

ジフェニルアルシシン酸(DPAA)等の健康影響に関する調査研究について

は班長

研究班	主任研究者名	研究課題名	平成21年度	平成22年度	平成23年度	平成24年度
分析班	柴田康行	ジフェニルアルシシン酸等の体内動態に関する分析手法の開発並びに基礎情報に蓄積に関する研究			終了	
	柴田康行	ジフェニルアルシシン酸等の体内動態に関する研究				
	貝瀬利一	ジフェニルアルシシン酸の土壌環境中における変換と微生物代謝物の検出法に関する研究		終了		
	馬場浩司	ジフェニルアルシシン酸関連物質の土壌環境からの揮散と植物吸収の低減に関する研究			終了	
	馬場浩司	土壌からのジフェニルアルシシン酸関連ガス状ヒ素発生促進試験およびジフェニルアルシシン酸等有機ヒ素化合物の土壌吸着機構の解明				終了
毒性班	平野靖史郎	ジフェニルアルシシン酸の体外排泄促進に関する研究			終了	
	平野靖史郎	ジフェニルアルシシン酸の代謝活性化と解毒に関する研究				
	石井一弘	カニクイザルにおけるジフェニルアルシシン酸の中樞神経影響			終了	
	石井一弘	カニクイザルにおけるジフェニルアルシシン酸の生体影響				
	鰐淵英機	ジフェニルアルシシン酸の長期毒性に関する研究				
	根岸隆之	初代培養神経系細胞を用いたジフェニルアルシシン酸の神経毒性メカニズムに関する研究		終了		
	根岸隆之	ジフェニルアルシシン酸による酸化ストレスと神経障害			終了	
	根岸隆之	ジフェニルアルシシン酸による神経症状発症のメカニズムの解明に関する研究				
臨床班	石井一弘 玉岡晃	若年層における脳血流シンチグラフ(¹²³ I-IMP-SPECT)の正常対照群データベース作成				
	岩崎信明	小児におけるジフェニルアルシシン酸等に係る健康影響に関する調査研究				
	石井賢二	ジフェニルアルシシン酸等有機ヒ素化合物ばく露者における脳ポジトロンCT(PET)の解析				
	中馬越清隆	ジフェニルアルシシン酸等有機ヒ素化合物ばく露者の眼球運動障害の検討			終了	
疫学班	大久保一郎	ジフェニルアルシシン酸ばく露の慢性影響に関する前向き研究				

平成24年度ジフェニルアルシン酸等の 健康影響に関する調査研究 研究内容の概要

ジフェニルアルシン酸等の分析に関する研究班（分析班）

ジフェニルアルシン酸の体内動態に関する研究（柴田先生）

平成 24 年度はこれまでの成果を踏まえ、生体への吸収並びに動態解明のための分析法開発と、動物実験による脳血液関門通過性の検討を中心に研究を推進する。

平成 23 年度までに測定を終えたラットとサルの組織分布、血液濃度のデータの確認ならびに必要なに応じて再試験を行い、データの確定を行うとともに、DPAA あるいは類縁フェニルヒ素投与マウスの脳血液関門の通過性について、マイクロダイアリシス - LCMSMS 測定法によるデータの集積を進め、神経毒性との関係について検討を進める。また、臍帯の分析を実施する。なお、環境中に放出された DPAA の化学変化と環境動態の研究は一旦終了とするが、大気への揮散の有無の検討など残された課題について、基礎的な検討をあわせて継続する予定である。

ジフェニルアルシン酸等の毒性に関する研究班（毒性班）

平成24年度は、昨年度と同様に以下の4課題の研究を実施し、包括的にDPAAの生体影響に関する実験的研究を実施する予定である。

ジフェニルアルシン酸の代謝活性化と解毒に関する研究（平野先生）

精製飼料で飼育し、体内ヒ素バックグランド値を減少させたあとジフェニルアルシン酸にばく露したラットに、ヒ素キレート剤をはじめとした様々なヒ素排泄促進効果が考えられる薬物を投与し、ヒ素の体内分布および排泄を調べることで、ジフェニルアルシン酸の体外排泄のメカニズムを明らかにする。

カニクイザルにおけるジフェニルアルシン酸の生体影響（石井一弘先生）

ジフェニルアルシン酸を投与したカニクイザルにおいて脳血流、脳糖代謝、ミトコンドリア機能異常と、各脳部位でのジフェニルアルシン酸の残留量の解析を行う。

ジフェニルアルシン酸の長期毒性に関する研究（鰐淵先生）

毒性試験法、がん原性試験法ガイドラインに準じてジフェニルアルシン酸の2年間発がん性試験を実施しているが、今年度は引き続きマウスを用いたジフェニルアルシン酸の長期影響に関する研究を継続する。また、プロテオーム解析による毒性メカニズム解析を行う。

ジフェニルアルシン酸による神経症状発症メカニズムの解明に関する研究

（根岸先生）

神経細胞におけるDPAAによる酸化ストレス、およびペプチド異常産生におけるグルタチオンの関与を調べるほか、*in vivo*における低濃度長期のDPAAばく露が生体脳へ与える影響の評価に関しても研究を進める。

以上の課題を実施することにより、これまでに一部明らかになってきた毒性学的知見を補完しつつ、脳神経系への影響や発ガン性も含めた慢性毒性に関して新たな知見を得ることが期待できる。

