

1

2

3

(案)

4

化学物質・汚染物質評価書

5

6

食品中のヒ素

7

8

9

10

11

2013年7月

12

食品安全委員会

13

化学物質・汚染物質専門調査会

目次

1		
2		
3	<審議の経緯>.....	3
4	<食品安全委員会委員名簿>.....	3
5	<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>.....	4
6	I. 背景.....	6
7	II. 評価対象物質の概要.....	6
8	1. 物理化学的特性.....	6
9	(1) 金属ヒ素.....	6
10	(2) 無機ヒ素化合物.....	7
11	(3) 有機ヒ素化合物.....	9
12	(4) ヒ素の分析法.....	13
13	2. 主たる用途及び生産量.....	18
14	3. 環境中の分布・動態.....	19
15	(1) 大気.....	19
16	(2) 土壌.....	19
17	(3) 水域・底質・地下水.....	20
18	(4) ハウスダスト.....	21
19	(5) 生態系におけるヒ素の循環.....	21
20	4. 現行規制等.....	24
21	III. ヒトにおける曝露.....	26
22	1. 経口曝露.....	26
23	(1) 食品からの曝露.....	26
24	(2) 経口曝露量の推定.....	34
25	2. 吸入曝露.....	35
26	IV. 安全性にかかる知見の概要.....	36
27	1. 体内動態.....	36
28	(1) 吸収.....	36
29	(2) 分布.....	37
30	(3) 代謝.....	39
31	(4) 排泄.....	42
32	2. 無機ヒ素化合物の影響.....	43
33	(1) ヒトにおける影響.....	43
34	(2) 実験動物等における影響.....	59
35	3. 有機ヒ素化合物の影響.....	74
36	(1) ヒトにおける影響.....	75

1	(2) 実験動物等における影響	76
2	4. 人工有機ヒ素化合物の影響	81
3	(1) ヒトにおける影響	81
4	(2) 実験動物等における影響	82
5	①急性毒性	82
6	②反復投与毒性	82
7	5. 遺伝毒性	85
8	6. 毒性のメカニズム	112
9	(1) 遺伝子突然変異、染色体異常、DNA 損傷	112
10	(2) DNA 修復の変化	114
11	(3) DNA メチル化の変化	115
12	(4) 細胞形質転換	115
13	(5) 細胞増殖の変化	116
14	(6) 細胞シグナル伝達の変化	116
15	(7) ステロイド受容体結合と遺伝子発現の変化	117
16	(8) 遺伝子増幅	117
17	(9) 突然変異／遺伝毒性の促進	117
18	V. 国際機関等の評価	117
19	1. 国際がん研究機関 (IARC)	117
20	2. FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会 (JECFA)	118
21	3. 世界保健機関 (WHO) 飲料水水質ガイドライン	119
22	4. 米国環境保護庁 (EPA)	120
23	5. 欧州食品安全機関 (EFSA)	122
24	6. 日本	123
25	(1) 厚生労働省 厚生科学審議会 水質基準の見直し	123
26	(2) 独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO)	124
27	(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)	
28	124
29	(4) 日本産業衛生学会 許容濃度等に関する委員会 (参考)	124
30	VI. 食品健康影響評価	125
31	<略号>	125
32	<参照>	128
33		
34		

1 <審議の経緯>

2009年 3月 19日	食品安全委員会第 278 回会合（自ら評価の決定）
2009年 6月 11日	第 5 回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2009年 8月 20日	第 3 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会
2010年 1月 27日	第 4 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会
2011年 1月 19日	第 5 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会
2011年 3月 10日	第 6 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会
2012年 2月 15日	第 7 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会
2012年 7月 4日	第 8 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会
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
2013年 7月 30日	第 10 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会

2

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

（2009年 6月 30日まで）

見上 彪（委員長）
小泉直子（委員長代理*1）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**2
本間清一

（2011年 1月 6日まで）

小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理*3）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

5

（2012年 6月 30日まで）

小泉直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理*4）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

（2012年 7月 1日から）

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森 国敏（委員長代理）
石井 克枝
上安平冽子
村田 容常

6

7

8

9

*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

10

1 <食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>

(2011年9月30日まで)

佐藤 洋* (座長)

立松正衛 (座長代理)

2

青木康展

白井智之*

村田勝敬*

安藤正典

津金昌一郎*

安井明美

圓藤吟史**

寺本敬子

山内 博*

圓藤陽子

遠山千春*

山中健三*

太田敏博**

中室克彦

吉永 淳*

川村 孝*

長谷川隆一*

鰐淵英機*

熊谷嘉人

花岡研一*

渋谷 淳**

広瀬明彦

(2012年11月26日まで)

佐藤 洋*、◆ (座長◆)

長谷川隆一 (座長代理)

3

青木康展**

白井智之*

広瀬明彦*

圓藤吟史**

祖父江友孝*

増村健一

圓藤陽子

田中亮太*

村田勝敬*

香山不二雄*

寺本敬子

安井明美*

熊谷嘉人

遠山千春*

吉永 淳*

渋谷 淳**

中室克彦

鰐淵英機**

** : 幹事会

* : 汚染物質部会

4

◆ : 2012年6月30日まで

5

1

(2012年11月27日から)

圓藤吟史* (座長)

長谷川隆一 (座長代理)

2

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*

鰐淵英機**

* : 幹事会

* : 汚染物質部会

3

4

<第7回化学物質・汚染物質専門調査会専門参考人>

5

川村 孝

山内 博

6

花岡研一

山中健三

7

8

<第8回化学物質・汚染物質専門調査会専門参考人>

9

川村 孝

山中健三

10

花岡研一

11

12

<第9回化学物質・汚染物質専門調査会専門参考人>

13

高橋和彦

山中健三

14

花岡研一

15

16

<第10回化学物質・汚染物質専門調査会専門参考人>

17

高橋和彦

川村孝

18

花岡研一

1 **I. 背景**

2 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
3 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。

4 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
5 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
6 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
7 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
8 る。

9 「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
10 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
11 開始することとされたものである。

12
13

14 **II. 評価対象物質の概要**

15 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
16 素」を用いることとする。

17
18

18 **1. 物理化学的特性**

19 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
20 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
21 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
22 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
23 表2の名称、有機ヒ素化合物については表3の略称等を用いることとする。また、3
24 価のヒ素をAs(III)、5価のヒ素をAs(V)と表記する。

25 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
26 を $\mu\text{g As}$ と表記した。

27
28

28 **（1）金属ヒ素**

29 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
30 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
31 波理化学辞典 1998）。主な金属ヒ素の物理化学的特性を表1に示す（NCBI 2004; NIH
32 1994; The Merck Index 2006; 岩波理化学辞典 1998）。

33

1

表 1 金属ヒ素の物理化学的特性

物質名	ヒ素 arsenic		
	黄色ヒ素	灰色ヒ素	黒色ヒ素
IUPAC 名	arsenic		
CAS 登録番号	7440-38-2		
化学式	As		
構造式	As		
分子量	74.9216		
形状	立方晶系結晶	三方晶系結晶	無定形
色調	黄色	金属光沢のある灰色	黒色
臭い	ニンニク臭	—	—
融点 (°C)	—	818 (36 atm)	—
沸点 (°C)	—	615 (昇華点)	—
密度 (m ³)	1.97	5.778 (25°C/4°C)	4.73
溶解度	二硫化炭素: 可溶 80 µg/g (20°C)	水: 不溶	—
その他	準安定で、ヒ素蒸気の低温凝縮で生じ、ニンニク臭があり、透明ろう状でやわらかい。紫外線照射により灰色ヒ素となる。	硝酸や熱硫酸により三酸化二ヒ素、ヒ酸となる。	

2

3

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

4

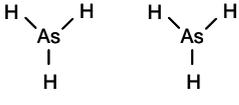
5 (2) 無機ヒ素化合物

6 無機ヒ素化合物のうち、主として製造・使用されるのは三酸化二ヒ素である（石油
7 天然ガス・金属鉱物資源機構 2011）。三酸化二ヒ素は、水に溶解すると弱酸の亜ヒ酸
8 (H₃AsO₃) になり、食品、生体内では溶解して存在する。

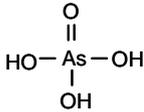
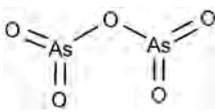
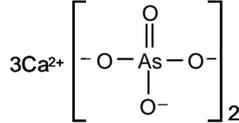
9 主な無機ヒ素化合物の物理化学的特性を表 23 に示す (NCBI 2004; NIH 1994; The
10 Merck Index 2006; 岩波理化学辞典 1998)。

1

表2 主な無機ヒ素化合物の物理化学的特性

価数	3 価				
物質名	三酸化二ヒ素 Diarsenic trioxide (無水亜ヒ酸)			アルシン Arsine (ヒ化水素)	ヒ化ガリウム Gallium Arsenide
	アルセノ ライト	クローデ タイト	無定形		
IUPAC 名	arsenic(3+); oxygen(2-)			arsane	gallanylidynearsane
CAS 登録番号	1327-53-3			7784-42-1	1303-00-0
化学式	As ₂ O ₃			AsH ₃	GaAs
構造式					Ga ≡ As
分子量	197.84			77.95	144.64
形状	立方晶系 結晶	単斜晶形 結晶	菱形 8 面の 非晶形	気体	立方晶系結晶
色調	白色	無色	無色	無色	灰色、 金属光沢のある灰色
臭い	無臭	—	—	不快なニンニク臭	湿らせるとニンニク臭
融点 (°C)	275	313	—	-117	1238
沸点 (°C)	465	—	—	-62.5	—
密度 (g/cm ³)	3.86	3.74	—	3,186 µg/L (gas)	5.3176 (25°C)
溶解度	水: 20.5 g/L (25°C)、17 g/L (16°C) 冷水: ゆっくり溶ける 15 parts の沸騰水、希塩酸、水酸化アルカリ液、炭酸塩溶液: 可溶 アルコール、クロロフォルム、エーテル: 実質的に不溶 グリセリン: 可溶 クローデタイト 希酸、アルカリ: 可溶 エタノール: 不溶			水: 0.28 g/L (20°C) 過マンガン酸カリウム溶液や臭素水中に吸収される。	水: <1 g/L (20°C) DMSO、95%エタノール、メタノール、アセトン: <1 g/g 塩酸: 可溶
その他	—			空气中で酸化されて As ₂ O ₃ を生ずる。300°C でヒ素と水素に分解する。 蒸気密度 2.7 (air=1)	—

2
3
4
5

価数	5 価		
物質名	ヒ酸 Arsenic acid	五酸化二ヒ素 Arsenic pentoxide	ヒ酸カルシウム Calcium arsenate
IUPAC 名	arsoric acid	—	—
CAS 登録番号	7778-39-4	1303-28-2	7778-44-1
化学式	AsH ₃ O ₄	As ₂ O ₅	As ₂ Ca ₃ O ₈
構造式			
分子量	141.94	229.84	398.07
形状	吸湿性結晶 (1/2 水和物)	無定形の塊又は粉末	非結晶性粉末
色調	白色半透明 (1/2 水和物)	白色	白色
臭い	—	—	無臭
融点 (°C)	35	—	(分解する)
沸点 (°C)	160 (1/2 水和物)	—	—
密度 (g/cm ³)	2.2	4.32	3.620
溶解度	水: 590 g/L、 3,020,000 µg/L (12.5 °C、1/2 水和物) 水、アルコール、グリセリン: 易溶 (1/2 水和物)	水: 658 g/L (20 °C)、2,300 g/L (20 °C) エタノール: 可溶 酸、アルカリ: 可溶	水: 0.13 g/L (25 °C) 希酸: 可溶 有機溶媒: 不溶
その他	水和物としてのみ存在。 溶液中でのみ存在。 水和物は、160 °C 以上で水分 子を失う。	300 °C で分解	—

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

1
2
3
4
5
6
7
8
9

(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 34 に示す (NCBI 2004; NIH 1994; The Merck Index 2006; 化学大辞典 1963)。

1

表3 主な有機ヒ素化合物の物理化学的特性

	モノメチルアル ソン酸 Monomethyl arsonic acid MMA(V)	モノメチル 亜ヒ酸 Methyl arsonous acid MMA(III)	ジメチル アルシン酸 (カコジル酸) Dimethyl arsenic acid (Cacodylic acid) DMA(V)	ジメチル亜ヒ酸 Dimethyl arsinous acid DMA(III)	トリメチル アルシンオキシド Trimethyl arsine oxide TMAO
IUPAC 名	methylarsonic acid	methylarsonous acid	dimethylarsinic acid	dimethylarsinous acid	dimethylarsoryl methane
CAS 登録番号	124-58-3	—	75-60-5	—	4964-14-1
化学式	CH ₃ AsO ₃	CH ₃ AsO ₂	C ₂ H ₇ AsO ₂	C ₂ H ₇ AsO	C ₃ H ₉ AsO
構造式	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_3-\text{As}=\text{O} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	—	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{As}=\text{O} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	—	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{As}=\text{O} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
分子量	139.97	123.95	138.00	122.00	136.03
形状	単斜晶形結晶、 槍型プレート状 (無水アルコール より)	—	三斜晶系結晶	—	
色調	白色	—	無色	—	
臭い	—	—	無臭	—	
融点 (°C)	161	—	195-196	—	
沸点 (°C)	—	—	>200	—	
密度 (g/cm ³)	—	—	—	—	
溶解度	水: 256 g/L (20°C) エタノール: 可 溶	—	水: 2,000 g/L (25°C) 酢酸: 可溶 エタノール: 可溶 ジエチルエーテル: 不溶	—	
その他	酸味 強二塩基酸	—	—	—	

2
3
4
5
6
7

	アルセノベタイン Arsenobetaine AsBe	アルセノコリン Arsenocholine AsC	テトラメチルアルソニウム Tetramethyl arsonium TeMA
IUPAC 名	2-trimethylarsoniumyl acetate	2-hydroxyethyl (trimethyl) arsonium	tetramethylarsonium
CAS 登録番号	64436-13-1	39895-81-3	—
化学式	C ₅ H ₁₁ AsO ₂	C ₅ H ₁₄ AsO	C ₄ H ₁₂ As
構造式	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{As}^+-\text{CH}_2\text{COO}^- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{As}^+-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{As}^+-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
分子量	178.06	165.09	135.06
形状	—	—	—
色調	—	—	—
臭い	—	—	—
融点 (°C)	—	—	—
沸点 (°C)	—	—	—
密度 (g/cm ³)	—	—	—
溶解度	—	—	—
その他	酸に難溶性	—	—

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

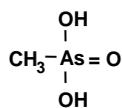
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

②海洋生態系に存在する有機ヒ素化合物

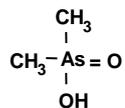
海洋生態系に存在する有機ヒ素化合物の化学形態は多様であり、水溶性有機ヒ素化合物と脂溶性有機ヒ素化合物に大別される。

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。

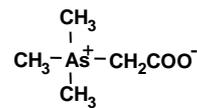
主として海洋動物中あるいは海水中に存在する水溶性有機ヒ素化合物



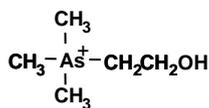
MMA(V)



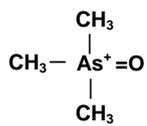
DMA(V)



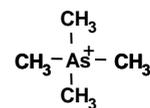
AsBe



AsC

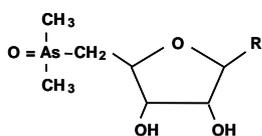


TMAO

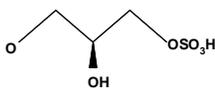


TeMA

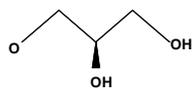
主として海藻中に存在する水溶性有機ヒ素化合物



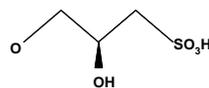
アルセノシュガー



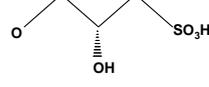
1 (R)



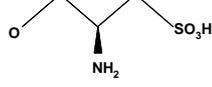
2 (R)



3 (R)



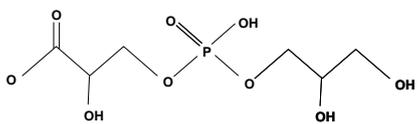
4 (R)



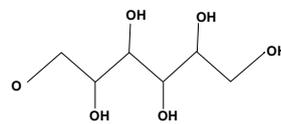
5 (R)



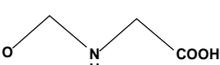
6 (R)



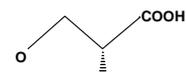
7 (R)



8 (R)



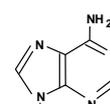
9 (R)



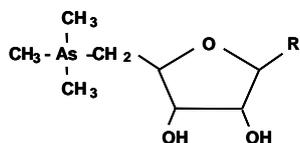
10 (R)



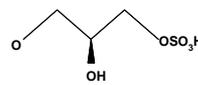
11 (R)



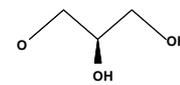
12 (R)



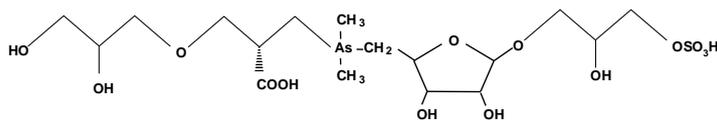
アルセノシュガー



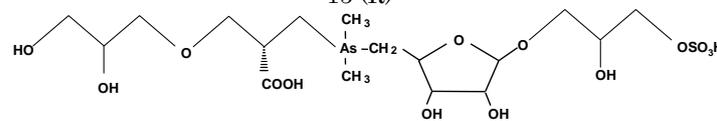
13 (R)



14 (R)



15 (R)



16 (R)

1

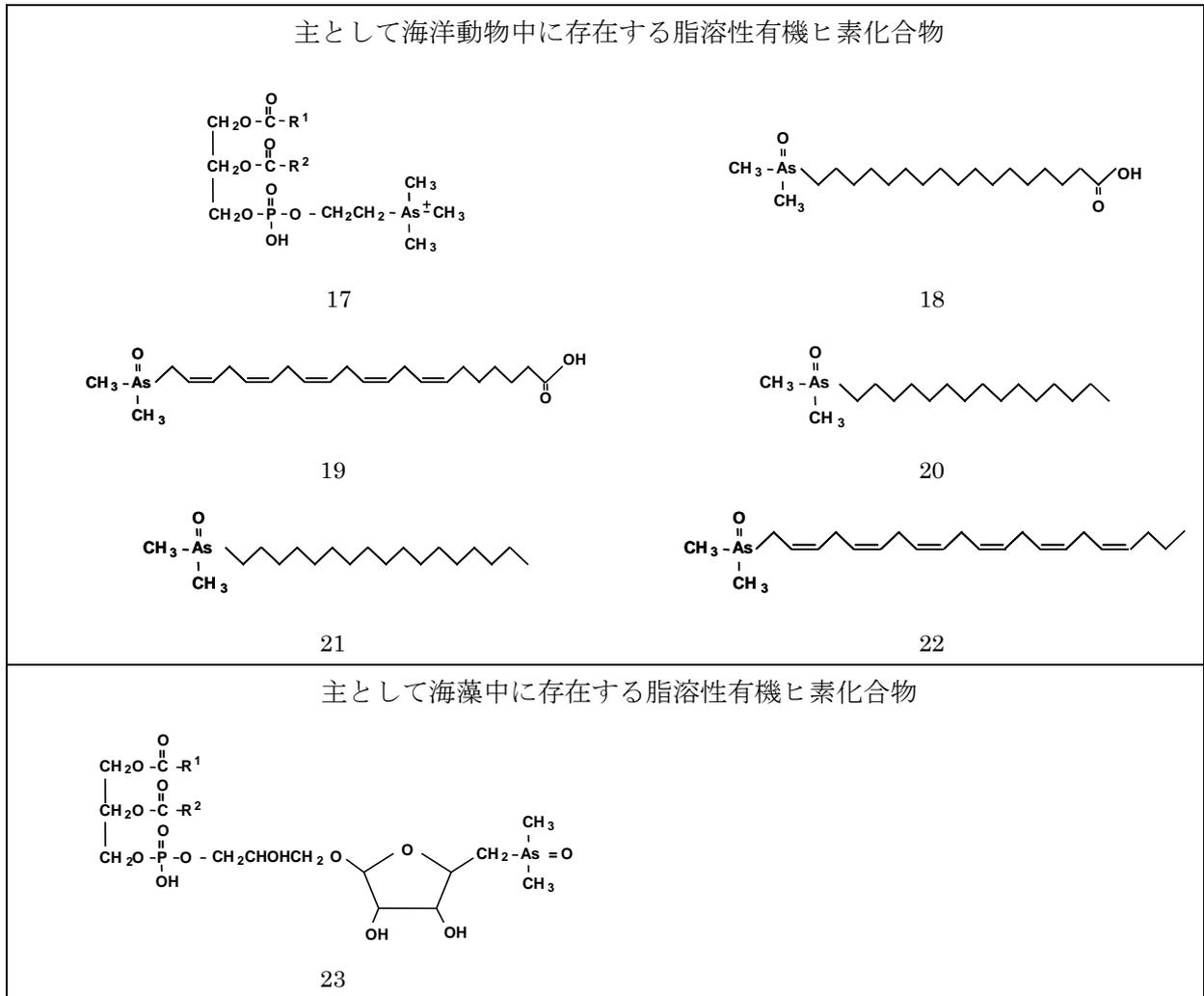


図1 海洋生態系に存在する主な有機ヒ素化合物

(花岡 2011 より引用)

2

3

4

5

6 (4) ヒ素の分析法

7 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
8 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)、ICP-
9 原子発光分析 (ICP-AES)、ICP-MS など原子スペクトル分析法が主に用いられる。

10

11

①総ヒ素分析法

12

13

14

15

16

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

1 の製造基準では HGAAS 又はフレイムレス—原子吸光光度法が試験法として規定
2 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
3 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
4 測定を実施する。また、最近になって水素化物発生を伴わない、ICPMS による直
5 接分析法が用いられるようになった。

6 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
7 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 (~
8 200°C) では無機ヒ素まで分解しないものがある。硝酸/硫酸/過塩素酸を用い、320°C
9 付近で加熱分解しないと AsBe の回収率は 100%にならない (Narukawa et al.
10 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
11 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
12 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
13 れるわけではない。

14 a. 原子吸光分析 (AAS)

15 AAS では、試料中のヒ素化合物を化学炎又は電気加熱した石英チューブ又はグラ
16 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、
17 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
18 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
19 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
20 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。

21 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
22 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
23 量を約 0.02 $\mu\text{g As/g}$ (乾燥重量) まで測定することができる。

24 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
25 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
26 料の分解法に違いがみられるだけである。

27 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)
28 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氣的に加熱した
29 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
30 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
31 手間をかけた前処理が必要となる。ETAAS は 2.3~79 $\mu\text{g As/g}$ (乾燥重量) の濃度
32 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
33 (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
34 的な手法として認められている。この方法では 0.1 $\mu\text{g As/g}$ (乾燥重量) まで定量
35 測定することが可能である (Julshamn et al. 2000)。我が国においては水道水の
36 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
37 は行われていない。
38
39

1 **b. 原子蛍光分析 (AFS)**

2 AFS では、気相中の原子に特定の励起波長の光を照射し、高エネルギー状態に励
3 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
4 せた HGAFS では 0.01 $\mu\text{g As/g}$ かそれ未満の高感度な定量測定が可能である
5 (Vilano and Rubio 2001)。しかしながら、この方法は HGAAS より安定性が低
6 いため、限定的な使用にとどまっている。我が国では AFS の使用は一般的ではな
7 い。

8
9 **c. 誘導結合プラズマ原子発光分析 (ICP-AES)**

10 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
11 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
12 いられている分析方法である。原子発光分析は、励起源において目的元素を高エネ
13 ルギー状態に熱励起し、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
14 長で発光する現象を利用したものである。ICP は、高温のため励起源として優れて
15 いる。水素化物発生と組み合わせた HGICP はスペクトル干渉がほとんどなく、高感
16 度で、約 0.015 $\mu\text{g As/g}$ (乾燥重量) まで定量データが得られると報告されている
17 (Boutakhrit et al. 2005)。

18
19 **d. 誘導結合プラズマ質量分析 (ICP-MS)**

20 ICP-MS 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
21 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
22 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
23 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。

24 ICP-MS は食品中のヒ素の測定に幅広く利用されている。例えば、食品中のヒ素
25 を ICP-MS 分析した最近の研究では、統計解析の結果から、ICP-MS は元素分析
26 法として妥当であると報告されている (Julshamn et al. 2007)。ICP-MS は 0.01
27 $\mu\text{g As/g}$ (乾燥重量) 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
28 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)。

29 一般的に、マトリクスからの影響は ICP-MS によるヒ素測定の際には大きな問題
30 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
31 ペクトル干渉の懸念があり、共存する塩素イオンは ICP-MS のアルゴンプラズマ中
32 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
33 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
34 することが可能であり、この技術は近年の ICP-MS の多くに導入されている。可能
35 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 ICP-MS と併用する
36 場合もある。HG-ICP-MS は従来の ICP-MS と比較して、より低い定量限界を得る
37 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
38 に比べると、さほどの改善はみられない (EFSA 2009)。

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は、ヒ素化合物の分離と、分離した化合物の検出の二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で述べた原子スペクトル分析法の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 ($(\text{CH}_3)_2\text{AsH}$) のガス状水素化物を生成する。これら水素化物の沸点が異なる（それぞれ-55、2、35.6°C）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シサイド TMAO も水素化物を形成する。沸点による分離の代わりにガスクロマトグラフを用いる場合がある。ヒ酸と亜ヒ酸の分別は、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 AsBe やアルセノシュガー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、ジメチルアルシンとして間接的に定量する以外に方法がないこと、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 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 AsBe やアルセノシュガー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 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。

1 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。

9 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 AsBe や 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、メチル態ヒ素及び 6 種類のアルセノシュガーの計 15 種類のヒ素化合物を分離定量している。近年、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)。

23 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、水素化物発生法と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)。

29 c. 脂溶性ヒ素の分析

30 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。

34 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 などを用い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

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。

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 基板上的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、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。

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 2012) (表 4)、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)。また、2010 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 t、輸出が 12.6 t、ドイツからの輸入が 33.4 t であった (石油天然ガス・金属鉱物資源機構 2011)。

表 4 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	11,000	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	4,850	4,500
メキシコ	1,650	1,750	1,600	513	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	54,400	54,500

(石油天然ガス・金属鉱物資源機構 2012 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 (ロキサール

1 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
2 が、日本では飼料添加剤として指定されていない。

3 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
4 年に全て登録が失効している。

5 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
6 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
7 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
8 戸水の汚染の原因となっている（中嶋ら 2006、環境省 2008a）

9

10 3. 環境中の分布・動態

11 (1) 大気

12 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
13 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
14 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
15 （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
16 水の農業用水利用などの人間産業活動に由来する。

17 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
18 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
19 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
20 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
21 （WHO 2001）。なお、化学物質排出移動量届出制度（Pollutant Release and Transfer
22 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、
23 主に三酸化二ヒ素であることがわかっている（Cheng and Focht 1979）。

24 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
25 As/m³、その他の地方で1.0~28 ng As/m³、極地方で0.007~1.9 ng As/m³との報告
26 があり、特に都市部で高い（Schroeder et al. 1987）。

27 我が国では、環境省から発表されている「平成23年度大気汚染状況について（有
28 害大気汚染物質モニタリング調査結果報告）」において平成23年度のヒ素及びその
29 化合物の年平均値は1.6 ng/m³であったと報告されている（環境省 2013）。

30

31 (2) 土壌

32 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
33 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
34 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
35 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
36 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
37 （<0.02~0.33 µg/g、n=20）、As(III)で<0.01 µg/g（<0.01~0.02 µg/g、n=20）、
38 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
39 =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
40 告されている（小栗ら 2013）。

1 土壌中のヒ素の形態としては、一般的に嫌氣的条件下である土壌内部では三酸化二
2 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
3 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
4 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
5 ヒ素は主に As(V) (IV) 及び As(III) の酸化型として存在する。また、ヒ素濃度は土壌中
6 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
7 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、
8 生物活動などが主となる。

9 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
10 特定有害物質として指定されており、土壌溶出量基準は $10 \mu\text{g As/L}$ 以下、土壌含有
11 量基準は $150 \mu\text{g As/g}$ 以下と定められている。環境省 (2013) の平成 23 年度土壌汚
12 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
13 その化合物における土壌中の基準不適合事例数は 281 件と報告されている。

14 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
15 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
16 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
17 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
18 れている。家禽から排出される糞や敷糞などの廃棄物に含まれる未変化体のロキサル
19 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;
20 Makris et al. 2008)。

21 また、日本では宮崎県高千穂町の土呂久と島根県笹ヶ谷で、ヒ素製造に伴う周辺地
22 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)。

23 24 (3) 水域・底質・地下水

25 一般的に海水中のヒ素濃度は $2 \mu\text{g/L}$ と比較的安定している (Andreae 1978)。海
26 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
27 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
28 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
29 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
30 挙げられる (経済産業省と環境省 2005)。

31 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、
32 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
33 ていない海泥では $5 \sim 40 \mu\text{g/g}$ (乾燥重量) のヒ素を含んでいる。また、酸化的環境
34 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
35 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
36 む場合には、海水への溶解度、移動性が低くなる。

37 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
38 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
39 (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)。

1 河川水の場合には、WHO の飲料水水質ガイドライン値 (0.01 µg/g) をかなり下回
2 る 0.001 µg/g 以下のレベルから、このガイドライン値をはるかに超えるレベルまで
3 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
4 れる場合には、自然発生源のほか、人為的な汚染源、例えば、鉱山からの排水や温泉
5 排水なども考えられる (辰巳ら 2002)。

6 7 (4) ハウスダスト

8 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.
9 2000)、カナダの調査で 7.3 µg/g (Butte and Heinzow 2002)、汚染地区のハウス
10 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)
11 (Wolz et al. 2003) 並びに 10.8 µg/g (1.0~172 µg/g) (Tsuji et al. 2005) という
12 値が報告されている。

13 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
14 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
15 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
16 (<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
17 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
18 µg/g、n=20) であったと報告されている (小栗ら 2013)。

19 20 (5) 生態系におけるヒ素の循環

21 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
22 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
23 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直接的に、あるいは堆
24 積岩性の土壌から植物組織に移行した後に間接的に取り込んでいると予想推測され
25 る。

26 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
27 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
28 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
29 (Francesconi and Edmonds 1994)。ここではヒ素の化学形態と含有濃度の違いに
30 着目し、海洋及び陸上の各生態系を通じたヒ素の生物循環について記す。

31 32 ①海洋生態系

33 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
34 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
35 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)。

36 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
37 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
38 数百万年とされている (松尾 1991; 西村 1998)。

39 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
40 (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。

1 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
2 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
3 存在していた（Hanaoka et al. 1997）。

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

6 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、更に有機化合物に
7 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
8 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)、
9 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
10 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。

11 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
12 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
13 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
14 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、
15 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
16 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
17 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
18 的に微生物分解を受けて元の無機ヒ素に回帰する。

19 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
20 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
21 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
22 って、海水中の DMA(V)濃度の季節的変化動が起きると考えられている（Neff
23 1997）。

24

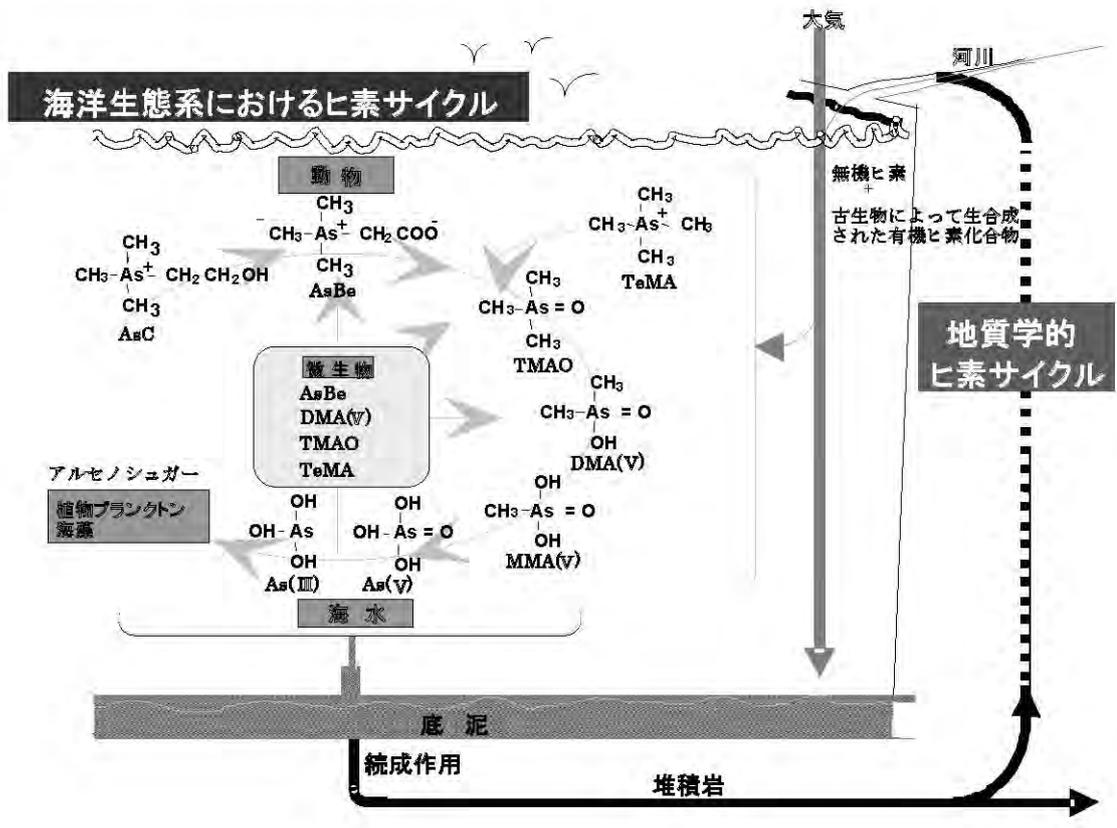


図2 海洋生態系における仮説としてのヒ素循環系 (花岡 2004; 2011 より改変)

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て捉えられ、報告されている (Mukai et al. 1986)。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

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に示す。

表5 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 料の溶出基準: 0.076 µg As/g	ヒ素及びその化合物
	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(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/m ³	ヒ素及びその化合物(ヒ化水素及びヒ化ガリウムを除く。)
	危険物可燃性のガス	ヒ化水素
	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

1
2

III. ヒトにおける曝露

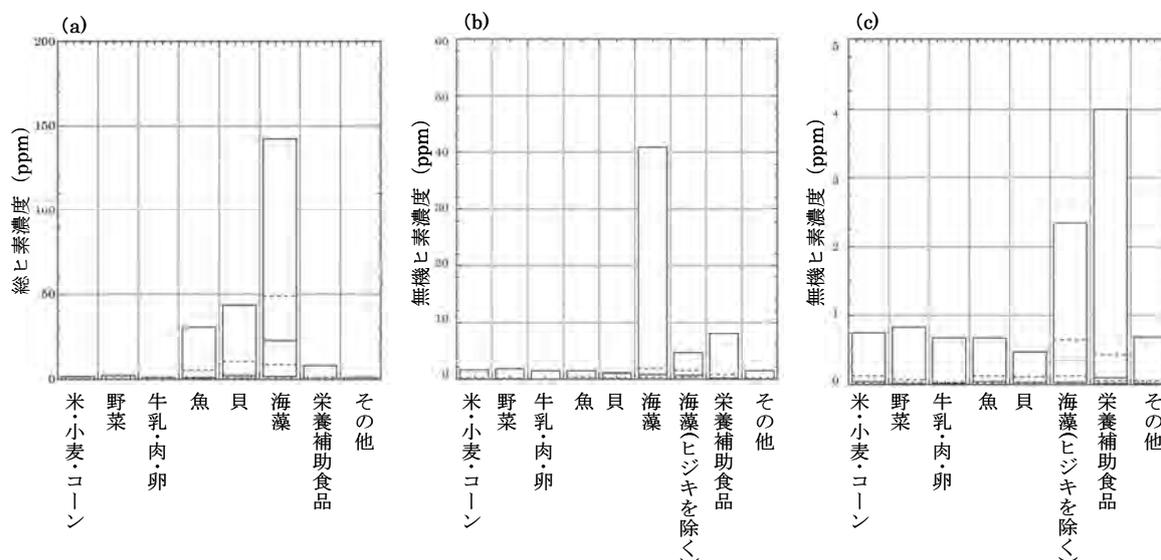
1. 経口曝露

ヒ素化合物は、一般環境下においては、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 パーセントイルでも 1 $\mu\text{g/g}$ に達していなかったのに対し、海藻においては、50 パーセントイルで 20 $\mu\text{g/g}$ 程度、95 パーセントイルで 140 $\mu\text{g/g}$ 超と、高いヒ素濃度が示された。95 パーセントイルで魚類では 30 $\mu\text{g/g}$ 以上、貝類では 40 $\mu\text{g/g}$ 以上であったが、無機ヒ素としては、75 パーセントイルでも 0.1 $\mu\text{g/g}$ 程度であった（Uneyama et al. 2007）。食品のヒ素含有量について図 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 パーセントイル。下の破線は 25、中央の実線は 50、上の破線は 75 パーセントイルを表す。

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

1 ①海産物

2 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
3 の化学形態も多様である（図 1）。

4 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
5 (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
6 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
7 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高くなる可能性もある
8 （塩見 1992）。

9 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.
10 1977; Hanaoka et al. 1988; Francesconi and Edmonds 1994; Francesconi and
11 Edmonds 1997; Shiomi 1994)。AsC はエビやホラガイ等に、TMAO はナマズの
12 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
13 である (Francesconi and Edmonds 1994; Francesconi and Edmonds 1997;
14 Shiomi 1994)。

15 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
16 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
17 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
18 Morita 1992)、巻貝 (Morita and Shibata 1987)、更には植物プランクトンを食
19 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)。

20 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
21 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
22 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
23 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、
24 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
25 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)。

26 海産物の無機及び有機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
27 表 6 に示す (Shinagawa et al. 1983; 塩見 1992)。

28

1

表 6 海産物の無機及び有機ヒ素化合物含量及び水溶性及び脂溶性ヒ素含量

試料	供試部位	ヒ素含量 $\mu\text{g/g}$ (乾燥重量基準)						
		総ヒ素	As(III)	As(V)	有機	水溶性	脂溶性	
魚類	マガレイ	筋肉	36.0	0.00	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 *²As(III)無機態+ As(V)無機態

(塩見 1992 より改変)

2

3

4

5 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
6 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
7 て表 7 に示す (Francesconi and Edmonds 1997)。

8

9

表7 海藻に含まれるヒ素化合物

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

2 a ヒ素化合物の番号は、図1参照

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

5 b 脂溶性ヒ素

6 (Francesconi and Edmonds 1997より改変)

7

8 褐藻類ヒバマタ目ホンダワラ科に属するヒジキ、アカモク、オオバモクといった
9 海藻では、ヒ酸などの無機ヒ素の割合が高い (Francesconi and Edmonds 1997)。
10 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
11 が約154 µg As/gとされている (FSA 2004; Almela et al. 2006; 小川ら 2006)。

1 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
2 (Sakurai et al. 1997; Andrewes et al. 2004)。

3 英国食品規格庁 (FSA) は、ヒジキ、アラメ、ワカメ、コンブ及びノリ 5 種中の
4 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
5 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
6 (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
7 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
8 ヒ素濃度、無機ヒ素濃度ともに高いと報告している (Rose et al. 2007)。なお、
9 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
10 大で 22.7 µg As/g であったと報告されている (FSA 2004)。

