

5. 健康影響

高濃度のヒ素（4.5 mgAs/L。その後の検査で 1.3~2.1 mgAs/L の DPAA）が検出された A 井戸のある住宅は平成 2 年頃に建設された戸建ての集合賃貸住宅である。平成 8 年以降は 13 世帯計 36 人が居住したことがあり、うち 3 人が既に死亡していた。また、2 世帯 3 人のうち、2 人は A 井戸水を飲用しておらず、他の 1 人も平成 13 年春に転出していた。従って、11 世帯 30 人が A 井戸水を継続的に飲用していた履歴があり、ヒ素による地下水汚染が確認された平成 15 年 3 月時点での居住者は 14 人であった。

5.1 健康影響調査

(a) 神経系を中心とした自覚症状

平成 15 年 4 月に、A 井戸の水を飲用していた 11 世帯 30 人中 28 人、A 井戸から西方に約 1 km 離れ、比較的高濃度のヒ素（0.14~0.43 mgAs/L。その後の検査で 0.10~0.23 mgAs/L の DPAA）が井戸水から検出された地点（B 地点）の 12 世帯 44 人中 35 人、A 井戸の概ね半径 300 m 以内の 88 世帯 185 人を対象として、神経系を中心とした 26 項目の症状について出現状況の調査が茨城県潮来保健所で実施された⁸⁷⁾。図 5-1 に示す 5 群を比較したところ、A 井戸水を飲用していた人（以下、A 井戸水飲用者）で訴えが有意（ $p < 0.01$ ）に多かった症状は 20 項目あり、図 5-1 に示す通りであった。

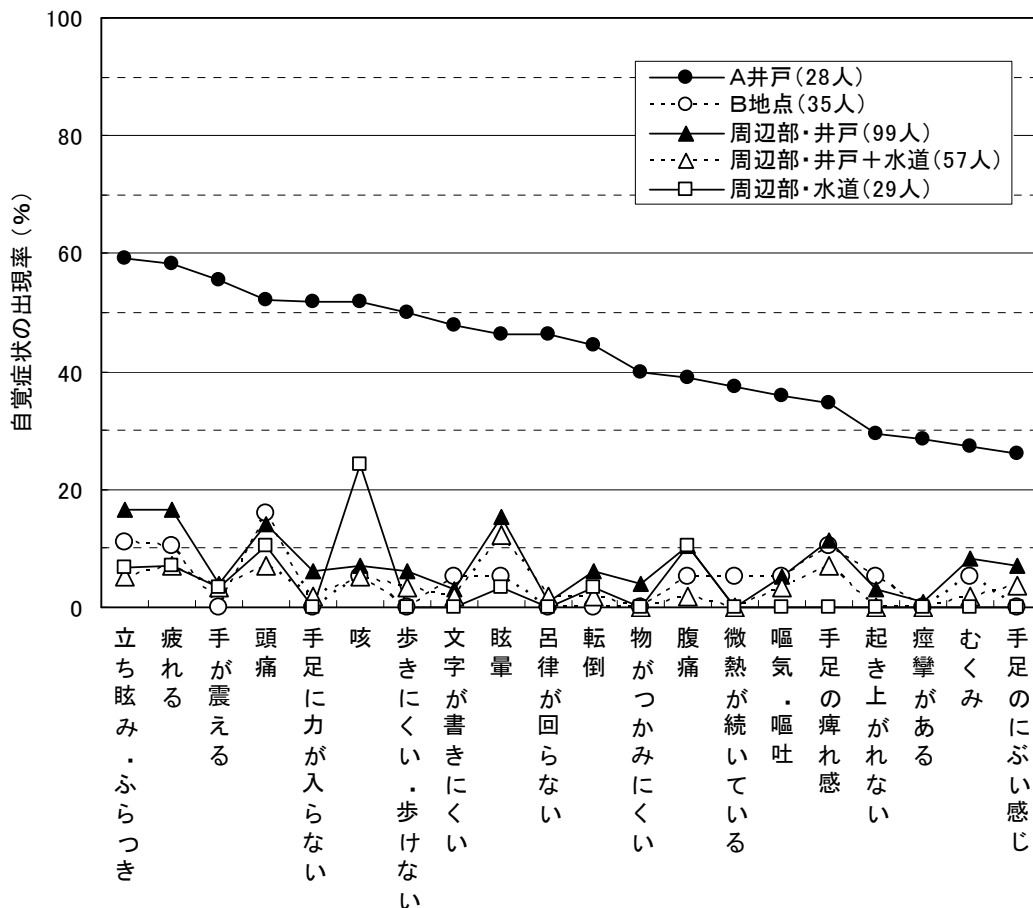


図 5-1 住民にみられた神経系自覚症状などの飲用水別出現率

(A 井戸水飲用者で有意に高かった 26 項目中 20 項目の自覚症状を出現率が高い順に図示した。)

A井戸水飲用者では、立ち眩み・ふらつき、疲れる、手が震える、頭痛、手足に力が入らない、咳、歩きにくい・歩けないが50%以上の出現率でみられ、文字が書きにくい、眩暈、呂律が回らない、転倒、物がつかみにくいも40%以上の出現率でみられた。一方、B地点の井戸水飲用者では頭痛、立ち眩み・ふらつき、疲れる、手足の痺れ感が10~16%の出現率でみられたが、これらの出現率は周辺部の井戸水飲用者と同程度であり、A井戸水飲用者のようにいくつかの症状がそろった人はみられなかった。この調査はDPAAによる地下水汚染が報道されてから実施されたため、報道によるバイアスの影響も考えられるが、この点を考慮してもA井戸水飲用者での出現率は高いと考えられる。

これらの訴えの多かった症状については、A井戸水飲用者の12人が入院や転居等によって飲用を中止すると比較的短期間（1~2週間）で症状が軽快・消失し、退院等で再飲用すると1~2ヶ月で再び症状が出現した。また、A井戸から水道水に飲用水を切り換えて以後、現居住者についても症状の改善がみられている。

A井戸水を飲用していない居住者2人では、自覚症状はみられなかった^{87,88)}。

(b) 健康診査による臨床所見

A井戸水飲用者30人中27人については平成15年4月、B地点の36人については5月に神経内科専門医及び皮膚科専門医による診察が実施され、皮膚科学的には明らかな所見はなかった^{87,88)}。

