and uncontaminated locations. Appl Organomet Chem 12(4): 285-291. (A1S0026)

Lazariew NW. (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. (2002) Enhancement of platelet aggregation and thrombus formation by arsenic in drinking water: a contributing factor to cardiovascular disease. Toxicol Appl Pharmacol 179(2): 83-88.

Lee TC, Oshimura M, Barrett JC. (1985a) Comparison of arsenic-induced cell transformation, cytotoxicity, mutation and cytogenetic effects in Syrian hamster embryo cells in culture. Carcinogenesis 6(10): 1421-1426.

Lee TC, Huang RY, Jan KY. (1985b) Sodium arsenite enhances the cytotoxicity, clastogenicity, and 6-thioguanine-resistant mutagenicity of ultraviolet light in Chinese hamster ovary cells. Mutat Res 148: 83-89.

Lee TC, Tanaka N, Lamb PW, Gilmer TM, Barrett JC. (1988) Induction of gene amplification by arsenic. Science 241(4861): 79-81.

Lee-Chen SF, Yu CT, Jan KY. (1992) Effect of arsenite on the DNA repair of UV-irradiated Chinese hamster ovary cells. Mutagenesis 7: 51-55.

Lee-Feldstein A. (1983) Arsenic and respiratory cancer in humans: follow-up of copper smelter employees in Montana. J Natl Cancer Inst 70(4): 601-610. (A1S0441)

Lee DC, Roberts JR, Kelly JJ, Fishman SM. (1995) Whole-bowel irrigation as an adjunct in the treatment of radiopaque arsenic. Am J Emerg Med 13(2): 244-245.

Leonard SS, Harris GK, Shi X. (2004) Metal-induced oxidative stress and signal transduction. Free Radic Biol Med 37(12): 1921-1942.

Lerda, DS. (1994) Sister-chromatid exchange (SCE) among individuals chronically exposed to arsenic in drinking water. Mutat Res 312: 111–120.

Lerman S, Clarkson TW. (1983) The metabolism of arsenite and arsenate by the rat. Fundam Appl Toxicol 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. Environ Health Perspect 107(5): 359-365.

Li YM, Broome JD. (1999) Arsenic targets tubulins to induce apoptosis in myeloid leukemia cells. Cancer Res 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. (1989) Inhibition of DNA ligase activity by arsenite: a possible mechanism of its comutagenesis. Mol Toxicol 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. J Hazard Mater 165 (1-3): 652-663.

Lin S, Cullen WR, Thomas DJ. (1999) Methylarsenicals and arsinothiols are potent inhibitors of mouse liver thioredoxin reductase. Chem Res Toxicol 12(10): 924-930. (A1S0368)

Lin S, Del Razo LM, Styblo M, Wang C, Cullen WR, Thomas DJ. (2001) Arsenicals inhibit thioredoxin reductase in cultured rat hepatocytes. Chem Res Toxicol 14(3): 305-311.

Lindberg AL, Ekstrom EC, Nermell B, Rahman M, Lonnerdal B, Persson LA, Vahter M. (2008) Gender and age differences in the metabolism of inorganic arsenic in a highly exposed population in Bangladesh. Environ Res 106(1): 110-120.

Lindberg AL, Goessler W, Grander M, Nermell B, Vahter M. (2007) Evaluation of the three most commonly used analytical methods for determination of inorganic arsenic and its metabolites in urine. Toxicol Lett 168(3): 310-318. (A1S0183)

Lindgren A, Danielsson BR, Dencker L, Vahter M. (1984) Embryotoxicity of arsenite and arsenate: distribution in pregnant mice and monkeys and effects on embryonic cells in vitro. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 54(4): 311-320. (A1S0277)

Liou SH, Lung JC, Chen YH, Yang T, Hsieh LL, Chen CJ, Wu TN. (1999) Increased chromosome-type chromosome aberration frequencies as biomarkers of cancer risk in a blackfoot endemic area. Cancer Res 50: 1481-1484.

Liu SX, Athar M, Lippai I, Waldren C, Hei TK. (2001) Induction of oxyradicals by arsenic: implication for mechanism of genotoxicity. Proc Natl Acad Sci USA 98(4): 1643-1648. (A1S0369)

Liu YT, Chen Z. (1996) A retrospective lung cancer mortality study of people exposed to insoluble arsenic and radon. Lung Cancer 14 Suppl 1(1): S137-S148. (A1S0184)

Liu J, Liu Y, Goyer RA, Achanzar W, Waalkes MP. (2000) 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. Toxicol Sci 55: 460-467.

Liu J, Waalkes MP. (2008) Liver is a target of arsenic carcinogenesis. Toxicol Sci 105(1): 24-32.

Locatelli C, Torsi G. (2002) 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 75(3): 281-292. (A1S0102)

Lopez S, Miyashita Y, Simons SS Jr. (1990) Structurally based, selective interaction of arsenite with steroid receptors. J Biol Chem 265: 16039-16042.

Lunde G. (1977) Occurrence and transformation of arsenic in the marine environment. Environ Health Perspect 19: 47-52. (A1S0103)

Lunde G. (1973) Separation and analysis of organic-bound and inorganic arsenic in marine organisms. J Sci Food Agric 24(9): 1021-1027. (A1S0027)

Luo Z, Ma L, Zang Y, Zang G, Naren G, Fan C, Zhou Y, Li H, Dai Q, 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. Toxicol Lett 184(2): 121-125.

Ma M, Le XC. (1998) Effect of arsenosugar ingestion on urinary arsenic speciation. Clin Chem 44(3): 539-550. (A1S0185)

Maher W, Butler E. (1988) Arsenic in the marine environment. Appl Organometal Chem 2(3): 191-214. (A1S0028)

Maier A, Schumann BL, Chang X, Talaska G, Puga A. (2002) Arsenic co-exposure potentiates benzo[a]pyrene genotoxicity. Mutat Res 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. (2008) Fate of arsenic in swine waste from concentrated animal feeding operations. J Environ Qual 37(4): 1626-1633. (A1S0029)

Mandal BK, Ogra Y, Suzuki KT. (2001) Identification of dimethylarsinous and monomethylarsonous acids in human urine of the arsenic-affected areas in West Bengal, India. Chem Res Toxicol 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, (1982) Sabbioni E. Intracellular interaction and biotransformation of arsenite in rats and rabbits. Sci Total Environ 24(1): 27-39. (A1S0200)

Marafante E, Vahter M. (1984) The effect of methyltransferase inhibition on the metabolism of [74As] arsenite in mice and rabbits. Chem Biol Interact 50(1): 49-57.