11
12 | 日本で消費されるヒジキに含まれるのヒ素濃度について報告がなされている。
13 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
14 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)
15 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。ま
16 た、Nakamura ら (2008) は、LC-ICPMS を用いて、家庭あるいはスーパーマー
17 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)、
18 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
19 1.2、0.031、1.2、0.010、0.030、0.028 µg As/g (湿重量) であった報告している
20 (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、
21 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
22 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
23 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
24 いる (農林水産省 2012)。

25
26 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
27 最大で 22.7 µg/g であったと報告されている。

28 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
29 ているが、試料の採取状況、測定方法、ヒジキの消費量の算出方法の違いなどから
30 結果が大きく異なっているのが現状である。

31 32 ②農畜産物

33 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
34 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
35 る (Lunde 1973)。

36 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
37 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
38 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~
39 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

1 | 燥重量当たり) 0.12418~0.26 µg/g に対して、無機ヒ素は 0.11408~0.23227 µg/g
 2 | で、無機ヒ素の割合は 62.2~96.3%であった (Hamano-Nagaoka et al. 2008)。

3 | 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
 4 | 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
 5 | 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
 6 | 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
 7 | µg/g、豚肉で 0.018 µg/g と報告されている (山内と山村 1980)。
 8 |

9 | 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
 10 | 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
 11 | 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
 12 | 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
 13 | 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
 14 | 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;
 15 | 2012)。

16 | 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
 17 | で排出されると報告されている (Morrison 1969) が、Institute for Agriculture and
 18 | 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
 19 | 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
 20 | 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
 21 | されている可能性が考えられている (Wallinga 2006)。
 22 |
 23 |

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		定量限界 以上点数	最小値 mg/g	最大値 mg/g	平均値
				割合 %				
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。

(農林水産省 2012 より作成)

1
2
3
4
5
6
7
8
9

③飲料水

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	10% 超過 20% 以下	20% 超過 30% 以下	30% 超過 40% 以下	40% 超過 50% 以下	50% 超過 60% 以下	60% 超過 70% 以下	70% 超過 80% 以下	80% 超過 90% 以下	90% 超過 100% 以下	100% 超過
			~ 0.001 (mg/L)	~ 0.002 (mg/L)	~ 0.003 (mg/L)	~ 0.004 (mg/L)	~ 0.005 (mg/L)	~ 0.006 (mg/L)	~ 0.007 (mg/L)	~ 0.008 (mg/L)	~ 0.009 (mg/L)	~ 0.010 (mg/L)	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)

10
11
12
13
14
15
16

表流水を水源として水道水へと供給される場合は、水道法水質基準 (10 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質基準を上回るヒ素を含んでおり、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 0.65 mg As/L であるとしている (環境省 2012)。

1
2 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
3 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
4 ~1,024) $\mu\text{g As/L}$ であった (千葉ら 2008)。

7 (2) 経口曝露量の推定

8 ①総ヒ素

9 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
10 スケット方式を用いて調査が実施されている。

11 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
12 日間以上の総ヒ素摂取量を測定したところ、一日総ヒ素摂取量は平均 201.6 ± 142.9
13 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
14 調査を行ったところ、1 日総ヒ素摂取量が平均 $182.3 \pm 114.0 \mu\text{g}$ (27.0~376.0 μg)
15 であったと報告した。Yamauchi ら (1992) では 35 名 (男 12 名、女 23 名) の
16 成人について陰膳方式により一日総ヒ素摂取量を平均 $195 \pm 235 \mu\text{g}$ (15.8~1039
17 μg) と報告した。

18 厚生労働省のトータルダイエツト調査では、飲料水を含めた全食品を 14 群に分
19 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
20 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
21 い、国民 1 人当たりの平均的な一日摂取量を推定するマーケットバスケット方式に
22 より 2002~2006 年における日本人の一日総ヒ素摂取量を $177.8 \mu\text{g}$ (うち飲料水は
23 $0.1 \mu\text{g}$) と推定した。

24 食品安全委員会 (2012)、環境省の「ダイオキシン類をはじめとする化学物質
25 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
26 対象者の 3 日間連続した 3 日の食事試料について、3 日間から各々ランダムに一日
27 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
28 日の総ヒ素摂取量は、平均 $199 \pm 272 \mu\text{g}$ (3.14~2170 μg) と報告している。

29 ②無機ヒ素

30 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
31 て原子吸光分析法により一日無機ヒ素摂取量を測定したところ、 $13.7 \pm 7.8 \mu\text{g}$ (1.2
32 ~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
33 では 1 日無機ヒ素摂取量は平均 $10.3 \pm 5.5 \mu\text{g}$ (1.8~22.6 μg) であった。Yamauchi
34 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
35 法により測定を行ったところ、一日無機ヒ素摂取量は平均 $33.7 \pm 25.1 \mu\text{g}$ (8.34~
36 101 μg) と報告された。

37 厚生労働省のトータルダイエツト調査では、マーケットバスケット方式で一日無
38 機ヒ素摂取量を推定したところ、一日無機ヒ素摂取量は $62.8 \mu\text{g}$ であった。
39

1 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
2 一日の無機ヒ素摂取量を平均 $6.52 \pm 11 \mu\text{g}$ ($2.0 \sim 57 \mu\text{g}$)、認証標準からの推定一
3 日摂取量を $27 \mu\text{g}$ と報告している。

4 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
5 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
6 対象者の 3 日間連続した食事試料について、319 試料 (男 94 名、女 225 名) につ
7 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、 $18.6 \pm 19.6 \mu\text{g}$ (2.18
8 $\sim 161 \mu\text{g}$) と報告している。また、小栗ら (2013) が引用している川辺ら (2003)
9 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
10 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
11 道水を飲用する家庭での総曝露量は $0.42 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 で、そのうち食物が 94.3 %、
12 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
13 る。

14 ③有機ヒ素

15 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
16 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、一日当たり平均
17 メチルアルソン酸 $7.6 \pm 7.9 \mu\text{g}$ ($0.6 \sim 36.0 \mu\text{g}$)、ジメチルアルシン酸 $34.0 \pm 34.7 \mu\text{g}$
18 ($0 \sim 110 \mu\text{g}$)、トリメチルヒ素化合物 $120.4 \pm 97.8 \mu\text{g}$ ($0 \sim 425 \mu\text{g}$) が検出され
19 た。成人 4 名 (男女 各 2 名) を対象とした 7 日間の調査では、一日当たりメチル
20 アルソン酸 $6.5 \pm 4.6 \mu\text{g}$ ($0.6 \sim 19.0 \mu\text{g}$)、ジメチルアルシン酸 $49.9 \pm 49.8 \mu\text{g}$ (2.8
21 $\sim 183.6 \mu\text{g}$)、トリメチルヒ素化合物 $87.3 \pm 76.8 \mu\text{g}$ ($10 \sim 271.4 \mu\text{g}$) が検出され
22 た。Yamauchi ら (1992) の報告では、成人 35 名 (男 12 名、女 23 名) の陰膳
23 試料を測定したところ、一日有機ヒ素摂取量は MMA 平均 $2.25 \pm 2.5 \mu\text{g}$ ($0.16 \sim 9.63$
24 μg)、DMA 平均 $12.9 \pm 11.1 \mu\text{g}$ ($0.36 \sim 38.0 \mu\text{g}$)、trimethylated arsenic (TMA)
25 平均 $148 \pm 226 \mu\text{g}$ ($1.95 \sim 946 \mu\text{g}$) が検出された。

26 Oguri ら (2012) は、MMA(V)、DMA(V)、TMAO について、首都圏在住の成
27 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 $<0.18 \mu\text{g}$
28 ($<0.18 \sim 0.39 \mu\text{g}$)、 $1.8 \pm 2.3 \mu\text{g}$ ($0.35 \sim 12 \mu\text{g}$)、 $<0.053 \mu\text{g}$ ($<0.053 \sim 2.4 \mu\text{g}$)、
29 認証標準からの推定一日摂取量をそれぞれ $3.9 \mu\text{g}$ 、 $12 \mu\text{g}$ 、 $5.9 \mu\text{g}$ と報告している。
30 また、AB について、認証標準からの推定一日摂取量を $140 \mu\text{g}$ と報告している。

31 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
32 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
33 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
34 $\pm 4.59 \mu\text{g}$ ($1.97 \sim 39.7 \mu\text{g}$)、AsBe は $88.8 \pm 205.8 \mu\text{g}$ ($2.05 \sim 1,680 \mu\text{g}$) であった。

35 2. 吸入曝露

36
37 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
38 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 ($0.011 \mu\text{g As}/\text{m}^3$)
39 から吸入曝露からの一日摂取量を $0.22 \mu\text{g As}/\text{人}/\text{日}$ と推定し、吸入経路の体重当たり
40

1 の一日摂取量を 0.0044 $\mu\text{g As/kg}$ 体重/日とされるとしている（製品評価技術基盤機構
2 2008）。

3 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
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
5 仮定すると 0.02 $\mu\text{g/日}$ 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
6 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
7 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
8 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
9 度であるとしている（小栗ら 2013）。

10 有機ヒ素を含む農薬が使われていた時にはタバコに最高 52 $\mu\text{g/g}$ のヒ素が含まれて
11 いたが、使用禁止後は 3 $\mu\text{g/g}$ まで低下し（Holland and Acevedo 1996; Becker and
12 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
13 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
14 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
15 が含まれていると報告されている（Landsberger and Wu 1995）。

16

17 IV. 安全性にかかる知見の概要

18 1. 体内動態

19 (1) 吸収

20 ①無機ヒ素化合物

21 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
22 管から吸収され（NEDO 2008）、ヒトでは 55~87%（Buchet 1981; Crecelius 1977;
23 Kumana 2002; Mappes 1977; Tam 1979; ATSDR 2007）、ハムスターでは 40~
24 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)）
25 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
26 が示されている（Zheng 2002）が、摂取された食事中の無機ヒ素の吸収は、ヒ素
27 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
28 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
29 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;
30 Vahter 2002; ATSDR 2007）。JECFA（2011）によると、マウスへの 5 価のヒ素
31 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
32 （尿中排泄量が 48.5%）、Vahter と Norin（1980）による報告では高い（尿中
33 排泄量 89%）が、この差は、Vahter と Norin（1980）では少なくとも投与 2 時
34 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
35 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）。

36 また、Juhász 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
37 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
38 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
39 的利用率は 33.1 \pm 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

1 ±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
2 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
3 考えられるとしている (Juhasz et al. 2006)。また、Juhasz ら (2008) は、ブタ
4 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
5 100%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
6 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
7 ている (Juhasz et al. 2008)。

8 なお、動物では、マウスの系統差について、C57BL、C3H 及び B6C3F₁ を用い
9 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
10 ると報告されている (Hughes et al. 1999; 内閣府食品安全委員会 2009)。

11

12 ②有機ヒ素化合物

13 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
14 ない (EFSA 2009)。Buchet ら (1981) が実施した、ボランティアを対象にした
15 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
16 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
17 75%であり、5 価有機ヒ素化合物の胃腸消化管吸収は>75%であることが示唆され
18 ている。

19 アルセノシュガーについては、Francesconi ら (2002) がは、男性ボランティア
20 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
21 告している。しかし、尿中排泄に基づく最近のデータからは、アルセノシュガー
22 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)。

23 AsBe については、EFSA (2009) によると、Brown ら (1990) がボランティア
24 6名に ⁷⁴As-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%
25 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、
26 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
27 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
28 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
29 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
30 している。

31 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
32 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
33 は一般に低いとされている (Goodman and Gilman 1980; Vahter 1994; Hughes et
34 al. 2005; EFSA 2009)。また、EFSA (2009) によると、Juhasz ら (2006) は、
35 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
36 報告しているとされている (EFSA 2009)。

37

38 (2) 分布

39 ①無機ヒ素化合物

1 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)。

2 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 3 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 、 4 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 5 $\mu\text{g/g}$ 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 6 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、 7 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 8 7 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40

13 また、ヒトの血漿中からは、遊離ヒ素 (As(III)、As(V))、MMA(III)、MMA(V)、 14 DMA(III)、DMA(V)、AsBe、AsC が検出されたと報告されている (Suzuki et al. 15 2002; NEDO 2008)。

16 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 17 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 18 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 19 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 20 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 21 告されている (Rodriguez et al. 2005; ATSDR 2007)。また、雌 C57BL/6 マウス 22 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 23 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 24 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 25 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 26 たと報告されている (Kenyon et al. 2008; EFSA 2009)。

27 また、母乳に排泄されるヒ素濃度は極めて微量であることが報告されている。 28 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 29 の高ヒ素曝露 (尿中排泄量の中央値 約 $50 \mu\text{g/L}$) にもかかわらず、母乳サンプル中 30 の濃度は低く (中央値 $1 \mu\text{g/kg}$)、母乳に移行するヒ素化合物は主に無機ヒ素であ 31 ったことが報告されている (Fangstrom et al. 2008; EFSA 2009)。

32 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 33 MMA 及び DMA はいずれも胎盤を通過し、胎児へ移行することが報告されている 34 (Lindgren et al. 1984; Concha et al. 1998a; EFSA 2009)。

36 ②有機ヒ素化合物

37 EFSA (2009) によると、Vahter ら (1984) は、 ^{74}As -DMA を投与したマウス 38 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 39 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 40 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、

1 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、
2 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)
3 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
4 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
5 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
6 報告されている。(EFSA 2009)

8 (3) 代謝

9 ①無機ヒ素化合物

10 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は迅速に As(III)
11 として検出に還元される (NEDO 2008)。生体内に吸収された無機ヒ素はメチル
12 化代謝され、ヒトでは、主として DMA(V)、MMA(V)、ヒ酸及び亜ヒ酸が尿中に排
13 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、
14 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
15 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)
16 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
17 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)、
18 DMA(III)) については、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
19 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
20 2009)。

21 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
22 般的には、As(III)から As(V)への酸化にともないメチル基が導入される酸化メチ
23 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
24 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
25 ル化機構が報告されている (Hayakawa et al. 2005; Thomas et al. 2007)。いず
26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 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
32 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
33 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
34 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
35 り生成する可能性が指摘されている (Yoshida et al. 2003; Raml et al. 2007;
36 Naranmandura et al. 2007)。

37 ②有機ヒ素化合物

38 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
39 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
40

1 | び血中の主な代謝物は DMA(V)であり、尿、血、臓器、羊毛におけるヒ素濃度はヒ
2 | 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、
3 | 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
4 | 検討した結果、細菌叢を加えた反応混合液 (37°C、1 時間) では 95%のアルセノシ
5 | 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
6 | った (37°C 48 時間 77%) (Conklin et al. 2006)。アルセノシュガーを摂取し
7 | | 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
8 | 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、
9 | 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
10 | 胞毒性は認められなかった (Raml et al. 2005)。

11 | 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、
12 | より迅速に尿中に排泄される (IPCS 2001)。

13 | 14 | ③代謝の種差・個体差

15 | 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
16 | 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
17 | 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、
18 | 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
19 | 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
20 | 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
21 | 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
22 | (Vahter 2000)。

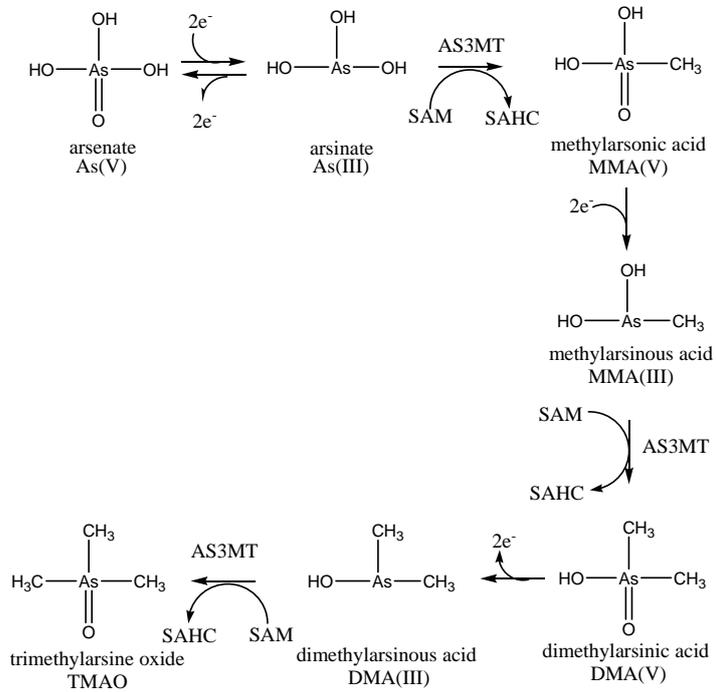
23 | マウスの系統差について、C57BL、C3H 及び B6C3F₁を用いて検討されており、
24 | ヒ酸の経口投与による消化管からの吸収に差異が認められるものの、メチル化代謝
25 | には差異が認められていないと報告されている (Hughes et al. 1999)。

26 | | 最近、AS3MT 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実験
27 | が行われている。雌性野生型 (C57BL/6) マウス (以下 WT) (28 匹) と AS3MT
28 | 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、
29 | 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
30 | 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
31 | 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
32 | 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)
33 | 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
34 | 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
35 | の組織中にも認められた原因は、おそらく腸内細菌叢によるヒ素代謝が考えられる
36 | としている (Chen et al. 2011)。

37 | 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
38 | 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;
39 | Hernández et al. 2008a)。チリ人において AS3MT 遺伝子の Met287Thr の 1 塩

1 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.
 2 2008b) 。

3



4

5

6

7

8

9

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

10 | 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) より引用転載)

11

12

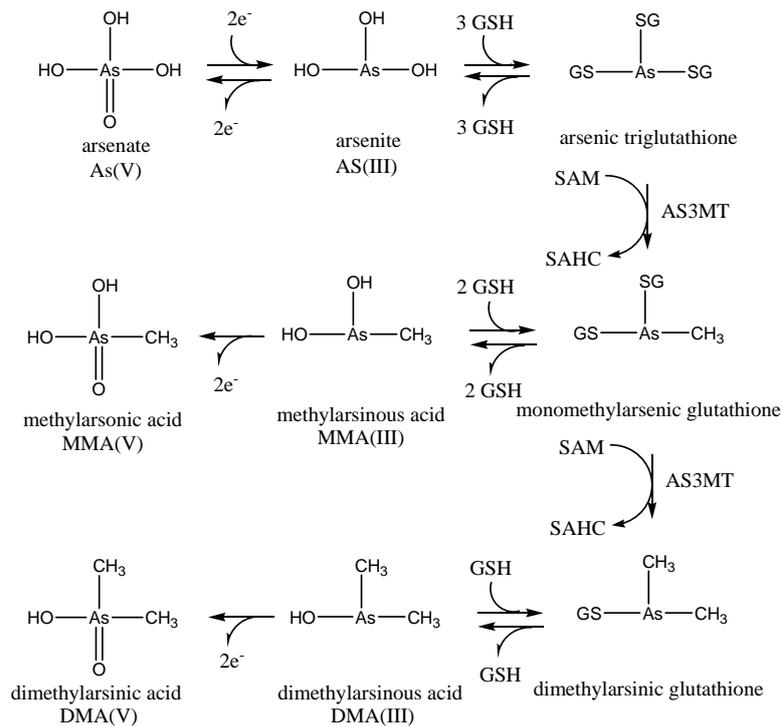


図5 ヒ素化合物の代謝（3価ヒ素－グルタチオン複合体形成を介したメチル化反応）
（内閣府食品安全委員会（2009）より引用転載）

（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ヒ素化合物は主に尿から排泄される (Schuhmacher-Wolz et al. 2009; EFSA 2009)。ヒト尿中では、一般的に、DMA(V) (40~75%)、ヒ酸及び三酸化二ヒ素 (20~25%)、MMA(V) (15~25%) が認められる (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。ヒジキの加工食品摂取後の尿中ヒ素の形態別分析とその経時的变化を観察した結果、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

1 二相性モデルが妥当とされている (Thorne et al. 1986)。また、不溶性のヒ素化
2 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)。
3

4 ②有機ヒ素化合物

5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 が、55% が半減期 50 日で排泄される (Vahter et al. 1984; ATSDR 2007 より引用)。

12 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
13 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
14 (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
15 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)
16 や DMAE など代謝変換されると報告されている (Ma and Le 1998; Francesconi
17 et al. 2002; Heinrich-Ramm et al. 2002)。
18

19 ③排泄の種差

20 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
21 and Marafante 1983)、ヒトの生物学的半減期は 4 日である (Buchet et al. 1981)。
22 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
23 (IARC 2012)、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
24 及びハムスターなど他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
25 貯留する (Vahter 1981; Marafante et al. 1982; Lerman and Clarkson 1983)。
26
27

28 2. 無機ヒ素化合物の影響

29 (1) ヒトにおける影響

30 ヒ素化合物は 20 世紀から今日まで一貫して需要があり、銅製精錬所、非鉄精錬所、
31 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。

32 一方、ヒ素化合物による食品への汚染事例も国内外で報告されており、日本でも約
33 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
34 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。
35

36 ①急性及び亜急性影響

37 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
38 学形態により異なる。一般に As(III)は As(V)より毒性が強いとされている (JECFA
39 2011)。ヒト成人における致死量は過去の事故例から、三酸化二ヒ素では体内吸収
40 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 (内閣

1 府食品安全委員会 2009)。また、経口摂取により三酸化二ヒ素や亜ヒ酸ナトリウ
2 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
3 体重との報告がある (RTECS 1998)。

4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 24 時間以内で死亡する。また、摂取後 2~3 週間より末梢神経障害として異常感覚
10 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
11 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
12 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
13 様の兆候が発現する (内閣府食品安全委員会 2009)。

14 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
15 ルク事件が例として挙げられる。

16
17 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
18 入した場合、口腔内汚染が生じずると、嚥下によりヒ素は消化管に取り込まれ吸収
19 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、
20 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
21 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
22 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
23 1987)。

24 25 a. 和歌山カレー毒物事件

26 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
27 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
28 名である。1~12 歳は 20 名、13~67 歳が 43 名である。原因は、三酸化二ヒ素で
29 生存者 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
30 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、最大のも多か
31 った摂取量は 141 mg、最小のも少なかった摂取量は 18 mg であった。12 歳以下
32 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
33 あり、有意差はなかった。

34 カレーに混入もされた三酸化二ヒ素は、大部分が余熱で溶解してイオン化し、一
35 部は結晶のままとして摂取された。カレー摂取後、約 5~10 分で腹部症状を認めた。
36 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
37 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
38 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、死亡
39 した者では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、
40 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

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 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。

7 63 名の患者はシアン中毒と誤診されたために、急性ヒ素中毒の基本的治療である
8 キレート剤の BAL（British Anti Lewisite）が投与されていない。

9 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
10 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
11 ～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
12 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
13 内ら 2002）。

14 15 b. 森永ヒ素ミルク事件

16 食品への無機ヒ素汚染としては、森永ヒ素ミルク事件は国内外で最も深刻な事件
17 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
18 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
19 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、
20 三酸化二ヒ素として 20～60 $\mu\text{g/g}$ と報告した（北村と粕山 1955）。

21 森永乳業が製造した乳児用粉ミルクは西日本を中心として広く流通しており、ヒ
22 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 名が重
23 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
24 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
25 1955）。

26 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
27 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
28 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
29 されている（NAS 1977）。

30 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、
31 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、難聴、
32 精神発達遅延、やてんかん、難聴などの脳障害が認められた（NAS 1977）。

33 事件発生後 50 年以上が経過した現在の状況に関して、大阪府立成人病センター
34 は被害者 6,104 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
35 究（1982～2006 年）を実施した。観察開始年齢は平均 27.4 歳、観察期間は平均
36 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
37 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
38 ～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つ
39 したが、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）。
40 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

1 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、
2 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、
3 $p<0.01$)、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
4 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
5 した。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
6 リスクが有意に高かったとしている (Tanaka et al. 2010)。

9 ②慢性影響

10 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
11 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。

12 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
13 ることにより慢性的にヒ素に曝露され、ている集団では、飲料水中のヒ素濃度が
14 100 $\mu\text{g As/L}$ を超えると毒性の兆候が増加する可能性がある (Grantham and
15 Jones 1977) とされている (JECFA 1989)。

16 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
17 介した曝露に限られるため、本評価書ではそれを中心に記載した。

19 a. 発がん性

20 IARC は 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
21 ヒ素が、膀胱癌、肺癌及び皮膚癌を引き起こす十分な証拠があり、いずれのがんも
22 用量依存性が示されているとしている (IARC 2012)。根拠となった知見の多くは
23 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
24 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
25 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
26 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
27 リスクの関連はみられなかったと報告されている (Baastrup et al. 2008)。食品
28 に関しては、日本において調理されたヒジキからのヒ素摂取量の推定から発がんリ
29 スクが許容リスクを上回ることが示されたが (Nakamura et al. 2008)、最近で
30 は日本人におけるヒ素摂取と男性現在喫煙者における肺癌のリスクとの間に用量
31 反応傾向が認められたとの報告がなされている (Sawada et al. 2013)。実際に食
32 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なかった。

33 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
34 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
35 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、
36 結腸癌ので過剰死亡が認められている (Tokudome and Kuratsune 1976)。

38 (a) 皮膚癌

39 2012 年、IARC は、飲料水中無機ヒ素の再評価をまとめ、皮膚癌 (特に扁平上皮
40 癌) との因果関係を確認した。検討した調査には皮膚癌の罹患率及び死亡率を指標

1 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
2 et al. 1985, 1988a; Wu et al. 1989; Chen and Wang, 1990; Tsai et al. 1999）、チ
3 リでの皮膚癌の死亡率に関する生態学的調査（Rivara et al. 1997; Smith et al.
4 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
5 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
6 いても一貫して無機ヒ素曝露による皮膚癌の有意なリスク上昇が示されたとして
7 いる（IARC 2012）。

8 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
9 ホート調査（EPIC: European Prospective Investigation into Cancer and
10 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
11 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
12 を上回るレベルの被験者がごくわずかしかなかった。著者らは、組織学的特異性
13 （例、基底細胞癌及び扁平上皮癌の組合せ）が不足していたため、非黒色腫皮膚癌
14 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）

15 16 (b) 膀胱癌

17 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
18 素と膀胱癌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
19 関係もみ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
20 al. 1985; Chen et al. 1988a; Wu et al. 1989; Chen and Wang 1990; Chiang et al.
21 1993; Tsai et al. 1999）、チリ（Rivara et al. 1997; Smith et al. 1998; Marshall et
22 al. 2007）、アルゼンチン（Hopenhayn-Rich et al. 1996, 1998）の生態学的研究や、
23 台湾（Chen et al. 1986）の症例対照研究、台湾（Chen et al. 1988b; Chiou et al. 1995,
24 2001; Chen and Chiou 2001）や日本（Tsuda et al. 1995）や英国（Cuzick et al.
25 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
26 曝露での影響を確認している（IARC 2012）。

27 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
28 144,627 名を対象として、膀胱及び腎臓癌と井戸水によるヒ素曝露の関連について
29 調べた。最終的な評価対象者は 1981～1995 年に膀胱癌と診断された 61 名（男 50、
30 女 11）、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
31 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
32 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
33 値 0.1 µg/L）。腎臓癌リスクに関しては、どの曝露指標においても有意な関連を認
34 めなかった。膀胱癌リスクに関しては、診断 3～9 年前の井戸水中ヒ素濃度と関連
35 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
36 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
37 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
38 曝露量を指標とした場合には、膀胱癌リスクに関して 500 µg 未満曝露群と比較し
39 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））。
40 （Kurttio et al. 1999）

1 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
2 れた National Bladder Cancer Study のデータ（症例群：117 名、男 97、女 20、
3 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
4 飲料水中ヒ素曝露と膀胱癌の関連を評価した。累積ヒ素曝露に関して、総ヒ素累積
5 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
6 度（index 2）の二つの指標を用いた。曝露飲料水中のヒ素濃度は 0.5～160 µg/L（平
7 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、
8 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調整
9 した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
10 （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
11 （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
12 年前の ≥13,000（µg/L・years）曝露群で膀胱癌リスクに上昇傾向が認められた
13 （OR=3.07（90%CI=1.1～8.4））。（Bates et al. 1995）

14 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
15 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
16 例対照研究を行い、膀胱癌とヒ素摂取量との関係を調査した。症例群は 1994～2000
17 年に原発性膀胱癌と初めて診断された 20～85 歳の患者 181 例（男 34、女 147、平
18 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
19 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
20 る質問票調査を行って推定した。膀胱癌リスクの増加は、年齢、性別、職業、喫煙
21 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
22 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、
23 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、
24 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
25 ～9.42、p<0.01）。（Steinmaus et al. 2003）

26 また、Bates らは、アルゼンチン、Cordoba において 1996～2000 年に、年齢、
27 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
28 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症例
29 対照研究を実施した。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
30 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は関連していな
31 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
32 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
33 たり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
34 に限り膀胱癌のリスク増加と関連することが示唆された（OR=2.5
35 （95%CI=1.1-5.5））。（Bates et al. 2004）

36 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
37 の関係及びヒ素汚染された井戸水の飲用期間、登録時点での井戸水使用の有無、潜
38 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。膀胱癌の発生は
39 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
40 った。その結果 450 件の膀胱癌が発生し、ヒ素濃度の増加に伴って膀胱癌の発生率

1 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 $\mu\text{g/L}$ 未満
2 曝露群に対して 50~99.9 $\mu\text{g/L}$ 曝露群では $\text{RR}=4.18$ ($95\% \text{CI}=1.37\sim 12.8$) であり、
3 $>100 \mu\text{g/L}$ の高曝露群では 5 倍以上 ($\text{RR}=7.73$ ($95\% \text{CI}=2.69\sim 22.3$)) になった。
4 累積ヒ素曝露量 5,000~10,000 ($\mu\text{g/L}\cdot\text{years}$) 群における年齢及び性別で調整した
5 RR は 3.88 ($95\% \text{CI}=1.18\sim 12.7$) であった。(Chen et al. 2010a)

6 一方、膀胱癌の過剰リスクを確認できないものもあった。例えば、Baastrup ら
7 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
8 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
9 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
10 水中ヒ素曝露とがんリスクの関連についてコックス比例ハザード回帰モデルを用
11 いて検討した。コホートの平均ヒ素曝露濃度は 1.2 $\mu\text{g/L}$ (0.05~25.3 $\mu\text{g/L}$) であっ
12 た。喫煙、教育、body mass index (BMI)、飲酒、職業等で調整後、時間加重平
13 均ヒ素曝露量と膀胱癌 ($p=0.75$) のリスクには有意な関連を認めなかった。

14 (Baastrup et al. 2008)

15 ~~ヒ素と膀胱癌に関して、Mink らがレビューを行った (Mink et al. 2008)。一部~~
16 ~~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~~
17 ~~とによるものと思われた。~~

18 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ない、
19 行った。2000~2004 年に膀胱癌と診断された 411 名 (男 315、女 96) 及び対照
20 566 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。
21 症例及び対照の 90% がヒ素濃度 0.02~25 $\mu\text{g/L}$ の範囲内の曝露であった。喫煙歴、
22 教育、ハイリスク職業従事歴、膀胱癌の家族歴、年齢、人種及び性別で調整後、時
23 間加重生涯平均曝露 1 $\mu\text{g/L}$ 未満群と比較して $>10 \mu\text{g/L}$ 群で膀胱癌リスクの増加は
24 認められなかった ($\text{OR}=1.10$ ($95\% \text{CI}=0.65\sim 1.86$))。喫煙者においても、教育、
25 ハイリスク職業への従事歴、膀胱癌の家族歴、年齢、人種及び性別で調整後、同様
26 に $>10 \mu\text{g/L}$ 群で膀胱癌リスクの増加は認められなかった ($\text{OR}=0.94$ ($95\% \text{CI}=0.50$
27 ~ 1.78))。(Meliker et al. 2010)

28 ~~ヒ素と膀胱癌に関して、Mink らがレビューを行った (Mink et al. 2008)。一部~~
29 ~~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~~
30 ~~とによるものと思われた。~~

31 32 (c) 肺癌

33 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
34 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。台湾 (Chen et al. 1985,
35 1988a; Wu et al. 1989; Chen and Wang 1990; Tsai et al. 1999)、チリ及びアルゼ
36 ンチン (Rivara et al. 1997; Smith et al. 1998, 2006; Hopenhayn-Rich et al. 1998)
37 などの生態学的研究に加え、チリ (Ferrecchio et al. 2000) 及びバングラデシュ
38 (Mostafa et al. 2008) の症例対照研究や台湾 (Chen et al. 1986) のコホート研
39 究などにより、無機ヒ素が肺癌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
2 おいて1994-1996年に肺癌と診断された患者151名（男72%、平均61歳）及び頻度
3 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
4 を行った。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
5 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
6 し、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
7 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～
8 400 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～
9 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。
10 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
11 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～
12 198.0）となり、相乗効果が認められた。（Ferreccio et al. 2000）

13 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
14 がある。では、1989～2000年のチリでの若年成人死亡（30～49歳）について、ア
15 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
16 た期間（1958～1970年）があった。その機関に出生した子宮内+幼少期曝露群及び
17 その直前の期間（1950～1957年）に出生した（子宮内曝露の無い）幼少期曝露群
18 の1989～2000年のを死亡を、チリのその他の地域で出生した対照群と比較した。
19 幼少期曝露群におけるSMRは、肺癌で7.0（95%CI=5.4～8.9）、p<0.001）、気
20 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
21 少期曝露群におけるSMRは、肺癌で6.1（95%CI=3.5～9.9）、p<0.001）、気管
22 支拡張症46.2（95%CI=21.1～87.7）、p<0.001）であった。（Smith et al. 2006）

23 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
24 4,053、女4,035）を対象として約8年間追跡調査を行った。ヒ素曝露、喫煙及び他
25 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。肺癌の発生は台湾
26 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
27 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
28 （烏脚病、居住地）で調整後、肺癌リスクは飲料水中ヒ素曝露濃度と関連し（p<
29 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
30 （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）
31 であった。肺癌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、
32 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
33 あった。（Chen et al. 2004b）

34 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
35 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
36 名（男3,481、女3,407、平均59.1歳）について解析した。台湾におけるがん登録
37 プロファイルにより178件の肺癌発生を確認した。井戸水中ヒ素濃度は平均117.2
38 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
39 あった。コックス比例ハザード回帰分析により、肺癌リスクとヒ素濃度の間に有意
40 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

1 整後の RR は 10 $\mu\text{g/L}$ 未満曝露群と比較して 300 $\mu\text{g/L}$ 以上曝露群では RR=2.25
2 (95%CI=1.43-3.55) であった。ヒ素曝露と喫煙の相乗効果は、肺扁平上皮癌及び
3 肺小細胞癌で認められ、肺腺癌では認められなかった。年齢、性別、教育及び飲酒
4 を調整後の RR は非喫煙者の 10 $\mu\text{g/L}$ 未満曝露群と比較して喫煙者(25 pack·year)
5 の 10 $\mu\text{g/L}$ 未満曝露群では RR=4.08 (95%CI=1.83~9.10) であった。(Chen et al.
6 2010b)

7 一方また、上述の Bastrup ら (2008) によるデンマークにおける前向きコホー
8 ト研究においては、時間加重平均ヒ素曝露と肺癌発生率の増加の証拠は認められな
9 かった ($p=0.75$) (Bastrup et al. 2008)。

10 Sawada ら (2013) は、日本の 10 か所の地域における 90,378 名 (男 42,029
11 名、女 48,349 名、45~74 歳) を対象として約 11 年間の追跡調査を行った。個人
12 ヒ素摂取量は食物摂取頻度調査 (Food Frequency Questionnaire; FFQ) により推
13 定された。調査した 138 項目の食品及び飲料水について、ヒ素含有食品として 12
14 群 (75 項目) に分けて摂取量を推定したところ、本コホートにおける総ヒ素摂取
15 量は平均で 170.0 $\mu\text{g/日}$ であった。なお、水道水中のヒ素濃度は 0.01 mg/L 以下に
16 制限されていることから、飲料水からの摂取は考慮の対象としなかった。FFQ の
17 妥当性は食事記録との比較で評価されているが、本調査ではバイオマーカーは測定
18 されていない。年齢、居住地域、喫煙歴、飲酒、BMI、運動状況が交絡因子として
19 調整された。追跡期間中に 7,002 名 (男 4,323 名、女 2,679 名) ががんと診断され、
20 ヒ素摂取量により 4 分位群に分けて解析を行ったところ、男性において部位別に解
21 析してみると、総ヒ素摂取量と肺癌の罹患率 (trend $p = 0.07$)、無機ヒ素摂取量
22 と肺癌の罹患率 (trend $p = 0.05$) 及び腎臓癌の罹患率 (trend $p = 0.06$) に統計
23 学的には有意に達しないが量反応関係がみられた。第 1 四分位 (総ヒ素摂取量 88.3
24 $\mu\text{g/日}$ 、無機ヒ素 40.5 $\mu\text{g/日}$) に対する第 4 四分位 (総ヒ素摂取量 247.5 $\mu\text{g/日}$ 、無
25 機ヒ素摂取量 99.1 $\mu\text{g/日}$) の HR は、総ヒ素で肺癌 1.23 (95%CI=0.96~1.57)、
26 無機ヒ素で肺癌 1.28 (95%CI=1.00~1.62)、腎臓癌 2.05 (95%CI=1.05~4.03)
27 であった。また、肺癌におけるヒ素曝露と喫煙の相乗効果を検討したところ、喫煙
28 歴の全くない男性で総ヒ素摂取量と肺癌の罹患率に負の関連がみられた ($p=0.01$)。
29 第 1 四分位に対する第 4 四分位の HR は 0.49 (95%CI=0.27~0.86) であった。

30 一方、現在も喫煙している男性では総ヒ素摂取量の増加に対する肺癌罹患率の
31 HR の増加がみられ ($p=0.03$)、第 1 四分位に対する第 4 四分位の HR は、1.37
32 (95%CI=1.06~1.77) であった。同様に、無機ヒ素摂取量と喫煙にも相互作用が
33 みられた (HR : 1.38 (95%CI=1.07~1.77、 $p=0.01$)。女性では、喫煙歴のない
34 人に無機ヒ素摂取量と肺癌罹患率に関連がみられ ($p<0.01$)、第 1 四分位に対する
35 第 4 四分位の HR は、1.57 (95%CI=1.12~2.20) であった。これらの結果から、
36 著者らは、現在喫煙している男性においてみられたヒ素曝露と肺癌発生リスクの
37 正の関連が多仮説検定の結果である可能性はあるものの、他の研究との一致性およ
38 び説明可能なメカニズムが存在する点から、因果関係を示唆するものとしている。
39 また喫煙が修飾効果として関わっているとしている (Sawada et al. 2013)。

40 本報告から観察されたリスク比は、1.3 程度と比較的小さく、強い危険因子であ

1 る喫煙の影響を調整しきれていない可能性がある。また、喫煙歴が全くない男性と
2 総ヒ素摂取量と肺癌の罹患率に負の相関があることについて、十分な説明がなされ
3 ていない。これらは、食品摂取頻度調査による個人の摂取量を推定することの困難
4 さに基づいていると思われる。

6 (d) その他のがん

7 IARC は、2012 年のヒ素曝露による発がん性の評価において、無機ヒ素と肝臓、
8 腎臓、前立腺及びその他の部位のがんと因果関係も一部の研究では示唆されてい
9 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。生態学的調査にお
10 いては、井戸の飲料水中無機ヒ素と腎臓癌との関連を示唆するものが複数あるが
11 (Chen et al. 1985, 1988a; Wu et al. 1989; Chen and Wang 1990; Tsai et al.
12 1999; Rivara et al. 1997; Smith et al. 1998; Hopenhayn-Rich et al. 1996, 1998)、
13 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
14 癌と肝臓癌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
15 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
16 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
17 られた (Chen et al. 1985, 1988a; Wu et al. 1989; Chen and Wang, 1990; Tsai et
18 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
19 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
20 曝露と前立腺癌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:
21 0.54~1.53)。肝臓癌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
22 関連がみられるものの (Chen et al. 1985, 1988a; Wu et al. 1989; Chen and Wang,
23 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
24 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
25 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
26 性が高い可能性を示唆している (IARC 2012~~2011~~)。よって、IARC は肝臓癌との
27 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
28 いる。(IARC 2012)