A井戸水飲用者では、他医療機関での過去の診断情報なども加えると、表5-1に示すように30人中22人に中枢神経症状の所見があり、眩暈、ふらつきや四肢の協調運動障害などの小脳症状が20人、姿勢時振戦又はミオクローヌスが16人、睡眠障害（夜驚や不眠）が9人、視覚障害が5人、記銘力障害が5人にあった。また、12歳以下の小児7人中4人で知的障害がみられた⁸⁹⁾。

一方、B地点の36人では、小脳症状が4人（11%）、うち2人に姿勢時振戦又はミオクローヌスの所見があったが、2人は他の疾病の治療中で、他の1人も軽度の振戦であった⁸⁷⁾。

その後、A地区、B地区の134人にまで健康診査の対象者を拡大しても中枢神経系症状の有所見者数にはほとんど増加はなく、A井戸水飲用者の有所見者数は明らかに多く、有所見率はB地点と比べると有意（ $p < 0.01$ ）に高かった⁹⁰⁾。

表 5-1 健康診査による臨床所見の概要^{87~89)}

臨床所見	A井戸水飲用者(30人)	B地点(36人)
中枢神経症状	22人(73%)	4人(11%)
・小脳症状(眩暈、ふらつき、四肢の協調運動障害など)	20人(67%)	4人(11%)
・姿勢時振戦又はミオクローヌス	16人(53%)	2人(5.6%)
・睡眠障害(夜驚や不眠)	9人(30%)	—
・視覚障害	5人(17%)	—
・記銘力障害	5人(17%)	—
・知的障害	小児7人中4人	—

(c) 生体試料中のヒ素濃度

A井戸水飲用者では、平成15年4月17日又は19日に採取した27人中10人の尿から5.8~104 ngAs/gのDPAAが検出され、いずれも3月時点での居住者であった。また、6月7日に採取した毛髪では25人中12人で3.3~942 ngAs/g、手爪では18人中11人で141~2,067 ngAs/gのDPAAが検出され、このうち4人は1~2年前に転居していた人達であった。

B地点では、5月3日に36人の尿を採取してジフェニルアルシン化合物を測定したところ、17人からジフェニルアルシン化合物が検出された⁸⁷⁾。

5.2 DPAAによる健康影響と考えられる初期症状

DPAAによる健康影響と考えられる初期症状は、ふらつき、四肢の協調運動障害（小脳症状）、姿勢時振戦、ミオクロームス等が考えられる。

5.3 DPAAによる健康影響と考えられる症状出現の時期

A井戸水飲用者の間では、平成13~14年頃にDPAAによると考えられるふらつきなどの症状が初めて出現（初発）したという人が多くみられた。このため、A井戸水飲用者30人を対象に、DPAAによると考えられる症状の初発時期の推定を実施した。なお、A井戸の近傍にあって、A井戸よりもDPAAの投棄地点に近い位置（地下水流の上流側）にある住宅（X住宅）でもDPAAによる小脳症状と考えられる症例が平成12年にみられ、その後、平成12年6月に井戸水から水道水への転換が行われている。しかし、X住宅井戸の汲み上げ深度や汲み上げ能力が分っておらず、DPAA濃度が不明であるため、以下の分析から除外した。

この際、健康診査による臨床所見は認められたものの自覚症状がなかった人、症状の訴えはあったがDPAAを含む井戸水の飲用開始以前からの症状を訴えた人、一過性の出現で終わっていた人、既往症などによる他の要因も懸念される人などがあったことから、症状の増悪傾向や複数の症状の出現、井戸水の飲水中止による症状の改善傾向、医療機関での受診情報などの比較的客観性を伴った中枢神経系の症状をもとにして初発時期を推定した。また、小児では成人と比べて曖昧な部分が多く、バリエーションが非常に広いことから、成人での発症状況も考慮しながら小児の初発時期を推定した。なお、初発症状に関しては、既往症との区別がつかないケースもあったが、安全側に立って評価を行い、初発時期についても早めの時期に推定した。また、DPAAのばく露を受けてから症状が出現するまでに時間のズレがあると考えられるが、その点を考慮しても安全側の評価となっている。

図5-2の上段にDPAAによると考えられる症状の初発時期の累積分布を、下段にA井戸詳細地下水汚染シミュレーション現況再現解析結果より得られたA井戸水のDPAA推定濃度の推移を示す。

なお、井戸水の飲用期間は世帯や個人ごとに異なるが、具体的な飲用期間を記載すると個人が特定される可能性があることから、平成11年には既に飲用していた人、平成13年秋季以降に飲用を開始した人の2群に分けて累積分布を表記した。また、下段のDPAA推定濃度の推移には、A井戸詳細地下水汚染シミュレーション現況再現解析において、汚染源でのDPAAの初期濃度を10,000

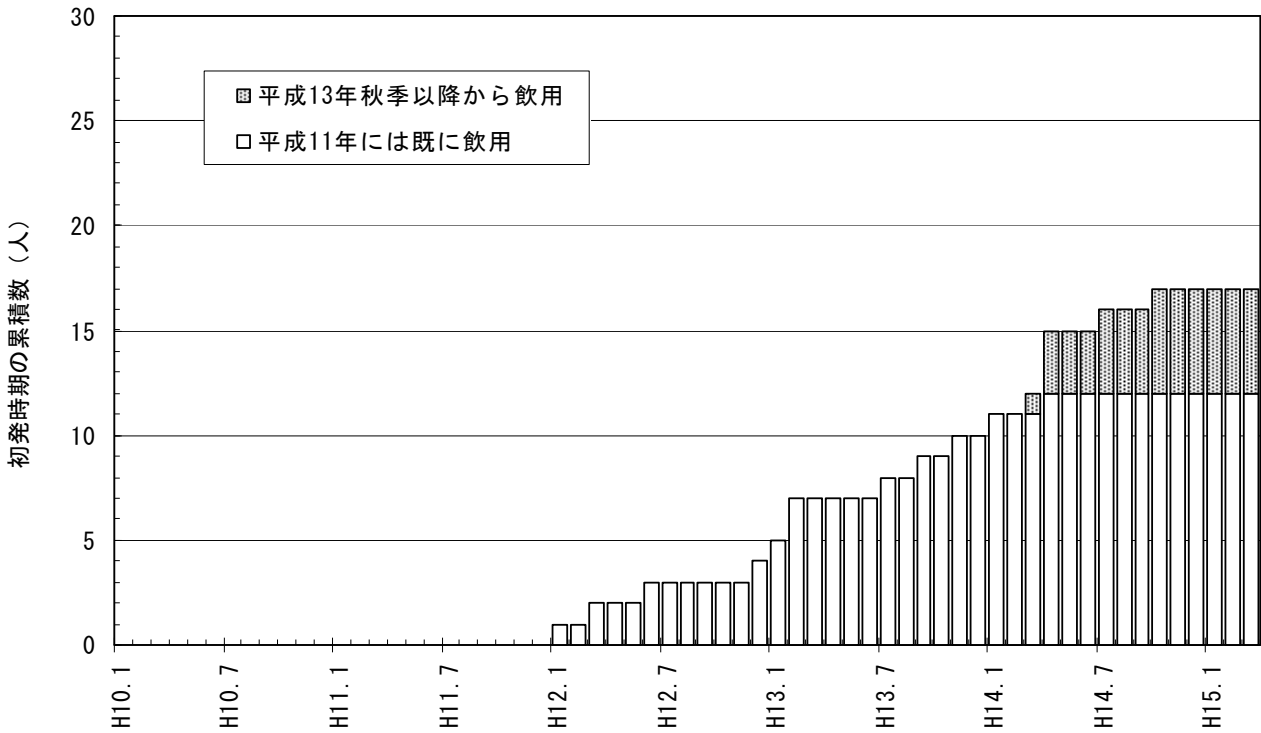
mgAs/L、3,200 mgAs/L 及び 1,000 mgAs/L の 3 つのケースを設定して、A 井戸の地下水汚染を再現した結果を示した。上記解析によれば、現況の地下水汚染濃度及び汚染分布から勘案すると、3 つのケースのうち、3,200 mgAs/L のケースが現況の汚染状況を再現するには妥当であったことが明らかになっている。