Marafante E, Vahter M, Envall J. (1985) The role of the methylation in the detoxication of arsenate in the rabbit. Chem Biol Interact 56(2-3): 225-238. (A1S0187)

Marsit CJ, Karagas MR, Danaee H, Liu M, Andrew A, Schned A, Nelson HH, Kelsey KT. (2006) Carcinogen exposure and gene promoter hypermethylation in bladder cancer. Carcinogenesis 27(1): 112-116. (A1S0278)

Martinez EJ, Kolb BL, Bell A, Savage DD, Allan AM. (2008) Moderate perinatal arsenic exposure alters neuroendocrine markers associated with depression and increases depressive-like behaviors in adult mouse offspring. Neurotoxicology 29(4): 647-655.

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

Mass MJ and Wang L. (1997) 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 386: 263-277.

Matsui M, Nishigori C, Toyokuni S, Takada J, Akaboshi M, Ishikawa M, Imamura S, Miyachi Y. (1999) 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 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. (2007) Arsenic methylation, GSTT1, GSTM1, GSTP1 polymorphisms, and skin lesions. Environ Health Perspect 115(3): 341-345.

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. Bull World Health Organ 85(9): 668-673.

McDorman EW, Collins BW, Allen JW. (2002) Dietary folate deficiency enhances induction of micronuclei by arsenic in mice. Environ Mol Mutagen 40(1): 71-77.

McSheehy S, Szpunar J. (2000) 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 15: 79-87. (A1S0104)

McSheehy S, Szpunar J, Lobinski R, Haldys V, Tortajada J, Edmonds JS. (2002) 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 74(10): 2370-2378. (A1S0030)

Mealey, J., Brownwll, 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. (2010) Lifetime exposure to arsenic in drinking water and bladder cancer: a population-based case-control study in Michigan, USA. Cancer Causes Control 21: 745-757.

Michaud DS, Wright ME, Cantor KP, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. (2004) Arsenic concentrations in prediagnostic toenails and the risk of bladder cancer in a cohort study of male smokers. Am J Epidemiol 160 (9): 853-859.

Milstein LS, Essader A, Murrell C, Pellizzari ED, Fernando RA, Raymer JH, Akinbo O. (2003) Sample preparation, extraction efficiency, and determination of six arsenic species present in food composites. J Agric Food Chem. 51: 4180-4184.

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

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

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

Mizoi M, Takabayashi F, Nakano M, An Y, Sagesaka Y, Kato K, Okada S, Yamanaka K. (2005) 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 158(2): 87-94. (A1S0372)

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

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

Moore LE, Warner ML, Smith AH, Kalman D, Smith MT. (1996) Use of the fluorescent micronucleus assay to detect the genotoxic effects of radiation and arsenic exposure in exfoliated human epithelial cells. Environ Mol Mutagen. 27(3): 176-184.

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

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

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

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

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

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

Mostafa MG, McDonald JC, Cherry NM. (2008) Lung cancer and exposure to arsenic in rural Bangladesh. Occup Environ Med 65(11): 765-768.

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

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

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

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

Myers SL, Lobdell DT, Liu Z, Xia Y, Ren H, Li Y, Kwok RK, Mumford JL, Mendola P. (2010) Maternal drinking water arsenic exposure and perinatal outcomes in Inner Mongolia, China. J Epidemiol Community Health 64(4): 325-329.

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

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

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

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

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

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

Nam SH, Masamba WRL, Montaser A. (1994) 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 49: 1325-1334. (A1S0034)

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

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

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

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

National Academy of Science (NAS). (1977) 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; pp. 186-187. (A1S0479)

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

National Institutes of Health (NIH). (1994) Hazardous Substances Data Bank（HSDB）[Internet]. Maryland: US Department of Health and Human Services. [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, DC; pp. 27-82.

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

Navas-Acien A, Sharrett AR, Silbergeld EK, Schwartz BS, Nachman KE, Burke TA, Guallar E. (2005) Arsenic exposure and cardiovascular disease: a systematic review of the epidemiologic evidence. Am J Epidemiol 162(11): 1037-1049.

Navas-Acien A, Silbergeld EK, Pastor-Barriuso R, Guallar E. (2008) Arsenic exposure and prevalence of type 2 diabetes in US adults. J Am Med Assoc 300(7): 814-822.

Navas-Acien A, Silbergeld EK, Streeter RA, Clark JM, Burke TA, Guallar E. (2006) Arsenic exposure and type 2 diabetes: a systematic review of the experimental and epidemiologic evidence. Environ Health Perspect 114(5): 641-648.

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.

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

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

Ninh TD, Nagashima Y, Shiomi K. (2007) Water-soluble and lipid-soluble arsenic compounds in Japanese flying squid todarodes pacificus. Agric Food Chem 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. (2002) 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 100(2): 136-139. (A1S0377)

Nishioka H. (1975) Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. Mutat Res 31(3): 185-189.

Noda Y, Suzuki T, Kohara A, Hasegawa A, Yotsuyanagi T, Hayashi M, Sofuni T, Yamanaka K, Okada S. (2002) In vivo genotoxicity evaluation of dimethylarsinic acid in Muta mouse. Mutat Res 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 206(2): 191-197.

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. (1981) Chromosome aberrations in cultured human lymphocytes exposed to trivalent and pentavalent arsenic. Scand J Work Environ Health 7: 277-281.

Norman JA, Pickford CJ, Sanders TW, Waller M. (1988) Human intake of arsenic and iodine from seaweed-based food supplements and health foods available in the UK. Food Addit Contam 5(1): 103-109. (A1S0109)

Nriagu JO, Pacyna JM. (1988) Quantitative assessment of worldwide contamination of air, water and soils by trace metals. Nature 333(6169): 134-139. (A1S0036)

Ochi T, Kita K, Suzuki T, Rumpler A, Goessler W, Francesconi KA. (2008) Cytotoxic, genotoxicand cell-cycle disruptive effects of thio-dimethylarsinate in cultured human cells and the role of glutathione. Toxicol Appl Pharmacol 228(1): 59-67.