30 b.皮膚への影響

31 米国環境保護庁 (US EPA2005a) は、経口曝露、飲料水の無機ヒ素汚染が原因
32 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
33 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
34 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
35 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
36 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
37 癌の発症も認める。

38 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
39 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
40 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 $\mu\text{g/L}$ 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 Araihasar 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。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 $\mu\text{g/L}$ 群と比較すると 8.1~40.0 $\mu\text{g/L}$ 群で $\text{OR}=1.91$ (95%CI=1.26~2.89)、40.1~91.0 $\mu\text{g/L}$ 群で $\text{OR}=3.03$ (95%CI=2.05~4.50)、91.1~175.0 $\mu\text{g/L}$ 群で $\text{OR}=3.71$ (95%CI=2.53~5.44)、175.1~864.0 $\mu\text{g/L}$ 群で $\text{OR}=5.39$ (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 $\text{OR}=1.83$ (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。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 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 $\mu\text{g/L}$ 、女 211 $\mu\text{g/L}$) は対照群 (男 143 $\mu\text{g/L}$ 、女 155 $\mu\text{g/L}$) より多高かった。年齢及びアセットスコアで調整した OR は、累積ヒ素曝露量を指標とした場合、女性の 1,000~4,999 $\mu\text{g/L} \cdot \text{years}$ 群で $\text{OR}=1.94$ (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 $\mu\text{g/L}$ 群で $\text{OR}=3.25$ (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 $\text{OR}=10.9$ (95%CI=5.80~20.4)、女 $\text{OR}=5.78$ (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、バングラデシュの Araihasar 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、横断研究タロスセクショナル解析を行った。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

1 $\mu\text{g/L}$ 群で $\text{OR}=2.3$ ($95\%\text{CI}=1.1\text{-}4.5$) であり、男性喫煙者 $28.1\sim 113.0 \mu\text{g/L}$ 群で
2 $\text{OR}=2.6$ ($95\%\text{CI}=1.5\text{-}4.5$) であった。男性において、喫煙と $>113.0 \mu\text{g/L}$ の曝露に
3 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
4 増大させていた。(Chen et al. 2006)

5 Haque らは、インド、西ベンガルにおける 1995~1996 年の横断クロスセクショ
6 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
7 した。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
8 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)
9 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、 $50\sim 99$
10 $\mu\text{g/L}$ 曝露群で $\text{OR}=3.3$ ($95\%\text{CI}=1.7\sim 6.4$) であった。最初の曝露から皮膚病変が
11 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
12 量-反応関係を認めた。(Haque et al., 2003)

13 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
14 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、
15 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
16 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 37.6
17 歳、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
18 ついて調査した。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
19 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
20 が上昇するにつれて色素沈着のリスクが増加していた($50\sim 199 \mu\text{g/L}$ 群; $\text{OR}=5.25$ 、
21 $95\%\text{CI}=1.32\sim 83.24$ 、 $200\sim 499 \mu\text{g/L}$ 群; $\text{OR}=10.97$ 、 $95\%\text{CI}=1.50\sim 79.95$ 、 $500 \mu\text{g/L}$
22 以上群; $\text{OR}=10.00$ 、 $95\%\text{CI}=1.39\sim 71.77$) ($p=0.000$)。一方、角化症とヒ素濃
23 度の関連は有意ではなかった($p=0.346$)。(Guo et al. 2006)

24 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
25 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
26 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。調
27 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
28 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
29 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
30 年齢で調整した皮膚病変の OR は、 $0\sim 5 \mu\text{g/L}$ 群と比較すると、 $5.1\sim 10 \mu\text{g/L}$ 低曝
31 露群で $\text{OR}=2.52$ ($95\%\text{CI}=1.47\sim 4.30$) であり、皮膚病変と井戸水中ヒ素は強く関
32 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
33 関連していた。(Xia et al. 2009)

34 35 c. 生殖・発生への影響

36 無機ヒ素による汚染された飲料水からの環境性ヒ素中毒の研究から、自然流産、
37 死産、早産のリスク(Ahmad et al. 2001; Hopenhayn-Rich et al. 2003; Milton et al.
38 2005; von Ehrenstein et al. 2006; Kwok et al. 2006; Rahman et al. 2007, 2009;
39 Cherry et al. 2008) や出生時体重の低下(Hopenhayn-Rich et al. 2003; Rahman et
40 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

1 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、
2 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
3 する可能性がある。

4 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
5 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
6 及び早産に関する妊娠転帰について調査した。年齢、社会経済学的地位状況、教育
7 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
8 転帰と比較した。曝露群は、98%がヒ素濃度 $\geq 100 \mu\text{g/L}$ の水を飲用していた。慢性
9 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、
10 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
11 $p=0.008$ 、 $p=0.046$ 、 $p=0.018$ ）。（Ahmad et al. 2001）

12 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）
13 の関係について横断研究を行った。バングラデシュのヒ素汚染地域にある井戸 223
14 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
15 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
16 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、
17 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 $> 50 \mu\text{g/L}$ の曝
18 露群（51~100 $\mu\text{g/L}$ 群 10 例、101~500 $\mu\text{g/L}$ 群 37 例、500 $\mu\text{g/L}$ 以上群 20 例）と
19 50 $\mu\text{g/L}$ 以下の非低曝露群を比較した結果、自然流産 OR=2.5 (95%CI=1.5~4.3)、
20 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
21 った。（Milton et al. 2005）

22 von Ehrensteinらは、2001~2003年に、インド、西ベンガルに住む 20~40 歳
23 （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
24 調査した。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
25 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
26 た。その結果、200 $\mu\text{g/L}$ 以上の高濃度ヒ素曝露群における死産のリスクは、潜在的
27 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
28 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
29 (95%CI=3.17~54.0、 $p=0.002$) であった。（von Ehrenstein et al. 2006）

30 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
31 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
32 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。
33 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
34 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
35 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)
36 で、ヒ素濃度が 10 $\mu\text{g/L}$ 未満群の 2.96%に対し、10~49.9 $\mu\text{g/L}$ 群では 3.79%であ
37 るものの有意差は認められず、50 $\mu\text{g/L}$ 以上群では 4.43%と有意 ($< 5\% 0.005$) な
38 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
39 回帰分析では、ヒ素濃度 10 $\mu\text{g/L}$ 未満に対する死産のオッズ比が、10~50 $\mu\text{g/L}$ で

1 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 ~2.86) であった。(Cherry et al. 2008)

3 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
4 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。
5 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 µg/L、バルパライ
6 ソでは 1 µg/L であった。対象者は詳細な面接調査インタビューに回答し、尿サン
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 が 57g 少なかったが、これは有意ではなかった (95%CI=-123~9g) 。

13 (Hopenhayn-Rich et al. 2003)

14 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、いずれもバングラ
15 デシュの極めて大規模なものが報告されている。Kwok らは、バングラデシュの 3
16 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
17 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)
18 の関連について検討した。妊娠に関わる情報を得るために、Community Nutrition
19 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
20 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) 、
21 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。
22 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
23 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
24 (95%CI=0.996~1.002)) 、低出生時体重 (OR=0.999 (95%CI=0.997~1.000)) 、
25 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
26 (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
27 al. 2006)

28 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
29 検討した。1991~2000 年に、バングラデシュ、Matlab における「健康と人口動態
30 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
31 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
32 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
33 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
34 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
35 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) 、
36 276~408 (中央値 339) 、409 以上 (中央値 515) µg/L の井戸水を飲用した場合、
37 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) 、
38 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
39 用量反応関係が認められた (p=0.02) 。(Rahman et al. 2007)

1 | さらに、Rahman らは、 Bangladesh の Matlab において、2002～2003 年
2 | 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
3 | 時体格位（体重、身長、頭囲、胸囲）との関連について検討した。ヒ素曝露量は、
4 | 妊娠 8 週及び 30 週付近で採取した母の尿中の無機ヒ素及びメチル化代謝物の濃度
5 | にのより測定によったした。ヒ素曝露と出生時体格位の関係は線形回帰分析により
6 | 評価した。その結果、曝露量の全範囲（6～978 $\mu\text{g/L}$ ）においては曝露量と出生時
7 | 体格位に用量-反応関係は認められなかった。一方、尿中ヒ素 100 $\mu\text{g/L}$ 未満の低濃
8 | 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
9 | には負の用量-反応関係が認められ、尿中ヒ素が 1 $\mu\text{g/L}$ 増加するごとに各 1.68 g、0.05
10 | mm 及び 0.14 mm 減少した。ヒ素曝露量 100 $\mu\text{g/L}$ 以上の高曝露群では、出生時体
11 | 格と曝露量の間に関連は認められなかった。（Rahman et al. 2009）

12 | 13 | d. 神経発達への影響

14 | 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
15 | 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
16 | 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
17 | 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。

18 | Wasserman らは、 Bangladesh、Araihazar で進行中のヒ素曝露の健康影響
19 | 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
20 | 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
21 | の関係に対する横断研究を実施した。各家庭の井戸水中ヒ素及びマンガン濃度は、
22 | 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
23 | 査を実施した。飲用水中のヒ素濃度は 0.094～790 $\mu\text{g/L}$ （平均 117.8 $\mu\text{g/L}$ ）、マン
24 | ガン濃度は平均 1,386 $\mu\text{g/L}$ であった。社会人口学的交絡及びマンガン濃度を調整
25 | 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
26 | 0.1～5.5 $\mu\text{g/L}$ に対し、50.1～176 $\mu\text{g/L}$ 又は 177～790 $\mu\text{g/L}$ では、フルスケールス
27 | コアの低下（各 $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ ）及びパフォーマンス動作性尺度のスコアの低下
28 | （各 $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ ）が有意だに大きかった。（Wasserman et al. 2004）

29 | また、Wasserman らは、 Bangladesh、Araihazarにおける健康に対するヒ素
30 | 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
31 | 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
32 | 的機能の関係について検討した。2004～2005 年に各家庭の使用している井戸水を
33 | 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
34 | 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尺度を用いて
35 | 評価した。飲料水中ヒ素濃度は 0.10～864 $\mu\text{g/L}$ （平均 120.1 $\mu\text{g/L}$ ）、マンガン濃度
36 | は平均 1,302 $\mu\text{g/L}$ であった。飲料水中マンガン、血中鉛レベル及び社会人口学的特
37 | 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。

38 | （Wasserman et al. 2007）

39 | 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
40 | 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

1 児の知能及び成長に及ぼす影響を検討した。IQ スコア及び身体測定結果（身長、
2 体重、胸囲、肺活量）について、中濃度ヒ素群（91 例、 $142 \pm 106 \mu\text{g/L}$ ）、高濃度
3 ヒ素群（180 例、 $190 \pm 183 \mu\text{g/L}$ ）、高濃度フッ素群（253 例、フッ素 $8,300 \pm 1,900$
4 $\mu\text{g/L}$ かつヒ素 $3 \pm 3 \mu\text{g/L}$ ）を対照群（196 例、ヒ素 $2 \pm 3 \mu\text{g/L}$ かつフッ素 500 ± 200
5 $\mu\text{g/L}$ ）と比較した。IQ スコアは対照群の 104.8 ± 14.7 に対し、中濃度ヒ素群 100.6
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
7 ± 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
8 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 ($p < 0.05$)、
9 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）

10 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
11 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
12 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
13 横断研究を実施した。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
14 尺度により評価した。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
15 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
16 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
17 度には関連がみられた。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
18 査尺度の相対的低下率は、単語 12%、組合せ 21%、絵画完成 13%であった。しか
19 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が
20 認められなかった。（von-Ehrenstein et al. 2007）

21 e. 心血管系への影響

22 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
23 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
24 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
25 関連性について調査した。片方の足関節上腕血圧比 < 0.90 の臨床的基準に基づいて、
26 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
27 間②井戸水試使用期間③住居所歴、井戸水使用期間及び井戸水中ヒ素濃度に基づく
28 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
29 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
30 コレステロール及び中性脂肪トリグリセリドを交絡因子として調整後、長期のヒ素
31 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、 $20,000 \mu\text{g/L} \cdot \text{years}$ 以
32 上群で $\text{OR} = 4.28$ ($95\% \text{CI} = 1.26 \sim 14.5$) であった。（Tseng et al. 1996）

33 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
34 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。
35 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
36 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
37 疾患の死亡率と罹患率、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
38 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
39 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
40

1 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
2 (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
3 =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つた
4 (Lin and Yang, 1988)。事故被害者の別の小規模調査 (n: 症例=31、非症
5 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
6 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
7 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
8 調査 (Tseng 2008) は含まれなかった。(Navas-Acien et al. 2005)

9 10 f. その他の影響

11 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、
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 いて、Navas-Acien ら (2009) が、尿中ヒ素濃度 20 パーセンタイルまでの低曝
18 露群と比べて尿中ヒ素濃度 80 パーセンタイル以上の高曝露群では II 型糖尿病の
19 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
20 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、
21 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
22 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
23 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
24 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
25 タが不十分であるとしている (EFSA 2009; JECFA 2011)。

26 27 28 (2) 実験動物等における影響

29 ①急性毒性

30 三酸化二ヒ素 (As(III)) の単回経口投与における半数致死用量 (LD₅₀) は、マウ
31 ス (C3H、C57H46、Dbal2、Swiss-Webster) で 26~39 mg As/kg 体重、ラット
32 (Sprague-Dawley、Sherman、wild Norway) で 15~145 mg As/kg 体重であつた
33 (Dieke and Richer 1946; Gaines 1960; Harrison et al. 1958)。また、ヒ酸カ
34 ルシウム (As(V)) を Sherman ラットに経口投与したところ LD₅₀ は 112 mg As/kg
35 体重、ヒ酸鉛 (As(V)) の LD₅₀ は 175 mg As/kg 体重であつた (Gaines 1960)。

36 無機ヒ素の LD₅₀ のばらつきは、動物種、系統、投与化合物及び実験室の相違に
37 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
38 いわれている (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 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 7 匹) に、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) / 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)

1 ATSDRによると、BekemeierとHirschelmann(1989)はWistar-Barbyラッ
2 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
3 mg As/kg 体重/日; ATSDR 換算)の2及び又は4週間(週5日間)経口投与試験
4 を報告している。

5 2及び又は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
6 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
7 化管刺激が認められた(ATSDR 2007)。

8 9 (d) 28日間亜急性毒性試験(ラット)

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

13 投与群では、卵巣、子宮、肝臓の絶対重量、卵巣中の $\Delta^5,3\beta$ -ヒドロキシステロイ
14 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
15 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
16 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、
17 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
18 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.
19 2003; ATSDR 2007)。

20 21 (e) 6週間亜急性毒性試験(ラット)

22 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、
23 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
24 試験が行われた。

25 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
26 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
27 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
28 た。

29 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
30 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
31 2007)。

32 33 (f) 16週間亜急性毒性試験(ラット、モルモット)

34 ATSDRによると、Kannanら(2001)はラット(系統不明、雄、各投与群匹数
35 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、
36 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
37 As/kg 体重/日; ATSDR 換算)の16週間飲水投与試験について報告している。

38 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
39 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
40 フリン、セロトニン)レベルの変化が観察された。

1 モルモットでは 10 ppm 投与群では赤血球及び白血球数、血中δ-アミノレブリン
2 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
3 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
4 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。

5 ATSDR は、本試験の NOAEL をラットの神経伝達物質レベルの変化に関して
6 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
7 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
8 2007) 。

9 10 (g) 200 日間亜急性毒性試験 (ラット)

11 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
12 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。

13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 (Yang et al. 2007; EFSA 2009) 。

24 25 26 b. 慢性毒性試験及び発がん性試験

27 (a) 48 週間慢性毒性試験 (マウス)

28 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)
29 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))
30 (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;
31 ATSDR 換算) 又はヒ酸ナトリウム (As(V)) (0、37.5、75 ppm: 75 ppm につい
32 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。

33 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つ
34 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
35 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
36 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
37 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
38 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
39 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
40 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、

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 学的変化が認められた。

7 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
8 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
9 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
10 因子であると示唆している。

11 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
12 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
13 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
14 ぞれ 5.6、18.5 mg As/kg 体重/日としている (Liu et al. 2000; IARC 2004; ATSDR
15 2007)。

16 (b) 2年間慢性毒性試験 (ラット、イヌ)

17 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
18 (As(III)) (0、15.63、31.25、62.5、125、250 ppm: (このうち 31.25、62.5、125、
19 250 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
20 ウム (As(V)) (0、31.25、62.5、125、250、400 ppm: (このうち 31.25、125、250、
21 400 ppm について)2、9、20、30 mg As/kg 体重/日; ATSDR 換算) の2年間混餌
22 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
23 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
24 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
25 2年間混餌投与試験が行われた。
26

27 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、
28 125 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
29 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
30 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
31 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。

32 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
33 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
34 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
35 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
36 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。

37 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
38 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
39 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
40 器、消化器に関して 20 mg As/kg 体重/日としている。イヌの体重、血液学的変化、

1 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、
2 呼吸器、循環器に関して2.4 mg As/kg 体重/日としている。

3 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
4 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
5 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
6 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
7 して2.4 mg As/kg 体重/日としている (Fowler et al. 1977; ATSDR 2007)。
8

9 (c) 27 か月間慢性毒性試験 (ラット)

10 ATSDR によると、Kroes ら (1974) は Wistar ラット (性別不明、各投与群匹
11 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
12 投与試験について報告している。

13 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
14 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
15 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。

16 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
17 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
18 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
19 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
20 て 30 mg As/kg 体重/日としている (ATSDR 2007)。
21

22 (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)

23 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))
24 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
25 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
26 As/L) の 10 か月飲水投与試験が行われた。

27 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
28 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
29 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
30 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
31 リン作動薬であるフェニレフリン投与 (20 µg/kg 体重) による有意な血圧上
32 昇の有意な抑制が認められた。

33 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、
34 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
35 (2.5 µg/kg 体重) による有意な血圧減少低下、チラミン投与 (250 µg/kg 体重) に
36 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)。
37

38 (e) 18 か月発がん性試験 (マウス)

1 肺腺種の自然発生 (spontaneous lung adenomas) がみられる系統である A/J マ
2 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、
3 10、100 ppm) の 18 か月飲水投与試験が行われた。

4 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
5 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
6 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
7 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
8 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。

9 投与により、肺組織に総ヒ素の用量依存的な蓄積がみられた。また、非投与群と
10 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
11 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
12 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}
13 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
14 レベルの低下と遺伝子の高メチル化は一致していた。

15 また、腺腫が 0、1、10ppm 投与群では 0 匹であったが、100ppm 投与群で 4 匹、
16 腺癌が 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
17 の増加が確認された。

18 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
19 のエピジェネティックな変化が As(V)による肺腫瘍の発生形成に関与していること
20 を示唆している (Cui et al. 2006; IARC 2012) 。

21 22 (f) 104 週間発がん性試験 (ラット)

23 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)
24 (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
25 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
26 回収され、病理組織学的な検査が行われた。

27 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
28 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
29 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
30 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
31 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
32 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%)
33 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;
34 IARC 2012) 。

35 36 (g) 経胎盤発がん性試験及び生涯曝露暴露による発がん性試験 (マウス)

37 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
38 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。

39 Waalkes ら (2003) は、C3H マウス (雌、各投与群 10 匹) に亜ヒ酸ナトリウ
40 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、

1 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
2 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
3 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。

4 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
5 物の体重においても変化は認められなかった。

6 雄の児動物は試験 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
7 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
8 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
9 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。

10 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
11 (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
12 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、
13 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
14 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
15 2004; EFSA 2009; ATSDR 2007)。

16 Waalkes ら (2004a) は、C3H マウス (雌、各投与群 10 匹) に亜ヒ酸ナトリウ
17 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
18 を生後 4 週齢で各試験群 (雌雄、各投与群 25 匹) に分配し、皮膚腫瘍の誘導発作
19 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
20 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
21 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。

22 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
23 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
24 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
25 生頻度の有意な増加が観察された。亜ヒ酸ナトリウムと TPA 複合投与により、単
26 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
27 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
28 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
29 投与群、亜ヒ酸ナトリウムと TPA 複合投与群のいずれにおいても雌の児動物で前
30 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
31 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
32 素によって誘導発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
33 進させた。 (Waalkes et al. 2004a; EFSA 2009; ATSDR 2007; IARC 2012)。

34
35 また、Waalkes ら (2004b) は、C3H マウス (雌、各投与群 10 匹) に亜ヒ酸ナ
36 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
37 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
38 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
39 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
40 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

1 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
2 試料についての試験結果も報告されている。

3 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
4 子、マウスの肝臓については更に CYP2A4、CYP2B9、CYP7B1 遺伝子について
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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。

10 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 、
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 れた。

17 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
18 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
19 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
20 りヒ素の発がん性に関与しているとしている。(Waalkes et al. 2004b)。

21
22 さらに、Waalkes ら (2006a, b) は、CD1 マウス (雌、各投与群匹数不明) に
23 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
24 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
25 を誘導するジエチルスチルベストロール (DES) (2 μ g/匹/日) 又はタモキシフェ
26 ン (TAM) (10 μ g/匹/日) を生後 1~5 日に皮下投与を行った試験を実施した。DES
27 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、
28 児動物は 90 週間飼育された。

29 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
30 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
31 認められた。ヒ素及び DES 複合投与群ではヒ素単独投与群と比較して肝臓の腫瘍
32 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
33 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
34 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
35 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
36 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
37 すエストロゲン受容体 ER- α の過剰発現を生じ、これは発がん応答の増強因子の一
38 つである可能性が示唆された。(Waalkes et al. 2006a, b; EFSA 2009; ATSDR
39 2007; IARC 2012)。

1 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
2 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)
3 （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
4 から妊娠期、授乳期、離乳後、104 週間にわたって続けられた。

5 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）、
6 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
7 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
8 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
9 ウス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
10 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
11 生頻度が高かった。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。

12 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
13 腫瘍と比較して、顕著に ER α が発現していた。さらに、エストロゲン α の制御を
14 受ける cyclin D1、NF- κ B、Cox-2 といった遺伝子の発現レベルの上昇もみられた。
15 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、ER を介した
16 経路が寄与している可能性を示唆している（Tokar et al. 2011）。

17 [参考]

18 (h) 複合発がん試験（マウス）

19 SK-1-*hrBR*（ヘアレス）マウス（雌）を対照群（5 匹）、亜ヒ酸ナトリウム（10
20 mg/L）単独飲水投与群（5 匹）、紫外線（UVR）（1.7 KJ/m²: UVB85%、UVC<1%、
21 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
22 射群（15 匹）に分け、26 週間観察を行った。

23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 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
29 射を受けた全ての動物が UVR 照射 26 週間で最低少なくとも一つの腫瘍を生じた。
30 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
31 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
32 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
33 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
34 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%）
35 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
36 計学的に有意な差がみられた。（Rossman et al. 2001; IARC 2004; EFSA 2009 ;
37 IARC 2012）

38 (i) 複合発がん試験（マウス）

1 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
2 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
3 紫外線 (UVR) (1.0、1.7 kJ/m²) を週 3 回 182 日間照射した。

4 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)
5 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; EFSA
6 2009; IARC 2012)。

8 (j) 複合発がん試験 (マウス)

9 Swiss-bald (ヘアレス) マウス (雄、各投与群 10 匹) を無処置群、
10 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracene (DMBA) (25 µl/匹、週 2 回、2 週間) を塗
11 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
12 酸ナトリウム及び DMBA 投与群に分け、試験が実施された。

13 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。
14 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
15 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
16 の発生が有意に増加した。(Motiwale et al. 2005; EFSA 2009; IARC 2012)

19 ③神経毒性

20 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
21 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
22 いる (Rodriguez et al. 2003; EFSA 2009)。

24 a. 60 日間飲水投与試験 (マウス)

25 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))
26 (0、1、4 ppm) の 60 日間飲水投与試験が行われた。

27 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
28 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
29 関連した重要な遺伝子発現レベルが GeneChip によって解析され、4 ppm 投与群
30 において、25 の遺伝子のうち Ca²⁺/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ
31 IV (Camk4)、Fos 及び Jun の有意な発現低下がみられた。

32 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
33 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
34 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
35 のと考えられたとしている。(Wang et al. 2009a)

37 b. 4 か月間飲水投与試験 (マウス)

38 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
39 (As(III)) (0、0.05、0.5、5.0、50 mg/L ; 0.034~0.044、0.043~0.057、0.122

1 ~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
2 行われた。

3 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
4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 mRNA 発現低下がみられた。

13 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
14 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、
15 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
16 al. 2009)

17 18 c. 15 日間又は 4 週間強制経口投与試験 (ラット)

19 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、
20 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
21 験 2)) の強制経口投与試験が行われた。

22 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
23 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
24 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、
25 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
26 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)
27 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。
28 (Rodriguez et al. 2001)

29 30 d. 4~12 週間強制経口投与試験 (ラット)

31 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、
32 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
33 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
34 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
35 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
36 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
37 発現に有意な変化はみられなかった。

38 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
39 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、
40 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

1 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
2 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
3 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
4 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。
5 (Vahidnia et al. 2008a)

6 7 e. 4～12 週間強制経口投与試験 (ラット)

8 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、
9 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
10 れた。

11 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
12 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
13 有意な低下はみられなかった。(Schulz et al. 2002)

14 15 f. 28 日間経口投与試験 (ラット)

16 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、
17 20 mg As/kg 体重/日) の 28 日間経口投与試験が行われた。

18 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
19 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
20 et al. 2009)

21 22 g. 3 か月間飲水投与試験 (ラット)

23 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、
24 2.72、13.6、68 mg/L) の 3 か月間飲水投与試験が行われた。

25 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
26 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
27 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
28 下が用量依存的に認められた。(Luo 2009)

29 30 h. 4 か月間飲水投与試験 (ラット)

31 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
32 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
33 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
34 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
35 et al. 2002)

36 37 [参考] *in vitro*

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

1 *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、
2 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
3 なかった (Vahidnia et al. 2007b)。しかしながら、*in vitro* において、三酸化
4 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
5 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
6 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
7 じる可能性が極めて高いと考えられている (Vahidnia et al. 2008b)

8 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
9 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.
10 2007a)。(EFSA 2009)

11 [参考] 神経毒性の作用機序

12 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、
13 脳以外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
14 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
15 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
16 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
17 dihydroxyphenylalanine (l-DOPA) の 2- (3,4-dihydroxyphenyl) ethylamine
18 (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
19 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
20 能を乱す可能性が考えられている (Rodriguez et al. 2003; Vahidnia et al.
21 2007a)。

22 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
23 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
24 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
25 and Flora 2008; Hong et al. 2009)。(EFSA 2009)

26 ④免疫毒性

27 a. 3週間亜急性毒性試験 (マウス)

28 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
29 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。

30 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
31 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
32 抑制が観察された。(Blakley et al. 1980; EFSA 2009)

33 b. 5週間亜急性毒性試験 (マウス)

34 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))
35 (0.1、1、50 μg/L) の 5 週間飲水投与試験が行われた。

1 飲水投与終了時にマウスの肺を用いて遺伝子網羅的解析を実施したところ、血
2 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
3 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
4 疫ブロット法により同様の変化が確認された。

5 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
6 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
7 に有用であることを示唆している。(Andrew et al. 2007; EFSA 2009)

9 c. 5～6 週間亜急性毒性試験 (マウス)

10 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))
11 (10、100 ppb) の 5～6 週間飲水又は混餌投与試験が行われた。

12 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
13 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
14 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
15 により同様の変化が観察された。

16 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
17 の疾患リスクの増加に関連する可能性があるとして報告している。(Kozul et al.
18 2009; EFSA 2009)

19 d. 10～12 週間亜急性毒性試験 (マウス)

20 C57BL/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))
21 (2.5、25、100 ppm: (100 ppm について) 20 mg As/kg 体重/日; ATSDR 換算) の
22 10～12 週間飲水投与試験が行われた。

23 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。

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

26 e. 12 週間亜急性毒性試験 (マウス)

27 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))
28 (0.5、5、50 mg As/L) の 12 週間飲水投与試験が行われた。

29 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
30 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
31 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
32 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
33 なかった。

34 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
35 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
36 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
37 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)。

⑥神経発達神経毒性

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、結果として行動的变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)。

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

1 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
2 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
3 DMA(III)が生体に悪影響を及ぼしている可能性が指摘されている (Jomova et al.
4 2011)。

6 (1) ヒトにおける影響

7 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
8 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
9 2007; EFSA 2009)。

10 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
11 物における毒性情報はほとんどないため、AsBe は毒性影響を及ぼすことはないと思
12 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
13 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;
14 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
15 報は得られていない。

17 ①急性影響

18 ATSDR (2007) 及び EFSA (2009) によると、ヒトにおいて有機ヒ素化合物の
19 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。

21 ②慢性影響

22 a. 皮膚への影響

23 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
24 はないが、MMA(V)を高い割合で排泄する人においては、排泄の割合が低い人より
25 も皮膚病変の OR は 1.5~2.8 倍大きく、ヒ素誘導性皮膚病変のリスクが高いことを
26 示す報告がある (Ahsan et al. 2007; McCarty et al. 2007; Lindberg et al. 2008)。
27 しかし、これらの報告はいずれも測定時に MMA(III)と MMA(V)を区別していなかつ
28 たとされている。また、Valenzuela ら (2005) は、飲料水を介して無機ヒ素に
29 曝露したが皮膚病変のない人と比べて、皮膚病変のある人において、尿中 MMA(III)
30 平均濃度が有意に高いことを示している。(EFSA 2009)

32 b. 発がん性

33 IARC は、魚介類中には AsBe や AsC をはじめとした有機ヒ素が含まれていると
34 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て、現時点
35 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)。

37 c. 神経系への影響

38 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
39 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つ

1 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ている。また、AsBe
2 や 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
3 ていない。同様に、様々なヒ素代謝物（例:MMA (methylarsonate) 、DMA(III)
4 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
5 2009）。

9 (2) 実験動物等における影響

10 ①急性毒性

11 ATSDR（2007）によると、MMA(V)の経口 LD₅₀ は、マウスで 1,800 mg
12 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)
13 の経口 LD₅₀はマウスで 1,200 mg DMA(V)/kg 体重（Kaise et al. 1989）であった
14 と報告されている。

15 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
16 ている（Sakurai et al. 1997; Andrewes et al. 2004）。

18 ②反復投与毒性

19 a. 亜急性毒性

20 DMA(V)を Fischer344 ラットに 4 週間（週 5 回）経口投与を行ったところ 57
21 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
22 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
23 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.
24 1987）。

26 b. 慢性毒性

27 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
28 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
29 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
30 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
31 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
32 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
33 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）。

34 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
35 影響は膀胱の発がん性であると考えられている（ATSDR 2007）。

1 ③発がん性

2 a. DMA(V)

3 DMA(V)により、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
4 では認められていないと報告されている。

5
6 (a) マウス

7 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
8 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
9 たところ、酸化 DNA 傷害修復酵素である OGG1 を欠損したマウスにおける肺腫
10 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
11 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、
12 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
13 （Kinoshita et al. 2007a）。

14 AJ マウス（雄、各投与群 24 匹）に DMA(V)（0、50、200、400 ppm）の飲水
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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）
20 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
21 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
22 いる（Hayashi et al. 1998）。

23 また、B6C3F1 マウス（雌雄、各投与群 56 匹）に DMA(V)（0、2、10、40、100
24 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)
25 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
26 形成はみられなかったという報告もある（Arnold et al. 2006）。

27
28 (b) ラット

29 F344 ラット（雄、各投与群 36 匹）に DMA(V)（0、12.5、50、200 ppm）の飲
30 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 %、
31 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 %
32 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
33 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.
34 2002）。

35 F344 ラット（雄、各投与群 60 匹）に DMA(V)（0、2、10、40、100 ppm）を
36 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
37 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
38 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
39 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
40 臓器では発がん性は認められなかった（Arnold et al. 2006）。

1
2 b. MMA(V)

3 MMA(V)の実験動物への投与試験では、発がん性は確認されていない。
4

5 (a) マウス

6 B6C3F1 マウス (雌雄、各投与群 52 匹) に MMA(V) (0、10、50、200、400 ppm)
7 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
8 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
9 な変化はみられなかったと報告されている (Arnold et al. 2003)。
10

11 (b) ラット

12 F344 ラット (雄、各投与群 42~45 匹) に MMA(V) (0、50、200 ppm) の飲水
13 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
14 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、
15 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、
16 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
17 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
18 腫瘍形成はみられなかった (Shen et al. 2003a)。

19 F344 ラット (雄、各投与群 60 匹) に MMA(V) (0、50、400、1,300 ppm) を
20 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
21 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
22 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
23 al. 2003)。
24

25 c. TMAO

26 F344 ラット (雄、各投与群 42~45 匹) に TMAO (0、50、200 ppm) の飲水
27 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
28 与群において肝腺腫の発生した個体数及び個体あたりの腺腫の個数が有意に増加
29 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
30 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
31 った (Shen et al. 2003b)。
32
33

34 ④複合発がん

35 a. DMA(V)

36 (a) マウス

37 イニシエーターとして 4NQO (10mg/kg 体重) を皮下投与した ddY マウス (雄、
38 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、
39 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

1 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.
2 1996)。

3 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、
4 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
5 (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
6 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
7 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
8 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
9 (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
10 ため、適切な解釈をするのが難しいとされている (IARC 2012)。

11 (b) ラット

12 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
13 ~~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、
14 400 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
15 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
16 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
17 週間投与しても、がんの発生は見られなかった (Yamamoto et al. 1995)。

18 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
19 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
20 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
21 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
22 認められた。

23 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
24 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。
25 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、
26 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
27 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)。
28

29 b. DMA (V)、MMA (V)、TMAO

30 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
31 薬期間を経て、DMA(V)、MMA(V)、TMAO (0、100 ppm) の飲水投与 (開始時、
32 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
33 る GST-P 陽性細胞巢の数及び面積が有意に増加し、MMA(V)及び TMAO がラット
34 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.
35 2002)。
36
37

⑤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していないと考えられている (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)

シャッフアー側枝からシナプス外界電位を生じた若齢 (14~21 日齢) 及び成体 (2~4 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、 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いる。また著者らは、これらの海馬興奮性シナプスの障害は、後シナプスグルタミン酸作動性受容体上での MMA(III)の作用により生じ、ヒ素の毒性における認知機能障害も同時に起こしている可能性があるとしている (Kruger et al. 2009; EFSA 2009)。

⑥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)、の曝露により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生殖・発生毒性

EFSA (2009) によると、AsBe による発生毒性は認められておらず、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 (EFSA 2009)。

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ている。器官形成期に (ラットでは

1 胎齡 (GD) 6~15 日、ウサギでは GD7~19 日) MMA(V)ではラットに 0、10、
2 100 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)
3 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
4 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
5 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
6 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。
7 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
8 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/
9 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
10 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
11 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
12 た (Irvine et al. 2006; EFSA 2009)。

14 ⑧神経発達神経毒性

15 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
16 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)。
17 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
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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)。

24 4. 人工有機ヒ素化合物の影響

25 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
26 的知見を整理したが、非常に限られていた。

28 (1) ヒトにおける影響

29 ①急性影響

30 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
31 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
32 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
33 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
34 観察された (Lee et al. 1995)。

36 ②慢性影響

37 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
38 エナミン (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
39

1 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
2 プロール（(2-(4-(4,6-diamino-1,3,5-triazin-2-ylamino)phenyl)-1,3,2-dithiarsolan
3 -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
4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 認められたと報告されている（Roseman and Aring 1941; Globus and Ginsburg
11 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
12 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
13 じる可能性も報告されている（Haller et al. 1986; Adams et al. 1986）。（EFSA
14 2009）

15 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
16 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.
17 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
18 らはジフェニルアルシン酸-DPAA が HPLC-ICP-MS による分析で検出された。
19 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
20 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、
21 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
22 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
23 2006）。

24 (2) 実験動物等における影響

25 ①急性毒性

26 ATSDR（2007）によると、ロキサルソンにおける経口 LD₅₀ は、マウスで 244
27 mg/kg 体重（NTP 1989）、ラットで 81 mg/kg 体重（NTP 1989）及び 155 mg/kg
28 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
29 MSMA の経口 LD₅₀ は、ラットで 2,449～3,184 mg MSMA/kg 体重（Gur and Nyska
30 1990）、ウサギで 102 mg MSMA/kg 体重（Jaghabir et al. 1988）であったと報告
31 されている。
32

33 ②反復投与毒性

34 a. 亜急性毒性

35 (a) 14日間亜急性毒性試験（マウス）

36 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、
37 250、500、1,000 ppm）の 14 日間混餌投与試験が行われた。
38

1 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
2 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
3 動低下が 250 ppm 以上投与群でみられた (NTP 1989)。

4 ATSDR は、本試験の体重減少の NOAEL を 84 mg/kg 体重/日 (500 ppm)、
5 活動低下の NOAEL を 20 mg/kg 体重/日 (120 ppm) としている (ATSDR 2007)。
6

7 (b) 13 週間亜急性毒性試験 (マウス)

8 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、
9 200、400、800 ppm) の 13 週間混餌投与試験が行われた。

10 800 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
11 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
12 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
13 みられた (NTP 1989)。

14 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)
15 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
16 が、投与による影響はみられなかった (NTP 1989)。
17

18 (c) 14 日間亜急性毒性試験 (ラット)

19 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、
20 200、400、800、1600 ppm) の 14 日間混餌投与試験が行われた。

21 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
22 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
23 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
24 動低下が 400 ppm 以上投与群でみられた (NTP 1989)。

25 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
26 (400 ppm) としている (ATSDR 2007)。
27

28 (e) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

29 Holtzman ラット (雌雄、各投与群 6 匹) におけるロキサルソン (0、25、
30 50、100、200、400 ppm) の 13 週間混餌投与試験が行われた。

31 400 ppm 投与群の雄 12 匹中 10 匹、雌 10 匹中 10 匹が死亡した。 (Kerr et
32 al. 1963; ATSDR 2007)。
33

34 (e) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

35 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、
36 100、200、400、800 ppm) の 13 週間混餌投与試験が行われた。

37 800 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
38 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、
39 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
40 与群の雌で肝相対重量の増加がみられた (NTP 1989)。

1 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
2 ルソン（0、100、400 ppm）の 13 週間混餌投与試験を行った。

3 400 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。
4 100 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
5 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
6 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
7 1989）。

8 ATSDR は、本試験における体重減少の NOAEL を 8 mg/kg 体重/日（100 ppm）、
9 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
10 を 16 mg/kg 体重/日（200 ppm）としている（ATSDR 2007）。

11 b. 慢性毒性

12 (a) 2 年間慢性毒性試験（マウス）

13 B6C3F1 マウス（雌雄、各投与群 50 匹）におけるロキサ
14 ルソン（0、100、
15 200 ppm; 雄 0、21、43 mg/kg 体重/日、雌 0、27、54 mg/kg 体重/日）の 2 年
16 間混餌投与試験が行われた。

17 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、
18 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
19 1989; ATSDR 2007）。

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

21 (b) 2 年間慢性毒性試験（ラット）

22 Fischer-344 ラット（雌雄、各投与群 50 匹）におけるロキサ
23 ルソン（0、50、
24 100 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。

25 100 ppm 投与群の雄で脾臓の腺腫の発生頻度の増加傾向がみられた。

26 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
27 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つ
28 た（NTP 1989; ATSDR 2007）。

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

30 ③発がん性

31 NTP（1989）による 2 年間の混餌投与試験では、ロキサ
32 ルソンはマウス（100、
33 200 ppm; 雄 21、43 mg/kg 体重/日、雌 27、54 mg/kg 体重/日）又はラット（50、
34 100 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
35 報告されている（NTP 1989; ATSDR 2007; EFSA 2009）。