平成 11 年には既に A 井戸水を飲用していた人の中で、DPAA によると考えられる症状が最も早くみられた人の初発時期は平成 12 年 1 月頃で、その時点での A 井戸水の DPAA 推定濃度は 1.1 mgAs/L (0.14~2.4 mgAs/L の範囲) であった。以後、徐々に他の人でも症状がみられるようになり、症状のあった人の半数以上に症状がみられるようになったのは最初の人から約 1 年後の平成 13 年 2 月であり、DPAA 推定濃度は 1.9 mgAs/L (0.2~5.1 mgAs/L の範囲内) であった。最も遅かった人の初発時期は最初の人から約 2 年後の平成 14 年 4 月であった。累積人数の変化には増加と停滞を繰り返す断続的なパターンがみられた。

一方、平成 13 年秋季以降に A 井戸水の飲用を開始した人の中で早い人は約 5 ヶ月で症状が現れており、その時の DPAA 推定濃度は 2.6 mgAs/L (0.4~4.7 mgAs/L の範囲) で、DPAA 濃度が高かったことから比較的短期間での発症に結びついたと考えられる。

初発時期については、小児と成人とで明らかな差は示唆されなかった。

DPAA によると考えられる症状の初発時期累積分布



A 井戸水の DPAA 推定濃度 (A 井戸詳細地下水汚染シミュレーション現況再現解析)

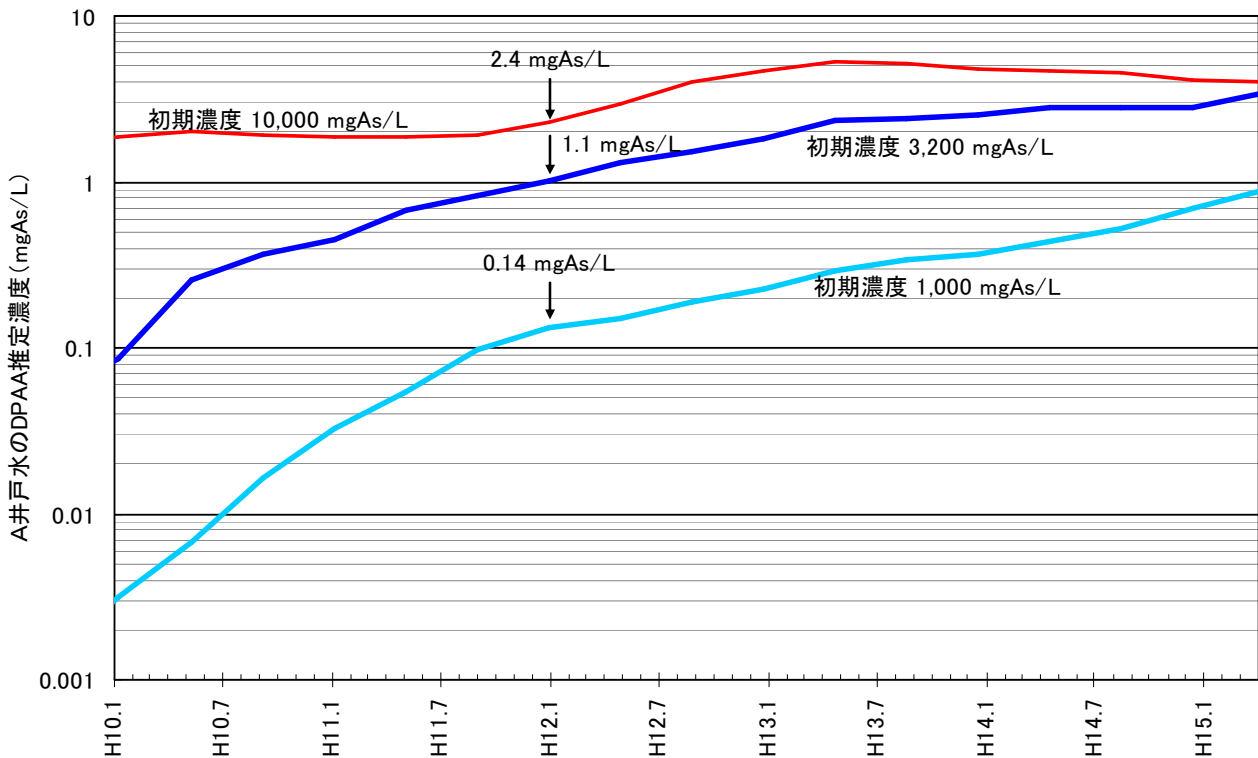


図 5-2 DPAA によると考えられる中枢神経症状の初発時期累積分布と DPAA 推定濃度の推移 (臨床所見はあったが、自覚症状のなかった人など、初発時期の推定困難なケースは除外した。初期濃度 3,200 mgAs/L のケースが現況の汚染状況を再現するには妥当であった。)