Okoji RS, Yu RC, Maronpot RR, Froines JR. (2002) Sodium arsenite administration via drinking water increases genome-wide and Ha-ras DNA hypomethylation in methyl-deficient C57BL/6J mice. Carcinogenesis 23: 777-785.

Okui T, Fujiwara Y. (1986) Inhibition of human excision DNA repair by inorganic arsenic and the co-mutagenic effect in V79 Chinese hamster cells. Mutat Res 172(1): 69-76. (A1S0378)

Oremland RS, Stolz JF. (2003) The ecology of arsenic. Science 300: 939-944. (A1S0037)

Ostrosky-Wegman P, Gonsebatt ME, Montero R, Vega L, Barba H, Espinosa J, Palao A, Cortinas C, García-Vargas G, Del Razo LM, 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. (2007) Neurosensory effects of chronic human exposure to arsenic associated with body burden and environmental measures. Hum Exp Toxicol 26(3): 169-177.

Oya-Ohta Y, Kaise T, Ochi T. (1996) 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 357(1-2): 123-129. (A1S0379)

Pacyna JM. (1987) 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; pp. 69-87. (A1S0038)

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

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

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

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

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

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

Poddar S, Mukherjee P, Talukder G, Sharma A. (2000) Dietary protection by iron against clastogenic effects of short-term exposure to arsenic in mice in vivo. Food Chem Toxicol 38(8): 735-737.

Poma K, Degraeve N, Kirsch-Volders M, Susanne C. (1981) Cytogenetic analysis of bone marrow cells and spermatogonia of male mice after in vivo treatment with arsenic. Experientia 37(2): 129-130.

Pomroy C, Charbonneau SM, McCullough RS, Tam GKH. (1980) Human retention studies with 74-As. Toxicol Appl Pharmacol 53: 550‑556.

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

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

Pukkala E, Kurttio P, Kahelin H, Auvinen A, Pekkanen J. (1999) Arsenic concentrations in well water and risk of bladder and kidney cancer in Finland. Environ Health Perspect 107: 705-710.

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

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

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

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

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

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. J Epidemiol Community Health 60(3): 242-248.

Ramírez P, Eastmond DA, Laclette JP, Ostrosky-Wegman P. (1997) Disruption of microtubule assembly and spindle formation as a mechanism for the induction of aneuploid cells by sodium arsenite and vanadium pentoxide. Mutat Res 386(3): 291-298.

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-riboside. Chem Res Toxicol 18(9): 1444-1450.

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-riboside, a naturally occurring arsenical in seafood. Chem Res Toxicol 22(9): 1534-1540.

Raml R, Rumpler A, Goessler W, Vahter M, Li L, Ochi T, Francesconi KA. (2007) Thio-dimethylarsinate is a common metabolite in urine samples from arsenic-exposed women in Bangladesh. Toxicol Appl Pharmacol 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. Toxicol Lett 185 (3): 197-202.

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

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

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

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

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

Rivara MI, Cebrian M, Corey G, Hernandez M, Romieu I. (1997) Cancer risk in an arsenic-contaminated area of Chile. Toxicol Ind Health 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 Res Bull 55(2): 301-308.

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

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

Rodríguez VM, Del Razo LM, Limón-Pacheco JH, Giordano M, Sánchez-Peña LC, Uribe-Querol E, Gutierrez-Ospina G, Gonsebatt ME. (2005) Glutathione reductase inhibition and methylated arsenic distribution in Cd1 mice brain and liver. Toxicol Sci 84(1): 157-166.

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

Roseman E, Aring CD. (1941) Encephalopathy following neoarsphenamine therapy. N Engl J Med 224: 550-553.

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

Rossman TG, Stone D, Molina M, Troll W. (1980) Absence of arsenite mutagenicity in E coli and Chinese hamster cells. Environ Mutagen 2(3): 371-379.

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

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

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

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

Roth F. (1957) After-effects of chronic arsenism in Moselle wine makers. Dtsch Med Wochenschr 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. (2008) Arsenic-containing long-chain fatty acids in cod-liver oil: a result of biosynthetic infidelity? Angew Chem Int Ed Engl 47(14): 2665-2667. (A1S0110)

Sakurai T, Kaise T, Ochi T, Saitoh T, Matsubara C. (1997) Study of in vitro cytotoxicity of a water soluble organic arsenic compound, arsenosugar, in seaweed. Toxicology 122(3): 205-212. (A1S0111)

Saleha Banu B, Danadevi K, Jamil K, Ahuja YR, Visweswara Rao K, Ishaq M. (2001) In vivo genotoxic effect of arsenic trioxide in mice using comet assay. Toxicology 162(3): 171-177.

Salim EI, Wanibuchi H, Morimura K, Wei M, Mitsuhashi M, Yoshida K, Endo G, Fukushima S. (2003) Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in p53 heterozygous knockout and wild-type C57BL/6J mice. Carcinogenesis 24(2): 335-342. (A1S0386)

Salnikow K, Zhitkovich A. (2008) Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: nickel, arsenic, and chromium. Chem Res Toxicol 21(1): 28-44. (A1S0387)

Schaumloffel N, Gebel T. (1998) Heterogeneity of the DNA damage provoked by antimony and arsenic. Mutagenesis 13: 281-286.

Schmeisser E, Goessler W, Kienzl N, Francesconi KA. (2005) Direct measurement of lipid-soluble arsenic species in biological samples with HPLC-ICPMS. Analyst 130: 948-955.

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. (2002) A study on behavioral, neurotoxicological, and immunotoxicological effects of subchronic arsenic treatment in rats. J Toxicol Environ Health A 65(16): 1181-1193.

Schroeder WH, Dobson M, Kane DM, Johnson ND. (1987) Toxic trace elements associated with airborne particulate matter: a review. Japca 37(11): 1267-1285. (A1S0044)

Schuhmacher-Wolz U, Dieter HH, Klein D, Schneider K. (2009) Oral exposure to inorganic arsenic: evaluation of its carcinogenic and non-carcinogenic effects. Crit Rev Toxicol 39 (4): 271-298.