36 ④神経毒性

37 ATSDR（2007）によると、動物実験の中で、ブタがロキサ
38 ルソンの神経毒性に
39 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

1 がみられたとされている (Rice et al. 1985; Edmonds and Baker 1986; Kennedy et
2 al. 1986; ATSDR 2007; EFSA 2009) 。

3 4 ⑤免疫毒性

5 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
6 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)
7 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
8 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
9 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;
10 ATSDR 2007) 。

11 12 ⑥生殖・発生毒性

13 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
14 は見当たらなかった。

15 16 5. 遺伝毒性

17 18 (1) ヒトにおける影響

19 ①遺伝子突然変異

20 Ostrosky-Wegman らはメキシコのパイロット調査で、ヒ素濃度 390 µg/L
21 (As(V) 98%、As(III) 2%) の井戸水に慢性的に曝露された高曝露群 11 名 (男性 2
22 名、女性 9 名) と、低曝露群 13 名 (男性 2 名、女性 11 名、井戸水中ヒ素濃度 19
23 ~60 µg/L) より血液及び尿を採取し、ヒ素曝露による遺伝子損傷について検討し
24 た。平均年齢は高曝露群が平均 38 歳 (範囲 21~62 歳)、低曝露群が 38 歳 (範囲
25 21~58 歳)、居住期間は高曝露群で平均 37 年 (範囲 21~55 年)、低曝露群で平
26 均 34 年 (範囲 5~56 年) であった。末梢血リンパ球の *HPRT* 遺伝子座の変異頻度
27 は高曝露群で高くなっていたが、低曝露群との有意差は認められなかった
28 (Ostrosky-Wegman et al. 1991、IARC 2004) 。

29 職業曝露の知見であるが、Harrington-Brock らはチリの銅精錬工場で働く男性
30 15 名 (24~66 歳、当該工場における平均就業期間 43 か月) に対して、ヒ素曝露
31 と *HPRT* 遺伝子座変異誘導との関連について検討した。曝露状態は、尿中ヒ素レ
32 ベルを分析することで確認し、低 (平均 120 µg/L)、中 (平均 190 µg/L)、高 (平
33 均 260 µg/L) の 3 群に分類した。*HPRT* 遺伝子座の変異頻度は低曝露群で 9×10^{-6} 、
34 中曝露群で 11×10^{-6} 、高曝露群で 24×10^{-6} であり、ヒ素曝露による末梢血リンパ
35 球の *HPRT* 遺伝子座変異に有意差はみられなかった (Harrington-Brock et al.
36 1999、IARC 2004) 。

37 38 ②染色体異常

39 a. 染色体異常試験

1 Gonsebatt らは、メキシコにおいて、飲料水による無機ヒ素曝露量は異なるが、
2 同地域で同程度の社会経済的地位にある住民を対象としたヒ素曝露による細胞遺
3 伝学的影響について検討した。平均ヒ素濃度 408 $\mu\text{g/L}$ (範囲 396~435 $\mu\text{g/L}$) の
4 井戸水を飲んでいて曝露群(35名)と、平均ヒ素濃度 29.9 $\mu\text{g/L}$ (範囲 7.4~62 $\mu\text{g/L}$)
5 の井戸水を飲んでいて対照群(34名)が比較された。平均年齢は曝露群が 41 歳
6 (範囲 24~68 歳)、対照群が 39 歳(範囲 22~66 歳)、居住期間は曝露群が 3
7 ~65 年、対照群が 10~64 年であり、曝露群と対照群の性比も同様であった。職
8 業上、遺伝毒性物質と疑われる物質に曝露されていた、あるいは何らかの治療を
9 受けていた人は調査対象から除外した。ヒト末梢血リンパ球における染色体異常
10 の頻度は、曝露群が 7.1% (男性 8.9%、女性 5.7%)、対照群が 3.0% (男性 2.8%、
11 女性 3.1%) でヒ素曝露により有意に高くなることが認められた。IARC は、喫煙
12 率は曝露群で 29%、対照群で 33% とほぼ同等であることから、喫煙が染色体異常
13 の頻度の解析結果に有意な影響を及ぼしているとは認められないとしている。ま
14 た、曝露群内において男女間で認められた影響の差は、調査対象となった地域の
15 男性が乾燥した気候の中で畑作業をするため、女性より多くの水を摂取したため
16 であると考えた (Gonsebatt et al. 1997、IARC 2004)。

17 Mäki-Paakkanen らは、フィンランドにおいて、井戸水でヒ素に曝露された 42
18 名を対象として、染色体異常とヒ素曝露との関連を検討した。汚染井戸水を使用
19 している曝露群 32 名(平均 52 歳、範囲 15~83 歳、平均曝露期間 8 年、範囲 1
20 ~29 年)の飲料水中ヒ素濃度の中央値は 410 $\mu\text{g/L}$ (範囲 17~510 $\mu\text{g/L}$) であり、
21 生涯累積ヒ素曝露量濃度の中央値は 455 mg (範囲 48~6,869 mg) と算出された。
22 であった。一方、サンプリング 2~4 か月前に汚染井戸水の使用を中止した群(前
23 曝露群) 10 名(平均 46 歳、17~68 歳、平均曝露期間 10 年、5~30 年)の飲料
24 水中ヒ素濃度の中央値は 296 $\mu\text{g/L}$ (範囲 20~980 $\mu\text{g/L}$) であり、生涯累積ヒ素曝
25 露量濃度の中央値は 828 mg (117~5,902 mg) と算出され、同じ地域に住む対照
26 群 8 名(平均 50 歳、37~76 歳)の飲料水中ヒ素濃度は 1 $\mu\text{g/L}$ 未満であった。交
27 絡因子となりうる喫煙習慣、性別、魚介類の摂取量及び居住歴は調整した。末梢
28 血リンパ球における染色体異常の平均頻度は、交絡因子を調整しない時は、曝露
29 群で 6.9 ($p=0.02$)、前曝露群で 4.2、対照群で 8.6 であった。なお、喫煙による
30 染色体異常への影響はみられなかった。しかし、交絡因子を調整してもしなくて
31 も線形回帰分析 (GLM) を行うと、尿中ヒ素濃度と染色体異常との間に有意な関
32 連がみられた (未調整 $r^2=0.25$ 、 $p=0.08$ 、調整後 $r^2=0.27$ 、 $p=0.04$)
33 (Mäki-Paakkanen et al. 1998、IARC 2004)。

34 Mahata らは、インド西ベンガルにおいて、ヒ素による皮膚症状のある 59 名(男
35 性 37 名、女性 22 名、平均 37 歳(範囲 15~71 歳))と年齢及び社会経済的地位
36 をマッチした対照群 36 名(男性 27 名、女性 9 名、平均 33 歳(範囲 18~60 歳))
37 を比較し、慢性ヒ素曝露による細胞遺伝学的影響のエンドポイントとして染色体
38 異常を用いた研究を行った。飲料水中のヒ素濃度は、曝露群で平均 212 $\mu\text{g/L}$ (範
39 囲 60~580 $\mu\text{g/L}$)、対照群で平均 6.4 $\mu\text{g/L}$ (3.0~12.6 $\mu\text{g/L}$) であった。また、
40 曝露群には喫煙者が含まれていた。曝露群における飲料水からのヒ素の潜在曝露

1 期間は平均 15.1 年（範囲 3～35 年）であった。対照群と比較して曝露群の爪、髪、
2 尿中のヒ素濃度は有意に高かった。末梢血リンパ球における染色体異常の頻度は、
3 曝露群が 8.1%、対照群が 2.0%であり、曝露群で有意に高かった。なお、曝露群
4 における喫煙による影響は認められなかった（Mahata et al. 2003）。

5 Ghosh らは、インド西ベンガルにおいて、平均ヒ素濃度 242 $\mu\text{g/L}$ の飲料水を
6 飲んでいた皮膚症状のある 244 名（男性 141 名、女性 103 名、喫煙率 38.9%）、
7 平均ヒ素濃度 202 $\mu\text{g/L}$ の飲料水を飲んでいて皮膚症状のない 178 名（男性 77 名、
8 女性 101 名、喫煙率 27.53%）、及び平均ヒ素濃度 7.2 $\mu\text{g/L}$ の飲料水を飲んでい
9 た対照群 102 名（男性 51 名、女性 51 名、喫煙率 33.3%）を対象として、細胞遺
10 伝学的損傷を調べた。末梢血リンパ球における 1 細胞当たりの平均染色体異常数
11 は皮膚有症状群で 0.094、皮膚無症状群で 0.07、対照群は 0.024 であった。皮膚
12 有症状群及び皮膚無症状群のその染色体異常数を対照群と比較すると、各々の差
13 の 95%CI は 0.063～0.076 ($p=0.001$) と 0.041～0.050 ($p=0.001$) であり、有意
14 に高かった（Ghosh et al. 2006）。

15 Chakraborty らは、インド西ベンガルにおいて、平均ヒ素濃度 66.8 $\mu\text{g/L}$ の飲
16 料水を少なくとも過去 10 年間飲んでいて曝露群 45 名（男性 12 名、女性 33 名、
17 平均 34 歳）と、性・年齢をマッチし平均ヒ素濃度 6.4 $\mu\text{g/L}$ の飲料水を飲んでい
18 た対照群 25 名（男性 6 名、女性 19 名、平均 34 歳）を対象とした細胞遺伝学的
19 調査を実施した。両群の社会経済的状況もほぼ同様であった。口腔粘膜細胞にお
20 ける染色体異常は曝露群が平均 4.9%、対照群が平均 1.3%であり、曝露群が有意
21 に高かった。著者らは、飲料水によるヒ素曝露によって末梢血リンパ球と同様に
22 口腔粘膜細胞でも細胞毒性的損傷に有意な増加がみられると結論した
23 （Chakraborty et al. 2006）。

24 25 b. 小核試験

26 Warner らは、米国ネバダ州において、井戸水を介して慢性ヒ素曝露を受けた住
27 民を対象に、膀胱上皮細胞（exfoliated bladder cells）及び口腔粘膜細胞における
28 小核形成頻度を調べた。飲料水中の平均ヒ素濃度は曝露群 18 名（男性 8 名、女性
29 10 名、平均 38 歳（範囲 14～74 歳））で 1,310 $\mu\text{g/L}$ （2,260 $\mu\text{g As/日}$ ）、年齢、
30 性、喫煙歴のマッチした対照群 18 名（男性 8 名、女性 10 名、平均 37.0 歳（16～
31 70 歳））で 16 $\mu\text{g/L}$ （36 $\mu\text{g As/日}$ ）であった。居住期間は、曝露群で平均 4 年（範
32 囲 1～13 年）、対照群で平均 5 年（範囲 1～13 年）であった。膀胱上皮細胞 1,000
33 細胞当たりの小核形成の頻度は曝露群 2.79、対照群 1.57 であり、1.8 倍（90%
34 CI=1.06～2.99、 $p=0.09$ ）高かった。また、膀胱上皮細胞の小核形成頻度は、尿中
35 のヒ素濃度と正の関係がみられた。一方、口腔粘膜細胞の 1,000 細胞当たりの小核
36 形成頻度は曝露群で 2.49、対照群で 2.50 であり、両者の比は 1.0（90%CI=0.65
37 ～1.53、 $p=0.5$ ）となり、ヒ素曝露に関連する増加はみられなかった（Warner et al.
38 1994、IARC 2004、2012）。

39 Biggs らは、チリにおいて、ヒ素濃度最高 670 $\mu\text{g/L}$ （範囲 560～670 $\mu\text{g/L}$ ）の
40 飲料水を飲んでいて曝露群 124 名（男性 70 名、女性 54 名、平均 41.1 歳（18～81

1 歳)、喫煙率 29%) と、性差、年齢構成及び喫煙習慣がマッチし、平均ヒ素濃度
2 15 µg/L (範囲 12~17 µg/L) の飲料水を飲んでいた対照群 108 名 (男性 55 名、
3 女性 53 名、平均 41 歳 (19~75 歳)、喫煙率 31%) を対象として、ヒ素曝露によ
4 る膀胱上皮細胞 (bladder cells) の小核形成頻度を比較した。居住期間は曝露群で
5 平均 20.0 年 (範囲 0.2~81 年)、対照群で平均 27.7 年 (範囲 0.2~73 年) であっ
6 った。尿中ヒ素濃度を小さい方から大きくなるようにして 5 群に分割すると、膀胱上
7 皮細胞の小核形成頻度は最も低い 1 群から 4 群 (尿中ヒ素濃度 53.9~729 µg/L)
8 になるにつれ高くなったが、最も高い 5 群 (尿中ヒ素濃度 729 µg/L 以上) ではむ
9 しろ 1 群より低かった。著者らは、最も高い曝露群 (5 群) で小核形成の頻度が減
10 少したのはおそらく細胞毒性又は細胞分裂停止のためであると考えたが、そのメカ
11 ニズムについてはさらに考察が必要であるとしている (Biggs et al. 1997)。

12 上述の Gonsebatt らは、末梢血リンパ球における染色体異常と併せて、口腔粘膜
13 細胞及び尿路上皮細胞 (urothelial cells) における小核形成についても検討した。
14 1,000 細胞当たりの小核形成の頻度は、曝露群では口腔粘膜細胞で平均 2.21 (男性
15 3.08、女性 1.28)、尿路上皮細胞で 2.22 (男性 4.18、女性 1.24) であったが、対
16 照群では口腔粘膜細胞で平均 0.56 (男性 0.55、女性 0.57)、尿路上皮細胞で 0.48
17 (男性 0.58、女性 0.43) と、曝露群で有意に高かった (Gonsebatt et al. 1997、IARC
18 2004)。

19 Moore らは、上述の Biggs らの研究から男性のみに対象者を絞ってヒ素曝露にお
20 ける横断的研究を行った。平均ヒ素濃度 600 µg/L の飲料水に長期間曝露されてい
21 た高曝露群 70 名 (平均 42 歳 (範囲 20~74 歳)) と、飲料水中平均ヒ素濃度 15 µg/L
22 の低曝露群 55 名 (平均 42 歳 (範囲 19~75 歳)) の膀胱上皮細胞で小核が測定さ
23 れた。年齢、喫煙歴、居住期間 (高曝露群平均 19.3 年 (範囲 0.4~61 年)、低曝
24 露群平均 28.3 年 (範囲 0.2~73 年))、教育、人種はマッチングされていた。こ
25 れら対象者の中からヒ素曝露がバックグラウンドレベル以下の者を除いた 204 名
26 を尿中ヒ素濃度の大小で 5 群に分けると、最も低い 1 群から 4 群 (尿中ヒ素濃度
27 54~729 µg/L) まで小核形成頻度が高くなり、統計的にも有意な量-反応関係がみ
28 られたが、最も高い 5 群 (尿中ヒ素濃度 729 µg/L 以上) では有意でなかった。セ
29 ントロメア陽性の小核は 4 群で 3.1 倍 (95%CI=1.4~6.6) 増加し、セントロメア
30 陰性の小核は 3 群で 7.5 倍 (95%CI=2.8~20.3) 高くなったことから、染色体切断
31 が小核形成の主な原因であると考えられた (Moore et al. 1997a、IARC 2004)。

32 さらに、Moore らはこの調査の 34 名を対象に、飲料水中ヒ素濃度を 600 µg/L か
33 ら、45 µg/L に変更する介入調査を行った。8 週間後、全ての被験者において膀胱
34 上皮細胞 (exfoliated bladder cells) での小核形成の頻度が減少した。1,000 細胞
35 当たりの小核形成頻度は、介入前は 2.63 であったが、介入後は 1.79 となった。喫
36 煙者においても介入前は 4.45 であったが、介入後は 1.44 と減少したが、非喫煙者
37 では変化はみられなかった (介入前 2.05、介入後 1.90)。著者らは、喫煙者の膀
38 胱上皮細胞では、ヒ素による遺伝毒性による損傷の感受性がより高いことが示唆さ
39 れたとしている (Moore L.E. et al. 1997b、IARC 2004)。

1 Tian らが実施した中国内モンゴル自治区でのパイロット調査では、飲料水を介
2 して慢性的にヒ素曝露されたヒトの複数の上皮細胞を用いて小核の形成頻度を調
3 べた。平均 17 年にわたりヒ素濃度 528 $\mu\text{g/L}$ の飲料水を飲んでいて高曝露群 19 名
4 (男性 14 名、女性 5 名、平均 38 歳) と、喫煙習慣、職業、食事、人口統計学的要
5 因、年齢及び健康状態を考慮したヒ素濃度 4.4 $\mu\text{g/L}$ の飲料水を飲んでいて低曝露群
6 13 名 (男性 8 名、女性 5 名、平均 38 歳) が比較された。高曝露群の小核形成の頻
7 度は、低曝露群と比較して、口腔粘膜細胞及び気道上皮から採取した喀痰中の細胞
8 で 3.4 倍有意に高かった。尿路上皮細胞 (bladder urothelial cells) でみられた小
9 核の増加は 2.7 倍、非喫煙者では 2.4 倍であった。喫煙者を除外すると、口腔粘膜
10 細胞と喀痰細胞でヒ素曝露の影響は大きくなり、小核形成の頻度が 6 倍高くなった
11 (Tian et al. 2001、IARC 2004)。

12 Basu らは、インド西ベンガルにおいて、ヒ素に関連した皮膚疾患のある 45 名 (男
13 性 30 名、女性 15 名、平均 30 歳 (範囲 15~58 歳)) と、対照群としてヒ素に汚
14 染されていない二つの地域に住む健康な 21 名 (男性 17 名、女性 4 名、平均 35 歳
15 (範囲 19~60 歳)) を対象として、飲料水を介したヒ素曝露による口腔粘膜細胞、
16 尿路上皮細胞及び末梢血リンパ球の小核形成について検討した。飲料水中のヒ素濃
17 度は、曝露群で平均 368 $\mu\text{g/L}$ (範囲 15~800 $\mu\text{g/L}$)、対照群で平均 5.5 $\mu\text{g/L}$ (範
18 囲 3~12 $\mu\text{g/L}$) であった。曝露群と対照群では年齢構成及び社会経済的地位は同様
19 であったが、マッチングが悪い。また、曝露群の飲料水による曝露期間は平均 11.3
20 年 (範囲 2~22 年) であった。1,000 細胞当たりの小核形成の頻度は、曝露群では
21 平均 6.39 (末梢血リンパ球)、5.15 (口腔粘膜細胞)、5.74 (尿路上皮細胞) であ
22 ったのに対し、対照群では平均 0.53 (末梢血リンパ球)、0.77 (口腔粘膜細胞)、
23 0.56 (尿路上皮細胞) と、曝露群で有意に高かった。なお、本報告においては、喫
24 煙による調整はなされていない (Basu et al. 2002、IARC 2004)。

25 さらに、Basu らはインド西ベンガルにおいて、ヒ素濃度 214.7 $\mu\text{g/L}$ の飲料水を
26 飲んでいて曝露群 163 名 (男性 86 名、女性 77 名、平均 35 歳 (15~65 歳))
27 とヒ素濃度 9.2 $\mu\text{g/L}$ の飲料水を飲んでいて対照群 154 名 (男性 88 名、女性 66 名、
28 平均 34 歳 (15~60 歳)) についても、同様の調査を行った。曝露群と対照群にお
29 いて、年齢構成と社会経済的地位は同様であった。1,000 細胞当たり小核形成の頻
30 度は、曝露群では平均 9.34 (末梢血リンパ球)、5.94 (口腔粘膜細胞)、6.65 (尿
31 路上皮細胞) であったのに対し、対照群では平均 1.66 (末梢血リンパ球)、1.28
32 (口腔粘膜細胞)、1.41 (尿路上皮細胞) と、曝露群で有意に高かった (Basu et al.
33 2004)。

34 Martínez らは、チリにおいて、地下水によるヒ素曝露が末梢血リンパ球におけ
35 る小核形成頻度の著しい上昇を引き起こすかどうかを調査した。飲料水中のヒ素濃
36 度は、曝露群 106 名 (男性 24 名、女性 82 名、平均 40 歳、喫煙率 19%) で 750 $\mu\text{g/L}$ 、
37 対照群 111 名 (男性 42 名、女性 69 名、平均 38 歳、喫煙率 32%) で 0.2 $\mu\text{g/L}$ で
38 あった。末梢血リンパ球での小核形成の頻度は、曝露群で平均 14.44 であり、対照
39 群の平均 11.96 より高かったが、統計的に有意ではなかった (Martínez et al. 2004)。

1 さらに、Martínez らは、同地域に住む曝露群 105 名（男性 24 名、女性 81 名、
2 平均 40 歳）と対照群 102 名（男性 40 名、女性 62 名、平均 37.28 歳）を対象とし
3 て口腔粘膜細胞の小核形成の頻度を調べた。1,000 細胞当たりの小核形成の頻度は、
4 曝露群で平均 3.14 と、対照群の平均 2.74 より高かったが、統計的な有意差はみら
5 れなかった（Martínez et al. 2005）。

6 上述の Chakraborty らは、口腔粘膜細胞における染色体異常と併せて小核形成
7 について検討した。口腔粘膜細胞における小核の形成頻度は曝露群で 1.0%、対
8 照群で 0.3%であり、ヒ素曝露群で有意に高かった（Chakraborty et al. 2006）。

9 上述の Ghosh らは、末梢血リンパ球における染色体異常と併せて末梢血リンパ
10 球、口腔粘膜及び尿路上皮細胞における小核形成について検討した。1,000 細胞当
11 たり小核形成の頻度は、皮膚有症状群では末梢血リンパ球で平均 9.13、口腔粘膜細
12 胞で平均 5.62、尿路上皮細胞で平均 6.01、また皮膚無症状群では末梢血リンパ球
13 で平均 6.30、口腔粘膜細胞で平均 3.56、尿路上皮細胞で平均 4.18 であった。対照
14 群では末梢血リンパ球で平均 2.03、口腔粘膜細胞で 1.67、尿路上皮細胞で 1.70 で
15 あった。皮膚有症状群と対照群との差の 95%CI は、末梢血リンパ球で 6.65~7.55
16 ($p=0.000$)、口腔粘膜細胞で 3.50~4.40 ($p=0.000$)、尿路上皮細胞で 3.85~4.33
17 ($p=0.000$) であり、同様に皮膚無症状群と対照群との差の 95%CI は各々 3.79~
18 4.74 ($p=0.001$)、1.53~2.25 ($p=0.001$)、2.15~2.78 ($p=0.001$) であり、いず
19 れの群も対照群より有意に高かった（Ghosh et al. 2006）。

20 職業曝露の知見ではあるが、Vuyyuri らは、南インドにおいて、ヒ素を原料とし
21 たガラス製造従事者 200 名（男性 144 名、女性 56 名、喫煙率 60%、平均曝露期間
22 12.3 年）と対照群 165 名（男性 107 名、女性 58 名、喫煙率 62%）を対象として、
23 口腔粘膜細胞における遺伝毒性障害について調査した。曝露群及び対照群の血中ヒ
24 素濃度はそれぞれ平均 56.8 $\mu\text{g/L}$ 、11.7 $\mu\text{g/L}$ であった。口腔粘膜細胞では小核形成
25 の頻度が曝露群で 1.52%と、対照群の 0.21%より有意に高かった。また、曝露群
26 及び対照群において、喫煙者の方が小核形成の頻度が高く（曝露群：喫煙者 1.51、
27 非喫煙者 0.32、対照群：喫煙者 0.25、非喫煙者 0.12）、喫煙によって有意な影響
28 が及ぼされることが示された（Vuyyuri et al. 2006）。

30 ③姉妹染色分体交換（SCE）

31 Lerda は、アルゼンチンにおいて、少なくとも 20 年以上飲料水中のヒ素に曝露
32 された住民を対象に、ヒト末梢血リンパ球における SCE を調べた。飲料水中のヒ
33 素濃度は、曝露群 282 名（平均 57 歳（範囲 27~82 歳））で平均 130 $\mu\text{g/L}$ （範囲
34 10~660 $\mu\text{g/L}$ ）、対照群 155 名（平均年齢 39 歳（範囲 29~51 歳））で平均 20 $\mu\text{g/L}$
35 （範囲 0~70 $\mu\text{g/L}$ ）であった。ヒ素以外の遺伝毒性物質への推定曝露量も考慮され
36 た。末梢血リンパ球の 1 細胞当たりの SCE の頻度は、曝露群において 10.46 (7.23
37 ~14.90) であったのに対し、対照群では 7.49 (5.17~10.87) であり、曝露群で有
38 意に高かった ($p<0.001$)。曝露群と対照群の年齢を均質化するため、曝露群で 50
39 歳以上の被験者を調査から除外したところ、50 歳未満の集団においては、SCE と
40 性別及び年齢との間に有意な相関はみられなかった。さらに、飲料水中のヒ素濃度

1 は男女双方で SCE と関連があり、性差による有意な影響はみられなかった。IARC
2 のワーキンググループは、本報告では統計学的評価が詳細に報告されておらず、尿
3 中ヒ素の定量が感度の低い比色分析であったため、この研究の価値は限定的である
4 と記している (Lerda 1994、IARC 2004)。

5 上述の Mahata らでは、染色体異常と併せて SCE について検討がなされている。
6 曝露群と対照群において、末梢血リンパ球での 1 細胞当たり SCE の頻度は、曝露
7 群で 7.26、対照群で 5.95 であり、ヒ素曝露により有意に高かった (Mahata et al.
8 2003)。

9 10 ④DNA 損傷

11 職業曝露の知見ではあるが、前述の Vuyyuri らは、口腔粘膜細胞における小核形
12 成と併せて白血球における遺伝毒性障害について調査した。コメットアッセイによ
13 り DNA 損傷が調べられ、コメット尾長が曝露群で 14.95 μm と、対照群の 8.29 μm
14 より有意に長かった。また、曝露群と対照群において、男女間で DNA 損傷に有意
15 差はなかったが、年齢が高い群又は喫煙者で DNA 損傷の有意な増加が認められた
16 (Vuyyuri et al. 2006)。

17 18 ⑤疫学研究における遺伝毒性のまとめ

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

30 31 (2) 実験動物等における影響

32 ① *in vitro* 試験 (ヒト細胞を含む)

33 ヒ素化合物の *in vitro* 試験の結果を表 10 に示す。

34 35 a. 遺伝子突然変異

36 (a) 無機ヒ素化合物

37 ○As (III)

38 亜ヒ酸ナトリウムは、大腸菌 (*Escherichia coli*)、サルモネラ菌 (*Salmonella*
39 *typhimurium*) を用いた復帰突然変異試験 (それぞれ 1,873,000 $\mu\text{g/L}$ で処理、144
40 $\mu\text{g As/plate}$)、酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) を用いた遺伝子突然変異試験 (用

1 量不明)において、いずれも陰性であった (Rossman et al. 1980、Singh 1983、
2 Kligerman et al. 2003)。また、哺乳類培養細胞を用いた試験においては、ウ
3 アバイン耐性又は 6-チオグアニン抵抗性を指標としたシリアンハムスター胚細
4 胞を用いた遺伝子突然変異試験 (それぞれ 750、750 µg As/L)、6-チオグアニ
5 ン抵抗性を指標としたチャイニーズハムスター卵巣由来 (CHO) 細胞を用いた
6 遺伝子突然変異試験 (749 µg As/L)、及びウアバイン耐性又は 6-チオグアニン
7 抵抗性を指標とした CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (それぞれ 375 並
8 びに 750 及び 7,492µg As/L) においていずれも陰性であった (Rossman et al.
9 1980、Lee et al. 1985a, b、Yang et al. 1992)。一方、CHO-AS52 細胞に対し
10 て 3,746 µg As/L を用いた試験では細胞生存率が著しく低下する用量で陽性で
11 あった (Meng and Hsie 1996)。また、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK^{+/−})
12 を用いた試験 (577、865 µg As/L)、標準的な試験ではないがヒト/ハムスター
13 ハイブリッド細胞 (S1) を用いた遺伝子突然変異試験 (577µg As/L) ではいず
14 れも陽性であった (Oberly et al. 1996、Moore et al. 1997、Hei et al. 1998)。
15

16 ○As (V)

17 ヒ酸ナトリウムは、サルモネラ菌 (*S. typhimurium*) を用いた復帰突然変異試験
18 (1,200 µg As/plate)、ウアバイン耐性又は 6-チオグアニン抵抗性を指標とし
19 たシリアンハムスター胚細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (いずれも 7,492 µg
20 As/L) において、いずれも陰性であったが (Lee et al. 1985a、Kligerman et al.
21 2003)、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK^{+/−}) を用いた試験 (4,571 µg As/L)
22 では陽性であった (Moore et al. 1997)。
23

24 (b) 有機ヒ素化合物

25 サルモネラ菌 (*S. typhimurium*) を用いた復帰突然変異試験では、MMA(III) (7.07
26 µg As/plate)、DMA(III) (161 µg As/plate)、MMA(V) (1,156 µg As/plate)、
27 DMA(V) (1,170 µg As/plate) ではいずれも陰性であったが、大腸菌 (*E. coli*)
28 を用いた復帰突然変異試験では高濃度であるが DMA(V) (749,200 µg As/L で処
29 理) は陽性であった (Yamanaka et al. 1989b、Kligerman et al. 2003)。
30 Yamanaka ら (1989b) は、大腸菌において DMA(V) が変異原性を示したのは、
31 代謝物である dimethylarsine と酸素分子による反応産物が関与したためである
32 としている。

33 マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK^{+/−}) を用いた遺伝子突然変異試験では、
34 MMA(III)、DMA(III)、MMA(V)、DMA(V) で、生存率の低い比較的高い濃度 (そ
35 れぞれ 21、96.6、1,156,530、2,341,543 µg As/L) で陽性であった (Kligerman
36 et al. 2003、Moor MM et al. 1997)。また、チャイニーズハムスター卵巣由来
37 細胞 (G12) では、細胞生存率が低い条件下 (MMA(III) ≥ 45 µg As/L、生存率
38 43%) において *gpt* 遺伝子座の変異原性がみられた (Klein et al. 2007)。
39

40 (c) 人工有機ヒ素化合物

1 ロキササルソンは、サルモネラ菌 (*S. typhimurium*) を用いた遺伝子突然変異試
2 験 (2,848 $\mu\text{g As/plate}$) では陰性であったが、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK⁺/
3 ⁻) (284,824 $\mu\text{g As/L}$) では陽性であった (NTP 1989b)。
4

5 (d) 遺伝子突然変異のまとめ

6 ヒ素化合物は、細菌を用いた突然変異試験では陰性であると考えられる。動
7 物の培養細胞を用いた試験では、細胞生存率の低い比較的高い濃度で一部陽性
8 のものがあるが、これらの多くはマウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK⁺/
9 ⁻) を用いた試験で認められている。ヒ素化合物は、大きな欠失変異を誘発する可能性は
10 あるものの、点突然変異の誘発能は低いと考えられる。
11

12 b. 染色体異常

13 (a) 染色体異常試験

14 ○無機ヒ素化合物

15 As(III)

16 哺乳類培養細胞を用いた試験において、亜ヒ酸ナトリウムはマウスリンパ腫
17 細胞 (L5178Y/TK⁺/
18 ⁻)、シリアンハムスター胚細胞に対して、それぞれ 865、
19 465 $\mu\text{g As/L}$ で染色体異常の増加がみられた (Moore et al. 1997c、Lee et al.
20 1985a)。亜ヒ酸ナトリウムは、CHO 細胞に対して 75、749、2,997 $\mu\text{g As/L}$
21 で染色体異常を引き起こすが (Wan et al. 1982、Lin and Tseng 1992、Haung
22 et al. 1993、Kochhar et al. 1996)、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞
23 (V79) では 285 $\mu\text{g As/L}$ (50%細胞増殖抑制：476 $\mu\text{g As/L}$) で4倍体形成は
24 みられなかった (Eguchi et al. 1997)。

25 ヒト末梢血リンパ球に対して、亜ヒ酸ナトリウムは 0.75×10^{-8} $\mu\text{g As/L}$
26 (Vega et al. 1995)、0.07 $\mu\text{g As/L}$ (Ramirez et al. 1997) で微小管の機能障
27 害による異数体の増加がみられ、58 $\mu\text{g As/L}$ (Nordenson et al. 1981)、187 μg
28 As/L (Kligerman et al. 2003) で染色体異常がみられた。また、ヒト白血球に
29 対して、亜ヒ酸ナトリウム、三塩化ヒ素及び三酸化ヒ素はそれぞれ 1,800、
30 450、1,800 $\mu\text{g As/L}$ で染色体異常を誘発した (Nakamuro and Sayato 1981)。
31 亜ヒ酸ナトリウムはヒト臍帯線維芽細胞に対して 285 $\mu\text{g As/L}$ で染色体異常
32 を誘発した (Oya-Ohta et al. 1996)。ヒト皮膚線維芽細胞では 375 $\mu\text{g As/L}$
33 (細胞生存率 13%) で染色体異常がみられた (Yih et al. 1997)。亜ヒ酸ナト
34 リウムによりヒト子宮頸がん細胞では、225 $\mu\text{g As/L}$ 以上で紡錘体の攪乱阻害
35 作用による異数体の増加がみられた (Huang and Lee 1998)。
36

36 As(V)

37 哺乳類培養細胞を用いた試験において、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK⁺/
38 ⁻) に対して、ヒ酸ナトリウムでは 4,571 $\mu\text{g As/L}$ で染色体異常がみられた (Moore
39 et al. 1997c)。シリアンハムスター胚細胞に対して、ヒ酸ナトリウムは 2,397 μg
40 As/L で倍数体を有意に増加させ、4,795 $\mu\text{g As/L}$ で染色体異常を増加させた

1 (Lee et al. 1985a)。V79 細胞に対して、ヒ酸ナトリウムは 13,486 $\mu\text{g As/L}$
2 (50%細胞増殖抑制：21,104 $\mu\text{g As/L}$) で4倍体形成はみられなかったという
3 報告もあるが (Eguchi et al. 1997)、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞に
4 対して 749 $\mu\text{g As/L}$ で染色分体交換、染色体異常が有意に増加したという報告
5 もみられた (Kochhar et al. 1996)。

6 ヒト末梢血リンパ球に対して、ヒ酸ナトリウムは 232 $\mu\text{g As/L}$ では染色体異
7 常がみられなかったが (Nordenson et al. 1981)、749 $\mu\text{g As/L}$ ではみられた
8 (Kligerman et al. 2003)。ヒト白血球に対して、ヒ酸及び五酸化二ヒ素では
9 いずれも 5,400 $\mu\text{g As/L}$ で (Nakamuro and Sayato 1981)、ヒト臍帯線維芽細
10 胞に対して、ヒ酸ナトリウムでは 1,199 $\mu\text{g As/L}$ で染色体異常がみられた
11 (Oya-Ohta et al. 1996)。

12 13 ○有機ヒ素化合物

14 哺乳類培養細胞を用いた試験においては、マウスリンパ腫細胞
15 (L5178Y/TK^{+/-}) に対して MMA(V)、DMA(V)ではそれぞれ 1,850,448、
16 3,746,468、 $\mu\text{g As/L}$ で染色体異常がみられたが、著者らは本結果から染色体異
17 常誘発性があると判断するには不十分であるとしている (Moore et al. 1997)。
18 シリアンハムスター胚細胞に対して、DMA(III)では 75 $\mu\text{g As/L}$ で染色体異常が
19 みられた (Ochi et al. 2004)。V79 細胞に対して、MMA(V)、アルセノベタイン
20 、アルセノコリンはそれぞれ 104,888 $\mu\text{g As/L}$ 、5,244,400 $\mu\text{g As/L}$ 、457,012
21 $\mu\text{g As/L}$ で4倍体形成はみられなかったが、DMA(V)、TMAO はそれぞれ 52,444
22 $\mu\text{g As/L}$ 、524,440 $\mu\text{g As/L}$ で4倍体形成を誘発した (Eguchi et al. 1997)。ま
23 た、V79 細胞に対して、DMA(V)は 33,931 $\mu\text{g As/L}$ で4倍体形成を誘発したと
24 いう報告もある (Endo et al. 1992)。

25 ヒト末梢血リンパ球に対して、MMA(III)、DMA(III)、MMA(V)、DMA(V)は
26 それぞれ 45.0、101、224,760、224,760 $\mu\text{g As/L}$ で染色体異常がみられた
27 (Kligerman et al. 2003)。一方、ヒト末梢血リンパ球に対して、DMA(V)では
28 8,469 $\mu\text{g As/L}$ で染色体異常がみられなかったという報告もある (Endo et al.
29 1992)。

30 ヒト臍帯線維芽細胞では、MMA(V)、DMA(V)、TMAO、アルセノベタイン、
31 アルセノコリン、ヨウ化テトラメチルアルソニウム、アルセノシュガー
32 (2',3'-Dihydroxypropyl-5-deoxy-5-dimethylarsinoyl-b-D-ribose) はそれぞれ
33 104,888、52,444、277,204、824,120、2,247,600、1,423,480、1,123,800 $\mu\text{g As/L}$
34 (すべて細胞生存率のデータなし) で染色体毒性がみられた (Oya-Ohta et al.
35 1996)。

36 37 (b) 小核試験

38 ○As(III)及びAs(V)

39 マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK^{+/-}) に対して、亜ヒ酸ナトリウムは 865 μg
40 As/L 、ヒ酸ナトリウムは 4,571 $\mu\text{g As/L}$ で小核形成の増加がみられた (Moore et

1 al. 1997c)。CHO-K1細胞、CHO-XRS-5細胞では、亜ヒ酸ナトリウムがそれ
2 ぞれ 375 (Fan et al. 1996)、749 $\mu\text{g As/L}$ で小核形成の増加が観察された (Wang
3 and Huang 1994)。Wang and Huang (1994) は、亜ヒ酸はおそらく過酸化
4 水素の過剰産生を介して小核を誘発するとしている。V79細胞に対して、三酸
5 化二ヒ素は 75 $\mu\text{g As/L}$ で小核形成の有意な増加が確認された (Gebel 1998)。
6 一方、シリアンハムスター胚細胞に対して、ヒ化ガリウム 5,180 $\mu\text{g As/L}$ では
7 小核試験は陰性であった。

8 ヒト末梢血リンパ球に対して、亜ヒ酸ナトリウムは 37.5 $\mu\text{g As/L}$ で小核形成
9 が確認された (Schaumloffel and Gebel 1998)。ヒト繊維芽細胞では、亜ヒ酸
10 ナトリウムは低い濃度 (375 $\mu\text{g As/L}$) で、紡錘体機能を干渉することで異数性
11 誘発物質として作用し、動原体のある小核を形成したが、高い濃度 (2,248 μg
12 As/L) では染色体切断物質として作用し、動原体のない小核を形成した (Yih and
13 Lee 1999)。

14 ○有機ヒ素化合物

15 マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK⁺/-) に対して、MMA(V)は 1,850,448 $\mu\text{g As/L}$
16 で小核頻度の増加がみられたが、DMA(V)は 4,683,085 $\mu\text{g As/L}$ でも増加がみら
17 れなかった (Moore et al. 1997c)。
18

19 (c) 染色体異常のまとめ

20 哺乳類細胞及びヒトの種々の培養細胞において、ヒ素化合物により染色体の
21 構造異常と数的異常の両方の染色体異常が引き起こされる。染色体異常誘発能
22 は、3価のヒ素の方が5価よりも高く、また、無機ヒ素化合物の方が有機ヒ素
23 化合物よりも高いと考えられる。
24

25 c. 姉妹染色分体交換 (SCE)

26 (a) As (III) 及び As (V)

27 CHO細胞を用いた試験において、亜ヒ酸ナトリウムは 1、75、375、1,498 μg
28 As/L で、ヒ酸ナトリウムは 0.75 $\mu\text{g As/L}$ で SCE がみられた (Wan et al. 1982、
29 Lee et al. 1985b、Fan et al. 1996、Kochhar et al. 1996)。シリアンハムスタ
30 ー胚細胞を用いた試験で、亜ヒ酸ナトリウムは 60 $\mu\text{g As/L}$ で、ヒ酸ナトリウ
31 ムは 749 $\mu\text{g As/L}$ で SCE がみられた (Lee et al. 1985a)。
32