5.4 DPAA 摂取量と初発時期

A 井戸水の 1 日当たりの飲水量については、水、お茶・コーヒー等、ご飯、汁物、水割り等として健康診査時などに聞き取りで調査がなされていたが、いずれも単位は杯（カップ数）であり、具体的な量は不明であった。このため、下記の資料を参考にして各 1 杯当たりの水量を年齢別に設定し、表 5-2 に示すように A 井戸水の 1 日当たりの総飲水量（L/day）を求め、これと症状のみられた人では初発時期、症状のみられなかった人では飲水中止時の DPAA 推定濃度とを乗じ、健康診査時の体重又は標準体重（BMI=22）で除して 1 日体重 1 kg 当たりの DPAA 摂取量（ $\mu\text{gAs/kg/day}$ ）を算出した。

[参考] { 平成 6 年幼児健康栄養調査 東京都衛生局健康推進部健康推進課⁹¹⁾
 平成 14 年度児童生徒の食事状況調査 (独) 日本スポーツ振興センター健康安全部⁹²⁾
 平成 15 年度国民健康・栄養調査 厚生労働省⁹³⁾

表 5-2 A 井戸水の飲用状況と中枢神経系症状の有無（飲水量の多い順）

No.	1 日当たりの飲水量（単位；杯）					総飲水量 (L/day)	中枢神経 症状の有無
	水	お茶等	ご飯	汁物	水割り等		
1	4	12	3	1	0	3.1	(+)
2	4	4	2	4	4	2.6	(+)
3	10 ^a	0	0	0.5	0	2.1	(+)
4	6	0	2	4	0	2.0	(+)
5	0	9	2	2	0	1.9	(+)
6	1	9	1	1	0	1.8	(+)
7	6	0	2	2	0	1.7	(+)
8	0	5	1	4	0	1.5	(+)
9	0	5	2	4	0	1.4	(+)
10	1	15 ^a	0	1	0	1.2	(+)
11	4	0	1	2	0	1.2	(+)
12	2.5	0	3	2	0	1.1	(+)
13	2	3	1	0	0	1.0	(-)
14	3	0	1	1	0	0.9	(+)
15	3	0	1	1	0	0.9	(-)
16	2	0	1	2	0	0.8	(+)
17	2.5 ^a	0	3	0	0	0.8	(+)
18	2	3	0	0	0	0.8	(-)
19	0	2	2	2	0	0.8	(-)
20	0	1.5	0.5	0	2	0.7	(+)
21	0	3	1	0	0	0.6	(+)
22	0	2	1	1	0	0.6	(+)
23	0	0	2	2	0	0.4	(+)
24	0	0	1	1	1.5	0.4	(+)
25	0	0	0	1	0	0.4	(+)
26	0	2	1	0	0	0.4	(-)
27	2	0	1	0.5	0	0.3	(+)
28	2	0	1	0.5	0	0.3	(-)
29	0	0	1	1	0	0.2	(-)
30	0	0	0	1	0	0.2	(-)

注：a は飲用量（L）をカップ単位に換算して記載を合わせた。

(+)：あり、(-)：なし

表中の No. は医療手帳の番号とは異なる。

この結果、中枢神経系症状の有無と 1 日当たりの総飲水量 (L/day) との間には統計学的に有意な関連 ($p < 0.05$) がみられたが、1 日体重 1 kg 当たりの DPAA 摂取量 ($\mu\text{gAs/kg/day}$) との間には有意な関連はなかった。DPAA の摂取量が極端に多いか、又は極端に少ない人達に限ってみると、症状の有無と DPAA 摂取量との間には対応した関係がみられたが、残り的人達では症状のみられなかった人よりも少ない DPAA 摂取量で症状がみられたというケースが多く、DPAA による症状が出現する摂取量を推定することはできなかつた。また、症状のみられた人では初発時期、症状のみられなかった人では飲用中止時期までに摂取した DPAA の累積量を求め、これと症状の有無との関連を検討し、さらに、入院に伴う飲水の中止 (排泄)、退院による再摂取 (再蓄積) という動的变化を踏まえた検討も試みたが、DPAA 摂取量と症状の有無について、明らかな結果は得られなかつた。

このように症状の有無と DPAA 摂取量との関係から、DPAA による症状が出現する摂取量を推定できなかつたが、その原因として、個人の感受性の違いの他にも、飲水量推定の不確かさがあり、聞き取り調査時の回答が過去の平均的な飲水量を十分に反映したものでなかつたこと、1 杯の量が各人で異なっていたこと、煮物などの水分 (DPAA) が濃縮された副菜の摂取が聞き取りに含まれていなかったことなどが要因として考えられた。

5.5 生体試料中の DPAA 濃度と症状の有無

A 井戸水飲用者では、平成 15 年 4 月 19 日に採取した尿から約 6~104 ngAs/g の DPAA が検出されたが、いずれも 3 月時点での居住者で、1 年以上前に転居し、A 井戸水を飲用しなくなっていた人達では未検出であった。また、6 月 7 日には毛髪や手爪、足爪を採取して DPAA 濃度の測定が行われており、転居者の試料でも量的には少ないが、DPAA が検出されていた。このような測定は、生体試料中の DPAA をバイオマーカーとしたものであり、ばく露の有無や程度の推定に有効である。一般的に血液中や尿中からの消失 (排泄) は速いが、毛髪や爪では血液中から移行したものが濃縮して蓄積 (保存) されるため、ある程度の時間が経過した後も高濃度で検出されることが多い。