Schwerdtle T, Walter I, Mackiw I, Hartwig A. (2003) Induction of oxidative DNA damage by arsenite and its trivalent and pentavalent methylated metabolites in cultured human cells and isolated DNA. Carcinogenesis 24(5): 967-974.

Seifert B, Becker K, Helm D, Krause C, Schulz C, Seiwert M. (2000) 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 10(6 Pt1): 552-565.

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

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

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

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

Shen J, Wanibuchi H, Salim EI, Wei M, Doi K, Yoshida K, Endo G, Morimura K, Fukushima S. (2003a) 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 193(3): 335-345. (A1S0390)

Shen J, Wanibuchi H, Salim EI, Wei M, Kinoshita A, Yoshida K, Endo G, Fukushima S. (2003b) Liver tumorigenicity or trimethylarsine oxide in male Fischer 344 rats-association with oxidative DNA damage and enhanced cell proliferation. Carcinogenesis 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. Mol Carcinog 47(7): 508-518.

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

Shibata Y, Morita M. (1989) Exchange of comments on identification and quantitation of arsenic species in a dogfish muscle reference material for trace elements. Anal Chem 61: 2116-2118.

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

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

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

Shiomi K. (1994) 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; pp. 261-282. (A1S0115)

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

Shum S, Whitehead J, Vaughn L, Shum S, Hale T. (1995) Chelation of organoarsenate with dimercaptosuccinic acid. Vet Hum Toxicol 37(3): 239-242.

Simeonova PP, Luster MI. (2000) Mechanisms of arsenic carcinogenicity: genetic or epigenetic mechanisms? J Environ Pathol Toxicol Oncol 19(3): 281-286.

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

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

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

Smith AH, Hopenhayn-Rich C, Warner M, Biggs ML, Moore L, Smith MT. (1993) Rationale for selecting exfoliated bladder cell micronuclei as potential biomarkers for arsenic genotoxicity. J Toxicol Environ Health 40(2-3): 223-234.

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

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

Smith CJ, Livingston SD, Doolittle DJ. (1997) An international literature survey of IARC Group I carcinogens reported in mainstream cigarette smoke. Food Chem Toxicol 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 NY 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 J 20(2): 779-781.

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

Steinmaus C, Yuan Y, Liaw J, Smith AH. (2009) Low-level population exposure to inorganic arsenic in the United States and diabetes mellitus. Epidemiology 20(6): 807-815.

Stevens JJ, Graham B, Walker AM, Tchounwou PB, Rogers C. (2010) The effects of arsenic trioxide on DNA synthesis and genotoxicity in human colon cancer cells. Int J Environ Res Public Health 7(5): 2018-2032.

Stoica A, Pentecost E, Martin MB. (2000) Effects of arsenite on estrogen receptor-a expression and activity in MCF-7 breast cancer cells. Endocrinology 141: 3595-3602.

Stolz JF, Perera E, Kilonzo B, Kail B, Crable B, Fisher E, Ranganathan M, Wormer L, Basu P. (2007) Biotransformation of 3-nitro-4-hydroxybenzene arsonic acid (roxarsone) and release of inorganic arsenic by Clostridium species. Environ Sci Technol 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, Cogliano V. (2000) Associations between drinking water and urinary arsenic levels and skin lesions in Bangladesh. J Occup Environ Med 42(12): 1195-1201.

Storer RD, McKelvey TW, Kraynak AR, Elia MC, Barnum JE, Harmon LS, Nichols WW, DeLuca JG. (1996) 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 368(2): 59-101.

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

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

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

Suzuki KT, Katagiri A, Sakuma Y, Ogra Y, 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 KT, Mandal BK, 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. (2009) Rapid and effective speciation analysis of arsenic compounds in human urine using an anion-exchange column by HPLC-ICP-MS. J Occup Health 51(4): 380-385. (A1S0046)

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

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

Tanaka H, Tsukuma H, Oshima A. (2010) Long-term prospective study of 6104 survivors of arsenic poisoning during infancy due to contaminated milk powder in 1955. J Epidemiol 20(6): 439-445.

Teitelbaum DT, Kier LC. (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. (1993) Gene damage induced in human alveolar type II (L-132) cells by exposure to dimethylarsinic acid. Biochem Biophys Res Commun 191(3): 1178-1183. (A1S0393)

O'Neil MJ, Heckelman PE, Koch C, Roman KJ. (2006) The Merck Index. 14th ed. Merck and Co. (A1S0445)

The National Toxicology Program (NTP). (1989) Toxicology and carcinogenesis studies of roxarsone (CAS NO. 121-19-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice. [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr345.pdf (A1S0497)

The National Toxicology Program (NTP). (2000) 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 492: 1-306.

The Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and Environment (CSTEE). (2001) Opinion on: Position Paper on: Ambient Air Pollution by Arsenic Compounds. [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. (2007) Arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase and the methylation of arsenicals. Exp Biol Med (Maywood) 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): 112-123.

Tian D, Ma H, Feng Z, Xia Y, Le XC, Ni Z, Allen J, Collins B, Schreinemachers D, Mumford JL. (2001) 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 64(6): 473-484.

Tice RR, Yager JW, 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. (1991) 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 95: 205-210. (A1S0394)

Tofail F, Vahter M, Hamadani JD, Nermell B, Huda SN, Yunus M, Rahman M, Grantham-McGregor SM. (2009) Effect of arsenic exposure during pregnancy on infant development at 7 months in rural Matlab, Bangladesh. Environ Health Perspect 117(2): 288-293.

Tokar EJ, Diwan BA, Ward JM, Delker DA, Waalkes MP. (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. (2002) Arsenic inhibits the repair of DNA damage induced by benzo[a]pyrene. Toxicol Lett 133(1): 59-67.

Tsai SM, Wang TN, Ko YC. (1999) Mortality for certain diseases in areas with high levels of arsenic in drinking water. Arch Environ Health 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. (1996) Dose-response relationship between peripheral vascular disease and ingested inorganic arsenic among residents in blackfoot disease endemic villages in Taiwan. Atherosclerosis 120(1-2): 125-133.

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. Environ Health Perspect 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. J Health Pop Nutr 24(2): 182-189.