ジフェニルアルシン酸等に関する臨床研究班（臨床班）

若年層における脳血流シンチグラフ（¹²³I-IMP-SPECT）の正常対照群データベース作成（石井一弘先生）

（１）各脳部位における脳血流低下の定量評価

DPAIばく露者の脳血流低下を各脳部位で客観的に定量評価するために、年齢階層ごとの正常対照者の脳血流データベースを作成し、脳血流変化の長期経過観察を行う。

20歳代、30歳代、40歳代、50歳代の正常対照者各群40人（総人数160人）に頭部MRI、心理検査（簡易版WAIS-R（知識、類似、絵画完成、符号）、MMSE、長谷川式痴呆スケール）を施行し、正常範囲内である被験者に筑波大学附属病院にて脳血流シンチグラフ（¹²³I-IMP）を行い、各年齢層の正常群データベースとする。

これらデータベース作成後に画像統計解析、解剖学的脳部位の特定、断層画像のROI解析を行う。また、数値データの統計解析を行い、A地区ばく露者群、非A地区ばく露者群、健常者群の経時的平均画像を作成して、voxel to voxel 比較を行い、群間での有意差がある部位を脳マップに描出する。

（２）形態画像である頭部MRIデータを用いたDPAIばく露による脳灰白質、白質の容積変化の研究

形態画像である頭部MRIデータを用いて、DPAIばく露による脳灰白質、白質の容積変化を明らかにする。

既に健常対照者データベース作成に参加頂いた方に、ばく露群と同一の機種、撮像方法で再度頭部MRIを撮像し、A地区ばく露群、非A地区ばく露群、健常者群間で各脳部位での灰白質、白質の容積を比較する。

ばく露者は筑波大学附属病院のMRI (Gyrosan NT-Intera 1.5Tesla)、健常群は筑波記念病院のMRI (Toshiba, 製, EXCELART VANTAGE 1.5Tesla)で施行しており、2機種間の差を補正するため、同一健常者約20名を上記筑波大学附属病院の条件で撮像し、画像補正を行う。

小児におけるジフェニルアルシン酸等に係る健康影響に関する調査研究（岩崎先生） （１）長期にわたる経過観察

小児では現在でも臨床症状などが残存している例がある。今後も長期にわたり経過観察を継続する必要がある。発達障害に関しては専門家による評価と分析が重要なため、発達心理検査を継続的に施行する。SPECT、MRI、脳波などの検査についても同様に経時的変化について分析する。

（２）検査所見の定量化と年齢変化に伴う標準化

検査所見の定量的ないし半定量的評価は重要であるが、小児では十分に確立されていない。本年は特に問題を残している症例について、頭部MRI定量的解析法（Neuroradiology, 39; 841: 1997）を用い、脳の形態学的発育障害の経過を分析する。脳血流SPECTに関してはe-ZISによる統計画像を用い、定量的評価の手法で経時的な変化を分析し、症例全体についての総合的な検討を行う。

（３）発達遅滞以外の臨床的影響に関する研究

自律神経障害については例数を加えて検討したが、異常が継続してみられているため、昨年度に引き続き、自律神経障害に関する分析を施行し、発達障害と関連する認知機能について臨床心理的手法を加えて検討をおこなう。

発達性協調運動障害については、作成した解析機器を用いた検討を加えていく。

また、出生時の臍帯について、DPAAにばく露した女性から出生した3名の児について発達状況も合わせて検討する。

ジフェニルアルシン酸等有機ヒ素化合物ばく露者における脳ポジトロンCT（PET）の解析（石井賢二先生）

DPAAばく露者に対しPET検査の意義を説明し協力の得られた方を対象に、¹⁸F-FDGとPETによる局所脳ブドウ糖代謝測定を施行する。この画像を個々人で正常群と比較、また年齢・性別・DPAAばく露量・臨床症状などと対比することによりDPAAの中枢神経系への影響を解析する。初回検査で有所見の対象者に対しては引き続き追跡検査を行い、経時的な変化を検討する。また、対象者と一致する年齢の正常群のデータ収集を継続して行い、判定の精度を更に高めることを目指す。

ジフェニルアルシン酸等に関する疫学研究班（疫学班）

ジフェニルアルシン酸ばく露の慢性影響に関する前向き研究（大久保先生）

（１）平成 23 年度に引き続き追跡調査を実施する。

- 1．研究対象者の健康調査データ（基本健康診査データ（～平成 20 年 3 月 30 日）及び特定健康診査・特定保健指導結果（平成 20 年 4 月 1 日～））及び健康増進法に基づくがん検診データの収集を行い、飲用中及び飲用中止後の研究対象者の健康状況等を調査する。
- 2．研究対象者の死亡や転居を確認し、ベースライン調査と同内容のフォローアップ調査を実施する。なお、研究対象者が死亡した場合は人口動態調査票の死亡小票で死亡の原因を調査する。

（２）同意の得られていない手帳交付者へ研究への協力を引き続き依頼する。

（３）評価の方法

研究対象者のがんや生活習慣病などによる死亡・罹患等を集計し、神栖市、茨城県及び全国などにおける発生状況と比較し評価する。

（４）有害物質による健康被害に関する疫学調査に係る文献の整理

有機ヒ素化合物に限らず有害物質に起因する健康被害に関する疫学調査が行われた事例の過去の文献を検索し、今までの知見を整理し、本研究の評価方法の検討を進めていく。