図 5-3 は、3 月時点での居住者のうち尿と手爪の測定値があつた 10 人 (12 歳以下の小児 2 人を

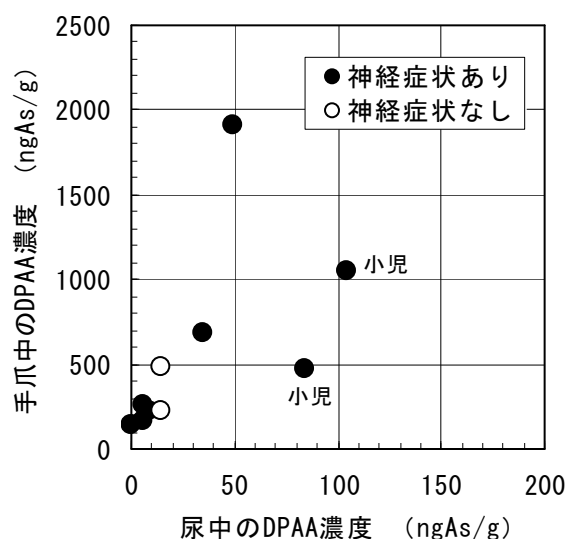


図 5-3 DPAA の尿中濃度 (4 月 19 日採取) と手爪中濃度 (6 月 7 日採取) の関係

含む) の DPAA 濃度を神経症状の有無で分けて示したものである。

これらの人では飲用中止後の時間経過が異なるため単純な比較には注意が必要だが、おおむね尿中濃度の 10 倍程度の濃度で手爪から検出される傾向がみられた。

また、これらの測定値は必ずしも症状がみられた時期のものではないことに注意が必要だが、症状のみられなかった人(図中の白丸)の値は 10 人のほぼ中間にあり、そのうち 1 人の手爪中濃度は他の 1 人よりも約 2 倍程度高かった。この人の A 井戸水の飲用は 1 日に汁物として 1 杯程度であったが、1 日 2 回の入浴やシャワーが習慣となっていたことから、手爪に DPAA が付着・残存して高濃度になった可能性がある。

図 5-4 は A 井戸水飲用中止後の経過日数と血清中 DPAA 濃度の関係を示しているが、これは病院での検査時に採取された血液の分析データを担当医から提供されたもので、小児を含む 8 人(A~H)のうち、E から H の 4 人は 1 点のデータのみで、F は症状のみられなかった人である。

A 井戸水の飲水量は各人で異なるため、飲用中止時の血清中 DPAA 濃度には相当のバラツキがあったと考えられたが、飲用中止後の血清中濃度は比較的小さなバラツキで減少していた。

図 5-5 は A 地区、B 地区に対象者を拡大して実施している生体試料のモニタリング調査における井戸水飲用中止後の経過日数と尿中 DPAA 濃度の関係を示しており、A~H は図 5-4 と同じ人、I、J は比較的高濃度で検出された人を示している。

A、B、E、H の 4 人では尿中 DPAA 濃度は経時的に減少していたのに対し、D、I、J の 3 人では大きく増加している時期がみられ、この間に何らかの DPAA ばく露があったものと考えられた。また、D、I では尿中の DPAA 濃度ごく短期間に急激に減少した時期がみられた。

このため、A~H の 8 人のうち、飲用中止後の DPAA 再ばく露の可能性があった D を除いた 7 人で血清中 DPAA 濃度の半減期を求めると 21.4 日(95%信頼限界値 15.6~34.1 日)であった。また、D を除く 7 人で尿中 DPAA 濃度の半減期を求めると 21.0 日(95%信頼限界値 15.0~35.3 日)で、ほぼ血清中の半減期と一致した。なお、その後の検討では⁹⁴⁾、血清中 DPAA 濃度の半減期は小児(2 人)で 22.5 日、成人(3 人)で 39.4 日であり、成人の半減期は小児の約 2 倍であった。

図 5-6 は井戸水飲用中止後の経過日数と毛髪、手爪、足爪中の DPAA 濃度の関係を示しているが、いずれも初期には非常に大きな DPAA 濃度のバラツキがみられ、その後、DPAA 濃度は減少するものの、比較的長期間にわたって検出されており、DPAA の再ばく露を示唆するデータもあった。

このように、毛髪や爪の DPAA 濃度に大きなバラツキがあった原因として、井戸水の飲水量が異なっていたことも考えられるが、上述したように井戸水の使用によって毛髪や爪に DPAA が吸着し、残存した可能性も大きいと考えられた。さらに毛髪では人によって長さが大きく異なるため、分析用に採取した毛髪中の DPAA 濃度がいつの時期の体内 DPAA 濃度を反映したものか不明であると考えられた。

髪や爪から検出された DPAA 濃度は体内から移行したものに加えてそれらの表面に吸着・残存していたものの総量であるため、DPAA ばく露の有無を知る上では有用な情報ではあったが、症状の有無との関係について行った検討では明らかな結果は得られなかった。