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

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

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

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

United States Department of Health and Human Services 1998

United States Environmental Protection Agency (US EPA). (1998) Integrated risk information system (IRIS). Arsenic, inorganic (CASRN 7440-38-2). Washington, DC: Environmental Protection Agency. [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.epa.gov/iris/subst/0278.htm (A1S0470)

United States Environmental Protection Agency (US EPA) (1994) Integrated risk information system (IRIS). Arsine (CASRN 7784-42-1). Washington, DC: Environmental Protection Agency. [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0672.htm (A1S0494)

United States Environmental Protection Agency (US EPA). (1996) Integrated risk information system (IRIS). Cacodylic acid (CASRN 75-60-5). Washington, DC: Environmental Protection Agency. [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0587.htm (A1S0486)

United States Environmental Protection Agency (US EPA). (2006) Revised reregistration eligibility decision for MSMA, DSMA, CAMA, and Cacodylic Acid. Washington, DC: Environmental Protection Agency. [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/organic_arsenicals_red.pdf (A1S0452)

United States Encironmental Protection Agency (US EPA). (2007) Framework formetals risk assessment. EPA120R07001. 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; pp. 1-88. Available from: http://www.epa.gov/sab/pdf/sab-07-008.pdf

United States Food and Drug Administration (US FDA). (2011) Arsenic in apple juice analytical results, 2005-2011 toxic elements food and foodware program. Available from: http://www.fda.gov/Food/FoodborneIllnessContaminants/Metals/ucm273328.htm

United States Food and Drug Administration (US FDA). (2012). Arsenic in pear juice analytical results, 2005-2011. Available from: http://www.fda.gov/Food/FoodborneIllnessContaminants/Metals/ucm275452.htm

Vahidnia A, Romijn F, Tiller M, van der Voet GB, de Wolff FA. (2006) Arsenic-induced toxicity: effect on protein composition in sciatic nerve. Hum Exp Toxicol 25(11): 667-674.

Vahidnia A, Romijn F, van der Voet GB, de Wolff FA. (2008a) Arsenic-induced neurotoxicity in relation to toxicokinetics: effects on sciatic nerve proteins. Chem Biol Interact 176(2-3): 188-195.

Vahidnia A, van der Voet GB, de Wolff FA. (2007a) Arsenic neurotoxicity-a review. Hum Exp Toxicol 26(10): 823-832.

Vahidnia A, van der Straaten RJ, Romijn F, van Pelt J, van der Voet GB, de Wolff FA. (2007b) Arsenic metabolites affect expression of the neurofilament and tau genes: an in-vitro study into the mechanism of arsenic neurotoxicity. Toxicol In Vitro 21(6): 1104-1112.

Vahidnia A, van der Straaten RJ, Romijn F, van Pelt J, van der Voet GB, de Wolff FA. (2008b) Mechanism of arsenic-induced neurotoxicity may be explained through cleavage of p35 to p25 by calpain. Toxicol In Vitro 22(3): 682-687.

Vahter M. (1981) Biotransformation of trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice and rats. Environ Res 25(2): 286-293. (A1S0193)

Vahter M. (1994) What are the chemical forms of arsenic in urine, and what can they tell us about exposure? Clin Chem 40(5): 679-680.

Vahter M. (1999) Methylation of inorganic arsenic in different mammalian species and population groups. Sci Prog 82: 69‑88.

Vahter M. (2000) Genetic polymorphism in the biotransformation of inorganic arsenic and its role in toxicity. Toxicol Lett 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. J Nutr 137(12): 2798-2804.

Vahter ME. (2008) Health effects of early life exposure to arsenic. Basic Clin Pharmacol Toxicol 102(2): 204-211. (A1S0292)

Vahter M. (2009) Effects of arsenic on maternal and fetal health. Ann Rev Nutr 29: 381-399.

Vahter M, Marafante E. (1983) Intracellular interaction and metabolic fate of arsenite and arsenate in mice and rabbits. Chem Biol Interact 47(1): 29-44. (A1S0195)

Vahter M, Marafante E, Dencker L. (1984) Tissue distribution and retention of 74As-dimethylarsinic acid in mice and rats. Arch Environ Contam Toxicol 13: 259-264. (EFSA 2009, ATSDR 2007 より引用)

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. Environ Health Perspect 113(3): 250-254.

Velez D, Ybanez N, Montoro R. (1995) Percentages of Total Arsenic Represented by Arsenobetaine Levels of Manufactured Seafood Products. J Agr Food Chem 43(5): 1289-1294. (A1S0118)

Velez D, Ybanez N, Montoro R. (1996) Monomethylarsonic and Dimethylarsinic Acid Contents in Seafood Products. J Agr Food Chem 44(3): 859-864. (A1S0119)

Vig BK, Figueroa ML, Cornforth MN, Jenkins SH. (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. (2001) Dimethylarsinic acid induced 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine formation in the kidney of NCI-Black-Reiter rats. Cancer Lett 165(1): 11-17.

Vilanó M, Rubio R. (2001) Determination of arsenic in seafood by focused microwave digestion and hydride generation-atomic fluorescence detection. J AOAC Int 84(2): 551-555.

Viren JR, Silvers A. (1994) Unit risk estimates for airborne arsenic exposure: an updated view based on recent data from two copper smelter cohorts. Regul Toxicol Pharmacol 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. (2006) Pregnancy outcomes, infant mortality, and arsenic in drinking water in West Bengal, India. Am J Epidemiol 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. (2007) Children's intellectual function in relation to arsenic exposure. Epidemiology 18(1): 44-51. (A1S0294)

Vuyyuri SB, Ishaq M, Kuppala D, Grover P, Ahuja YR. (2006) Evaluation of micronucleus frequencies and DNA damage in glass workers exposed to arsenic. Environ Mol Mutagen. 47(7): 562-570. (A1S0295)

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

Waalkes MP, Ward JM, Diwan BA. (2004a) 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 25(1): 133-141. (A1S0396)

Waalkes MP, Liu J, Chen H, Xie Y, Achanzar WE, Zhou Y, Cheng M, Diwan BA. (2004b) Estrogen signaling in livers of male mice with hepatocellular carcinoma induced by exposure to arsenic *in utero*. J Natl Cancer Inst 96(6): 466-474.