33 一方、ヒト末梢血リンパ球を用いた試験において、亜ヒ酸ナトリウムでは
34 60、292、375 $\mu\text{g As/L}$ で SCE がみられたという報告があったが (Nordenson
35 et al. 1981、Beckman and Nordenson 1986、Jha et al. 1992、Hartmann and
36 Speit 1994)、749 $\mu\text{g As/L}$ ではみられなかったという報告もあった
37 (Kligerman et al. 2003)。ヒ酸ナトリウムは 11,238 $\mu\text{g As/L}$ という高濃度
38 においても陰性であった (Kligerman et al. 2003)。ヒトリンパ芽球を用いた
39 試験では、亜ヒ酸ナトリウムは 37.5 $\mu\text{g As/L}$ で陽性であったが、ヒ酸は 749 μg
40 As/L で陰性であった (Rasmussen and Menzel 1997)。

1
2 (b) 有機ヒ素化合物

3 ヒト末梢血リンパ球を用いた試験で、DMA(III)は 230 µg As/L で SCE がみ
4 られ、MMA(V)及び DMA(V)はそれぞれ 224,760、749,200 µg As/L で弱い異
5 常がみられたが、MMA(III)は 135 µg As/L で陰性であった (Kligerman et al.
6 2003)。また、ヒトリンパ芽球を用いた試験では、DMA(V)は 749 µg As/L で
7 陰性であった (Rasmussen and Menzel 1997)。

8
9 (c) 姉妹染色分体交換のまとめ

10 ヒ素化合物により誘発される SCE は、ヒ素化合物の化学形態によりその毒
11 性の強さが異なる。動物培養細胞に対しては、As(III)及び As(V)は SCE を引
12 き起こすが、有機ヒ素化合物についての報告は見当たらなかった。また、ヒト
13 末梢血リンパ球やヒトリンパ球に対しては、As(III)は SCE を引き起こすもの
14 の、As(V)、MMA(III)及び DMA(V)は陰性であった。

15
16 d. DNA 損傷

17 (a) DNA 損傷

18 ○細菌を用いた試験

19 無機ヒ素化合物

20 亜ヒ酸ナトリウムは、60,386、239,749 µg As/L においても、大腸菌 (*E. coli*
21 (WP2_s(λ)、PQ37)) の SOS 遺伝子発現を誘導しないことが報告されてい
22 る (Rossman et al. 1984、Lantzsch and Gebel 1997)。また、枯草菌 (*Bacillus*
23 *subtilis*) を用いた rec assay では、亜ヒ酸ナトリウム、三塩化ヒ素及びヒ酸
24 ナトリウムは 3,746,000 µg As/L という高用量でいずれも陽性であった
25 (Nishioka 1975)。

26
27 有機ヒ素化合物

28 MMA(III)及び DMA(III)を用いた大腸菌 (*E. coli* (WP2_s(λ)) を用いたプ
29 ロファージ誘導活性を指標としたインダクション試験ではいずれも 0~749
30 µg As/L で陰性であった (Kligerman et al. 2003)。

31
32 ○アルカリ溶出法

33 As(III)

34 三酸化二ヒ素をアルカリで溶解して亜ヒ酸として使用した試験では、ヒト
35 胎児肺線維芽細胞において 75 µg As/L で DNA 鎖切断がみられた (Dong
36 and Luo 1993)。

37
38 有機ヒ素化合物

1 DMA(V)によりヒト II 型肺胞上皮細胞で DNA 鎖切断がみられた (Tezuka
2 et al. 1993、Rin et al. 1995、Kato et al. 1994、Kawaguchi et al. 1996、
3 Yamanaka et al. 1990, 1995, 1997) 。

4 5 人工有機ヒ素化合物

6 ロキササルソンは、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK^{+/+}) において、細胞
7 毒性を示した用量 (299,680 $\mu\text{g As/L}$) でアルカリ溶出法による DNA 鎖切断
8 が認められた (Storer et al. 1996) 。

9 10 ○不定期 DNA 合成試験

11 三酸化二ヒ素をアルカリで溶解して亜ヒ酸として使用した不定期 DNA 合成
12 試験では、ヒト胎児肺線維芽細胞において 75 $\mu\text{g As/L}$ で陽性であった (Dong
13 and Luo 1994) 。

14 15 ○DNA ニッキングアッセイ

16 無機ヒ素化合物

17 バクテリオファージ ΦX174 DNA を用いた DNA ニッキングアッセイで
18 は、亜ヒ酸ナトリウム (22,476,000 $\mu\text{g As/L}$) 及びヒ酸ナトリウム (74,920,000
19 $\mu\text{g As/L}$) はいずれも陰性であった (Mass et al. 2001) 。

20 21 有機ヒ素化合物

22 バクテリオファージ ΦX174 DNA を用いた DNA ニッキングアッセイで
23 は、MMA(III) (2,247,600 $\mu\text{g As/L}$) 及び DMA(III) (11,238 $\mu\text{g As/L}$) は陽
24 性であったが、MMA(V) (224,760,000 $\mu\text{g As/L}$) 及び DMA(V) (22,476,000
25 $\mu\text{g As/L}$) では陰性であった (Mass et al. 2001) 。

26 27 (b) コメットアッセイ

28 ○As (III) 及び As (V)

29 亜ヒ酸ナトリウムは、CHO 細胞及びウシ動脈内皮細胞を用いたコメットア
30 ッセイでそれぞれ 749、375 $\mu\text{g As/L}$ で陽性であった (Lynn et al. 1997, 1998、
31 Liu and Jan 2000) 。

32 ヒト白血球を用いた試験では、亜ヒ酸ナトリウム及びヒ酸ナトリウムにおい
33 ていずれも 74,902 $\mu\text{g As/L}$ で DNA 鎖切断の用量依存的なわずかな増加がみ
34 られた (Mass et al. 2001) 。ヒト白血病細胞を用いた試験では、亜ヒ酸ナト
35 リウムにおいて、14,984 $\mu\text{g As/L}$ (Hartmann and Speit 1994) 、7.49 $\mu\text{g As/L}$
36 で陽性であった (Wang et al. 2002) 。

37 38 ○有機ヒ素化合物

39 ヒト白血球を用いたコメットアッセイにおいて、MMA(III)、DMA(III)はそ
40 れぞれ 1,498、394 $\mu\text{g As/L}$ で陽性であったが、MMA(V)、DMA(V)はそれぞれ

1 65,555、74,920 $\mu\text{g As/L}$ で陰性であった (Mass et al. 2001)。ヒト白血病細胞
2 を用いた試験において、MMA(III)、MMA(V)、DMA(V)はそれぞれ 7.49、
3 7.49、74.9 $\mu\text{g As/L}$ で陽性であった (Wang et al. 2002)。

4 5 (c) DNA 損傷まとめ

6 ヒ素化合物は、細菌を用いた DNA 損傷試験では陽性の場合と陰性の場合があ
7 った。DNA 損傷に関する動物培養細胞を用いた試験の報告は少ないが、ヒト培
8 養細胞を用いた複数の試験の報告があり、ヒト培養細胞に対して無機ヒ素化合物、
9 有機ヒ素化合物ともに DNA 鎖切断を引き起こす。また、コメットアッセイは陽
10 性であるが、試験法の特徴として一部、アポトーシスも観察されてしまうことを
11 留意しておく必要がある。

12 13 e. その他

14 (a) 細胞形質転換試験

15 ○As(III) 及び As(V)

16 亜ヒ酸ナトリウムはマウス線維芽細胞に対して 749 $\mu\text{g/L}$ でコロニー形成能
17 が増加した (Sabbioni et al. 1991)。シリアンハムスター胚細胞に対して、亜
18 ヒ酸ナトリウム (0~375 $\mu\text{g/L}$)、ヒ酸ナトリウム (599~8,990 $\mu\text{g/L}$) では用
19 量依存的にコロニー形成の増加がみられた (Lee et al. 1985a)。また、ヒ化
20 ガリウムは 129 $\mu\text{g/L}$ で形質転換の頻度が有意に上昇した (Kerckaert et al.
21 1996)。

22 23 ○有機ヒ素化合物

24 アルセノベタインは、マウス線維芽細胞に対して、37,460 $\mu\text{g/L}$ でも細胞形
25 質転換試験は陰性であった (Sabbioni et al. 1991)。

26 27 f. *in vitro* 試験のまとめ

28 ヒ素化合物はヒト細胞を含めた培養細胞において、DNA 損傷及び染色体異
29 常を引き起こすと考えられる。その毒性の強さは、As(III)の方が As(V)よりも
30 高く、また、無機ヒ素化合物の方が有機ヒ素化合物よりも高いと考えられる。

31 32 ② *in vivo* 試験

33 ヒ素化合物の *in vivo* 試験の結果を表 11 に示す。

34 35 a. 遺伝子突然変異試験

36 MutaTM マウスに三酸化二ヒ素又は DMA(V) (各 5,756 $\mu\text{g As/kg}$ 体重) を 5
37 回腹腔内投与したところ、肺、腎臓、膀胱、骨髄に *LacZ* 遺伝子の変異は認めら
38 れなかった (Noda et al. 2002)。

39 40 b. 染色体異常

1 (a) 染色体異常試験

2 ○As(III)

3 Swiss マウスに亜ヒ酸ナトリウムを 58 $\mu\text{g As/kg}$ 体重で皮下投与 (4 回) 又
4 は 1,442 $\mu\text{g As/kg}$ 体重で単回強制経口投与を行った場合に骨髓細胞に染色体
5 異常が認められたが (Das et al. 1993、Roy Choudhury et al. 1996、Biswas et
6 al. 1999、Poddar et al. 2000)、三酸化二ヒ素を 2~8 週間飲水投与 (250,000
7 $\mu\text{g As/L}$) 又は腹腔内投与 (12,000 $\mu\text{g As/kg}$ 体重) したところ、骨髓細胞及び
8 精原細胞に染色体毒性はみられなかった (Poma et al. 1981、1987)。
9

10 ○有機ヒ素化合物

11 ICR マウスに DMA(V)を腹腔内投与 (162,870 $\mu\text{g As/kg}$ 体重) したところ、
12 骨髓細胞において異数性は誘発されたが、染色体異常は誘発されなかった
13 (Kashiwada et al. 1998)。
14

15 (b) 小核試験

16 ○As(III)

17 亜ヒ酸ナトリウムを B6C3F1 マウスに経口投与 (2,884 $\mu\text{g As/kg}$ 体重) (4
18 回) を行った場合や BALB/c マウスに 288、2,884、5,768 $\mu\text{g As/kg}$ 体重で腹
19 腔内投与を行った場合には、骨髓細胞における小核形成の増加が確認された
20 (Tice et al. 1997、Deknudt et al. 1986、Tinwell et al. 1991)。また、Muta™
21 マウスに三酸化二ヒ素を 5,756 $\mu\text{g As/kg}$ 体重で腹腔内投与 (5 回) を行ったと
22 ころ、対照群と比較して網赤血球に小核形成の有意な増加が確認された (Noda
23 et al. 2002)。
24

25 ○有機ヒ素化合物

26 Muta™マウスに DMA(V)を腹腔内投与 (5,755 $\mu\text{g As/kg}$ 体重) (5 回) した
27 ところ、網赤血球の小核形成はみられなかった (Noda et al. 2002)。
28

29 c. DNA 損傷

30 (a) DNA 損傷

31 アルカリ溶出法を用いた試験では、ICR マウスへ高用量の DMA(V) (702,463
32 $\mu\text{g As/kg}$ 体重) を単回経口投与することにより、投与 12 時間後に肺で DNA
33 鎖の切断がみられたが、肝臓、腎臓及び脾臓では認められなかった (Yamanaka
34 et al. 1989、1993、Yamanaka and Okada 1994)。
35

36 (b) コメットアッセイ

37 雄の Swiss アルビノマウスに三酸化二ヒ素 (98~1,629 $\mu\text{g As/kg}$ 体重) を経
38 口投与したところ、投与 24 時間以降に白血球の DNA 鎖切断増加がみられた
39 (Sleha et al. 2001)。
40

1 d. その他

2 (a) 優性致死試験

3 ○As(III)

4 BALB/c マウスに亜ヒ酸ナトリウム (2,884 μg As/kg 体重) を腹腔内投与し
5 たところ、優性致死試験において有意差はなく、生殖細胞に対し遺伝毒性はみ
6 られなかった (Deknudt et al. 1986)。

7
8 (b) 伴性劣性致死試験

9 ○人工有機ヒ素化合物

10 ショウジョウバエに対して、ロキサルソンを 1,953,890 μg As/L で注入投与、
11 1,988,638 μg As/L で経口投与をしたところ、伴性劣性致死突然変異率の増加
12 はみられなかった (NTP 1989b)。

13
14 e. *in vivo* 試験のまとめ

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

20
21 表 10 ヒ素 *in vitro* 遺伝毒性試験結果

試験名	化合物	対象	用量 (μg As/L)	結果	文献名、発行年
a. 遺伝子突然変異					
(原核生物)					
復帰突然変異 試験	亜ヒ酸ナト リウム	<i>Escherichia coli</i> WP2	1,873,000	—	Rossmann et al. 1980
		<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA104	144 μg As/plate	—	Kligerman et al. 2003
	ヒ酸ナトリ ウム	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA104	1,200 μg As/plate	—	Kligerman et al. 2003
		MMA(III)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA104	7.07 μg As/plate	—
	DMA(III) (C ₂ H ₆ AsI)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA104	161 μg As/plate	—	Kligerman et al. 2003
	MMA(V)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA104	1,156 μg As/plate	—	Kligerman et al. 2003
	DMA(V)	<i>E. coli</i>	749,200	+	Yamanaka et al. 1989b
<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA104		1,170 μg As/plate	—	Kligerman et al. 2003	
遺伝子突然変 異試験	Roxarsone	<i>S. typhimurium</i> TA100, TA1535、	2,848 μg As/plate	—	NTP 1989b

		TA1537、TA98			
(真核生物)					
遺伝子突然変異試験	亜ヒ酸ナトリウム	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	749,200	—	Singh 1983
(哺乳類細胞)					
遺伝子突然変異試験	亜ヒ酸ナトリウム	マウス L5178Y (Tk ^{+/+})	577 (細胞生存率 50% 又は 44%)	+	Moore et al. 1997
			865	+	Oberly et al. 1996
		シリアンハムスター胚細胞 (ウアバイン耐性)	750	—	Lee et al. 1985a
		シリアンハムスター胚細胞 (6-チオグアニン抵抗性)	750	—	Lee et al. 1985a
		CHO 細胞 (ウアバイン耐性)	375	—	Lee et al. 1985b
		CHO 細胞 (6-チオグアニン抵抗性)	750	—	Lee et al. 1985b
		CHO 細胞 (CHO-AS52)	3,746 (細胞生存率 24.04%)	+	Meng and Hsie 1996
		CHO 細胞 (ウアバイン耐性)	375	—	Rossman et al. 1980
		CHO 細胞 (6-チオグアニン抵抗性)	7,492	—	Rossman et al. 1980
		CHO 細胞	749	—	Yang et al. 1992
	ヒト/ハムスターハイブリッド細胞(S1)	577 (細胞生存率 60%)	+	Hei et al. 1998	
	ヒ酸ナトリウム	マウス L5178Y (トリフルオロチミジン抵抗性)	32,651	—	Amacher and Paillet 1980
		マウス L5178Y (Tk ^{+/+})	4571 (細胞生存率 6% 又は 35%)	+	Moore et al. 1997
		シリアンハムスター胚細胞 (ウアバイン耐性)	7,492	—	Lee et al. 1985a
		シリアンハムスター胚細胞 (6-チオグアニン抵抗性)	7,492	—	Lee et al. 1985a
	MMA(III)	マウス L5178Y (Tk ^{+/+})	21.0 (細胞生存率 53%)	+	Kligerman et al. 2003
		21.0 (細胞生存率 43%)	+	Kligerman et al. 2003	
チャイニーズハムスター卵巣細胞 (<i>gpt</i> 遺伝)		45.0 (細胞生存率)	+	Klein et al. 2007	

		子)	43%)		
	DMA(III) (C ₂ H ₆ AsI)	マウス L5178Y (Tk ^{+/+})	96.6 (細胞 生存率 43%)	+	Kligerman et al. 2003
			176 (細胞生 存率 16%)	+	Kligerman et al. 2003
	MMA(V)	マウス L5178Y (Tk ^{+/+})	1,156,530 (細胞生存率 55 or 66%)	+	Moore et al. 1997
	DMA(V)	マウス L5178Y (Tk ^{+/+})	2,341,543 (細胞生存率 38, 64 or 70%)	+	Moore et al. 1997
	Roxarsone	マウス L5178 (トリフ ルオロチミジン抵抗性)	284,824 (細 胞毒性: 341,840)	+	NTP 1989b
b. 染色体異常					
(a) 染色体異常試験					
(動物培養細胞)					
染色体異常試 験	亜ヒ酸ナト リウム	マウス L5178Y (Tk ^{+/+})	865	+	Moore et al. 1997
		シリアンハムスター胚 細胞	465	+	Lee et al. 1985a
		シリアンハムスター胚 細胞	225	+	Barrett et al. 1989
		CHO 細胞	75	+	Wan et al. 1982
			749	+	Lin and Tseng 1992
		CHO 細胞(CHO-K1)	2,997	+	Huang et al. 1993
			75	+	Kochhar et al. 1996
	チャイニーズハムスタ ーV79 細胞	285 (50%細 胞増殖抑制: 476)	-	Eguchi et al. 1997	
	三酸化二ヒ 素	チャイニーズハムスタ ーV79 細胞	記載なし	-	Endo et al. 1992
	三塩化ヒ素	チャイニーズハムスタ ーV79 細胞	記載なし	-	Endo et al. 1992
	ヒ酸ナトリ ウム	マウス L5178Y(TK ^{+/-})	4,571	+	Moore et al. 1997
		シリアンハムスター胚 細胞	4,795	+	Lee et al. 1985a
			4,795	+	Barrett et al. 1989
		CHO 細胞	3,746	+	Wan et al. 1982
			749	+	Kochhar et al. 1996
		チャイニーズハムスタ ーV79 細胞	記載なし	-	Endo et al. 1992
			13,486 (50%細胞増	-	Eguchi et al. 1997

		殖抑制: 21,104)		
DMA(III) (C ₂ H ₆ AsI)	シリアンハムスター胚 細胞	75	+	Ochi et al. 2004
MMA(V)	マウス L5178Y (Tk ^{+/+})	1,850,448	+	Moore et al. 1997
	チャイニーズハムスタ ーV79 細胞	104,880 (50%細胞増 殖抑制: 374,600)	-	Eguchi et al. 1997
DMA(V)	マウス L5178Y(TK ^{+/-}) チャイニーズハムスタ ーV79 細胞	3,746,468	+	Moore et al. 1997
		33,931	+	Endo et al. 1992
		52,444 (50%細胞増 殖抑制: 1,791,565)	+	Eguchi et al. 1997
TMAO	チャイニーズハムスタ ーV79 細胞	524,440 (50%細胞増 殖抑制: > 5,508,823)	+	Eguchi et al. 1997
AsBe	チャイニーズハムスタ ーV79 細胞	5,244,400 (50%細胞増 殖抑制: > 4,208,989)	-	Eguchi et al. 1997
AsC	チャイニーズハムスタ ーV79 細胞	457,012 (50%細胞増 殖抑制: > 4,540,606)	-	Eguchi et al. 1997
p-Arsenoso benzoic acid, sodium salt	チャイニーズハムスタ ーV79 細胞	記載なし	-	Endo et al. 1992
Methylthio arsine	チャイニーズハムスタ ーV79 細胞	記載なし	-	Endo et al. 1992
Oxophenyl arsine	チャイニーズハムスタ ーV79 細胞	記載なし	-	Endo et al. 1992
(2-Dipheny larsino ethyl)diphe nyl phosphine	チャイニーズハムスタ ーV79 細胞	記載なし	-	Endo et al. 1992
4-Aminoph enyl arsonic acid (p-Arsanili c acid)	チャイニーズハムスタ ーV79 細胞	記載なし	-	Endo et al. 1992

	Tetraphenylarsonium chloride, hydrochloride	チャイニーズハムスターV79細胞	記載なし	—	Endo et al. 1992
	4-((2-Arsenophenylazo)-3-hydroxy-2,7-naphthalen disulfonic acid, disodium salt	チャイニーズハムスターV79細胞	記載なし	—	Endo et al. 1992
	2-Amonobenzene arsonic acid	チャイニーズハムスターV79細胞	記載なし	—	Endo et al. 1992
(ヒト培養細胞)					
染色体異常試験	亜ヒ酸ナトリウム	ヒト末梢血リンパ球	58	+	Nordenson et al. 1981
			37	+	Wan et al. 1982
			172	+	Sweins 1983
			60	+	Beckman and Nordenson 1986
			225	+	Eastmond and Tucker 1989
			375	+	Jha et al. 1992
			0.75×10 ⁻⁸	+	Vega et al. 1995
			0.07	+	Ramírez et al. 1997
			674	(+)	Rupa et al. 1997
			187	+	Kligerman et al. 2003
		ヒト白血球	1,800	+	Nakamuro and Sayato 1981
		ヒト皮膚線維芽細胞	375 (細胞生存率 13%)	+	Yih et al. 1997
		ヒト臍帯線維芽細胞	285	+	Oya-Ohta et al. 1996
		ヒト子宮頸癌細胞 (HelaS3)	375	+	Huang and Lee 1998
		ヒト子宮頸癌細胞 (Hela CCL2)	225	+	Huang and Lee 1998
		ヒト子宮頸癌細胞 (KB)	225	+	Huang and Lee 1998
		ヒト子宮頸癌細胞 (HFW)	375	+	Huang and Lee 1998
ヒト子宮頸癌細胞	375	+	Huang and Lee 1998		

	(HFLF)				
	ヒト子宮頸癌細胞 (C33A)	375	+	Huang and Lee 1998	
	ヒト子宮頸癌細胞 (293)	375	+	Huang and Lee 1998	
三塩化ヒ素	ヒト白血球	450	+	Nakamuro and Sayato 1981	
三酸化ヒ素	ヒト白血球	180	+	Nakamuro and Sayato 1981	
ヒ酸ナトリウム	ヒト末梢血リンパ球	232	-	Nordenson et al. 1981	
		749	+	Kligerman et al. 2003	
	ヒト臍帯線維芽細胞	1,199	+	Oya-Ohta et al. 1996	
ヒ酸	ヒト白血球	5,400	(+)	Nakamuro and Sayato 1981	
五酸化二ヒ素	ヒト白血球	5,400	(+)	Nakamuro and Sayato 1981	
MMA(III)	ヒト末梢血リンパ球	45.0	+	Kligerman et al. 2003	
DMA(III) (C ₂ H ₆ AsI)	ヒト末梢血リンパ球	101	+	Kligerman et al. 2003	
MMA(V)	ヒト末梢血リンパ球	224,760	+	Kligerman et al. 2003	
	ヒト臍帯線維芽細胞	104,888	+	Oya-Ohta et al. 1996	
DMA(V)	ヒト末梢血リンパ球	224,760	+	Kligerman et al. 2003	
	ヒトリンパ球	8,469	-	Endo et al. 1992	
	ヒト臍帯線維芽細胞	52,444	+	Oya-Ohta et al. 1996	
TMAO	ヒト臍帯線維芽細胞	277,204	+	Oya-Ohta et al. 1996	
AsBe	ヒト臍帯線維芽細胞	824,120	+	Oya-Ohta et al. 1996	
AsC	ヒト臍帯線維芽細胞	2,247,600	+	Oya-Ohta et al. 1996	
Tetramethyl arsonium iodide (CH ₃) ₄ As ⁺ I ⁻	ヒト臍帯線維芽細胞	1,423,480	+	Oya-Ohta et al. 1996	
Arsenosugar (2',3'-Dihydroxypropyl-5-deoxy-5-dimethylarsinoyl-b-D-ribose)	ヒト臍帯線維芽細胞	1,123,800	+	Oya-Ohta et al. 1996	
(b) 小核試験 (動物培養細胞)					
小核試験	亜ヒ酸ナトリウム	マウス L5178Y (Tk ^{+/+})	865	+	Moore et al. 1997
		CHO 細胞 (CHO-K1)	749	+	Wang and Huang

					1994
		CHO 細胞 (CHO-XRS-5)	375	+	Fan et al. 1996
		CHO 細胞	2,997	+	Liu and Huang 1996
			2,997	+	Liu and Huang 1997
			2,997	+	Wang et al. 1997
			749	+	Lynn et al. 1998
	三酸化二ヒ素	チャイニーズハムスターV79 細胞	75	+	Gebel 1998
	ヒ化ガリウム	シリアンハムスター胚細胞	5,180	-	Gibson et al. 1997
	ヒ酸ナトリウム	マウス L5178Y (Tk ^{+/+})	4,571	+	Moore et al. 1997
	MMA(V)	マウス L5178Y (Tk ^{+/+})	1,850,448	+	Moore et al. 1997
	DMA(V)	マウス L5178Y (Tk ^{+/+})	4,683,085	-	Moore et al. 1997
(ヒト培養細胞)					
小核試験	亜ヒ酸ナトリウム	ヒト末梢血リンパ球	37.5	+	Schaumloffel and Gebel 1998
		ヒト線維芽細胞	375	+	Yih and Lee 1999
c. SCE 試験 (動物培養細胞)					
SCE 試験	亜ヒ酸ナトリウム	シリアンハムスター胚細胞	60	+	Lee et al. 1985a
			75	+	Wan et al. 1982
		375	+	Lee et al. 1985b	
		1,498	+	Fan et al. 1996	
	CHO 細胞(CHO-K1)	1	+	Kochhar et al. 1996	
	ヒ酸ナトリウム	CHO 細胞	0.75	+	Kochhar et al. 1996
シリアンハムスター胚細胞		749	+	Lee et al. 1985a	
(ヒト培養細胞)					
SCE 試験	亜ヒ酸ナトリウム	ヒト末梢血リンパ球	292	+	Nordenson et al. 1981
			60	+	Beckman and Nordenson 1986
			375	+	Jha et al. 1992
			375	+	Hartmann and Speit 1994
			749	-	Kligerman et al. 2003
	ヒトリンパ芽球	37.5	+	Rasmussen and Menzel 1997	
	ヒ酸	ヒトリンパ芽球	749	-	Rasmussen and Menzel 1997
ヒ酸ナトリウム	ヒト末梢血リンパ球	11,238	-	Kligerman et al. 2003	

	MMA(III)	ヒト末梢血リンパ球	135	—	Kligerman et al. 2003
	DMA(III) (C ₂ H ₆ AsI)	ヒト末梢血リンパ球	230	(+)	Kligerman et al. 2003
	MMA(V)	ヒト末梢血リンパ球	224,760	(+)	Kligerman et al. 2003
	DMA(V)	ヒト末梢血リンパ球	749,200	(+)	Kligerman et al. 2003
		ヒトリンパ芽球	749	—	Rasmussen and Menzel 1997
d. DNA 損傷 (a) DNA 損傷 (原核生物)					
SOS 試験	亜ヒ酸ナトリウム	<i>E. coli</i> PQ37	60,386 (細胞毒性用量 30,193)	—	Lantzsch and Gebel 1997
		<i>E. coli</i>	239,749	—	Rossmann et al. 1984
rec-assay	亜ヒ酸ナトリウム	枯草菌	3,746,000	+	Nishioka 1975
	三塩化ヒ素	枯草菌	3,746,000	+	Nishioka 1975
	ヒ酸ナトリウム	枯草菌	3,746,000	+	Nishioka 1975
Prophage 誘導法	MMA(III)	<i>E. coli</i> WP2s(λ)	0~749	—	Kligerman et al. 2003
	DMA(III) (C ₂ H ₆ AsI)	<i>E. coli</i> WP2s(λ)	0~749	—	Kligerman et al. 2003
(試験管内)					
DNA Nicking Assay	亜ヒ酸ナトリウム	バクテリオファージ ΦX174 DNA	22,476,000	—	Mass et al. 2001
	ヒ酸ナトリウム	バクテリオファージ ΦX174 DNA	74,920,000	—	Mass et al. 2001
	MMA(III)	バクテリオファージ ΦX174 DNA	2,247,600	+	Mass et al. 2001
	DMA(III) (C ₂ H ₆ AsI)	バクテリオファージ ΦX174 DNA	11,238	+	Mass et al. 2001
	MMA(V)	バクテリオファージ ΦX174 DNA	224,760,000	—	Mass et al. 2001
	DMA(V)	バクテリオファージ ΦX174 DNA	22,476,000	—	Mass et al. 2001
(動物培養細胞)					
アルカリ溶出法	Roxarsone	マウス L5178Y	299,680 (細胞毒性: 599,360)	+	Storer et al. 1996
(ヒト培養細胞)					
アルカリ溶出法	亜ヒ酸ナトリウム	ヒト胎児肺線維芽細胞	75	+	Dong and Luo 1993
	DMA(V)	ヒト肺胞上皮細胞	不明	+	Yamanaka et al. 1990
	DMA(V)	ヒト II 型肺胞上皮細胞	374,600	+	Kato et al. 1994

			749,200	+	Yamanaka et al. 1995
	DMA(V) (C ₂ H ₆ AsO ₂ Na)	ヒト II 型肺胞上皮細胞	37,460	+	Tezuka et al. 1993
			749,200	+	Rin et al. 1995
			749,200	+	Kawaguchi et al. 1996
	DMA(V) (C ₂ H ₆ AsO ₂ Na · 3H ₂ O)	ヒト II 型肺胞上皮細胞	375	+	Yamanaka et al. 1997
不定期 DNA 合成試験	亜ヒ酸ナト リウム	ヒト胎児肺線維芽細胞 (2BS cells)	75	+	Dong and Luo 1994
filter 結合法	DMA(V)	ヒト II 型肺胞上皮細胞	749,200	+	Kato et al. 1994
(b) コメットアッセイ (動物培養細胞)					
コメットアッ セイ	亜ヒ酸ナト リウム	CHO 細胞(CHO-K1)	749	+	Lynn et al. 1997
		CHO 細胞	5,994	+	Lynn et al. 1998
		ウシ大動脈内皮細胞	375	+	Lynn et al. 1998
		ウシ動脈内皮細胞	375	+	Liu and Jan 2000
(ヒト培養細胞)					
コメットアッ セイ	亜ヒ酸ナト リウム	ヒト白血球	0~74,920	(+)	Mass et al. 2001
		ヒト白血球細胞	14,984	+	Hartmann and Speit 1994
	7.49		+	Wang et al. 2002	
	ヒ酸ナトリ ウム	ヒト白血球	0~74,920	(+)	Mass et al. 2001
		ヒト白血球	1,498	+	Mass et al. 2001
	ヒト白血病細胞		7.49	+	Wang et al. 2002
		DMA(III) (C ₂ H ₆ AsI)	ヒト白血球	394	+
	MMA(V)		ヒト白血球	65,555	-
		ヒト白血病細胞	7.49	+	Wang et al. 2002
	DMA(V)	ヒト白血球	74,920	-	Mass et al. 2001
DMA(V) (C ₂ H ₆ AsO ₂ Na · 3H ₂ O)	ヒト白血病細胞	74.9	+	Wang et al. 2002	
e. その他					
細胞形質転換 試験	亜ヒ酸ナト リウム	マウス線維芽細胞 (BALB/3T3 C1 A 31-1-1)	749	+	Sabbioni et al. 1991
		シリアンハムスター胚 細胞	0~375	+	Lee et al. 1985a
	ヒ化ガリウ ム	シリアンハムスター胚 細胞	129	+	Kerckaert et al. 1996
	ヒ酸ナトリ ウム	シリアンハムスター胚 細胞	1,008	+	DiPaolo and Casto, 1979

			599~8,990	+	Lee et al. 1985a
carboxymethyl ethylene trimethylammonium bromide: C ₅ H ₁₂ AsBr O ₂	マウス線維芽細胞 (BALB/3T3 C1 A 31-1-1)		37,460	-	Sabbioni et al. 1991

+ : 陽性、 (+) : 弱陽性、 - : 陰性

1

表 11 ヒ素 *in vivo* 遺伝毒性試験結果

試験名	化合物	対象	用量 ($\mu\text{g As/kg}$ 体重)	結果 ¹⁾	文献名
a. 遺伝子突然変異					
変異原性試験	三酸化二ヒ素	Muta™ マウス肺、腎臓、膀胱、骨髄 (腹腔内投与 (5回))	5,756	—	Noda et al. 2002
	DMA(V)	Muta™ マウス肺、腎臓、膀胱、骨髄 (腹腔内投与 (5回))	5,755	—	Noda et al. 2002
b. 染色体異常					
(a) 染色体異常試験					
染色体異常試験	亜ヒ酸ナトリウム	Swiss マウス骨髄細胞(経口投与)	1,442	+	Das et al. 1993
		Swiss マウス骨髄細胞 (経口投与)	1,442	+	Biswas et al. 1999
		Swiss マウス骨髄細胞(経口投与)	1,442	+	Poddar et al. 2000
		Swiss マウス骨髄細胞 (皮下投与 (4回))	58	+	Roy Choudhury et al. 1996
	三酸化二ヒ素	Swiss マウス骨髄細胞(飲水投与(2~8週間))	250,000 $\mu\text{g As/L}$	—	Poma et al. 1987
		Swiss マウス精祖細胞(飲水投与(2~8週間))	250,000 $\mu\text{g As/L}$	—	Poma et al. 1987
		Swiss マウス骨髄細胞(腹腔内投与)	12,000	—	Poma et al. 1981
		Swiss マウス精原細胞(腹腔内投与)	12,000	—	Poma et al. 1981
		CFLP マウス(妊娠マウスへの吸入暴露(妊娠9~12日に各4hr))	21,589 $\mu\text{g As/m}^3$	(+)	Nagymajtenyi et al. 1985

	DMA(V)	ICR マウス骨髄(腹腔内投与)	162,870	+	Kashiwada et al. 1998
(b) 小核試験					
小核試験	亜ヒ酸ナトリウム	B6C3F1 マウス骨髄 (経口投与 (4 回))	2,884	+	Tice et al. 1997
		BALB/c マウス骨髄 (腹腔内投与)	288	+	DeKnudt et al. 1986
		BALB/c マウス骨髄 (腹腔内投与)	5,768	+	DeKnudt et al. 1986
		BALB/c マウス骨髄 (腹腔内投与)	2,884	+	Tinwell et al. 1991
	三酸化二ヒ素	Muta™ マウス末梢血網赤血球 (腹腔内投与 (5 回))	5,756	+	Noda et al. 2002
	DMA(V)	Muta™ マウス末梢血網赤血球 (腹腔内投与 (5 回))	5,755	—	Noda et al. 2002
c. DNA 損傷					
アルカリ溶出法	DMA(V) (Dimethyl arsenic acid sodium salt : C ₂ H ₆ AsO ₂ Na)	ICR マウス肺(経口投与)	702,463	+	Yamanaka et al. 1989
		ICR マウス肺(経口投与)	702,463	+	Yamanaka et al. 1993
		ICR マウス肺(経口投与)	702,463	+	Yamanaka and Okada 1994
		ICR マウス肝臓、腎臓、脾臓(経口投与)	702,463	—	Yamanaka and Okada 1994
		ICR マウス肝臓、腎臓、脾臓(経口投与)	702,463	—	Yamanaka et al. 1989
コメットアッセイ	三酸化二ヒ素	Swiss アルビノマウス白血球 (経口投与)	98	+	Saleha et al. 2001
d. その他					

優性致死試験	亜ヒ酸ナトリウム	BALB/c マウス (腹腔内投与)	2,884	—	Deknudt et al. 1986
伴性劣性致死試験	Roxarsone	ショウジョウバエ (経口投与)	1,988,638 µg As/L	—	NTP 1989b.
		ショウジョウバエ (注入投与)	1,953,890 µg As/L	—	NTP 1989b.