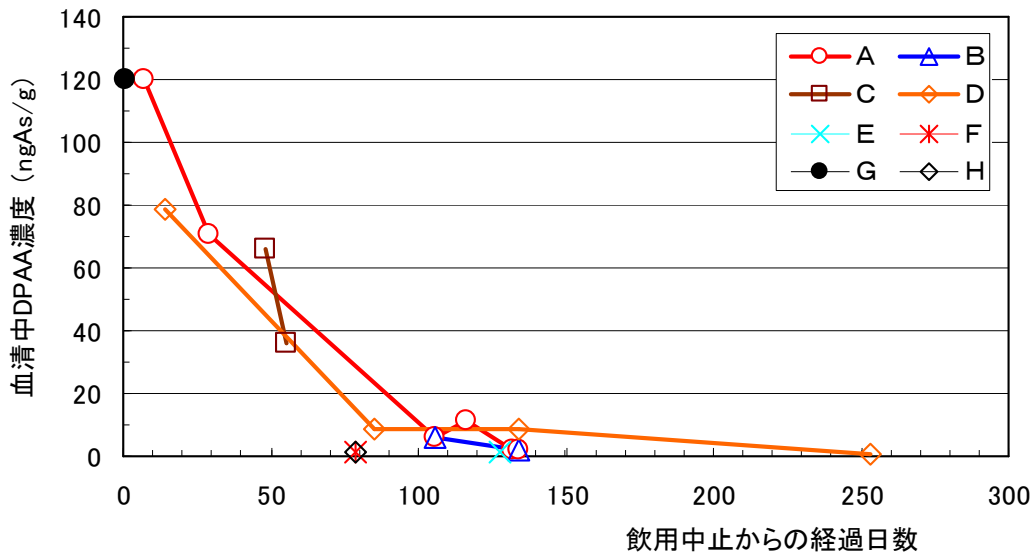


図 5-4 A 井戸水飲用中止後の経過日数と血清中 DPAA 濃度

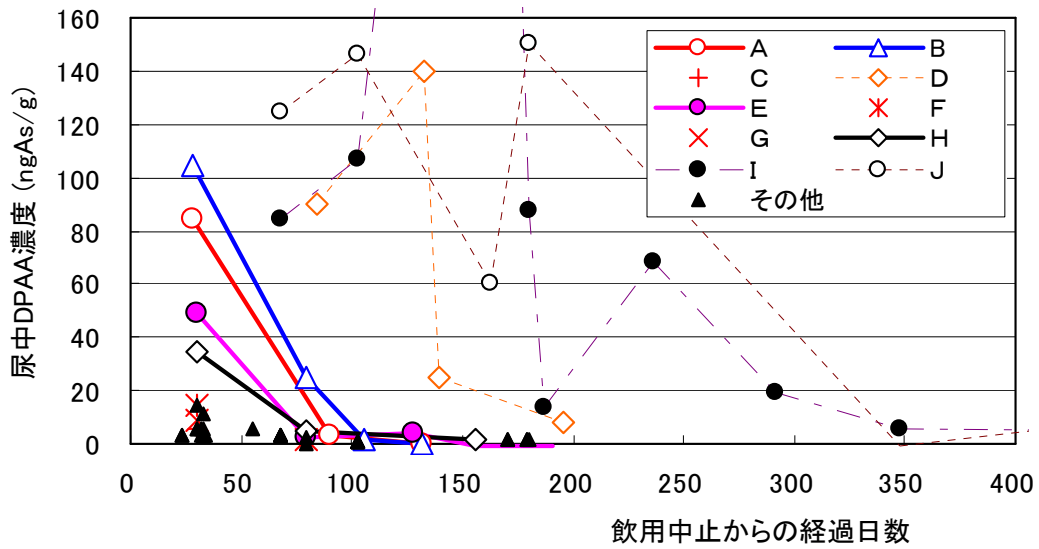


図 5-5 井戸水飲用中止後の経過日数と尿中 DPAA 濃度

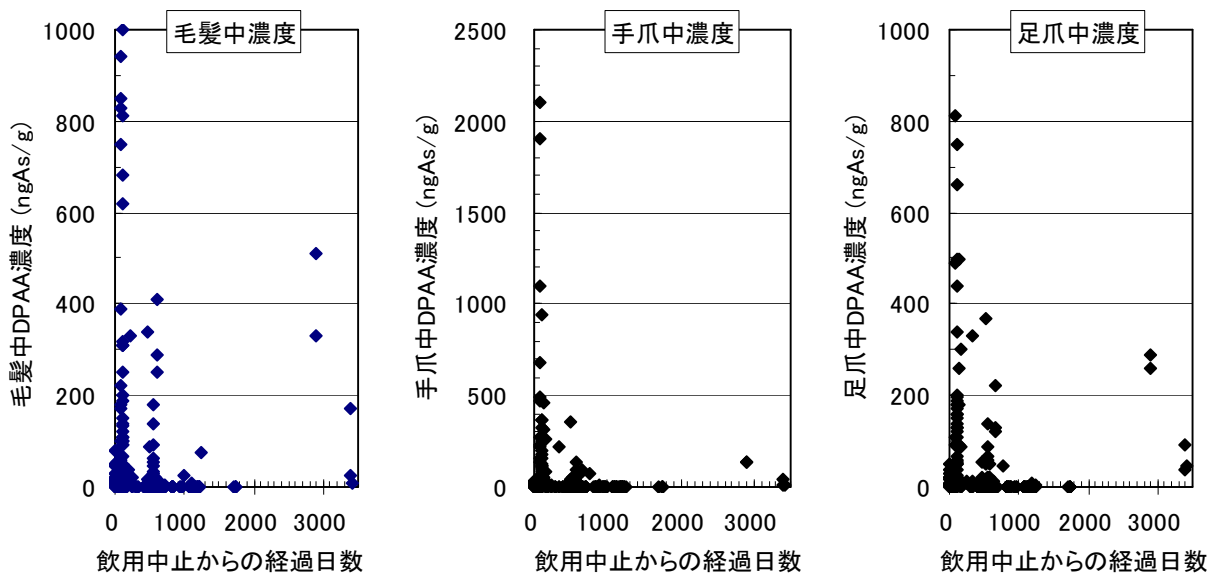


図 5-6 井戸水飲用中止後の経過日数と毛髪、手爪、足爪中の DPAA 濃度

5.6 頭部画像解析と症状の有無

上述したように、毛髪や爪、尿、血液中の DPAA 濃度はばく露の有無を示すバイオマーカーとして有用であったが、毛髪や爪ではそれらの表面に付着・残存したものと体内から移行したものととの区別が困難であり、さらに尿や血液では経過日数に伴う濃度変化が大きく、飲用期間中の尿中、血液中濃度の推定ができなかったことから、これらの生体試料中濃度と症状の関係は不明であった。

一方、平成 15 年 6 月以降に実施した頭部画像解析による脳血流シンチグラフ検査では、小脳、海馬、側頭後頭葉で血流低下が認められ、小脳症状（眩暈、ふらつき）、海馬症状（記銘力障害、睡眠障害）のみられた A 井戸水飲用者で同部位血流低下の出現率が高く、比較的高濃度の DPAA を含む井戸水を飲用していて症状のみられなかった人でも軽度の血流低下が認められた⁹⁵⁾。

しかし、脳血流の程度は年齢や性により異なることから、定量的に評価するためには比較の対象となる健常者の年齢階層別データベースを整備する必要があった。このため、データベースの整備を進めながら検討を行った結果、平成 21 年度までの検査結果を総括すると小脳、後頭葉では、どのデータベースを用いても、また定性的、半定量的、定量的解析法においても血流低下が証明され、脳幹は血流低下が指摘される場合もあったが、海馬での血流低下は証明されなかった⁹⁶⁾。経時的な変化については図 5-7 に示したように検査した A 井戸飲用者の 15 人全員で血流低下の改善がみられ、早い人では飲用中止から 1,000 日前後、遅い人でも 2,000 日前後から改善傾向が強く現れていたが、脳部位間の血流改善パターンには違いがみられなかった^{96, 97)}。A 井戸飲用者以外で検査した 26 人についても、DPAA の再ばく露が疑われる数人を除くと概ね 1,000 日頃から回復する傾向がみられた。そこで、回復傾向がみられるようになる前のデータ（1,000 日以内）に注目し、A 井戸飲用者と A 井戸飲用者以外で比較すると、A 井戸飲用者で脳血流は有意に低かった⁹⁸⁾。