Waalkes MP, Liu J, Ward JM, Diwan BA. (2006a) Enhanced urinary bladder and liver carcinogenesis in male CD1 mice exposed to transplacental inorganic arsenic and postnatal diethylstilbestrol or tamoxifen. Toxicol Appl Pharmacol 215(3): 295-305.

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

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

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

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

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

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

Walter I, Schwerdtle T, Thuy C, Parsons JL, Dianov GL, Hartwig A. (2007) 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) 6(1): 61-70. (A1S0398)

Wan B, Christian RT, Soukup SW. (1982) Studies of cytogenetic effects of sodium arsenicals on mammalian cells in vitro. Environ Mutagen 4(4): 493-498.

Wang TS, Huang H. (1994) Active oxygen species are involved in the induction of micronuclei by arsenite in XRS-5 cells. Mutagenesis 9(3): 253-257.

Wang TS, Shu YF, Liu YC, Jan KY, Huang H. (1997) Glutathione peroxidase and catalase modulate the genotoxicity of arsenite. Toxicology 121: 229–237.

Wang A, Holladay SD. (2006) Reproductive and developmental toxicity of arsenic in rodents: a review. Int J Toxicol 25(5): 319-331. (A1S0399)

Wang FM, Chen ZL, Zhang L, Gao YL, Sun YX. (2006) Arsenic uptake and accumulation in rice (Oryza sativa L.) at different growth stages following soil incorporation of roxarsone and arsanilic acid. Plant Soil 285: 359-367. (A1S0051)

Wang A, Kligerman AD, Holladay SD, Wolf DC, Robertson JL. (2009c) 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 50(9): 760-770.

Wang A, Wolf DC, Sen B, Knapp GW, Holladay SD, Huckle WR, Caceci T, Robertson JL. (2009b) 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 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. Neurotoxicol Teratol 31(5): 318-322.

Wang TS, Chung CU, Wang ASS, Bau DT, Sammikkannu T, Jan KY, Cheng YM, Lee TC. (2002) Endonuclease III, formamidopyrimidine-DNA glycosylase, and proteinase K additively enhance arsenic-induced DNA strand breaks in human cells. Chem Res Toxicol 15(10): 1254-1258.

Wang SX, Wang ZH, Cheng XT, Li J, Sang ZP, Zhang XD, Han LL, Qiao XY, Wu ZM, Wang ZQ. (2007) Arsenic and fluoride exposure in drinking water: children's IQ and growth in Shanyin county, Shanxi province, China. Environ Health Perspect 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. (1997) 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 88(12): 1149-1154. (A1S0400)

Wanibuchi H, Yamamoto S, Chen H, Yoshida K, Endo G, Hori T, Fukushima S. (1996) Promoting effects of dimethylarsinic acid on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced urinary bladder carcinogenesis in rats. Carcinogenesis 17(11): 2435-2439. (A1S0401)

Warner ML, Moore LE, Smith MT, Kalman DA, Fanning E, Smith AH. (1994) Increased micronuclei in exfoliated bladder cells of individuals who chronically ingest arsenic-contaminated water in Nevada. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 3: 583-590.

Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Factor-Litvak P, Kline J, van Geen A, Slavkovich V, Lolacono NJ, Levy D, Cheng Z, Graziano JH. (2007) Water arsenic exposure and intellectual function in 6-year-old children in Araihazar, Bangladesh. Environ Health Perspect 115(2): 285-289. (A1S0298)

Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Factor-Litvak P, van Geen A, Slavkivuch V, Lolacono NJ. Cheng Z, Hussain I, Momotaj H, Graziano JH. (2004) Water arsenic exposure and children's intellectual function in Araihazar, Bangladesh. Environ Health Perspect 112(13): 1329-1333. (A1S0299)

Wedepohl KH. (1991) 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; pp. 3-17. (A1S0052)

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

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

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

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

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

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

World Health Organization (WHO). (2011) Food Additives Series 63. Safety evaluation of certain contaminants in food. Geneva, Switzerland: WHO, IPCS International Programme on Chemical Safety.

World Health Organization (WHO). (1996) Guidelines for drinking-water quality, 2nd Edition. Geneva, Switzerland: WHO. 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). (2000) Air quality guidelines for Europe. 2nd Edition. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe. 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/aiq/6_1_arsenic.pdf) (A1S0491)

World Health Organization (WHO). (2001) Environmental health criteria 224. Arsenic and Arsenic Compounds. Geneva, Switzerland: WHO, IPCS International Programme on Chemical Safety. [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc224.htm (A1S0462)

World Health Organization (WHO). (2004) Guidelines for drinking-water quality. 3rd Edition. Geneva, Switzerland: WHO. 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, Yang F. (1992) The investigation of arsenism caused by high arsenic content drinking water in Huhhot. Neimenggu Difangbing Fangzhiyanjiu 17: 150-153.

Wu MM, Kuo TL, Hwang YH, Chen CJ. (1989) Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular diseases. Am J Epidemiol 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. (2009) Well water arsenic exposure, arsenic induced skin-lesions and self-reported morbidity in Inner Mongolia. Int J Environ Res Public Health 6(3): 1010-1025.

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

Xie Y, Trouba KJ, Liu J, Waalkes MP, Germolec DR. (2004) 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 112(12): 1255-1263.

Yadav RS, Sankhwar ML, Shukla RK, Chandra R, Pant AB, Islam F, Khanna VK. (2009) Attenuation of arsenic neurotoxicity by cucumin in rats. Toxicol Appl Pharmacol 240(3): 367-376.

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

Yamamoto A, Hisanaga A, Ishinishi N. (1987) Tumorigenicity of inorganic arsenic compounds following intratracheal instillations to the lungs of hamsters. Int J Cancer 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. (1995) Cancer induction by an organic arsenic compound, dimethylarsinic acid (cacodylic acid), in F344/DuCrj rats after pretreatment with five carcinogens. Cancer Res 55(6): 1271-1276. (A1S0406)

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

Yamanaka K, Katsumata K, Ikuma K, Hasegawa A, Nakano M, Okada S. (2000) 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 152(1): 79-85.

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

Yamanaka K, Hasegawa A, Sawamura R, Okada S. (1991) 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 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. Mutat Res Genetic Toxicol Environ Mutagenesis 394(1-3): 95-101.