+ : 陽性、 (+) : 弱陽性、 - : 陰性

1) 結果が+又は(+)の場合 : lowest effective dose、結果が-の場合 : highest ineffective dose unless otherwise stated

6. 毒性のメカニズム

ヒ素の作用機序については、様々な観点から多くの報告がなされている。これまでも IARC、EFSA、ATSDR 等の海外諸機関において検討がなされているものの、その作用機序については明らかにされていない。本項では、小グループの検討における遺伝毒性の見解、IARC (2004、2012)、ATSDR (2007) 等を中心に、ヒ素化合物による発がん作用機序に関する科学的知見を整理した。なお、従来用いられていた遺伝子突然変異や DNA 損傷などの検証は、必ずしも酸化的 DNA 付加体の形成などの間接的な影響を検出することに適していない試験系もあり、そのような知見も含まれていることを考慮する必要がある。

(1) DNA 損傷、遺伝子突然変異、染色体異常、DNA 損傷

本専門調査会においては、遺伝毒性の検討の結果、小グループの検討において、ヒ素化合物による遺伝毒性について以下のように見解をまとめている。

疫学研究では、ヒ素による遺伝子突然変異の有意な頻度上昇を認める報告はない。しかし、対象者間のバラツキが大きかったために統計的に有意とならなかった可能性もあることに留意することが必要である。一方、染色体異常及び姉妹染色分体交換 (SCE) については、飲料水中のヒ素曝露により尿路上皮細胞、口腔粘膜細胞及び末梢血リンパ球細胞において有意に頻度が高くなると報告されている。さらに、ヒトの尿路上皮細胞、口腔粘膜細胞及び末梢血リンパ球細胞において小核形成の頻度に、ヒト末梢血リンパ球において染色体異常及び姉妹染色分体交換に用量反応性がみられている。なお、SCE を引き起こさないという報告もある。また、ヒ素曝露による感受性は、喫煙により修飾されるとする報告もあるが、ないとする報告もある。

ヒ素化合物は、ヒト細胞を含めた培養細胞において、DNA 損傷及び染色体異常及び DNA 損傷を引き起こすと考えられる。一般に毒性の強さは、原子価数 3 価の方が 5 価よりも高く、また、原子価数 5 価の場合は有機ヒ素化合物よりも無機ヒ素化合物の方が高いと考えられる。

ヒ素化合物による *in vivo* 試験の報告は少ないが、マウスに As(III) を経口投与、腹腔内投与又は皮下投与することにより染色体異常、小核形成の増加及び DNA 損傷が

1 引き起こされる。DMA(V)投与では、肺の DNA 損傷や骨髄の染色体異数性の誘発等
2 の報告があるものの、遺伝子突然変異及び小核の誘発は認められていない。

3 疫学研究では、ヒ素による遺伝子突然変異の有意な頻度上昇を認める報告はない。
4 しかし、対象者間のバラツキが大きかったために統計的に有意とならなかった可能性
5 もあることに留意することが必要である。一方、染色体異常及び姉妹染色分体交換
6 (SCE) については、飲料水中のヒ素曝露により尿路上皮細胞、口腔粘膜細胞及び末
7 梢血リンパ球細胞において有意に頻度が高くなると報告されている。さらに、ヒトの
8 尿路上皮細胞、口腔粘膜細胞及び末梢血リンパ球細胞において小核形成の頻度に、ヒ
9 ト末梢血リンパ球において染色体異常及び姉妹染色分体交換に用量反応性がみられ
10 ている。なお、SCE を引き起こさないという報告もある。また、ヒ素曝露による感
11 受性は、喫煙により修飾されるとする報告もあるが、ないとする報告もある。

12 これらのヒ素による遺伝毒性の誘導について、IARC (2004) はヒ素曝露によって
13 生じる遺伝子の不安定性に寄与している可能性があるとしている。また、ヒ素のメチ
14 ル化における中間代謝物である MMA(III)及び DMA(III) は、*in vitro* で細胞に DNA
15 損傷を誘導し活性酸素を介した DNA 鎖切断を引き起こす分子種であること、これら
16 の代謝物並びに活性酸素がラット膀胱癌の誘発において主要な役割を果たすことが
17 示唆されている (IARC 2004)。

18
19 活性酸素は、ヒ素化合物の曝露により *in vitro*、*in vivo* のいずれにおいても生じ、
20 As(III)、MMA(III)及び DMA(III)による DNA 損傷や遺伝子発現を変化させるストレ
21 ス応答に関連している可能性がある IARC (2004、2012)。ヒ素による酸化的 DNA
22 損傷については、下記のようにとりまとめられている。

23 低濃度の 3 価のヒ素化合物に曝露された細胞は酸化的 DNA 損傷を示す (Wang et
24 al. 2002、IARC 2012)。As(III)及び MMA(III)はヒト膀胱上皮細胞において酸化的
25 DNA 損傷の誘導能及び毒性が同等である (IARC 2012)。

26 例えば、細胞毒性濃度 において、As(III)は活性酸素の生成を介してヒト・ハムスタ
27 ーハイブリッド細胞に大きな欠失変異を増加させる (Hei et al. 1998、IARC 2012)。
28 DMA(III)により、フェリチンから鉄が遊離され、この遊離鉄によりフェントン反応
29 やハーバー・ワイズ反応を通じて活性酸素が生じる。また、MMA(III)又は DMA(III)
30 を *in vitro* で添加された ΦX174 DNA において活性酸素の生成を介した DNA 鎖切断
31 が検出されている (IARC 2004)。

32 低濃度の 3 価のヒ素化合物は、G→T 塩基置換を生じると考えられている 8-OHdG
33 による酸化的 DNA 損傷を誘導するという事実があるにも関わらず、As(III)及び
34 MMA(III)だけではなく DMA(III)も明らかな点突然変異物質ではないとされている
35 (Klein et al. 2007、IARC 2012)。これは酸化的 DNA 損傷が効率的に修復・除去
36 されることによるものと考えられる (IARC 2012)。

37 一方、DMA(V)による酸化的 DNA 損傷に関する報告もある。

38 マウスでは、DMA(V)は、還元的代謝を受けジメチルヒ素過酸化ラジカル
39 ((CH₃)₂AsOO•)により肺特異的 DNA 損傷を生じ、培養細胞内で DNA 切断や DNA-

1 タンパク質架橋も生じうる (Tezuka et al. 1993、Yamanaka and Okada 1994、IARC
2 2012)。

3 DMA(V)を投与されたラットの尿中には DMA(III)が含まれており、その後生じ
4 る活性酸素による遺伝子損傷は、ラットでみられるヒ素による膀胱癌にとって重要な
5 役割を演じている可能性がある。例えば、酸化 DNA 損傷のマーカーとして最も一
6 般的に用いられている 8-OHdG の形成やシクロオキシゲナーゼ (cox)-2 発現は
7 DMA(III)によるラット膀胱癌を増加させると報告されている (IARC 2004)。

8

9 (2) DNA修復の変化

10 ヒ素による変異原性の増強は、核酸除去修復及び塩基除去修復のいずれにも影響す
11 ることにより生じる可能性があるとしてされている。IARC (2012) は、ヒト皮膚線維芽
12 細胞における核酸除去修復の阻害は、MMA(III)で最も強く、次いで DMA(III)、As(III)
13 の順であったとしている。

14

15 ① 無機ヒ素化合物

16 IARC (2004) で引用されている Hartwig ら (1997) の報告では、As(III)は、2.5
17 μM で DNA 切断過程を、20 及び 50 μM では DNA 結合過程を阻害することによって
18 ヒトの線維芽細胞で紫外線 (UVC) により引き起こされた DNA 損傷の核酸除去修復
19 を阻害するとしている。また、IARC (2012) によると、As(III)は、特定のタンパク
20 質を阻害することに加え、一部の DNA 修復遺伝子の発現を抑制するとしているが、
21 非常に低い濃度では、細胞内抗酸化防御系に付随する DNA 修復の増大作用といった
22 逆の影響を及ぼす可能性があるとしている。

23 IARC (2004、2012) は、無機ヒ素による DNA 修復の阻害のメカニズムについて
24 以下のようにまとめている。

25 As(III)は DNA 修復酵素の特異な阻害物質ではなく、むしろ DNA 修復を制御する
26 DNA 損傷シグナル機構に影響を及ぼす。シグナル伝達に参与するポリ (ADP-リボ
27 ス) ポリメラーゼ (PARP) -1 は、DNA 修復タンパク質である X-ray complementing
28 group 1 gene (XRCC1)、DNA ポリメラーゼ β 及び DNA リガーゼ III に相互作用す
29 ることで塩基除去修復に関与しているが、このことは As(III)による塩基除去修復過
30 程のうち結合過程を阻害する可能性がある (IARC 2012)。

31 As(III)は、ジスルフィド共有結合に関連した DNA リガーゼ I 及び II 並びに亜鉛
32 フィンガータンパク質を含む複数の DNA 修復酵素を阻害する。亜鉛フィンガー-DNA
33 修復酵素系の一つである PARP の活性は、5 μM 及び 10 nM といった低濃度の As(III)
34 によって阻害されることが、ヒト T 細胞リンパ腫由来 Molt-3 細胞及び HeLa 細胞で
35 示された。しかしながら、哺乳類の色素性乾皮症 A 群タンパク質や細菌由来のホルム
36 アミド-ピリミジン-DNA グリコシラーゼといった他の亜鉛フィンガー-DNA 修復酵素
37 は As(III)によって阻害されない (IARC 2004)。

38

② 有機ヒ素化合物

IARC (2012) は、MMA(III)及びDMA(III)は、As(III)よりも強力な PARP 阻害物質でありまた、PARP の阻害は亜鉛フィンガードメインにおける亜鉛の置換によって生じるとしている (IARC 2012)。

(3) DNAメチル化の変化

最近、ヒ素化合物が、培養細胞及び生体内でエピジェネティックな影響を及ぼすことを指摘する報告が増えてきている。例えば、ヒ素及びヒ素代謝物の広範な DNA メチル化及び遺伝子特異的な DNA メチル化に対する影響、並びにヒ素化合物曝露によるヒストン修飾、クロマチン構造及びマイクロ RNA に対する影響が報告されている (Rossman and Klein 2011)。

ヒ素による DNA メチル化の変化は、がんの進行に関与している可能性があり、*in vitro* 及び *in vivo* 研究において、ヒ素による発がんが DNA のメチル化状態の変化や過剰なメチル化や低メチル化によっても誘導されていることが示唆されている (IARC 2004)。また、ヒ素化合物による遺伝子増幅や、DNA メチル化の変化による遺伝子発現の変化についての報告がなされている (Klein et al. 2007、IARC 2012)。IARC (2012) で引用されているヒ素化合物による DNA のメチル化に関する報告は、以下のとおりである。

- As(III)及びMMA(III)により、ヒストン修飾を伴う DNA メチル化の変化がみられた (Jensen et al. 2008、Zhou et al. 2008)。
- 低濃度の As(III)曝露により DNA メチル化の変化と染色体異数性が誘発されたチャイニーズハムスターV79-13 細胞では、遺伝的不安定性がより早期に認められた (Sciandrello et al. 2004)。
- As(III)により形質転換された複数の細胞において、特異的な遺伝子の過剰なメチル化とともに、全体的な DNA の低メチル化が認められた (Bendbrahim-Tallaa et al. 2005a、Liu and Waalkes 2008)。
- As(III)による DNA の酸化的損傷は、DNA のメチル化パターンに変化をもたらした (Cerdeira and Weitzman 1997)。
- DNA メチル化パターンの変化は、細胞内 S-アデノシルメチオニン (SAM) 蓄積の変化及び DNA メチル化転移酵素の活性低下に由来する可能性がある (Hamadeh et al. 2002、Benbrahim-Tallaa et al. 2005a、Reichard et al. 2007、Liu and Waalkes 2008)。
- ヒ素に曝露されたヒトにおいても DNA メチル化の変化が確認されている (Chanda et al. 2006、Marsit et al. 2006)。

(4) 細胞形質転換

ヒ素の曝露により、細胞の形質転換が誘導されることが示されている。

ヒ素は、シリアンハムスター胚細胞、BALB/3T3 細胞及びラット肝細胞 TRL1215 において細胞の形質転換を誘導する。後者の細胞をヌードマウスに接種することにより、肺への転移を示す線維肉腫の形成が確認されている (Lee et al. 1985a、IARC

1 2004)。また、ヒト骨肉腫細胞における As(III)の長期間かつ低濃度の曝露により、
2 遺伝的不安定性の二次的影響として変異及び形質転換を生じるが、これらの変化は
3 MMA(III)ではみられないとしている (Mure et al. 2003、IARC 2012)。

4 5 (5) 細胞増殖の変化

6 ヒ素の曝露による細胞増殖の増加は、様々な実験系で直接的又は間接的に示されて
7 いる。IARC (2004) によると、例えば、*in vitro* では、ヒ素により正常なヒト皮膚
8 角化細胞で細胞増殖がみられ、DMA(V)を投与されたラットにおいて、膀胱の肥厚化
9 が観察されている。また、細胞増殖のバイオマーカーであるオルニチン脱炭酸酵素活
10 性の増加は、ヒ素を投与されたラットの腎臓又は肝臓で認められている (IARC 2004)。

11 12 (6) 細胞シグナル伝達の変化

13 As(III)により影響を受ける重要なシグナル伝達経路の一つは、腫瘍抑制遺伝子であ
14 る *p53* を介した経路である (IARC 2012)。無機ヒ素化合物は、*p53* を含む細胞増殖
15 及び防御に関連した様々な遺伝子発現を修飾することが示されている (ATSDR
16 2007)。3 価のヒ素化合物は、PARP 及び *p53* タンパク質の活性化に影響を及ぼすが、
17 これは DNA 修復系に及ぼす影響及び染色体異数性の誘発を介して起こるかもしれな
18 い。PARP は、DNA 修復や正常な紡錘体の形成及び機能に必須であるが、3 価のヒ
19 素化合物は PARP の活性化を阻害する。*p53* タンパク質は DNA 損傷応答において重
20 要な役割を果たし、ゲノム安定性を維持し細胞周期チェックポイントとして機能する
21 がん抑制遺伝子産物であるが、3 価のヒ素化合物は *p53* タンパク質を介したシグナル
22 伝達を阻害する (Rossman and Klein 2011)。

23 As(III)は、DNA 損傷後に *p53* タンパク質の活性化や *p21* の遺伝子発現の低下を抑
24 制する。この抑制は、DNA 損傷を受けた細胞における G1 期から S 期への細胞周期
25 の停止 (DNA 複製前に行われる正常な DNA 修復の機会を得るため) に影響を及ぼ
26 すことから、変異原性増強の一部の原因を説明しているかもしれない。*p53* は核酸除
27 去修復能においても重要である。As(III)、MMA(III)及び DMA(III)によるチオレドキ
28 シン還元酵素の阻害は、酸化型チオレドキシンの蓄積を生じ、*p53* の機能不全の一因
29 となっている可能性がある。As(III)によって生じる Cyclin D のような細胞増殖調節
30 遺伝子の発現増加は、細胞周期の調節機構を破綻に至らせる可能性があると考えられ
31 る (IARC 2012)。

32 ヒ素化合物は、細胞分裂因子活性化プロテインキナーゼファミリーに属する Jun
33 キナーゼを刺激し、DNA 結合転写因子である AP-1 を増加させる。またヒ素は、*c-jun*、
34 *c-fos*、*c-myc* 及び腫瘍増殖因子 (TNF) $-\alpha$ といった前がん遺伝子の発現も誘導する。
35 Mdm2 タンパク質の増加に付随して生じる *p53* タンパク質の減少は、ヒ素を添加し
36 たヒト角化細胞 (HaCaT 細胞) で認められている。ヒ素誘導性皮膚発がんのモデル
37 として、*p53-MDM2* フィードバック制御ループの形成を阻害して、正常な細胞増殖
38 の制御を破綻するものと考えられている (IARC 2004)。

1 (7) ステロイド受容体結合と遺伝子発現の変化

2 無機ヒ素は、糖質コルチコイド受容体へのステロイドの結合を阻害するが、アンド
3 ロゲン、エストロゲン、鉱質コルチコイド又はプロゲステロン受容体へのリガンド結
4 合に影響は及ぼさない。この阻害は、乳がん組織に含まれるプロゲステロン受容体の
5 評価を行う上で糖質コルチコイド受容体への選択的阻害剤として、ヒ素を活用できる
6 可能性がある。しかし、MCF-7 細胞では、ヒ素はエストラジオールのエストロゲン
7 受容体- α (ER- α) への結合を阻害したという報告もある。さらに、ヒ素は乳がん細
8 胞系において ER- α の発現を阻害するが、ER- β の発現は影響を受けないことから、ヒ
9 素は ER- α 陽性乳がんに対して新規治療手法となりうるとする報告もある (IARC
10 2004)。

11 (8) 遺伝子増幅

12 遺伝子の増幅は、ヒ素の発がん性に関与する一つのメカニズムとして考えられてい
13 る (IARC 2004)。無機ヒ素はマウス 3T6 細胞においてジヒドロ葉酸還元酵素 (*DHFR*)
14 遺伝子の増幅を増大し、この作用は As(III)より As(V)の方が強いとされている (IARC
15 2004、ATSDR 2007)。

16 (9) 突然変異／遺伝毒性の促進

17 ヒ素の発がん作用は、発がんの促進作用に起因する可能性が示唆されている。ヒ
18 素単独曝露ではマウスで皮膚腫瘍を引き起こさないが、ヒ素と紫外線の複合曝露によ
19 り、紫外線単独曝露によって生じるものより個数や大きさが増加した皮膚腫瘍を生じ
20 ることが報告されている (ATSDR 2007)。紫外線を含む多くの遺伝毒性をもつ因子
21 (genotoxic agents) との組合せにおいて、ヒ素は相乗的に遺伝毒性を増強する共変
22 異原 (co-mutagen) であるとされている (IARC 2004)。

23 V. 国際機関等の評価

24 1. 国際がん研究機関 (IARC)

25 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
26 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
27 して発がん性がある) とされている。

28 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、
29 皮膚癌を引き起こす十分な証拠があり、いずれのがんも用量依存性が示されていると
30 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;
31 Wu et al. 1989; Chen and Wang 1990; Chiang et al. 1993; Guo et al. 1997; Tsai et
32 al. 1999) とチリ (Rivara et al. 1997; Smith et al. 1998) の生態学的研究や他のコ
33 ホート研究などに基づいてリスク評価を行っている。肺癌は、台湾 (Chen et al. 1988;
34 Wu et al. 1989) やアルゼンチン (Hopenhayn-Rich et al. 1998) の生態学的研究な
35 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.
36 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

1 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
2 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
3 2004)

4 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
5 証拠が十分あり、実験動物について、ヒ酸ナトリウムによるマウスでの肺腺癌及び肺
6 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
7 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
8 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
9 いる。

10 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
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 性について分類できない) としている。

20 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
21 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
22 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
23 き起こすとしている。(IARC 2012)

24

25 2. FAO/WHO合同食品添加物専門委員会 (JECFA)

26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 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
32 (JECFA 1984)。

33 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
34 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
35 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
36 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
37 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
38 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
39 経路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
40 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

1 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
2 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
3 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 1989)

4 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。
5 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
6 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
7 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
8 (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
9 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
10 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
11 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、
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 している。(JECFA 2011)

21 3. 世界保健機関 (WHO) 飲料水水質ガイドライン

22 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
23 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
24 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。
25 しかし、飲料水中の他の化合物の同時曝露の可能性や、考慮に入れることができな
26 かった代謝において起こり得る用量依存的な変化があることから、この濃度は皮膚癌発
27 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、
28 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
29 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}
30 であるとしている (WHO 1996)。

31 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
32 確実性を考慮して暫定的なガイドライン値 0.01 mg/L (10 µg/L) が維持され、2011
33 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
34 づき、ガイドライン値 0.01 mg/L (10 µg/L) が維持されている。

35 第 4 版では、このガイドライン値の導出根拠として、低濃度における実際のリスク
36 には依然として考慮すべき不確実性が残されており、作用機序に関する入手可能なデ
37 ータは直線外挿又は非直線外挿を用いるための生物学的基礎となり得ず、飲料水中か
38 らヒ素を除去する際の現実的な困難さや、実際上の定量下限値 1~10 µg/L を考慮し
39 て、ガイドライン値 10 µg/L を維持し、暫定値として設定したとしている。また、技
40 術的にはヒ素濃度を 5 µg/L 以下にすることは実現可能であるが、そのためには注意

1 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
2 には 10 µg/L まで達成可能と考える方が妥当であるとしている（WHO 2011）。

4 米国環境保護庁（EPA）

（1）無機ヒ素

6 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
7 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
8 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、
9 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

12 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
13 （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
14 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
15 /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
16 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/
17 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
18 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
19 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、
20 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
21 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
22 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
23 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

27 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
28 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
29 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
30 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
31 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

34 EPA/IRIS は、Tseng ら（1968）及び Tseng（1977）の横断研究でみられた井戸
35 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
36 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
37 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
38 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
39 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
40 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

1 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
2 スク) を算出し $5 \times 10^{-5} / (\mu\text{g/L})^{-1}$ としている。また、この値に基づき、摂取した
3 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
4 になるとしている (EPA 1998)。

6 表 1240 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 $\mu\text{g/L}$
10^{-5}	0.2 $\mu\text{g/L}$
10^{-6}	0.02 $\mu\text{g/L}$

7
8 また、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している (EPA
9 2007)。EPA の Science Advisory Board (SAB) は、As(III)及びその代謝物は
10 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
11 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的な遺伝毒性を
12 誘発するであろうとしている (EPA 2007)。

14 (2) 有機ヒ素

15 EPA は、2006 年に MSMA、disodium methanearsonate (DSMA)、calcium acid
16 methanearsonate (CAMA)、DMA(V) (カコジル酸) 及びカコジル酸ナトリウムの
17 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
18 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
19 及び慢性 RfD を設定している。

20 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
21 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
22 実係数 100 を適用した 100 $\mu\text{g/kg}$ 体重を急性 RfD としている。また、ラットの慢性
23 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
24 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 $\mu\text{g/kg}$ 体重
25 /日を慢性 RfD としている。

26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 BMDL₁₀ 430 $\mu\text{g/kg}$ 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
32 RfD としている (EPA 2006)。

33 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
34 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
35 がない ; no evidence for carcinogenicity」に分類している (EPA 2006)。DMA に

1 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
 2 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
 3 classifiable as to human carcinogenicity) としていたが、農薬再登録審査の際の評
 4 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
 5 doses resulting in regenerative proliferation」としている。(EPA 2006) 。

7 5. 欧州食品安全機関 (EFSA)

8 EFSA の食物連鎖汚染物質委員会 (CONTAM パネル) は 2009 年に食品中のヒ素
 9 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
 10 び皮膚病変に関するヒトの疫学調査の結果に基づき無機ヒ素に関する評価を行って
 11 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
 12 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
 13 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)
 14 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、
 15 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
 16 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
 17 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)
 18 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
 19 (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)
 20 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
 21 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。

23 表 1344 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)

24 BMCL₀₁: 1%の影響に対するベンチマーク濃度の 95%信頼限界下限

25 BMDL₀₁: 1%の影響に対するベンチマーク用量の 95%信頼限界下限

26 (a): 本意見書のために CONTAM パネルが算出

- 1 (b):1日当たりの飲水量3~5L、食品中無機ヒ素 50~200 µg/日、体重 55kg と仮定して BMCL₀₁
2 から外挿
3 (c):1日当たりの飲料水 1~2L、食品中無機ヒ素 10~20 µg/日、体重 70kg と仮定して BMCL₀₁
4 から外挿
5 (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
6 (EFSA (2009) の表 43 より引用)
7

8 算出された BMDL₀₁ は、チリの集団を対象とした肺癌に関する Ferreccio ら (2000)
9 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
10 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
11 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、
12 CONTAM パネルは、単一の参照値の代わりに BMDL₀₁ の全範囲 0.3~8 µg/kg 体重/
13 日の評価に用いることとしている。

14 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、
15 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
16 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
17 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、
18 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
19 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
20 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%
21 タイル) で 0.37~1.22 µg/kg 体重/日であり、この値は BMDL₀₁ の範囲内であった。ま
22 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
23 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
24 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
25 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、は
26 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
27 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
28 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。

29 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
30 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
31 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
32 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。
33 (EFSA 2009)
34

35 6. 日本

36 (1) 厚生労働省 厚生科学審議会 水質基準の見直し

37 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、
38 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
39 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
40 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

1 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
2 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
3 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
4 れるべきである。」としている。（厚生労働省 2003）
5

6 (2) 独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO)

7 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
8 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
9 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
10 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)
11 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
12 /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
13 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、
14 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
15 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
16 されるとしている。(NEDO 2008)
17

18 (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)

19 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
20 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
21 評価を行っている。

22 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
23 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
24 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
25 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
26 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
27 定してリスク評価するのが妥当であると判断している。

28 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
29 Tacoma (Enterline et al. 1995)、米国モンタナ州 Anaconda (Lubin et al. 2000)
30 及びスウェーデン Ronnskar (Sandstrom & Wall 1993) の銅精錬所での三つのコ
31 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 1.7×10^{-3}
32 $(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ 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
33 過剰発がんリスクに対応する大気中濃度として、 $6 \text{ ng As}/\text{m}^3$ としている。

34 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、
35 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)
36

37 (4) 日本産業衛生学会 許容濃度等に関する委員会 (参考)

38 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
39 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。
40 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

1 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/m³、10⁻⁴に対して 0.3 µg As/m³と提案している。(日本産業衛生学会 2000)

6 VI. 食品健康影響評価

7 別紙

8

9 <別紙：略号等>

<u>4NQO</u>	<u>4-ニトロキノリン 1-オキシド</u>
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
<u>BBN</u>	<u>N-n-ブチル-N-ブタン-4-オール-ニトロソアミン</u>
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に関する科学 パネル委員会
CpG	シトシン-リン酸-グアニン
<u>DEN</u>	<u>N-ニトロソジエチルアミン</u>
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
DMBDD 処置	多臓器イニシエーション処置
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

MSMA	メチルアルソン酸ナトリウム
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- <i>O</i> -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

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

1 <参照>

- 2 Adams JH, Haller L, Boa FY, Doua F, Dago A, Konian K. (1986) Human African trypanosomiasis (T.b.
3 gambiense): a study of 16 fatal cases of sleeping sickness with some observations on acute reactive
4 arsenical encephalopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 12(1): 81-94.
- 5 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (2000) Toxicological Profile for Arsenic.
6 AT, NE. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- 7 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (2007) Toxicological Profile for Arsenic
8 [Internet]. AT, NE. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. [cited 2009 Mar 23]. Available
9 from: <http://www.atsdr.cdc.gov/substances/toxsubstance.asp?toxid=3>.
- 10 Ahmad SA, Sayed MH, Barua S, Khan MH, Faruquee MH, Jalil A, Hadi SA, Talukder HK. (2001)
11 Arsenic in drinking water and pregnancy outcomes. *Environ Health Perspect* 109(6): 629-631.
- 12 Ahsan H, Chen Y, Kibriya MG, Slavkovich V, Parvez F, Jasmine F, Gamble MV, Graziano JH. (2007)
13 Arsenic metabolism, genetic susceptibility, and risk of premalignant skin lesions in Bangladesh. *Cancer*
14 *Epidemiol Biomarkers Prev* 16(6): 1270-1278.
- 15 Ahsan H, Chen Y, Parvez F, Zablotska L, Argos M, Hussain I, Momotaj H, Levy D, Cheng ZQ,
16 Slavkovich V, van Geen A, Howe GR, Graziano JH. (2006) Arsenic exposure from drinking water and
17 risk of premalignant skin lesions in Bangladesh: baseline results from the health effects of arsenic
18 longitudinal study. *Am J Epidemiol* 163(12): 1138-1148.
- 19 Albert C, Williams TD, Morrissey CA, Lai VW, Cullen WR, Elliott JE. (2008) Tissue uptake, mortality,
20 and sublethal effects of monomethylarsonic acid (MMA(V)) in nestling zebra finches (*Taeniopygia*
21 *guttata*). *J Toxicol Environ Health A* 71(6): 353-360.
- 22 Albertini RJ, Anderson D, Douglas GR, Hagmar L, Hemminki K, Merlo F, Natarajan AT, Norppa H,
23 Shuker DE, Tice R, Waters MD, Aitio A. (2000) IPCS guidelines for the monitoring of genotoxic
24 effects of carcinogens in humans. International Programme on Chemical Safety. *Mutat Res* 463(2):
25 111-172.
- 26 Almela C, Clemente MJ, Velez D, Montoro R. (2006) Total arsenic, inorganic arsenic, lead and cadmium
27 contents in edible seaweed sold in Spain. *Food Chem Toxicol* 44(11):1901-1908.
- 28 Amacher DE, Paillet SC. (1980) Induction of trifluorothymidine-resistant mutants by metal ions in
29 L5178Y/TK+/- cells. *Mutat Res* 78(3): 279-288.
- 30 Amayo KO, Petursdottir A, Newcombe C, Gunnlaugsdottir H, Raab A, Krupp EM, Feldmann J. (2011)
31 Identification and quantification of arsenolipids using reversed-phase HPLC coupled simultaneously to
32 high-resolution ICPMS and high-resolution electrospray MS without species-specific standards. *Anal*
33 *Chem* 83: 3589-3595.
- 34 Anawar HM. (2012) Arsenic speciation in environmental samples by hydride generation and
35 electrothermal atomic absorption spectrometry. *Talanta* 88: 30-42.
- 36 Andreae MO. (1983) Biotransformation of arsenic in the marine environment. In: Lederer WH,
37 Fensterheim RJ Chemical Manufacturers Association (U.S.); United States. National Bureau of
38 Standards. *Arsenic-Industrial, Biomedical, Environmental Perspectives*. New York: Van Nostrand
39 Reinhold Co. Inc; pp.378-391.

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

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

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

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

13 Arkusz J, Stańczyk M, Lewińska D, Stepnik M. (2005) Modulation of murine peritoneal macrophage
14 function by chronic exposure to arsenate in drinking water. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 27(2):
15 315-330.

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

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

20 Arroyo-Abad U, Mattusch J, Mothers S, Moder M, Wennrich R, Elizalde-Gonzalez MP, Matysik F-M.
21 (2010) Detection of arsenic-containing hydrocarbons in canned cod liver tissue. *Talanta* 82: 38-43.

22 Bastrup R, Sorensen M, Balstrom T, Frederiksen K, Larsen CL, Tjonneland A, Overvad K,
23 Raaschou-Nielsen O. (2008) Arsenic in drinking-water and risk for cancer in Denmark. *Environ Health*
24 *Perspect* 116(2): 231-237.

25 Bardullas U, Limon-Pacheco JH, Giordano M, Carrizales L, Mendoza-Trejo MS, Rodriguez VM. (2009)
26 Chronic low-level arsenic exposure causes gender-specific alterations in locomotor activity,
27 dopaminergic systems, and thioredoxin expression in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 239(2): 169-177.

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

30 Basu A, Mahata J, Roy AK, Sarkar JN, Poddar G, Nandy AK, Sarkar PK, Dutta PK, Banerjee A, Das M,
31 Ray K, Roychaudhury S, Natarajan AT, Nilsson R, Giri AK. (2002) Enhanced frequency of
32 micronuclei in individuals exposed to arsenic through drinking water in West Bengal, India. *Mutat Res*
33 516: 29-40.

34 Basu A, Ghosh P, Das JK, Banerjee A, Ray K, Giri AK. (2004) Micronuclei as biomarkers of carcinogen
35 exposure in populations exposed to arsenic through drinking water in West Bengal, India: A
36 comparative study in three cell types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13(5): 820-827.

37 Bates MN, Rey OA, Biggs ML, Hopenhayn C, Moore LE, Kalman D, Steinmaus C, Smith AH. (2004)
38 Case-control study of bladder cancer and exposure to arsenic in Argentina. *Am J Epidemiol* 159(4):
39 381-389.

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

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

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

9 Beckman L. (1986) Nordenson I. Interaction between some common genotoxic agents. *Hum Hered.* 36:
10 397-401.

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

13 Benbrahim-Tallaa L, Waterland RA, Styblo M, Achanzar WE, Webber MM, Waalkes MP. (2005a).
14 Molecular events associated with arsenic-induced malignant transformation of human prostatic epithelial
15 cells: aberrant genomic DNA methylation and K-ras oncogene activation. *Toxicol Appl Pharmacol*,
16 206: 288–298. doi:10.1016/j.taap.2004.11.017

17 Bhumbra DK, Keefer RF. (1994) Arsenic mobilization and bioavailability in soils. In: Nriagu JO, editors.
18 Arsenic in the Environment Part I: Cycling and Characterization. New York: John Wiley & Sons; pp.
19 51-82.

20 Biggs ML, Kalman DA, Moore LE, Hopenhayn-Rich C, Smith MT, Smith AH. (1997) Relationship of
21 urinary arsenic to intake estimates and a biomarker of effect, bladder cell micronuclei. *Mutat Res* 386:
22 185–195

23 Biswas S, Talukder G, Sharma A. (1999) Prevention of cytotoxic effects of arsenic by short-term dietary
24 supplementation with selenium in mice in vivo. *Mutat Res* 441: 155–160.

25 Blakley BR, Sisodia CS, Mukkur TK. (1980) The effect of methylmercury, tetraethyl lead, and sodium
26 arsenite on the humoral immune response in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 52: 245–254.

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

30 Brown RM, Newton D, Pickford CJ, Sherlock JC. (1990) Human Metabolism of arsenobetaine ingested
31 with fish. *Human & Experimental Toxicology* 9 (1), 41-46.

32 Brune D, Nordberg G, Wester PO. (1980) Distribution of 23 elements in the kidney, liver and lungs of
33 workers from a smeltery and refinery in North Sweden exposed to a number of elements and of a
34 control group. *Sci Total Environ* 16(1): 13-35.

35 Buchet JP, Lauwerys R, Roels H. (1981) Urinary excretion of inorganic arsenic and its metabolites after
36 repeated ingestion of sodium metaarsenite by volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 48(2):
37 111-118.

38 Burns FJ, Uddin AN, Wu F, Nadas A, Rossman TG. (2004) Arsenic-induced enhancement of ultraviolet
39 radiation carcinogenesis in mouse skin: a dose-response study. *Environ Health Perspect* 112(5):
40 599-603.

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

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

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

8 Carmignani M, Boscolo P, Castellino N. (1985) Metabolic fate and cardiovascular effects of arsenic in
9 rats and rabbits chronically exposed to trivalent and pentavalent arsenic. *Arch Toxicol Suppl* 8:
10 452-455.

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

13 CEN (European Committee for Standardization). (2005) EN 14546:2005. Foodstuffs - Determination of
14 trace elements - Determination of total arsenic by hydride generation atomic absorption spectrometry
15 (HG-AAS) after dry ashing.

16 CEN (European Committee for Standardization). (2006) EN 14627:2006. Foodstuffs - Determination of
17 trace elements - Determination of total arsenic and selenium by atomic absorption spectrometry (AAS)
18 hydride technique after pressure digestion.

19 CEN (European Committee for Standardization). (2008) EN 15763:2008. Foodstuffs - Determination of
20 trace elements - Determination of arsenic, cadmium, mercury and lead in foodstuffs by inductively
21 coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) after pressure digestion.

22 Cerda S, Weitzman SA (1997). Influence of oxygen radical injury on DNA methylation. *Mutat Res*, 386:
23 141–152.

24 Chakraborty T, Das U, Poddar S, Sengupta B, De M. (2006) A study in an arsenic exposed population in
25 West Bengal, India. *Bull Environ Contam Toxicol*.76: 970-976.

26 Challenger F. (1951) Biological methylation. *Adv Enzymol Relat Subj Biochem* 12: 429-491.

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

30 Chattopadhyay S, Pal Ghosh S, Ghosh D, Debnath J. (2003) Effect of dietary co-administration of sodium
31 selenite on sodium arsenite-induced ovarian and uterine disorders in mature albino rats. *Toxicol Sci*
32 75(2): 412-422.

33 Chen CJ, Chuang YC, You SL, Lin TM, Wu HY. (1986) A retrospective study on malignant neoplasms
34 of bladder, lung and liver in blackfoot disease endemic area in Taiwan. *Br J Cancer*, 53: 399–405.

35 Chen CJ, Chiou HY. (2001) Chen and Chiou Respond to ‘Arsenic and cancer of the urinary tract’ by
36 Cantor. *Am J Epidemiol*, 153: 422–423.

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

- 1 Chen CL, Chiou HY, Hsu LI, Hsueh YM, Wu MM, Wang YH, Chen CJ. (2010a) Arsenic in drinking
2 water and risk of urinary tract cancer: a follow-up study from northeastern Taiwan. *Cancer Epidemiol*
3 *Biomarkers Prev* 19(1): 101-110.
- 4 Chen CL, Chiou HY, Hsu LI, Hsueh YM, Wu MM, Chen CJ. (2010b) Ingested arsenic, characteristics of
5 well water consumption and risk of different histological types of lung cancer in northeastern Taiwan.
6 *Environ Res* 110(5): 455-462.
- 7 Chen CJ, Chuang YC, Lin TM, Wu HY. (1985) Malignant neoplasms among residents of a blackfoot
8 disease-endemic area in Taiwan: high-arsenic artesian well water and cancers. *Cancer Res* 45(11 Pt 2):
9 5895-5899.
- 10 Chen H, Li S, Liu J, Diwan BA, Barrett JC, Waalkes MP. (2004) Chronic inorganic arsenic exposure
11 induces hepatic global and individual gene hypomethylation: implications for arsenic
12 hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 25(9): 1779-1786.
- 13 Chen CJ, Wang CJ. (1990) Ecological correlation between arsenic level in well water and age-adjusted
14 mortality from malignant neoplasms. *Cancer Res* 50(17): 5470-5474.
- 15 Chen CJ, Kuo TL, Wu MM. (1988a) Arsenic and cancers. *Lancet* 331: 414-415.
- 16 Chen CJ, Wu MM, Lee SS, Wang JD, Cheng SH, Wu HY. (1988b) Atherogenicity and carcinogenicity of
17 high-arsenic artesian well water. Multiple risk factors and related malignant neoplasms of blackfoot
18 disease. *Arteriosclerosis* 8: 452-460.
- 19 Chen Y, Graziano JH, Parvez F, Hussain I, Momotaj H, van Geen A, Howe GR, Ahsan H.
20 (2006). Modification of risk of arsenic-induced skin lesions by sunlight exposure, smoking, and
21 occupational exposures in Bangladesh. *Epidemiology* 17(4): 459-467.
- 22 Cheng CN, Focht DD. (1979) Production of arsine and methylarsines in soil and in culture. *Appl Environ*
23 *Microb* 38(3): 494-498.
- 24 Cherry N, Shaikh K, McDonald C, Chowdhury Z. (2008) Stillbirth in rural Bangladesh: arsenic exposure
25 and other etiological factors: a report from Gonoshasthaya Kendra. *Bull World Health Organ* 86(3):
26 172-177.
- 27 Chiang HS, Guo HR, Hong CL, Lin SM, Lee EF. (1993) The incidence of bladder cancer in the black
28 foot disease endemic area in Taiwan. *Br J Urol* 71(3): 274-278.
- 29 Chiou HY, Hsueh YM, Liaw KF, Horng SF, Chiang MH, Pu YS, Lin JSN, Huang CH, Chen CJ. (1995).
30 Incidence of internal cancers and ingested inorganic arsenic: a seven-year follow-up study in Taiwan.
31 *Cancer Res*, 55:1296-1300.
- 32 Chiou HY, Chiou ST, Hsu YH, Chou YL, Tseng CH, Wei ML, Chen CJ. (2001) Incidence of transitional
33 cell carcinoma and arsenic in drinking water: A follow-up study of 8,102 residents in an
34 arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Am J Epidemiol* 153(5): 411-418.
- 35 Cogbill EC, Hobbs ME. (1957) Transfer of metallic constituents of cigarettes to the main-stream smoke.
36 *Tobacco Science*, 1, 68-73.
- 37 Cohen SM, Yamamoto S, Cano M, Arnold LL. (2001) Urothelial cytotoxicity and regeneration induced
38 by dimethylarsinic acid in rats. *Toxicol. Sci* 59: 68-74.

1 Cohen SM, Wanibuchi H, Fukushima S. (2002a) Lower urinary tract. In: Handbook of Toxicologic
2 Pathology, 2nd edn, Haschek WM, Rousseaux CG, MA Wallig (eds), Vol. 2. Academic Press: San
3 Diego, CA; pp. 337–361.

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

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

9 Conklin SD, Ackerman AH, Fricke MW, Creed PA, Creed JT, Kohan MC, Herbin-Davis K, Thomas DJ.
10 (2006) In vitro biotransformation of an arsenosugar by mouse anaerobic cecal microflora and cecal
11 tissue as examined using IC-ICP-MS and LC-ESI-MS/MS. *Analyst* 131(5): 648-655.

12 Crecelius EA. (1977). Changes in the chemical speciation of arsenic following ingestion by man. *Environ*
13 *Health Perspect*, 19: 147–150.

14 Crown S, Kenan G, Nyska A, et al. (1987) Cacodylic acid toxicity in dietary administration to rats for 13
15 weeks: a preliminary study. Luxembourg Industries (Pamol) Ltd. Submitted to the U.S. Environmental
16 Protection Agency.

17 Cui X, Wakai T, Shirai Y, Hatakeyama K, Hirano S. (2006) Chronic oral exposure to inorganic arsenate
18 interferes with methylation status of p16(INK4a) and RASSF1A and induces lung cancer in A/J mice.
19 *Toxicol Sci* 91(2): 372-381.

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

21 Cuzick J, Sasieni P, Evans S. (1992) Ingested arsenic, keratoses, and bladder cancer. *Am J Epidemiol*
22 136: 417–421.

23 Dang HS, Jaiswal DD, Somasundaram S. (1983) Distribution of arsenic in humans tissues and milk. *Sci*
24 *Total Environ* 29: 171–175.

25 Das T, Roychoudhury A, Sharma A, Talukder G. (1993) Modification of clastogenicity of three known
26 clastogens by garlic extract in mice in vivo. *Environ Mol Mutagen* 21(4): 383-388.

27 Deknudt G, Léonard A, Arany J, Jenar-Du Buisson G, Delavignette E. (1986) In vivo studies in male
28 mice on the mutagenic effects of inorganic arsenic. *Mutagenesis* 1: 33–34.

29 Dieke SH, Richter CP. (1946) Comparative assays of rodenticides on wild Norway rats. *Public Health*
30 *Rep* 61: 672-679.

31 DiPaolo JA, Casto BC. (1979) Quantitative studies of in vitro morphological transformation of Syrian
32 hamster cells by inorganic metal salts. *Cancer Res.* 1979; 39: 1008-1013.

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

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

37 Eastmond DA, Tucker JD. (1989) Identification of aneuploidy-inducing agents using cytokinesis-blocked
38 human lymphocytes and an antikinetochores antibody. *Environ Mol Mutag* 13: 34-43.

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

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

4 Edmonds JS, Francesconi KA, Healy PC, White AH. (1982) Isolation and crystal structure of an
5 arsenic-containing sugar sulphate from the kidney of the giant clam, *Tridacna maxima*. X-Ray crystal
6 structure of (2S)-3-[5-deoxy-5-(dimethylarsinoyl)-D-ribofuranosyloxy]-2-hydroxypropyl hydrogen
7 sulphate. *J Chem Soc Perkin Trans 1*: 2989-2993.