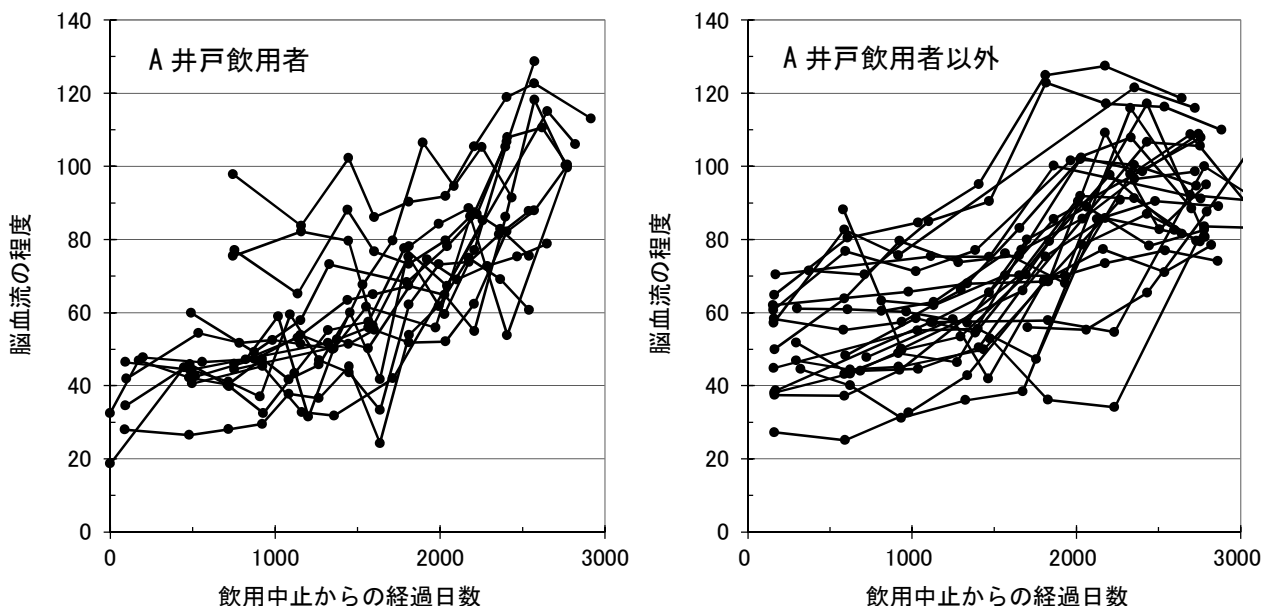


図 5-7 井戸水飲用中止後の経過日数と小脳の脳血流低下度

その後の検討結果では、A 井戸飲用者群の小脳、脳幹、側頭葉内側部、後頭葉にみられた血流低下部位は 1~3 年で改善し、5 年後にはほぼ消失しており、A 井戸飲用者以外の群では小脳、脳幹の一部でごく軽度の血流低下が 1~3 年後までみられた⁹⁹⁾。しかし、異なる手法での統計解析や年齢

を共変量とした（年齢の影響を除いた）解析の結果、A 井戸飲用者群では飲用中止直後から3年後まで脳血流の低下部位がみられたが、A 井戸飲用者以外の群ではこれらの部位に血流低下はみられなかった^{100, 101)}。

また、定性的な評価ではあるものの、A 井戸水を飲用していた小児（5歳以上の6人）にみられた小脳の血流低下についても、平成22年以降の調査で全員に改善が認められている¹⁰²⁾。

飲用中止から平均で約620日経過した時点で実施したポジトロンCT (PET) 検査では、既に DPAA によると考えられる症状は認めなかったにもかかわらず、小脳、脳幹、側頭葉で糖代謝の低下が認められ、PET 検査前後1年以内に毛髪又は手足爪から100 ng/g 以上の DPAA が検出された群（26人）、いずれからでも不検出であった11人を含む100 ng/g 未満の群（18人）に分けて脳画像を比較しても両群で明らかな違いは認められなかった。その後、約1年半の間隔でPETの再検査を行った9人では飲用中止後1,000日以上経過しても糖代謝の低下が検出されたが、その程度は1年半で改善する傾向が認められた¹⁰³⁾。飲用中止から約6年間で7人が5回のPET検査を受けており、これらの人では平均的な傾向として脳幹部（橋底部）の糖代謝低下が持続的にみられるという特徴があった¹⁰⁴⁾。そこで、橋底部の代謝量に着目し、毛髪又は手足爪の DPAA 濃度が100 ng/g 以上の群とそれ未満の群に分けて比較しても両群に有意差はなかった¹⁰⁵⁾。平成24年度以降に初回検査から8年以上の間隔を空けて追跡検査を実施できた16人では、2人が初回検査で概ね正常であり、その後も正常範囲にあった。初回検査で明瞭な代謝低下がみられた14人では、2人が不変または進行傾向にあったが、4人で低下が消失し正常化、4人で全般的改善、4人で部分的改善がみられ、大多数の人で緩徐な回復傾向がみられた^{106~110)}。

脳血流について、A 井戸飲用者群、A 井戸飲用者以外の群をまとめて1つの群とし、年齢を共変量として解析した結果、新たな脳血流低下部位（左前頭弁蓋部、下～中前頭回）が7～8年後に出現した¹¹¹⁾。

また脳容積について、A 井戸飲用者、A 井戸飲用者以外を区別せず、解析可能なデータ（19～24人/年）をまとめて5、7、10年後の脳容積変化を年齢と教育年数を共変量として解析した結果、10年後に脳容積低下部位（下側回頭、紡錘状回）がみられた¹¹²⁾。

さらに糖代謝について、初回のPET検査から5、9年前後の3点で評価を行うことができた7人のPET画像を年齢を共変量として解析した結果、9年後に糖代謝の低下が進行していた部位（前帯状回、側頭極）がみられた¹¹⁰⁾。

これらの脳血流、脳容積、糖代謝の低下は飲用中止から7年以上経過した後に現れ、いずれも加齢に伴って低下する部位だったことから、DPAA が加齢性変化を促進した可能性が示唆されたが^{110~112)}、いずれも対照群の経時的加齢変化と比較した解析はされておらず、また老化には生活習慣や社会経済的要因などの多くの要因が関与しているが、それらの影響が十分に排除されておらず、今後も注意深い経過観察が必要と考えられる。

5.7 眼球運動障害と症状の有無

平成 14 年 8 月に大学病院を受診した A 井戸飲用者（女性）では、神経学的検査で小脳症状や振戦、ミオクローヌス、記銘力障害、睡眠障害などとともに、視診による検査で上眼瞼向き眼振がみられていた^{89, 113)}。