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

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

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

Yamanaka K, Ohtsubo K, Hasegawa A, Hayashi H, Ohji H, Kanisawa M, Okada S. (1996) 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 17(4): 767-770. (A1S0410)

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

Yamanaka K, Takabayashi F, Mizoi M, An Y, Hasegawa A, Okada S. (2001) 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 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". Jpn J Hyg 27(4): 364-399.

Yamato N. (1988) Concentrations and chemical species of arsenic in human urine and hair. Bull Environ Contam Toxicol 40(5): 633-640. (A1S0055)

Yamauchi H, Takahashi K, Mashiko M, Saitoh J, Yamamura Y. (1992) Intake of different chemical species of dietary arsenic by the Japanese, and their blood and urinary arsenic levels. Appl Organomet Chem 6(4): 383-388. (A1S0120)

Yamauchi H, Yamamura Y. (1983) Concentration and chemical species of arsenic in human tissue. Bull Environ Contam Toxicol 31: 267‐277.

Yamauchi H, 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. (1992) Posttreatment with sodium arsenite alters the mutational spectrum induced by ultraviolet light irradiation in Chinese hamster ovary cells. Environ Mol Mutagen 20(3): 156-164.

Yang CY, Chang CC, Chiu HF. (2008) Does Arsenic exposure Iincrease the risk for prostate cancer? J Toxicol Environ Health-Part A-Current Issues 71(23): 1559-1563.

Yang CY, Chang CC, Tsai SS, Chuang HY, Ho CK, Wu TN. (2003) Arsenic in drinking water and adverse pregnancy outcome in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. Environ Res 91(1): 29-34. (A1S0301)

Yang HT, Chou HJ, Han BC, Huang SY. (2007) Lifelong inorganic arsenic compounds consumption affected blood pressure in rats. Food Chem Toxicol 45(12): 2479-2487.

Yasui A, Tsutsumi C, Toda S. (1978) Selective determination of inorganic arsenic (III), (V) and organic arsenic in biological materials by solvent extraction-atomic absorption spectrophotometry. Agric Biol Chem 42: 2139-2145. (A1S0121)

Yedjou C, Sutton L, Tchounwou P. (2008) Genotoxic mechanisms of arsenic trioxide in human Jurkat-T-lymphoma cells. Met Ions Biol Med 10: 495-499.

Yih LH, Lee TC. (1999) Effects of exposure protocols on induction of kinetochore-plus and-minus micronuclei by arsenite in diploid human fibroblasts. Mutat Res 440: 75-82.

Yokohira M, Arnold LL, Pennington KL, Suzuki S, Kakiuchi-Kiyota S, Herbin-Davis K, Thomas DJ, Cohen SM. (2011) 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 121(2): 257-266.

Yoshida K, Kuroda K, Zhou X, Inoue Y, Date Y, Wanibuchi H, Fukushima S, Endo G. (2003)Urinary sulfur-containing metabolite produced by intestinal bacteria following oral administration of dimethylarsinic acid to rats. Chem Res Toxicol 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. Toxicol Appl Pharmacol 198(3): 243-252.

Yoshinaga J, Chatterjee A, Shibata Y, Morita M, Edmonds JS. (2000) Human urine certified reference material for arsenic speciation. Clin Chem 46(11): 1781-6. (A1S0056)

Yoshinaga J, Shibata Y, Horiguchi T, Morita M. (1997) NIES Certified Reference Materials for Arsenic Speciation. Accred Qual Assur 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. (2009) A systems biology understanding of the synergistic effects of arsenic sulfide and Imatinib in BCR/ABL-associated leukemia. Proc Natl Acad Sci USA 106(9): 3378-3383.

Zhao CQ, Young MR, Diwan BA, Coogan TP, Waalkes MP. (1997) Association of arsenic-induced malignant transformation with DNA hypomethylation and aberrant gene expression. Proc Natl Acad Sci USA 94(20): 10907-10912. (A1S0412)

Zierold KM, Knobeloch L, Anderson H. (2004) Prevalence of chronic diseases in adults exposed to arsenic-contaminated drinking water. Am J Public Health 94: 1936-1937.

Zoorob GK, McKiernan JW, Caruso JA. (1998) ICP-MS for elemental speciation studies. Mikrochim Acta 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) ーいわゆる健康食品中の各種重金属含有量ー. 大阪府立公衆衛生研究所研究報告 食品衛生. 1983; 14: 83-86. (A1S0123)

石崎睦雄. 市販食品中ヒ素濃度と日本人のヒ素摂取量. 日本衛生学雑誌. 1979;34(4):605-611. （A1S0124）

井上嘉則, 吉田香, 黒田孝一, 圓藤吟史. LC/ICP-MS による生体試料中ヒ素化合物の化学形態別定量: ヒ素の代謝研究への応用. Biomed Res Trace Elements 2001;12:11-23.（A1S0059）

井上尚英，森 晃爾，藤代一也．臨床医からみた産業中毒例(3) 砒素中毒．産業医学ジャーナル．1987;10(6):45-49.（A1S0302）

岩崎克己. わが国における CCA 木材保存剤の開発とその処理木材市場の盛衰と技術的背景. 木材保存 2003;29:192-216.（A1S0060）

大木 章. 生体及び環境中のヒ素の分析. ぶんせき. 2004(349):27-32.（A1S0061）

大島晴美, 上野英二, 斎藤 勲, 松本 浩. 玄米及び魚介類中カドミウム、鉛、水銀、ヒ素、セレン、マンガン、銅及び亜鉛の分析における誘導結合プラズマ質量分析法と原子吸光光度法の比較. 食品衛生学雑誌. 2004;45(5):270-276.（A1S0125）

小栗朋子, 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 譲. いわゆる健康食品の検査結果について. 群馬県衛生環境研究所年報. 1994;26:129-136.（A1S0126）

小野塚春吉, 雨宮 敬, 水石和子, 小野恭司, 伊藤弘一, 眞木俊夫. 都内搬入米におけるカドミウム, 銅, ヒ素の含有量について（第 3 報）: 1999 年から 2002 年までの試験成績の概要. 東京健安研セ年報 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, 江波戸擧秀, 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－非金属. In: 堀部純男, 坪田博行, 松尾禎士, 北野 康, 土屋瑞樹, 三宅泰雄, 他. 海水の化学. 神奈川: 東海大学出版会; 1970;10:297-330. （A1S0062）