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

10 EFSA (European Food Safety Authority). (2006) Guidance of the Scientific Committee on a request from
11 EFSA related to Uncertainties in Dietary Exposure Assessment. *The EFSA Journal* 438, pp. 54

12 EFSA (European Food Safety Authority) .(2009) Panel on Contaminants in the Food Chain. Scientific
13 opinion on arsenic in food: Vol. 7: 1351. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1351.pdf>

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

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

18 Enterline PE, Day R, Marsh GM. (1995) Cancers related to exposure to arsenic at a copper smelter.
19 *Occup. Environ. Med.*, 52, 28-32.

20 Fan SR, Ho IC, Yeoh FL, Lin CJ, Lee TC. (1996) Squalene inhibits sodium arsenite-induced sister
21 chromatid exchanges and micronuclei in Chinese hamster ovary-K1 cells. *Mutat Res* 368(3-4):
22 165-169.

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

26 Feldmann J, John K, Pengprecha P. (2000) Arsenic metabolism in seaweed-eating sheep from Northern
27 Scotland. *Fresenius J Anal Chem* 368(1): 116-121.

28 Ferreccio C, González C, Milosavjevic V, Marshall G, Sancha AM, Smith AH. (2000) Lung cancer and
29 arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology*. 11: 673-679.

30 Fischer JM, Robbins SB, Al-Zoughool M, Kannamkumarath SS, Stringer SL, Larson JS, Caruso JA,
31 Talaska G, Stambrook PJ, Stringer JR. (2005) Co-mutagenic activity of arsenic and benzo[a]pyrene in
32 mouse skin. *Mutat Res* 588(1): 35-46.

33 Florea AM, Splettstoesser F, Busselberg D. (2007) Arsenic trioxide (As₂O₃) induced calcium signals and
34 cytotoxicity in two human cell lines: SY-5Y neuroblastoma and 293 embryonic kidney (HEK). *Toxicol*
35 *Appl Pharmacol* 220(3): 292-301.

36 Food Standards Agency (FSA). (2004) Agency advises against eating hijiki seaweed [Internet]. [cited
37 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.food.gov.uk/news/pressreleases/2004/jul/hijikipr>

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

1 Francesconi KA, Edmonds JS. (1994) Biotransformation of arsenic in the marine environment. In: Nriagu
2 JO, editors. *Arsenic in the Environment Part I: Cycling and Characterization*. New York: John Wiley &
3 Sons; pp. 221-261.

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

5 Francesconi KA, Tanggaar R, McKenzie CJ, Goessler W. (2002) Arsenic metabolites in human urine
6 after ingestion of an arsenosugar. *Clin Chem* 48(1): 92-101.

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

8 Gebel T. (1998) Suppression of arsenic-induced chromosome mutagenicity by antimony. *Mutat Res* 412:
9 213–218.

10 Gherardi RK, Chariot P, Vanderstigel M, Malapert D, Verroust J, Astier A, Brun-Buisson C, Schaeffer A.
11 (1990) Organic arsenic-induced Guillain-Barré-like syndrome due to melarsoprol: a clinical,
12 electrophysiological, and pathological study. *Muscle Nerve* 13(7): 637-645.

13 Ghosh P, Basu A, Mahata J, Basu S, Sengupta M, Das JK, Mukherjee A, Sarkar AK, Mondal L, Ray K,
14 Giri AK.(2006) Cytogenetic damage and genetic variants in the individuals susceptible to
15 arsenic-induced cancer through drinking water. *Int J Cancer* 118:2470-2478.

16 Gibson DP, Brauning R, Shaffi HS, Kerckaert GA, LeBoeuf RA, Isfort RJ, Aardema MJ. (1997)
17 Induction of micronuclei in Syrian hamster embryo cells: comparison to results in the SHE cell
18 transformation assay for National Toxicology Program test chemicals. *Mutat Res* 392(1-2): 61-70.

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

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

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

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

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

29 Grandjean P, Murata K. (2007) Developmental arsenic neurotoxicity in retrospect. *Epidemiology* 18(1):
30 25-26.

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

33 Guo HR, Chiang HS, Hu H, Lipsitz SR, Monson RR. (1997) Arsenic in drinking water and incidence of
34 urinary cancers. *Epidemiology* 8(5): 545-550.

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

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

39 Gur E, Nyska A. (1990) Acute oral toxicity in rat with Target MSMA. 6.6. LSRI Project No.
40 PAL/024/MSMA. Unpublished. 1990:55.

- 1 Haller L, Adams H, Merouze F, Dago A. (1986) Clinical and pathological aspects of human African
2 trypanosomiasis (*T. b. gambiense*) with particular reference to reactive arsenical encephalopathy. *Am J*
3 *Trop Med Hyg* 35(1): 94-99.
- 4 Hamadeh HK, Vargas M, Lee E, Menzel DB. (1999) Arsenic disrupts cellular levels of p53 and mdm2: a
5 potential mechanism of carcinogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 263: 446-449.
- 6 Hamadeh HK, Trouba KJ, Amin RP, Afshari CA, Germolec D. (2002). Coordination of altered DNA
7 repair and damage pathways in arsenite-exposed keratinocytes. *Toxicol Sci*, 69: 306–316.
- 8 Hamano-Nagaoka M, Nishimura T, Matsuda R, Maitani T. (2008) Evaluation of a nitric acid-based
9 partial-digestion method for selective determination of inorganic arsenic in rice. *J Food Hyg Soc Jpn*
10 49(2): 95-99.
- 11 Hanaoka K, Gossler W, Irgolic KJ, Ueno S, Kaise T. (1997) Occurrence of arsenobetaine and
12 arsenocholine in micro-suspended particles. *Chemosphere* 35(11): 2463-2469.
- 13 Hanaoka K, Yamamoto H, Kawashima K, Tagawa S, Kaise T. (1988) Ubiquity of arsenobetaine in
14 marine animals and degradation of arsenobetaine by sedimentary microorganisms. *Appl Organometal*
15 *Chem* 2(4): 371-376.
- 16 Haque R, Mazumder DN, Samanta S, Ghosh N, Kalman D, Smith MM, Mitra S, Santra A, Lahiri S, Das
17 S, De BK, Smith AH. (2003) Arsenic in drinking water and skin lesions: dose-response data from West
18 Bengal, India. *Epidemiology* 14(2): 174-182.
- 19 Harrington-Brock K, Cabrera M, Collard DD, Doerr CL, McConnell R, Moore MM, Sandoval H, Fuscoe
20 JC. (1999) Effects of arsenic exposure on the frequency of HPRTmutant lymphocytes in a population of
21 copper roasters in Antofagasta, Chile: a pilot study. *Mutat Res* 431: 247–257.
- 22 Harrison JWE, Packman EW, Abbott DD. (1958) Acute oral toxicity and chemical and physical
23 properties of arsenic trioxides. *Arch Ind Health* 17: 118-123.
- 24 Hartmann A, Speit G. (1994) Comparative investigations of the genotoxic effects of metals in the single
25 cells gel (SCG) assay and the sister chromatid exchange (SCE) test. *Environ Mol Mutagen* 23(4):
26 299-305.
- 27 Hartwig A, Groblinghoff UD, Beyersmann D, Natarajan AT, Filon R, Mullenders LHF. (1997)
28 Interaction of arsenic(III) with nucleotide excision repair in UV-irradiated human fibroblasts.
29 *Carcinogenesis* 18: 399-405.
- 30 Hata A, Endo Y, Nakajima Y, Ikebe M, Ogawa M, Fujitani N, Endo G. (2007) HPLC-ICP-MS speciation
31 analysis of arsenic in urine of Japanese subjects without occupational exposure. *J Occup Health* 49(3):
32 217-223.
- 33 Hayakawa T, Kobayashi Y, Cui X, Hirano S. (2005) A new metabolic pathway of arsenite:
34 arsenic-glutathione complexes are substrates for human arsenic methyltransferase Cyt19. *Arch Toxicol*
35 79(4): 183-191.
- 36 Hayashi H, Kanisawa M, Yamanaka K, Ito T, Udaka N, Ohji H, Okudela K, Okada S, Kitamura S. (1998)
37 Dimethylarsinic acid, a main metabolite of inorganic arsenics, has tumorigenicity and progression
38 effects in the pulmonary tumors of A/J mice. *Cancer Lett* 125(1-2): 83-88.
- 39 Hei TK, Liu SX, Waldren C. (1998) Mutagenicity of arsenic in mammalian cells: role of reactive oxygen
40 species. *Proc Natl Acad Sci USA* 95(14): 8103-8107.

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

3 Hernandez A, Xamena N, Sekaran C, Tokunaga H, Sampayo-Reyes A, Quinteros D, Creus A, Marcos R.
4 (2008b) High arsenic metabolic efficiency in AS3MT287Thr allele carriers. *Pharmacogenet Genomics*
5 18(4): 349-355. (A1S0177)

6 Hernandez A, Xamena N, Surralles J, Sekaran C, Tokunaga H, Quinteros D, Creus A, Marcos R. (2008a)
7 Role of the Met287Thr polymorphism in the AS3MT gene on the metabolic arsenic profile. *Mutat Res*
8 637(1-2): 80-92.

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

11 Holland RH, Acevedo AR. (1966) Current status of arsenic in American cigarettes. *Cancer* 19(9):
12 1248-1250.

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

15 Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Fuchs A, Bergoglio R, Tello EE, Nicolli H, Smith AH. (1996) Bladder
16 cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Argentina. *Epidemiology*, 7: 117–124.

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

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

21 Hsueh YM, Cheng GS, Wu MM, Yu HS, Kuo TL, Chen CJ. (1995) Multiple risk factors associated with
22 arsenic-induced skin cancer: effects of chronic liver disease and malnutritional status. *Br J Cancer*, 71:
23 109–114.

24 Hsueh YM, Chiou HY, Huang YL, Wu WL, Huang CC, Yang MH, Lue LC, Chen GS, Chen CJ. (1997)
25 Serum β -carotene level, arsenic methylation capability, and incidence of skin cancer. *Cancer Epidemiol*
26 *Biomarkers Prev*, 6: 589–596.

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

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

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

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

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

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

1 Inoue Y, Date Y, Yoshida K, Chen H, Endo G. (1996) Speciation of arsenic compounds in the urine of
2 rats orally exposed to dimethylarsinic acid ion chromatography with ICP-MS as an element-selective
3 detector. *Appl Organomet Chem* 10: 707-711.

4 International Agency for Research on Cancer (IARC). (2004) Some drinking-water disinfectants and
5 contaminants, including arsenic. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of
6 Chemicals to Humans, Volume 84. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; [cited
7 2009 Mar 23]. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol84/index.php>

8 International Agency for Research on Cancer (IARC). (2012) A review of human carcinogens Part C:
9 Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of
10 Chemicals to Humans, Volume 100 Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.

11 International Programme on Chemical Safety (IPCS).(2002) UNEP/ILO/WHO International Programme
12 on Chemical Safety. Concise International Chemical Assessment Document. No. 47 Arsine.

13 Irvine L, Boyer II, DeSesso JM. (2006) Monomethylarsonic acid and dimethylarsinic acid:
14 developmental toxicity studies with risk assessment. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 77(1):
15 53-68. (A1S0359)

16 Ishii K, Tamaoka A, Otsuka F, Iwasaki N, Shin K, Matsui A, Endo G, Kumagai Y, Ishii T, Shoji S, Ogata
17 T, Ishizaki M, Doi M, Shimojo M. (2004) Diphenylarsinic acid poisoning from chemical weapons in
18 Kamisu, Japan. *Ann Neurol* 56(5): 741-745.

19 Jacobson-Kram D, Montalbano D. (1985) The reproductive effects assessment group's report on the
20 mutagenicity of inorganic arsenic. *Environ. Mutagen* 7: 787-804.

21 Jaghabir MT, Abdelghani A, Anderson AC. (1988) Oral and dermal toxicity of MSMA to New Zealand
22 white rabbits, *Oryctolagus cuniculus*. *Bull Environ Contam Toxicol* 40(1): 119-122.

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

25 Jensen TJ, Novak P, Eblin KE, Gandolfi AJ, Futscher BW. (2008) Epigenetic remodeling during
26 arsenical-induced malignant transformation. *Carcinogenesis* 29: 1500-1508.

27 Jha AN, Noditi M, Nilsson R, Natarajan AT. (1992) Genotoxic effects of sodium arsenite on human cells.
28 *Mutat. Res.* 284(2): 215-221.

29 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). (1984) Evaluation of certain food
30 additives and contaminants (Twenty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food
31 Additives). WHO Technical Report Series, No. 710, and corrigendum.

32 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). (1989) Evaluation of certain food
33 additives and contaminants. 33rd report of the Joint FAO/WHO expert Committee on Food Additives,
34 759. World Health Organization Technical Report Series; (Geneva).

35 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). (2010) Summary report of the
36 seventy-second meeting of JECFA, http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_959_eng.pdf, (accessed in
37 August 2011).

38 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). (2011) Evaluation of certain
39 contaminants in food (Seventy-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food
40 Additives). Technical Report Series, No. 959.

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

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

6 Juhasz AL, Smith E, Weber J, Rees M, Rofe A, Kuchel T, Sansom L, Naidu R. (2008) Application of an
7 in vivo swine model for the determination of arsenic bioavailability in hydroponically-grown vegetables.
8 *Chemosphere* 71, 1963-1969.

9 Julshamn K, Thorlacius A, Lea P. (2000) Determination of arsenic in seafood by electrothermal atomic
10 absorption spectrometry after microwave digestion: NMKL collaborative study. *J AOAC Int* 83(6):
11 1423-1428.

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

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

18 Kannan GM, Tripathi N, Dube SN, Gupta M, Flora SJ. (2001) Toxic effects of arsenic (III) on some
19 hematopoietic and central nervous system variables in rats and guinea pigs. *J Toxicol Clin Toxicol*
20 37(7): 675-682.

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

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

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

28 Kato K, Hayashi H, Hasegawa A, Yamanaka K, Okada S. (1994) DNA damage induced in cultured
29 human alveolar (L-132) cells by exposure to dimethylarsinic acid. *Environ Health Perspect.* 102(Suppl
30 3): 285-288.

31 Kawaguchi K, Oku N, Rin K, Yamanaka K, Okada S. (1996) Dimethylarsenics reveal DNA damage
32 induced by superoxide anion radicals. *Biol Pharm Bull.* 19(4): 551-553.

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

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

38 Kerckaert GA, Brauninger R, LeBoeuf RA, Isfort RJ. (1996) Use of the Syrian hamster embryo cell
39 transformation assay for carcinogenicity prediction of chemicals currently being tested by the national
40 toxicology program in rodent bioassays. *Environ Health Perspect.* 104(Suppl. 5): 1075-1084.

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

4 Kerr KB, Cavett JW, Thompson OL. (1963) The toxicity of an organic arsenical,
5 3-nitro-4-hydroxyphenylarsonic acid. I. Acute and subacute toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 5:
6 507-525.

7 Kinoshita A, Wanibuchi H, Morimura K, Wei M, Nakae D, Arai T, Minowa O, Noda T, Nishimura S,
8 Fukushima S. (2007a) Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in Ogg1-deficient mice. *Cancer Sci*
9 98(6): 803-814.

10 Kitchin KT. (2001) Recent advances in arsenic carcinogenesis: modes of action, animal model systems,
11 and methylated arsenic metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol* 172(3): 249-261.

12 Klein CB, Leszczynska J, Hickey C, Rossman TG. (2007) Further evidence against a direct genotoxic
13 mode of action for arsenic-induced cancer. *Toxicol Appl Pharmacol* 222(3): 289-297.

14 Kligerman AD, Doerr CL, Tennant AH, Harrington-Brock K, Allen JW, Winkfield E, Poorman-Allen P,
15 Kundu B, Funasaka K, Roop BC, Mass MJ, DeMarini DM. (2003) Methylated trivalent arsenicals as
16 candidate ultimate genotoxic forms of arsenic: induction of chromosomal mutations but not gene
17 mutations. *Environ Mol Mutagen* 42(3): 192-205.

18 Kochhar TS, Howard W, Hoffman S, Brammer-Carleton L. (1996) Effect of trivalent and pentavalent
19 arsenic in causing chromosome alterations in cultured Chinese hamster ovary (CHO) cells. *Toxicol Lett*
20 84(1): 37-42.

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

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

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

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

32 Kumana CR, Au WY, Lee NS, Kou M, Mak RW, Lam CW, Kwong YL. (2002) Systemic availability of
33 arsenic from oral arsenic-trioxide used to treat patients with hematological malignancies. *Eur J Clin*
34 *Pharmacol* (2002) 58: 521-526

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

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

- 1 Lamble J, Hill S. (1996) Arsenic speciation in biological samples by on-line high performance liquid
2 chromatography-microwave digestion-hydride generation-atmoci absorption spectrometry. *Anal Chim*
3 *Acta* 334: 261-270.
- 4 Landsberger S, Wu D. (1995) The impact of heavy metals from environmental tobacco smoke on indoor
5 air quality as determined by Compton suppression neutron activation analysis. *Sci Total Environ*
6 173-174: 323-337.
- 7 Lantz RC, Chau B, Sarihan P, Witten ML, Pivniouk VI, Chen GJ. (2009) In utero and postnatal exposure
8 to arsenic alters pulmonary structure and function. *Toxicol Appl Pharmacol* 235(1): 105-113.
- 9 Lantzsch H, Gebel T. (1997) Genotoxicity of selected metal compounds in the SOS chromotest. *Mutat*
10 *Res* 389: 191-197.
- 11 Larsen EH, Pritzl G, Hansen SH. (1993) Arsenic speciation in seafood samples with emphasis on minor
12 constituents: an investigation using high-performance liquid chromatography with detection by
13 inductively coupled plasma mass spectrometry. *J Anal At Spectrom* 8: 1075-1084.
- 14 Larsen EH, Hansen M, Gossler W. (1998) Speciation and health risk considerations of arsenic in the
15 edible mushroom *Laccaria amethystina* collected from contaminated and uncontaminated locations.
16 *Appl Organomet Chem* 12(4): 285-291.
- 17 Lee MY, Bae ON, Chung SM, Kang KT, Lee JY, Chung JH. (2002) Enhancement of platelet aggregation
18 and thrombus formation by arsenic in drinking water: a contributing factor to cardiovascular disease.
19 *Toxicol Appl Pharmacol* 179(2): 83-88.
- 20 Lee TC, Oshimura M, Barrett JC. (1985a) Comparison of arsenic-induced cell transformation,
21 cytotoxicity, mutation and cytogenetic effects in Syrian hamster embryo cells in culture. *Carcinogenesis*
22 6(10): 1421-1426.
- 23 Lee DC, Roberts JR, Kelly JJ, Fishman SM. (1995) Whole-bowel irrigation as an adjunct in the treatment
24 of radiopaque arsenic. *Am J Emerg Med* 13(2): 244-245.
- 25 Lerman S, Clarkson TW. (1983) The metabolism of arsenite and arsenate by the rat. *Fundam Appl*
26 *Toxicol* 3(4): 309-314.
- 27 Lin SM, Yang ML. (1988) Arsenic, selenium and zinc inpatients with blackfoot disease. *Biol. Trace Elem.*
28 *Res.* 15, 213-221.
- 29 Lin JK, Tseng SF. (1992) Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges induced by
30 N-nitroso-2-acetylaminofluorene and their modifications by arsenite and selenite in Chinese hamster
31 ovary cells. *Mutat. Res.* 265: 203-210.
- 32 Lindberg AL, Ekstrom EC, Nermell B, Rahman M, Lonnerdal B, Persson LA, Vahter M. (2008) Gender
33 and age differences in the metabolism of inorganic arsenic in a highly exposed population in
34 Bangladesh. *Environ Res* 106(1): 110-120.
- 35 Lindberg AL, Goessler W, Grandner M, Nermell B, Vahter M. (2007) Evaluation of the three most
36 commonly used analytical methods for determination of inorganic arsenic and its metabolites in urine.
37 *Toxicol Lett* 168(3): 310-318.
- 38 Lindgren A, Danielsson BR, Dencker L, Vahter M. (1984) Embryotoxicity of arsenite and arsenate:
39 distribution in pregnant mice and monkeys and effects on embryonic cells in vitro. *Acta Pharmacol*
40 *Toxicol (Copenh)* 54(4): 311-320.

- 1 Liu Yee-Chien, Huang Haimei. (1996) Lowering extracellular calcium content protects cells from
2 arsenite-induced killing and micronuclei formation. *Mutagenesis*. 11(1): 75-78.
- 3 Liu YC, Huang H. (1997) Involvement of calcium-dependent protein kinase C in arsenite-induced
4 genotoxicity in Chinese hamster ovary cells. *J Cell Biochem* 64(3): 423-433.
- 5 Liu J, Liu Y, Goyer RA, Achanzar W, Waalkes MP. (2000) Metallothionein-I/II null mice are more
6 sensitive than wild-type mice to the hepatotoxic and nephrotoxic effects of chronic oral or injected
7 inorganic arsenicals. *Toxicol Sci* 55: 460-467.
- 8 Liu F, Jan KY. (2000) DNA damage in arsenite - and cadmium-treated bovine aortic endothelial cells.
9 *Free Radical Biology & Medicine*. 28(1): 55-63.
- 10 Liu J, Waalkes MP. (2008) Liver is a target of arsenic carcinogenesis. *Toxicol Sci* 105(1): 24-32.
- 11 Lubin JH, Pottern LM, Stone BJ, Fraumeni JF Jr. (2000) Respiratory cancer in a cohort of copper smelter
12 workers: results from more than 50 years of follow-up. *Am J Epidemiol* 151: 554-565.
- 13 Lunde G. (1977) Occurrence and transformation of arsenic in the marine environment. *Environ Health*
14 *Perspect* 19: 47-52.
- 15 Lunde G. (1973) Separation and analysis of organic-bound and inorganic arsenic in marine organisms. *J*
16 *Sci Food Agric* 24(9): 1021-1027.
- 17 Luo JH, Qiu ZQ, Shu WQ, Zhang YY, Zhang L , Chen JA. (2009) Effects of arsenic exposure from
18 drinking water on spatial memory, ultra-structures and NMDAR gene expression of hippocampus in
19 rats. *Toxicol Lett* 184(2): 121-125.
- 20 Lynn S, Lai HT, Gurr JR, Jan KY. (1997) Arsenite retards DNA break rejoining by inhibiting DNA
21 ligation. *Mutagenesis*. 12(5): 353-358.
- 22 Lynn S, Shiung JN, Gurr JR, Jan KY. (1998) Arsenite stimulates poly (ADP-ribosylation) by generation
23 of nitric oxide. *Free Radic Biol Med* 24: 442-449.
- 24 Ma M, Le XC. (1998) Effect of arsenosugar ingestion on urinary arsenic speciation. *Clin Chem* 44(3):
25 539-550.
- 26 Mäki-Paakkanen J, Kurttio P, Paldy A, Pekkanen J. (1998) Association between the clastogenic effect in
27 peripheral lymphocytes and human exposure to arsenic through drinking water. *Environ Mol Mutag* 32:
28 301-313.
- 29 Makris KC, Quazi S, Punamiya P, Sarkar D, Datta R. (2008) Fate of arsenic in swine waste from
30 concentrated animal feeding operations. *J Environ Qual* 37(4): 1626-1633.
- 31 Mahata J, Basu A, Ghosal S, Sarkar JN, Roy AK, Poddar G, Nandy AK, Banerjee A, Ray K, Natarajan
32 AT, Nilsson R, Giri AK. (2003) Chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in
33 individuals exposed to arsenic through drinking water in West Bengal, India *Mutat Res* 534(1-2):
34 133-143.
- 35 Mandal BK, Ogra Y, Suzuki KT. (2001) Identification of dimethylarsinous and monomethylarsonous
36 acids in human urine of the arsenic-affected areas in West Bengal, India. *Chem Res Toxicol* 14(4):
37 371-378.
- 38 Mappes R. (1977) Experiments on the excretion of arsenic in urine. *Int Arch Occup Environ Health* 40:
39 267-272.

1 Marafante E, Bertolero F, Edel J, Pietra R. (1982) Sabbioni E. Intracellular interaction and
2 biotransformation of arsenite in rats and rabbits. *Sci Total Environ* 24(1): 27-39.
3
4 Marshall G, Ferreccio C, Yuan Y, Bates MN, Steinmaus C, Selvin S, Liaw J, Smith AH. (2007)
5 Fifty-year study of lung and bladder cancer mortality in Chile related to arsenic in drinking water. *J*
6 *Natl Cancer Inst* 99: 920-928.
7 Marsit CJ, Karagas MR, Danaee H, Liu M, Andrew A, Schned A, Nelson HH, Kelsey KT. (2006)
8 Carcinogen exposure and gene promoter hypermethylation in bladder cancer. *Carcinogenesis* 27(1):
9 112-116.
10 Martinez V, Creus A, Venegas W, Arroyo A, Beck JP, Gebel TW, Surralles J, Marcos R. (2005)
11 Micronuclei assessment in buccal cells of people environmentally exposed to arsenic in northern Chile.
12 *Toxicol Lett* 155: 319-327.
13 Martinez EJ, Kolb BL, Bell A, Savage DD, Allan AM. (2008) Moderate perinatal arsenic exposure alters
14 neuroendocrine markers associated with depression and increases depressive-like behaviors in adult
15 mouse offspring. *Neurotoxicology* 29(4): 647-655.
16 Mass MJ, Tennant A, Roop BC, Cullen WR, Styblo M, Thomas DJ, Kligerman AD. (2001) Methylated
17 trivalent arsenic species are genotoxic. *Chem Res Toxicol* 14(4): 355-361.
18 McCarty KM, Chen YC, Quamruzzaman Q, Rahman M, Mahiuddin G, Hsueh YM, Su L, Smith T, Ryan
19 L, Christiani DC. (2007) Arsenic methylation, GSTT1, GSTM1, GSTP1 polymorphisms, and skin
20 lesions. *Environ Health Perspect* 115(3): 341-345.
21 Mealey J, Brownwill GL, Sweet WH. (1959) Radioarsenic in plasma, urine, normal tissues, and
22 intracranial neoplasms. *Arch Neurol Psychiatr* 81: 310-320.
23 Meliker JR, Slotnick MJ, AvRuskin GA, Schottenfeld D, Jacquez GM, Wilson ML, Goovaerts P,
24 Franzblau A, Nriagu JO. (2010) Lifetime exposure to arsenic in drinking water and bladder cancer: a
25 population-based case-control study in Michigan, USA. *Cancer Causes Control* 21: 745-757.
26 Meng Z, Hsie AW. (1996) Polymerase chain reaction-based deletion analysis of spontaneous and
27 arsenite-enhanced gpt mutants in CHO-As52 cells. *Mutat Res* 356(2): 255-259.
28 Milstein LS, Essader A, Murrell C, Pellizzari ED, Fernando RA, Raymer JH, Akinbo O. (2003) Sample
29 preparation, extraction efficiency, and determination of six arsenic species present in food composites. *J*
30 *Agric Food Chem*. 51: 4180-4184.
31 Milton AH, Smith W, Rahman B, Hasan Z, Kulsum U, Dear K, Rakibuddin M, Ali A. (2005) Chronic
32 arsenic exposure and adverse pregnancy outcomes in bangladesh. *Epidemiology* 16(1): 82-86.
33 Mink PJ, Alexander DD, Barraj LM, Kelsh MA, Tsuji JS. (2008) Low-level arsenic exposure in drinking
34 water and bladder cancer: a review and meta-analysis. *Regul Toxicol Pharmacol* 52(3): 299-310.
35 Mishra D, Flora SJ. (2008) Differential oxidative stress and DNA damage in rat brain regions and blood
36 following chronic arsenic exposure. *Toxicol Ind Health* 24(4): 247-256.
37 Motiwale L, Ingle AD, Rao KV. (2005) Mouse skin tumor promotion by sodium arsenate is associated
38 with enhanced PCNA expression. *Cancer Lett* 223(1): 27-35.
39 Mohri T, Hisanaga A, Ishinishi N. (1990) Arsenic intake and excretion by Japanese adults: a 7-day
40 duplicate diet study. *Food Chem Toxicol* 28(7): 521-529.

1 Moore LE, Smith AH, Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Kalman DA, Smith MT. (1997a) Micronuclei in
2 exfoliate bladder cells among individuals chronically exposed to arsenic in drinking water. *Cancer*
3 *Epidemiol Biomarkers Prev* 6: 31–36.

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

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

9 Morikawa T, Wanibuchi H, Morimura K, Ogawa M, Fukushima S. (2000) Promotion of skin
10 carcinogenesis by dimethylarsinic acid in keratin (K6)/ODC transgenic mice. *Jpn J Cancer Res* 91(6):
11 579-581.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

37 Narukawa T, Kuroiwa T, Yarita T, Chiba K. (2006) Analytical sensitivity of arsenobetaine on atomic
38 spectrometric analysis and the purity of the synthetic arsenobetaine. *Appl Organometal Chem* 20:
39 565-572.

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

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

6 National Center for Biotechnology Information (NCBI). (2004) PubChem Substance [Internet]. [cited
7 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pcsubstance>

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

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

14 Navas-Acien A, Umans JG, Howard BV, Goessler W, Francesconi KA, Crainiceanu CM, Silbergeld EK,
15 Guallar E. (2009) Urine arsenic concentrations and species excretion patterns in American Indian
16 Communities over a 10-year period. *The Strong Heart Study. Environ Health Perspect.* Neff JM. (1997)
17 *Ecotoxicology of arsenic in the marine environment. Environ Toxicol Chem* 16: 917-927.

18 Nishikawa T, Wanibuchi H, Ogawa M, Kinoshita A, Morimura K, Hiroi T, Funae Y, Kishida H, Nakae D,
19 Fukushima S. (2002) Promoting effects of monomethylarsonic acid, dimethylarsinic acid and
20 trimethylarsine oxide on induction of rat liver preneoplastic glutathione S-transferase placental form
21 positive foci: a possible reactive oxygen species mechanism. *Int J Cancer* 100(2): 136-139.

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

23 Noda Y, Suzuki T, Kohara A, Hasegawa A, Yotsuyanagi T, Hayashi M, Sofuni T, Yamanaka K, Okada S.
24 (2002) In vivo genotoxicity evaluation of dimethylarsinic acid in Muta mouse. *Mutat Res* 513(1-2):
25 205-212.

26 Nordenson I, Sweins A, Beckman L. (1981) Chromosome aberrations in cultured human lymphocytes
27 exposed to trivalent and pentavalent arsenic. *Scand J Work Environ Health* 7: 277-281.

28 Nriagu JO, Pacyna JM. (1988) Quantitative assessment of worldwide contamination of air, water and
29 soils by trace metals. *Nature* 333(6169): 134-139.

30 NTP (National Toxicology Programme). (1989) Toxicology and Carcinogenesis Studies of Roxarsone
31 (CAS No. 121-19-7) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies), National Toxicology
32 Programme Tech Rep Ser 345. pp. 198

33 Oberly TJ, Hoffman WP, Garriott ML. (1996) An evaluation of the twofold rule for assessing a positive
34 response in the L5178Y TK⁺/mouse lymphoma assay. *Mutat. Res.* 369(3-4): 221-232.

35 Ochi T, Suzuki T, Barrett JC, Tsutsui T. (2004) A trivalent dimethylarsenic compound, dimethylarsine
36 iodide, induces cellular transformation, aneuploidy, centrosome abnormality and multipolar spindle
37 formation in Syrian hamster embryo cells. *Toxicology.* 203: 155-163.

38 Oguri T, Yoshinaga J, Tao H, Nakazato T. (2012) Daily intake of inorganic arsenic and some organic
39 arsenic species of Japanese subjects, *Food Chem. Toxicol.*, 50, 2663-2667

1 Ochi T, Kita K, Suzuki T, Rumpler A, Goessler W, Francesconi KA. (2008) Cytotoxic, genotoxic and
2 cell-cycle disruptive effects of thio-dimethylarsinate in cultured human cells and the role of glutathione.
3 *Toxicol Appl Pharmacol* 228(1): 59-67.

4 Odanaka Y, Matano O, and Goto S. (1980) Biomethylation of inorganic arsenic by the rat and some
5 laboratory animals. *Bull Environ Contam Toxicol* 24: 452-459.

6 Oremland RS, Stolz JF. (2003) The ecology of arsenic. *Science* 300: 939-944.

7 Ostrosky-Wegman P, Gonsheff ME, Montero R, Vega L, Barba H, Espinosa J, Palao A, Cortinas C,
8 García-Vargas G, Del Razo LM, Cebrián M. (1991) Lymphocyte proliferation kinetics and genotoxic
9 findings in a pilot study on individuals chronically exposed to arsenic in Mexico. *Mutat Res* 250: 477-
10 482.

11 Oya-Ohta Y, Kaise T, Ochi T. (1996) Induction of chromosomal aberrations in cultured human
12 fibroblasts by inorganic and organic arsenic compounds and the different roles of glutathione in such
13 induction. *Mutat Res* 357(1-2): 123-129.

14 Pacyna JM. (1987) Atmospheric emissions of arsenic, cadmium, lead and mercury from high temperature
15 processes in power generation and industry. In: Hutchinson TC, Meema KM, editors. *Lead, Mercury,
16 Cadmium and Arsenic in Environment*. New York: John Wiley & Sons; pp. 69-87.

17 Poddar S, Mukherjee P, Talukder G, Sharma A. (2000) Dietary protection by iron against clastogenic
18 effects of short-term exposure to arsenic in mice in vivo. *Food Chem Toxicol* 38(8): 735-737.

19 Poma K, Degraeve N, Kirsch-Volders M, Susanne C. (1981) Cytogenetic analysis of bone marrow cells
20 and spermatogonia of male mice after in vivo treatment with arsenic. *Experientia* 37(2): 129-130.

21 Poma K, Degraeve N, Susanne C. (1987) Cytogenetic effects in mice after chronic exposure to arsenic
22 followed by a single dose of ethylmethane sulfonate. *Cytologia*. 52: 445-449.

23 Pomroy C, Charbonneau SM, McCullough RS, Tam GKH. (1980) Human retention studies with ⁷⁴As.
24 *Toxicol Appl Pharmacol* 53: 550-556.

25 Rahman A, Vahter M, Ekstrom EC, Rahman M, Golam Mustafa AH, Wahed MA, Yunus M, Persson LA.
26 (2007) Association of arsenic exposure during pregnancy with fetal loss and infant death: a cohort study
27 in Bangladesh. *Am J Epidemiol* 165(12): 1389-1396.

28 Rahman A, Vahter M, Smith AH, Nermell B, Yunus M, El Arifeen S, Persson LA, Ekström EC. (2009)
29 Arsenic exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study in Bangladesh. *Am J
30 Epidemiol* 169(3): 304-312.

31 Rahman M, Vahter M, Sohel N, Yunus M, Wahed MA, Streatfield PK, Ekstrom EC, Persson LA. (2006a)
32 Arsenic exposure and age and sex-specific risk for skin lesions: a population-based case-referent study
33 in Bangladesh. *Environ Health Perspect* 114(12): 1847-1852.

34 Ramírez P, Eastmond DA, Lacleite JP, Ostrosky-Wegman P. (1997) Disruption of microtubule assembly
35 and spindle formation as a mechanism for the induction of aneuploid cells by sodium arsenite and
36 vanadium pentoxide. *Mutat Res* 386(3): 291-298.

37 Raml R, Goessler W, Traar P, Ochi T, Francesconi KA. (2005) Novel thioarsenic metabolites in human
38 urine after ingestion of an arsenosugar, 2',3'-dihydroxypropyl
39 5-deoxy-5-dimethylarsinoyl-beta-D-ribose. *Chem Res Toxicol* 18(9): 1444-1450.

1 Raml R, Raber G, Rumpler A, Bauernhofer T, Goessler W, Francesconi KA. (2009) Individual variability
2 in the human metabolism of an arsenic-containing carbohydrate, 2',3'-dihydroxypropyl
3 5-deoxy-5-dimethylarsinoyl-beta-D-ribose, a naturally occurring arsenical in seafood. *Chem Res*
4 *Toxicol* 22(9): 1534-1540.

5 Raml R, Rumpler A, Goessler W, Vahter M, Li L, Ochi T, Francesconi KA. (2007) Thio-dimethylarsinate
6 is a common metabolite in urine samples from arsenic-exposed women in Bangladesh. *Toxicol Appl*
7 *Pharmacol* 222(3): 374-380.

8 Rasmussen RE, Menzel DB. (1997) Variation in arsenic-induced sister chromatid exchange in human
9 lymphocytes and lymphoblastoid cell lines. *Mutat Res* 386(3): 299-306.

10 Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS). (1998)

11 Reichard JF, Schnekenburger M, Puga A. (2007) Long term low-dose arsenic exposure induces loss of
12 DNA methylation. *Biochem Biophys Res Commun* 352 (1), 188-192.

13 Rice DA, Kennedy S, McMurray CH, Blanchflower WJ. (1985) Experimental
14 3-nitro-4-hydroxyphenylarsonic acid toxicosis in pigs. *Res Vet Sci* 39(1): 47-51.

15 Ridley WP, Dizikes LJ, Wood JM. (1977) Biomethylation of toxic elements in the environment. *Science*
16 197(4301): 329-332.

17 Rin K, Kawaguchi K, Yamanaka K, Tezuka M, Oku N, Okada S (1995) DNA-strand breaks induced by
18 dimethylarsinic acid, a metabolite of inorganic arsenics, are strongly enhanced by superoxide anion
19 radicals. *Biol Pharm Bull* 18(1): 45-48.

20 Rivara MI, Cebrian M, Corey G, Hernandez M, Romieu I. (1997) Cancer risk in an arsenic-contaminated
21 area of Chile. *Toxicol Ind Health* 13(2-3): 321-338.

22 Rodriguez VM, Carrizales L, Jimenez-Capdeville ME, Dufour L, Giordano M. (2001) The effects of
23 sodium arsenite exposure on behavioral parameters in the rat. *Brain Res Bull* 55(2): 301-308.

24 Rodriguez VM, Carrizales L, Mendoza MS, Fajardo OR, Giordano M. (2002) Effects of sodium arsenite
25 exposure on development and behavior in the rat. *Neurotoxicol Teratol* 24(6): 743-750.

26 Rodriguez VM, Jimenez-Capdeville ME, Giordano M. (2003) The effects of arsenic exposure on the
27 nervous system. *Toxicol Lett* 145(1): 1-18.

28 Rodríguez VM, Del Razo LM, Limón-Pacheco JH, Giordano M, Sánchez-Peña LC, Uribe-Querol E,
29 Gutierrez-Ospina G, Gonsébat ME. (2005) Glutathione reductase inhibition and methylated arsenic
30 distribution in Cd1 mice brain and liver. *Toxicol Sci* 84(1): 157-166.

31 Rose M, Lewis J, Langford N, Baxter M, Origi S, Barber M, MacBain H, Thomas K. (2007) Arsenic in
32 seaweed--forms, concentration and dietary exposure. *Food Chem Toxicol* 45(7): 1263-1267.

33 Roseman E, Aring CD. (1941) Encephalopathy following neoarsphenamine therapy. *N Engl J Med* 224:
34 550-553.

35 Rossman TG. (1981) Enhancement of UV-mutagenesis by low concentrations of arsenite in *E. coli*. *Mutat*
36 *Res* 91(3): 207-211.

37 Rossman TG, Stone D, Molina M, Troll W. (1980) Absence of arsenite mutagenicity in *E coli* and
38 Chinese hamster cells. *Environ Mutagen* 2(3): 371-379.

39 Rossman TG, Molina M, Meyer LW. (1984) The genetic toxicology of metal compounds: I. Induction of
40 lambda prophage in *E coli* WP2s (lambda). *Environ Mutagen* 6(1): 59-69.