川又秀一, 山浦由郎, 和田正道. いわゆる健康食品の衛生学的調査. 長野県衛生公害研究所研究報告. 1986;9:33-35.（A1S0132）

環境省. ジフェニルアルシン酸等のリスク評価中間報告書[Internet]. 2008a [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.env.go.jp/press/press.php?serial=9545 より http://www.env.go.jp/press/file_view.php?serial=11141&hou_id=9545.（A1S0481）

環境省. 平成 14 年度地下水質測定結果－参考資料 6 最高濃度検出井戸の汚染原因と対策等 水環境部行政資料 [Internet]. 2002 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.env.go.jp/water/chikasui/. (http://www.env.go.jp/water/chikasui/hokoku_h14/ref06.pdf)（A1S0469）

環境省. 2011 平成 19 年度地下水質測定結果－参考資料 6 項目別・都道府県別調査結果 Available from: http://www.env.go.jp/water/chikasui/. (http://www.env.go.jp/water/report/h22-01/01-ref.pdf)

環境省. 平成 23 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]. 2013 [cited 2013 May 16]. Available from: http://www.env.go.jp/press/press.php?serial=16653

環境省. 平成 23 年度土壌汚染対策法の施行状況及び土壌汚染調査・対策事例等に関する調査結果 [Internet]. 2013 [cited 2013 May 30]. Available from: http://www.env.go.jp/water/report/h25-01/index.html

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．トータルダイエット調査. 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/syouan/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）

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）. 化学物質の初期リスク評価書　砒素及びその無機化合物 [Internet].. 2008 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.safe.nite.go.jp/risk/riskhykdl01.html. (http://www.safe.nite.go.jp/risk/files/pdf_hyoukasyo/252riskdoc.pdf)（A1S0453）

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]. 2012 [cited 2013 May]. Available from: http://mric.jogmec.go.jp/public/report/2012-05/44.As_20120619.pdf

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

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

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

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

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

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

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

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

寺崎由美子, 庄野節子, 光武隆久, 川原田 優. 極早生みかんのヒ素及び鉛について. 佐賀県衛生研究所報. 1991;17:30-31.（A1S0150）
（独）新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0, No. 130 2008
内閣府食品安全委員会. 平成 18 年度食品安全確保総合調査. 三菱化学安全科学研究所. ひじきに含まれるヒ素の評価基礎資料調査報告書. 2007.（A1S0477）
内閣府食品安全委員会. 平成 20 年度食品安全確保総合調査. 財団法人国際医学情報センター. 食品中に含まれるヒ素の食品影響評価に関する調査報告書. 2009.
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ーベース（日化辞 Web)[Internet]. 埼玉: 独立行政法人科学技術振興機構. 2005 [cited 2009 Mar 23].Available from: http://nikkajiweb.jst.go.jp/nikkaji_web/pages/top.html.（A1S0447）
日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. 許容濃度等の勧告. 産業衛生学雑誌. 1997;39(4):129-149. （A1S0495）
日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. 発がん物質の過剰発がん生涯リスクレベルに対応する評価暫定値(2000)の提案理由（ヒ素及びヒ素化合物）. 産業衛生学雑誌. 2000;42:186-92.（A1S0478）
日本地質学会環境地質研究委員会編. 砒素をめぐる環境問題 : 自然地質・人工地質の有害性と無害性. 東海大学出版会; 1998. （A1S0466）
農林水産省. 国産農産物の鉛、ヒ素及び水銀の含有実態調査の中間とりまとめ結果について[Internet].2006 [cited 2009 Mar 23]. Available from: http://www.maff.go.jp/j/press/arc/0603.html.（A1S0476）
農林水産省. 食品安全に関するリスクプロファイルシート. 作成日(更新日):平成 21 年 3 月 6 日[Internet]. 2009 [cited 2009 Mar 23].Available from: http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/pdf/chem_as.pdf.（A1S0484）
萩原良巳, 萩原清子, 山村尊房, 酒井 彰, Hoque BA, 畑山満則, 他. バングラデシュにおける飲料水ヒ素汚染に関する社会環境調査. 京都大学防災研究所年報 2004;47(B):15-30.（A1S0071）
萩原輝彦, 安野哲子, 鎌田国宏. 天然添加物中の無機ヒ素分析. 日本食品化学学会誌. 2003;10(1):51-54. （A1S0152）
花岡研一. レアメタル便覧 In: レアメタルと生態系・健康、ヒ素 (As). 東京: 丸善; 2011; 588-595.（A1S0451）
花岡研一. 海洋生態系におけるヒ素化合物の動態に関する研究. 日本水産学会誌. 2004;70(3):284-287. （A1S0072）
濱本英次. 粉乳による乳児砒素中毒症. 日医新報. 1955;1649:3-12. （A1S0307）
広島紀以子, 松本久美子, 高畑寿太郎, 三島靖子, 関 敏彦, 角田 行, 他. 輸入食品の理化学的検査 (第 3 報) －びん詰め、缶詰、食肉、乳製品中の残留農薬及び重金属の分析－. 仙台市衛生研究所報 1988;18:258-262.（A1S0153）
廣中博見, Ahmad SA. バングラデシュ国の砒素汚染対策への技術協力について I バングラデシュ産米の砒素濃度. 福岡市保健環境研究所報. 2000;25:149-153. （A1S0154）
福井昭三, 平山晃久, 野原基司, 阪上嘉彦. 数種の海産食品中のヒ素の存在形態とそれら食品摂取後の尿中ヒ素代謝物について. 食品衛生学雑誌. 1981;22(6):513-519.（A1S0198）
米国学術研究会議編. 環境汚染物質の生体への影響 16. 久永 明・石西 伸 訳. 東京化学同人; 1985:15.素シンポジウム講演要旨集 2007:32-33.（A1S0130）

松尾禎士監修．地球化学．講談社サイエンティフィク;1991．（A1S0468）

安野哲子，伊藤弘一，萩原輝彦，広門雅子，船山惠一，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．無機ヒ素暴露の生物学的モニタリングに関する研究．日本衛生学雑誌 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ー．神奈川県衛生研究所研究報告 1985;15:59-61．（A1S0157）