1 Rossman TG, Uddin AN, Burns FJ, Bosland MC. (2001) Arsenite is a cocarcinogen with solar ultraviolet
2 radiation for mouse skin: an animal model for arsenic carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol* 176(1):
3 64-71.

4 Rossman TG, Klein CB.(2011) Genetic and epigenetic effects of environmental arsenicals. *Metallomics*.
5 3(11): 1135-1141.

6 Roy Choudhury A., Das T, Sharma A, Talukder G. (1996) Dietary garlic extract in modifying clastogenic
7 effects of inorganic arsenic in mice: two-generation studies. *Mutat Res* 359: 165–170.

8 Rupa DS, Schuler M, Eastmond DA. (1997) Detection of hyperdiploidy and breakage affecting the
9 1cen1q12 region of cultured interphase human lymphocytes treated with various genotoxic agents.
10 *Environ Mole Mutagen*. 29(2): 161-167.

11 Sabbioni E, M.Fischbach, G.Pozzi, R.Pietra, M.Gallorini, J.L.Piette. (1991) Cellular retention, toxicity
12 and carcinogenic potential of seafood arsenic. I. Lack of cytotoxicity and transforming activity of
13 arsenobetaine in the BALB/3T3 cell line. *Carcinogenesis*. 12(7): 1287-1291.

14 Sakurai T, Kaise T, Ochi T, Saitoh T, Matsubara C. (1997) Study of in vitro cytotoxicity of a water
15 soluble organic arsenic compound, arsenosugar, in seaweed. *Toxicology* 122(3): 205-212.

16 Saleha Banu B, Danadevi K, Jamil K, Ahuja YR, Visweswara Rao K, Ishaq M. (2001) In vivo genotoxic
17 effect of arsenic trioxide in mice using comet assay. *Toxicology* 162(3): 171-177.

18 Sandström AM and Wall SG. (1993) Cancer incidence among male salaried employees at a smeltery in
19 northern Sweden. *Acta Oncol*. 32: 9-14.

20 Sawada N, Iwasaki M, Inoue M, Takachi R, Sasazuki S, Yamaji T, Shimazu T, Tsugane S. (2013)
21 Dietary arsenic intake and subsequent risk of cancer: the Japan Public Health Center-based (JPHC)
22 Prospective Study. *Cancer Causes Control* 24:1403–1415

23 Schaumlöffel N, Gebel T. (1998) Heterogeneity of the DNA damage provoked by antimony and arsenic.
24 *Mutagenesis* 13: 281-286.

25 Schmeisser E, Goessler W, Kienzl N, Francesconi KA. (2005) Direct measurement of lipid-soluble
26 arsenic species in biological samples with HPLC-ICPMS. *Analyst* 130: 948-955.

27 Schmeisser E, Rumppler A, Kollroser M, Rechberger G, Goessler W, Francesconi KA. (2006) Arsenic
28 fatty acids are human urinary metabolites of arsenolipids present in cod liver. *Angewandte Chemie*
29 *International Edition* 45: 150-154.

30 Schulz H, Nagymajtenyi L, Institoris L, Papp A, Siroki O. (2002) A study on behavioral,
31 neurotoxicological, and immunotoxicological effects of subchronic arsenic treatment in rats. *J Toxicol*
32 *Environ Health A* 65(16): 1181-1193.

33 Schroeder WH, Dobson M, Kane DM, Johnson ND. (1987) Toxic trace elements associated with airborne
34 particulate matter: a review. *Japca* 37(11): 1267-1285.

35 Schuhmacher-Wolz U, Dieter HH, Klein D, Schneider K. (2009) Oral exposure to inorganic arsenic:
36 evaluation of its carcinogenic and non-carcinogenic effects. *Crit Rev Toxicol* 39 (4): 271-298.

37 Schwerdtle T, Walter I, Mackiw I, Hartwig A. (2003) Induction of oxidative DNA damage by arsenite
38 and its trivalent and pentavalent methylated metabolites in cultured human cells and isolated DNA.
39 *Carcinogenesis* 24(5): 967-974.

40 Sciandrello G, Caradonna FM, Mauro M, Barbata G (2004). Arsenic-induced DNA hypomethylation

1 affects chromosomal instability in mammalian cells. *Carcinogenesis*, 25: 413–417

2 Seifert B, Becker K, Helm D, Krause C, Schulz C, Seiwert M. (2000) The German Environmental Survey
3 1990/1992 (GerES II): reference concentrations of selected environmental pollutants in blood, urine,
4 hair, house dust, drinking water and indoor air. *J Exp Anal Environ Epidemiol* 10(6 Pt1): 552-565.

5 Shen J, Wanibuchi H, Salim EI, Wei M, Doi K, Yoshida K, Endo G, Morimura K, Fukushima S. (2003a)
6 Induction of glutathione S-transferase placental form positive foci in liver and epithelial hyperplasia in
7 urinary bladder, but no tumor development in male Fischer 344 rats treated with monomethylarsonic
8 acid for 104 weeks. *Toxicol Appl Pharmacol* 193(3): 335-345.

9 Shen J, Wanibuchi H, Salim EI, Wei M, Kinoshita A, Yoshida K, Endo G, Fukushima S. (2003b) Liver
10 tumorigenicity or trimethylarsine oxide in male Fischer 344 rats-association with oxidative DNA
11 damage and enhanced cell proliferation. *Carcinogenesis* 24(11): 1827-1835.

12 Shibata Y, Morita M. (1989) Exchange of comments on identification and quantitation of arsenic species
13 in a dogfish muscle reference material for trace elements. *Anal Chem* 61: 2116-2118.

14 Shibata Y, Morita M. (1992) Characterization of organic arsenic compounds in bivalves. *Appl Organomet*
15 *Chem* 6: 343-349.

16 Shibata Y, Sekiguchi M, Otsuki A, Morita M. (1996) Arsenic Compounds in Zoo- and Phyto-plankton of
17 Marine Origin. *Appl Organometal Chem* 10(9): 713-719.

18 Shinagawa A, Shiomi K, Yamanaka H, Kikuchi T. (1983) Selective determination of inorganic arsenic
19 (III), (V) and organic arsenic in marine organisms. *Nippon Suisan Gakkai Shi* 49: 75-78.

20 Shiomi K. (1994) Arsenic in marine organisms: chemical forms and toxicological aspects. In: Nriagu JO,
21 editors. *Arsenic in the Environment part II: Human Health and Ecosystem Effects*. New York: John
22 Wiley & Sons; pp. 261-282.

23 Shum S, Whitehead J, Vaughn L, Shum S, Hale T. (1995) Chelation of organoarsenate with
24 dimercaptosuccinic acid. *Vet Hum Toxicol* 37(3): 239-242.

25 Singh I. (1983) Induction of reverse mutation and mitotic gene conversion by some metal compounds in
26 *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.* 117: 149-152.

27 Small HG Jr, McCants CB. (1962) Residual arsenic in soils and concentration in tobacco. *Tobacco Sci* 6:
28 34-36.

29 Smith AH, Goycolea M, Haque R, Biggs ML. (1998) Marked increase in bladder and lung cancer
30 mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 147(7):
31 660-669.

32 Smith AH, Marshall G, Yuan Y, Ferreccio C, Liaw J, von Ehrenstein O, Steinmaus C, Bates MN, Selvin
33 S. (2006) Increased mortality from lung cancer and bronchiectasis in young adults after exposure to
34 arsenic in utero and in early childhood. *Environ Health Perspect* 114(8): 1293-1296.

35 Soffritti M, Belpoggi F, Degli Esposti D, Lambertini L. (2006) Results of a long-term carcinogenicity
36 bioassay on Sprague-Dawley rats exposed to sodium arsenite administered in drinking water. *Ann NY*
37 *Acad Sci* 1076: 578–591.

38 Steinmaus C, Yuan Y, Bates MN, Smith AH. (2003) Case-control study of bladder cancer and drinking
39 water arsenic in the Western United States. *Am J Epidemiol* 158(12): 1193-1201.

1 Steinmaus C, Yuan Y, Liaw J, Smith AH. (2009) Low-level population exposure to inorganic arsenic in
2 the United States and diabetes mellitus. *Epidemiology* 20(6): 807-815.

3 Stolz JF, Perera E, Kilonzo B, Kail B, Crable B, Fisher E, Ranganathan M, Wormer L, Basu P. (2007)
4 Biotransformation of 3-nitro-4-hydroxybenzene arsonic acid (roxarsone) and release of inorganic
5 arsenic by *Clostridium* species. *Environ Sci Technol* 41(3): 818-823.

6 Storer RD, McKelvey TW, Kraynak AR, Elia MC, Barnum JE, Harmon LS, Nichols WW, DeLuca JG.
7 (1996) Revalidation of the in vitro alkaline elution/rat hepatocyte assay for DNA damage: improved
8 criteria for assessment of cytotoxicity and genotoxicity and results for 81 compounds. *Mutat Res*
9 368(2): 59-101.

10 Suzuki KT, Mandal BK, Ogra Y. (2002) Speciation of arsenic in body fluids. *Talanta* 58: 111–119.

11 Sweins A. (1983) Protective effect of selenium against arsenic-induced chromosomal damage in cultured
12 human lymphocytes. *Hereditas*. 98: 249-252.

13 Tam GKH, Charbonneau SM, Bryce F, Bryce F, Pomroy C, Sandi E. (1979b) Metabolism of inorganic
14 arsenic (⁷⁴As) in humans following oral ingestion. *Toxicol Appl Pharmacol* 50:319-322.

15 Tanaka H, Tsukuma H, Oshima A. (2010) Long-term prospective study of 6104 survivors of arsenic
16 poisoning during infancy due to contaminated milk powder in 1955. *J Epidemiol* 20(6): 439-445.

17 Tezuka M, Hanioka K, Yamanaka K, Okada S. (1993) Gene damage induced in human alveolar type II
18 (L-132) cells by exposure to dimethylarsinic acid. *Biochem Biophys Res Commun* 191(3): 1178-1183.

19 O'Neil MJ, Heckelman PE, Koch C, Roman KJ. (2006) *The Merck Index*. 14th ed. Merck and Co.

20 Thomas DJ, Li J, Waters SB, Xing W, Adair BM, Drobna Z, Devesa V, Styblo M. (2007) Arsenic (+3
21 oxidation state) methyltransferase and the methylation of arsenicals. *Exp Biol Med (Maywood)* 232(1):
22 3-13.

23 Thorne PS, Hillebrand J, Magreni C, Riley EJ, Karol MH. (1986) Experimental sensitization to subtilisin.
24 I. Production of immediate- and late-onset pulmonary reactions. *Toxicol Appl Pharmacol* 86(1):
25 112-123.

26 Tian D, Ma H, Feng Z, Xia Y, Le XC, Ni Z, Allen J, Collins B, Schreinemachers D, Mumford JL. (2001)
27 Analyses of micronuclei in exfoliated epithelial cells from individuals chronically exposed to arsenic
28 via drinking water in inner Mongolia, China *J Toxicol Environ Health A* 64(6): 473-484.

29 Tice RR, Yager JW, Andrews P, Crecelius E. (1997) Effect of hepatic methyl donor status on urinary
30 excretion and DNA damage in B6C3F1 mice treated with sodium arsenite. *Mutat Res* 386: 315–334.

31 Tinwell H, Stephens SC, Ashby J. (1991) Arsenite as the probable active species in the human
32 carcinogenicity of arsenic: mouse micronucleus assays on Na and K arsenite, orpiment, and Fowler's
33 solution. *Environ Health Perspect* 95: 205-210.

34 Tokar EJ, Diwan BA, Ward JM, Delker DA, Waalkes MP. (2011) Carcinogenic effects of “whole life”
35 exposure to inorganic arsenic in CD1 mice. *Toxicol Sci* 119: 73–83.

36 Tokudome S and Kuratsune M. (1976) A cohort study on mortality from cancer and other causes among
37 workers at a metal refinery. *Int J Cancer* 17: 310-317.

38 Tsai SM, Wang TN, Ko YC. (1999) Mortality for certain diseases in areas with high levels of arsenic in
39 drinking water. *Arch Environ Health* 54(3):186-193.

1 Tseng CH. (2008) Cardiovascular disease in arsenic-exposed subjects living in the
2 arseniasishyperendemic areas in Taiwan. *Atherosclerosis* 199(1): 12-18.

3 Tseng CH, Chong CK, Chen CJ, Tai TY. (1996) Dose-response relationship between peripheral vascular
4 disease and ingested inorganic arsenic among residents in blackfoot disease endemic villages in Taiwan.
5 *Atherosclerosis* 120(1-2): 125-133.

6 Tseng WP. (1977) Effects and dose--response relationships of skin cancer and blackfoot disease with
7 arsenic. *Environ Health Perspect* 19: 109-119.

8 Tseng WP, Chu HM, How SW, Fong JM, Lin CS, Yeh S. (1968) Prevalence of skin cancer in an endemic
9 area of chronic arsenicism in Taiwan. *J Natl Cancer Inst* 40(3): 453-463.

10 Tsuda T, Babazono A, Yamamoto E, Kurumatani N, Mino Y, Ogawa T, Kishi Y, Aoyama H. (1995)
11 Ingested arsenic and internal cancer: a historical cohort study followed for 33 years. *American Journal*
12 *of Epidemiologol* 141 (3), 198-209.

13 Tsuji JS, Van Kerkhove MD, Kaetzel RS, Scrafford CG, Mink PJ, Barraj LM, Crecelius EA, Goodman M.
14 (2005) Evaluation of exposure to arsenic in residential soil. *Environ Health Perspect* 113(12):
15 1735-1740.

16 Uneyama C, Toda M, Yamamoto M, Morikawa K. (2007) Arsenic in various foods: cumulative data.
17 *Food Addit Contam* 24(5): 447-534.

18 United States Department of Health and Human Services (1998)

19 United States Environmental Protection Agency(U.S.EPA).(1998) Integrated Risk Information System
20 (IRIS). Arsenic, inorganic (CASRN 7440-38-2) [Internet]. Washington, DC: Environmental Protection
21 Agency; [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.epa.gov/iris/subst/0278.htm>.

22 United States Environmental Protection Agency(U.S.EPA).(1996) Integrated Risk Information System
23 (IRIS). Cacodylic acid (CASRN 75-60-5) [Internet]. Washington, DC: Environmental Protection
24 Agency; [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0587.htm>.

25 US EPA (United States Environmental Protection Agency), (2005a) Issue Paper: Inorganic Arsenic
26 Cancer Slope Factor, Final Draft. July 23, 2005 report of the EPA Intra-Agency Arsenic Cancer Slope
27 Factor Workgroup.

28 US EPA (United States Environmental Protection Agency). (2005b) Office of Pesticide Programs.
29 Science Issue Paper: Mode of Action for Cacodylic Acid (Dimethylarsinic Acid) and Recommendations
30 for Dose Response Extrapolation. July 26, 2005, Health Effects D

31 United States Environmental Protection Agency(U.S.EPA). (2006) Revised Reregistration Eligibility
32 Decision for MSMA, DSMA, CAMA, and Cacodylic Acid [Internet]. Washington, DC: Environmental
33 Protection Agency; [cited 2009 Mar 23]. Available from:
34 http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/organic_arsenicals_red.pdf. (A1S0452

35 United States Encironmental Protection Agency (U.S.EPA). (2007) Framework formetals risk assessment.
36 EPA120R07001. Available from:
37 <http://www.epa.gov/osa/metalsframework/pdfs/metals-risk-assessment-final.pdf>.

38 United States Food and Drug Administration (US FDA). (2011) Arsenic in apple juice analytical results,
39 2005-2011 toxic elements food and foodware program. Available from:
40 <http://www.fda.gov/Food/FoodborneIllnessContaminants/Metals/ucm273328.htm>

1 United States Food and Drug Administration (US FDA). (2012). Arsenic in pear juice analytical results,
2 2005-2011. Available from:
3 <http://www.fda.gov/Food/FoodborneIllnessContaminants/Metals/ucm275452.htm>
4 Vahidnia A, Romijn F, van der Voet GB, de Wolff FA. (2008a) Arsenic-induced neurotoxicity in relation
5 to toxicokinetics: effects on sciatic nerve proteins. *Chem Biol Interact* 176(2-3): 188-195.
6 Vahidnia A, van der Voet GB, de Wolff FA. (2007a) Arsenic neurotoxicity-a review. *Hum Exp Toxicol*
7 26(10): 823-832.
8 Vahidnia A, van der Straaten RJ, Romijn F, van Pelt J, van der Voet GB, de Wolff FA. (2007b) Arsenic
9 metabolites affect expression of the neurofilament and tau genes: an in-vitro study into the mechanism
10 of arsenic neurotoxicity. *Toxicol In Vitro* 21(6): 1104-1112.
11 Vahidnia A, van der Straaten RJ, Romijn F, van Pelt J, van der Voet GB, de Wolff FA. (2008b)
12 Mechanism of arsenic-induced neurotoxicity may be explained through cleavage of p35 to p25 by
13 calpain. *Toxicol In Vitro* 22(3): 682-687.
14 Vahter M. (1981) Biotransformation of trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice and rats.
15 *Environ Res* 25(2): 286-293.
16 Vahter M. (1994) What are the chemical forms of arsenic in urine, and what can they tell us about
17 exposure? *Clin Chem* 40(5): 679-680.
18 Vahter M. (1999) Methylation of inorganic arsenic in different mammalian species and population groups.
19 *Sci Prog* 82: 69-88.
20 Vahter M. (2000) Genetic polymorphism in the biotransformation of inorganic arsenic and its role in
21 toxicity. *Toxicol Lett* 112-113: 209-217.
22 Vahter M. (2002) Mechanisms of arsenic biotransformation. *Toxicol* 181-182: 211-217.
23 Vahter M, Marafante E. (1983) Intracellular interaction and metabolic fate of arsenite and arsenate in
24 mice and rabbits. *Chem Biol Interact* 47(1): 29-44.
25 Vahter M, Marafante E, Dencker L. (1984) Tissue distribution and retention of ⁷⁴As-dimethylarsinic acid
26 in mice and rats. *Arch Environ Contam Toxicol* 13: 259-264. (EFSA 2009, ATSDR 2007 より引用)
27 Vahter M, Norin H. (1980) Metabolism of ⁷⁴As-labeled trivalent and pentavalent inorganic arsenic in
28 mice. *Environ Res* 24: 446-457.
29 Valenzuela OL, Borja-Aburto VH, Garcia-Vargas GG, Cruz-Gonzalez MB, Garcia-Montalvo EA,
30 Calderon-Aranda ES, Del Razo LM. (2005) Urinary trivalent methylated arsenic species in a population
31 chronically exposed to inorganic arsenic. *Environ Health Perspect* 113(3): 250-254.
32 Vega L, Gonsheff ME, Ostrosky-Wegman P. (1995) Aneugenic effects of sodium arsenite on human
33 lymphocytes in vitro: an individual susceptibility effect detected. *Mutat Res* 334: 365-373.
34 Velez D, Ybanez N, Montoro R. (1995) Percentages of Total Arsenic Represented by Arsenobetaine
35 Levels of Manufactured Seafood Products. *J Agr Food Chem* 43(5): 1289-1294.
36 Velez D, Ybanez N, Montoro R. (1996) Monomethylarsonic and Dimethylarsinic Acid Contents in
37 Seafood Products. *J Agr Food Chem* 44(3): 859-864.
38 Vilanó M, Rubio R. (2001) Determination of arsenic in seafood by focused microwave digestion and
39 hydride generation-atomic fluorescence detection. *J AOAC Int* 84(2): 551-555.

1 von Ehrenstein OS, Guha Mazumder DN, Hira-Smith M, Ghosh N, Yuan Y, Windham G, Ghosh A,
2 Haque R, Lahiri S, Kalman D, Das S, Smith AH. (2006) Pregnancy outcomes, infant mortality, and
3 arsenic in drinking water in West Bengal, India. *Am J Epidemiol* 163(7): 662-669.

4 von Ehrenstein OS, Poddar S, Yuan Y, Mazumder DG, Eskenazi B, Basu A, Hira-Smith M, Ghosh N,
5 Lahiri S, Haque R, Ghosh A, Kalman D, Das S, Smith AH. (2007) Children's intellectual function in
6 relation to arsenic exposure. *Epidemiology* 18(1): 44-51.

7 Vuyyuri SB, Ishaq M, Kuppala D, Grover P, Ahuja YR. (2006) Evaluation of micronucleus frequencies
8 and DNA damage in glass workers exposed to arsenic. *Environ Mol Mutagen.* 47(7): 562-570.

9 Waalkes MP, Ward JM, Liu J, Diwan BA. (2003) Transplacental carcinogenicity of inorganic arsenic in
10 the drinking water: induction of hepatic, ovarian, pulmonary, and adrenal tumors in mice. *Toxicol Appl*
11 *Pharmacol* 186(1): 7-17.

12 Waalkes MP, Ward JM, Diwan BA. (2004a) Induction of tumors of the liver, lung, ovary and adrenal in
13 adult mice after brief maternal gestational exposure to inorganic arsenic: promotional effects of
14 postnatal phorbol ester exposure on hepatic and pulmonary, but not dermal cancers. *Carcinogenesis*
15 25(1): 133-141.

16 Waalkes MP, Liu J, Chen H, Xie Y, Achanzar WE, Zhou Y, Cheng M, Diwan BA. (2004b) Estrogen
17 signaling in livers of male mice with hepatocellular carcinoma induced by exposure to arsenic *in utero*.
18 *J Natl Cancer Inst* 96(6): 466-474.

19 Waalkes MP, Liu J, Ward JM, Diwan BA. (2006a) Enhanced urinary bladder and liver carcinogenesis in
20 male CD1 mice exposed to transplacental inorganic arsenic and postnatal diethylstilbestrol or tamoxifen.
21 *Toxicol Appl Pharmacol* 215(3): 295-305.

22 Waalkes MP, Liu J, Ward JM, Powell DA, Diwan BA. (2006b) Urogenital carcinogenesis in female CD1
23 mice induced by in utero arsenic exposure is exacerbated by postnatal diethylstilbestrol treatment.
24 *Cancer Res* 66(3): 1337-1345.

25 Wallinga D. (2006) *Playing Chicken: Avoiding Arsenic in Your Meat*. Minneapolis, MN: Institute for
26 Agriculture and Trade Policy. [cited 2009 Mar 23]. Available from:
27 <http://www.iatp.org/iatp/publications.cfm?accountID=421&refID=80529>

28 Wan B, Christian RT, Soukup SW. (1982) Studies of cytogenetic effects of sodium arsenicals on
29 mammalian cells in vitro. *Environ Mutagen* 4(4): 493-498.

30 Wang TS, Huang H. (1994) Active oxygen species are involved in the induction of micronuclei by
31 arsenite in XRS-5 cells. *Mutagenesis* 9(3): 253-257.

32 Wang TS, Shu YF, Liu YC, Jan KY, Huang H. (1997) Glutathione peroxidase and catalase modulate the
33 genotoxicity of arsenite. *Toxicology* 121: 229-237.

34 Wang A, Holladay SD. (2006) Reproductive and developmental toxicity of arsenic in rodents: a review.
35 *Int J Toxicol* 25(5): 319-331.

36 Wang FM, Chen ZL, Zhang L, Gao YL, Sun YX. (2006) Arsenic uptake and accumulation in rice (*Oryza*
37 *sativa* L.) at different growth stages following soil incorporation of roxarsone and arsenilic acid. *Plant*
38 *Soil* 285: 359-367.

39 Wang Y, Li S, Piao F, Hong Y, Lin P, Zhao Y. (2009a) Arsenic down-regulates the expression of Camk4,
40 an important gene related to cerebellar LTD in mice. *Neurotoxicol Teratol* 31(5): 318-322.

1 Wang TS, Chung CU, Wang ASS, Bau DT, Sammikkannu T, Jan KY, Cheng YM, Lee TC. (2002)
2 Endonuclease III, formamidopyrimidine-DNA glycosylase, and proteinase K additively enhance
3 arsenic-induced DNA strand breaks in human cells. *Chem Res Toxicol* 15(10): 1254-1258.

4 Wang CT, Chang WT. (2001) Arterial tissue of arsenic, selenium and iron in blackfoot disease patients.
5 *Clin Chem Lab Med* 39: 645-648.

6 Wang SX, Wang ZH, Cheng XT, Li J, Sang ZP, Zhang XD, Han LL, Qiao XY, Wu ZM, Wang ZQ.
7 (2007) Arsenic and fluoride exposure in drinking water: children's IQ and growth in Shanyin county,
8 Shanxi province, China. *Environ Health Perspect* 115(4): 643-647.

9 Wanibuchi H, Yamamoto S, Chen H, Yoshida K, Endo G, Hori T, Fukushima S. (1996) Promoting
10 effects of dimethylarsinic acid on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced urinary bladder
11 carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis* 17(11): 2435-2439.

12 Warner ML, Moore LE, Smith MT, Kalman DA, Fanning E, Smith AH. (1994) Increased micronuclei in
13 exfoliated bladder cells of individuals who chronically ingest arsenic-contaminated water in Nevada.
14 *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 3: 583-590.

15 Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Factor-Litvak P, Kline J, van Geen A, Slavkovich V,
16 Lolacono NJ, Levy D, Cheng Z, Graziano JH. (2007) Water arsenic exposure and intellectual function
17 in 6-year-old children in Arai-hazar, Bangladesh. *Environ Health Perspect* 115(2): 285-289.

18 Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Factor-Litvak P, van Geen A, Slavkivuch V, Lolacono NJ.
19 Cheng Z, Hussain I, Momotaj H, Graziano JH. (2004) Water arsenic exposure and children's intellectual
20 function in Arai-hazar, Bangladesh. *Environ Health Perspect* 112(13): 1329-1333.

21 Wedepohl KH. (1991) The composition of the upper earth's crust and the natural cycles of selected metals.
22 Metals in natural raw materials. Natural Resources. In: Merian E, ed. *Metals and Their Compounds in
23 the Environment: Occurrence, Analysis and Biological Relevance*. Weinheim, VCH; pp. 3-17.

24 Wei M, Wanibuchi H, Morimura K, Iwai S, Yoshida K, Endo G, Nakae D, Fukushima S. (2002)
25 Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in male F344 rats and genetic alterations in induced urinary
26 bladder tumors. *Carcinogenesis* 23(8): 1387-1397.

27 Wei M, Wanibuchi H, Yamamoto S, Li W, Fukushima S. (1999) Urinary bladder carcinogenicity of
28 dimethylarsinic acid in male F344 rats. *Carcinogenesis* 20(9): 1873-1876.

29 Wolz S, Fenske RA, Simcox NJ, Palcisko G, Kissel JC. (2003) Residential arsenic and lead levels in an
30 agricultural community with a history of lead arsenate use. *Environ Res* 93(3): 293-300.

31 World Health Organization (WHO). (2011) Food Additives Series 63. Safety evaluation of certain
32 contaminants in food. Geneva, Switzerland: WHO, IPCS International Programme on Chemical Safety.

33 World Health Organization (WHO). (1996) Guidelines for drinking-water quality, 2nd Edition. Geneva,
34 Switzerland: WHO. Volume 2 - Health criteria and other supporting information, Inorganic constituents
35 and physical parameters, 13.4 Arsenic [cited 2009 Mar 23]. Available from:
36 http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq2v1/en/index1.html

37 World Health Organization (WHO). (2001) Environmental health criteria 224. Arsenic and Arsenic
38 Compounds. Geneva, Switzerland: WHO, IPCS International Programme on Chemical Safety. [cited
39 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc224.htm>

1 World Health Organization (WHO). (2004) Guidelines for drinking-water quality. 3rd Edition. Geneva,
2 Switzerland: WHO. Chapter 12, Chemical fact sheets, 12.8 Arsenic; p. 306 [cited 2009 Mar 23].
3 Available from: http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq3rev/en/index.html

4 Wu MM, Kuo TL, Hwang YH, Chen CJ. (1989) Dose-response relation between arsenic concentration in
5 well water and mortality from cancers and vascular diseases. *Am J Epidemiol* 130(6): 1123-1132.

6 Xia Y, Wade TJ, Wu K, Li Y, Ning Z, Le XC, He X, Chen B, Feng Y, Mumford JL. (2009) Well water
7 arsenic exposure, arsenic induced skin-lesions and self-reported morbidity in Inner Mongolia. *Int J*
8 *Environ Res Public Health* 6(3): 1010-1025.

9 Yadav RS, Sankhwar ML, Shukla RK, Chandra R, Pant AB, Islam F, Khanna VK. (2009) Attenuation of
10 arsenic neurotoxicity by cucumin in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 240(3): 367-376.

11 Yamamoto S, Konishi Y, Matsuda T, Murai T, Shibata MA, Matsui-Yuasa I, Otani S, Kuroda K, Endo G,
12 Fukushima S. (1995) Cancer induction by an organic arsenic compound, dimethylarsinic acid
13 (cacodylic acid), in F344/DuCrj rats after pretreatment with five carcinogens. *Cancer Res* 55(6):
14 1271-1276.

15 Yamanaka K, Hasegawa A, Sawamura R, Okada S. (1989b) Dimethylated arsenics induce DNA strand
16 breaks in lung via the production of active oxygen in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 165(1):
17 43-50.

18 Yamanaka K, Tezuka M, Kato K, Hasegawa A, Okada S. (1993) Crosslink formation between DNA and
19 nuclear proteins by in vivo and in vitro exposure of cells to dimethylarsinic acid. *Biochem Biophys Res*
20 *Commun* 191(3): 1184-1191.

21 Yamanaka K, H. Hayashi, K. Kato, A. Hasegawa, S. Okada. (1995) Involvement of preferential formation
22 of apurinic/apyrimidinic sites in dimethylarsenic induced DNA strand breaks and DNA protein
23 crosslinks in cultured alveolar epithelial cells. *Biophys. Res. Commun.* 207: 244-249.

24 Yamanaka K, Hayashi H, Tachikawa M, Kato K, Hasegawa A, Oku N, Okada S. (1997) Metabolic
25 methylation is a possible genotoxicity-enhancing process of inorganic arsenics. *Mutat Res Genetic*
26 *Toxicol Environ Mutagenesis* 394(1-3): 95-101.

27 Yamanaka K, Hoshino M, Okamoto M, Sawamura R, Hasegawa A, Okada S. (1990) Induction of DNA
28 damage by dimethylarsine, a metabolite of inorganic arsenics, is for the major part likely due to its
29 peroxy radical. *Biochem Biophys Res Commun* 168(1): 58-64.

30 Yamanaka K, Ohtsubo K, Hasegawa A, Hayashi H, Ohji H, Kanisawa M, Okada S. (1996) Exposure to
31 dimethylarsinic acid, a main metabolite of inorganic arsenics, strongly promotes tumorigenesis initiated
32 by 4-nitroquinoline 1-oxide in the lungs of mice. *Carcinogenesis* 17(4): 767-770.

33 Yamanaka K, Okada S. (1994) Induction of lung-specific DNA damage by metabolically methylated
34 arsenics via the production of free radicals. *Environ Health Perspect* 102(Suppl3): 37-40.

35 Yamauchi H, Takahashi K, Mashiko M, Saitoh J, Yamamura Y. (1992) Intake of different chemical
36 species of dietary arsenic by the Japanese, and their blood and urinary arsenic levels. *Appl Organomet*
37 *Chem* 6(4): 383-388.

38 Yamauchi H, Yamamura Y. (1983) Concentration and chemical species of arsenic in human tissue. *Bull*
39 *Environ Contam Toxicol* 31: 267-277.

1 Yamauchi H, Yamamura Y. (1984) Metabolism and excretion of orally ingested trimethylarsenic in man.
2 Bull Environ Contam Toxicol 32: 682-687.

3 Yang JL, Chen MF, Wu CW, Lee TC. (1992) Posttreatment with sodium arsenite alters the mutational
4 spectrum induced by ultraviolet light irradiation in Chinese hamster ovary cells. Environ Mol Mutagen
5 20(3): 156-164.

6 Yang HT, Chou HJ, Han BC, Huang SY. (2007) Lifelong inorganic arsenic compounds consumption
7 affected blood pressure in rats. Food Chem Toxicol 45(12): 2479-2487.

8 Yih LH, Ho IC, Lee TC. (1997) Sodium arsenite disturbs mitosis and induces chromosome loss in human
9 fibroblasts. Cancer Res. 57(22): 5051-5059.

10 Yih LH, Lee TC. (1999) Effects of exposure protocols on induction of kinetochore-plus and-minus
11 micronuclei by arsenite in diploid human fibroblasts. Mutat Res 440: 75-82.

12 Yokohira M, Arnold LL, Pennington KL, Suzuki S, Kakiuchi-Kiyota S, Herbin-Davis K, Thomas DJ,
13 Cohen SM. (2011) Effect of sodium arsenite dose administered in the drinking water on the urinary
14 bladder epithelium of female arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase knockout mice. Toxicol Sci
15 121(2): 257-266.

16 Yoshida K, Kuroda K, Zhou X, Inoue Y, Date Y, Wanibuchi H, Fukushima S, Endo G. (2003) Urinary
17 sulfur-containing metabolite produced by intestinal bacteria following oral administration of
18 dimethylarsinic acid to rats. Chem Res Toxicol 16(9): 1124-1129.

19 Zheng Y, Wu J, Ng JC, Wang G, Lian W. (2002) The absorption and excretion of fluoride and arsenic in
20 humans. Toxicol Lett 133(1):77-82.

21 Zhou X, Sun H, Ellen TP, Chen HB, Costa M. (2008) Arsenite alters global histone H3 methylation.
22 Carcinogenesis 29 (9), 1831-1836.

23 井上尚英, 森 晃爾, 藤代一也. (1987) 臨床医からみた産業中毒例(3) 砒素中毒. 産業医学ジャー
24 ナル. 10(6):45-49.

25 小川梨絵, 佐野栄, 榎原正幸. (2006) 海藻中のヒ素含有量と食品としての安全性について. 愛媛
26 大学教育学部紀要. 53(1):131-136

27 小栗朋子, 吉永淳, 田尾博明, 中里哲也. (2011) トータルダイエツト認証標準物質中無機ヒ素の
28 定量. 分析化学 60: 653-658

29 化学大辞典編集委員会. (1963) 化学大辞典 4. 共立出版

30 川辺能成, 駒井 武, 坂本靖英. (2003) わが国におけるヒ素を含む土壌・地下水からの暴露とリ
31 スクの推定, 資源と素材, 119, 489-493

32 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].
33 Available from: <http://www.env.go.jp/press/press.php?serial=9545> よ り
34 http://www.env.go.jp/press/file_view.php?serial=11141&hou_id=9545.

35 環境省. (2010) ヒ素及びその化合物に係る健康リスク評価について中央環境審議会大気環境
36 部会 健康リスク総合専門委員会報告

37 環境省. (2013) 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
38 調査結果 [Internet]. 2013 [cited 2013 May 30]. Available from:
39 <http://www.env.go.jp/water/report/h25-01/index.html>

1 北村直次, 粕山敏明. (1955) 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
2 砒素含有量に就いて. 岡山県衛生研究所年報. 6:42-43.

3 黒岩貴芳, 高津章子, 内海 昭. (1999) 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
4 素シンポジウム講演要旨集 82-83.

5 経済産業省, 環境省. (2005) 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
6 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
7 結果〈排出年度:平成15年度〉[Internet]. 2005 [cited 2009 Mar 23]. Available from:
8 http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/todokedegaisanshutudata.htm.
9 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/1-1.pdf)

10 厚生労働省. (2003) 水質基準の見直しにおける検討概要 平成15年4月、厚生科学審議会、生
11 活環境水道部会、水質管理専門委員会

12 厚生労働省. (2009) トータルダイエツト調査. In: 農林水産省. 食品安全に関するリスクプロファ
13 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
14 from: http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/pdf/chem_as.pdf.

15 塩見一雄. (1992) 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. 33(1):1-10.

16 独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO). (2009) 化学物質の初期リスク評
17 価書 砒素及びその無機化合物[Internet]. 2008 [cited 2009 Mar 23]. Available from:
18 <http://www.safe.nite.go.jp/risk/riskhykd101.html>.
19 (http://www.safe.nite.go.jp/risk/files/pdf_hyoukasyo/252riskdoc.pdf)

20 鈴木泰夫編. (1993) 食品の微量元素含量表, 第一出版, 東京
21 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
22 術基盤機構. 2005 [cited 2009 Mar 23]. Available from:
23 <http://www.safe.nite.go.jp/japan/sougou/Top.do>.

24 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ォー
25 [Internet]. 2012 [cited 2013 May]. Available from:
26 http://mric.jogmec.go.jp/public/report/2012-05/44.As_20120619.pdf

27 辰巳健一, 中埜渡丈嘉, 成田隆広, 眞柄泰基, 橘 治国. (2002) 豊平川における砒素化合物の動態.
28 水環境学会誌. 25(5):289-296.

29 千葉啓子, 高田礼子, 片桐裕史, 山内 博.(2008) 飲泉に用いる温泉中ヒ素の毒性学的な考察. 臨
30 床環境医学. 17(1):47-53.

31 内閣府食品安全委員会. (2009) 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
32 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.

33 内閣府食品安全委員会. (2013) 平成24年度食品安全確保総合調査. 日本食品分析センター. 陰
34 膳サンプルを用いた化学物質・汚染物質の分析調査報告書

35 中嶋義明, 圓藤吟史, 井上嘉則, 雪田清廣, 圓藤陽子. (2006) 化学兵器処理作業者のバイオロジ
36 カルモニタリング. 日本職業・災害医学会会誌. 54(1):29-33.

37 中原武利. (1997) 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

38 長倉三郎, 井口洋夫, 江沢 洋, 岩村 秀, 佐藤文隆, 久保亮五. (1998) 岩波理化学辞典 第5版.
39 岩波書店:

40 西村雅吉. (1998) 物質の動き. 環境化学(改訂版). 裳華房; 72.

1 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. (1997) 許容濃度等の勧告. 産業衛生学雑
2 誌.;39(4):129-149.

3 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. (2000) 発がん物質の過剰発がん生涯リスクレベ
4 ルに対応する評価暫定値の提案理由 (ヒ素及びヒ素化合物). 産業衛生学雑誌. 2000;42:186-92.

5 日本地質学会環境地質研究委員会編. (1998) 砒素をめぐる環境問題 : 自然地質・人工地質の有害
6 性と無害性. 東海大学出版会;.

7 農林水産省. (2006) 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
8 て[Internet].2006 [cited 2009 Mar 23]. Available from: <http://www.maff.go.jp/j/press/arc/0603.html>.

9 農林水産省. (2012b) 有害化学物質含有実態調査結果データ集 (平成15~22年度) ;
10 <http://www.maff.go.jp/j/press/syouan/seisaku/pdf/chem15-22r.pdf>

11 萩原良巳, 萩原清子, 山村尊房, 酒井 彰, Hoque BA, 畑山満則, 他. (2004) バングラデシュにお
12 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 47(B):15-30.

13 花岡研一. (2011) 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:
14 588-595.

15 花岡研一. (2004) 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
16 誌.;70(3):284-287.

17 濱本英次. (1955) 粉乳による乳児砒素中毒症. 日医新報. 1649:3-12.

18 福井昭三, 平山晃久, 野原基司, 阪上嘉彦.(1981) 数種 of 海産食品中のヒ素の存在形態とそれら
19 食品摂取後の尿中ヒ素代謝物について. 食品衛生学雑誌 22(6):513-519.

20 米国学術研究会議編. (1985) 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
21 人:15.

22 ヒ素シンポジウム講演要旨集. (2007):32-33.

23 松尾禎士監修. (1991) 地球化学. 講談社サイエンティフィク.

24 山内 博, 山村行夫. (1979) 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.
25 産業医学.21:47-54.

26 山内 博, 山村行夫. (1980) 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
27 誌 27(12):647-653.

28 山内 博, 木下純子, 永井尚子, 島崎久美子, 笠松美恵. (2002) 尿中砒素濃度からみた重症度分類
29 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
30 告:32-49.

31

32

33