その後、平成 18 年 6 月以降に赤外線眼鏡や電気眼振図計を用いた検査を実施した A 地区の 14 人では、眩暈やふらつきなどの自覚症状の訴えが 7 人にあり、眼球運動障害は 14 人全員にみられた。眼振は 11 人にみられ、このうち、上眼瞼向き眼振は 10 人、垂直方向の注視誘発性眼振は 8 人にみられた¹¹⁴⁾。B 地区の 19 人では、眩暈やふらつきなどの自覚症状の訴えは 4 人に限られたが、眼球運動障害は 19 人全員にみられた。眼振は 15 人にみられ、このうち、上眼瞼向き眼振は 13 人、垂直方向の注視誘発性眼振は 4 人にみられた。比較検討した A 地区 13 人では上眼瞼向き眼振、垂直方向の注視誘発性眼振はそれぞれ 7 人（54%）にみられ、A 地区と B 地区の発生率に有意な差はなかった¹¹⁵⁾。さらに B 地区の 7 人を加えた 39 人（A 地区 13 人、B 地区 26 人）で検査結果をみると、非回転性眩暈や浮遊感、ふらつきなどの自覚症状の訴えが 14 人にあり、上眼瞼向き眼振は 29 人¹¹⁶⁾、矩形波眼球運動は 22 人¹¹⁷⁾にみられた。神栖市から 60 km 以上離れた地域に居住する 10～20 代の青年対照群 32 人、60 歳以上の老年対照群 32 人で実施した検査では、各対照群の 1 人に上眼瞼向き眼振がみられたただけであったことから、A 地区、B 地区での上眼瞼向き眼振の発生率は有意に高かった。また、平成 15 年に測定された両地区 15 人の爪の DPAA 濃度の最大値と上眼瞼向き眼振の緩徐相振幅には有意な正の相関、眼振頻度には有意な負の相関がみられた¹¹⁸⁾。

なお、これらの結果は症状・症候などに照らして総合的に解釈することが必要である。

5.8 小児に対する影響について

A 井戸飲用者の成人にみられた振戦やミオクローヌス等の DPAA によると考えられる中枢神経症状は 12 歳以下の小児にもみられ、それらの症状は成人と同様に A 井戸水の飲用を中止すると比較的短期間で軽快・消失した。しかし、平成 15 年 7～11 月に実施した検査では 12 歳以下（A 井戸飲用者）の小児 7 人中 4 人で知的障害がみられ、2 人で発達遅滞の程度はより強かった¹¹⁹⁾。

このため、調査対象地域を徐々に拡大しながら、これらの小児について経過観察を行ったところ、2 人は次回検査時（1～3 年後に受診）までに改善し、知的障害と判定されなくなったが、残りの 2 人については、1 人に若干の改善がみられたものの、知的障害と判定される状況が継続している。B 地区等では境界域と判定される小児はみられたが、知的障害と判定されるものはいなかった。また、A 地区の小児ではばく露時の年齢が低いほど知的障害の程度が強くみられたが、B 地区等の小児では年齢と発達指数、知能指数との間に明らかな相関は認められなかった^{102, 120～126)}。一方、DPAA が原因と考えられる小脳症状がみられた場合でも、知能指数が高水準であった小児がみられた。

脳血流の低下は小児にもみられ、平成 15 年 6 月以降の検査開始時期に 5 歳以上であった A 井戸飲用者の 6 人全員で小脳、内側側頭葉、側頭葉から後頭葉にかけての部位に認められた。B 地区の小児でも 11 人中 10 人で小脳、7 人で内側側頭葉、側頭葉から後頭葉にかけての部位の血流低下が疑われた¹¹⁹⁾。その後、各人について複数回の検査を実施したところ、血流低下の残存は平成 20 年まで

の検査でみられたが^{120~122)}、平成 21 年の検査では対象とした A 井戸飲用者 4 人¹²³⁾、平成 22 年の検査では対象とした A 井戸飲用者 6 人の全員で小脳の血流低下に改善が認められ^{102, 123~127)}、B 地区の 10 人についても平成 25 年までの検査で 10 人全員に改善が認められており^{102, 124~127)}、成人でも血流低下の改善が認められていたことと一致する。

この他、小児 1 人 (A 井戸飲用者) に顔色不良がみられ、検査の結果、起立性調節障害と診断され、血管収縮拡張反応に関与する皮膚交感神経系に問題を有していることが示唆された¹¹⁹⁾。その後、B 地区でも小児 3 人に同様の症状がみられており¹²⁰⁾、平成 21 年には立ちくらみを主訴とした小児 1 人 (A 井戸飲用者) をさらに加えた 5 人、平成 22 年には四肢の冷感を主訴とした小児 1 人 (A 井戸飲用者) をさらに加えた 6 人で起立性調節障害がみられ、皮膚交感神経系の異常は残存していると考えられた^{102, 123~127)}。

なお、平成 18 年度からモデル事業を、平成 20 年度から小児支援体制整備事業を開始しており、小児支援調整会議及び小児支援調整実務者会議において、小児の医療・教育・発達・福祉に関連する問題について多角的な検討が行われている。

5.9 井戸水以外からの DPAA 等の摂取について

DPAA は地下水を農業用水として利用していた水田の米から、平成 16 年に 0.043~0.110 ppmAs の濃度で検出されたが、野菜 (トマト、アスパラガス) からは検出されなかった¹²⁸⁾。

検出された最大濃度の米を 1 日 3 合 (450g) を食べたとして、DPAA の摂取量を求めると、

$$0.110 \times 450 / 1,000 = 0.050 \text{ mgAs/day}$$

となるが、これは、DPAA 濃度 1 mgAs/L の水 (DPAA によると考えられる症状が最も早くみられた時期 (平成 12 年 1 月頃) の A 井戸水と同程度) を 50 mL 飲んだ場合に相当することから、米を介して摂取される DPAA は相対的に少ないと言える。

保存玄米 10 種類の分析では、MPAA が平均で 0.003 ppmAs (0.001~0.005 ppmAs)、DPAA が 0.031 ppmAs (0.021~0.050 ppmAs)、PMAA が 0.27 ppmAs (0.11~1.1 ppmAs) の濃度で検出され¹²⁹⁾、MPAA は DPAA の約 1/10、PMAA は DPAA の約 10 倍の濃度であった。DPAA を添加した土壌で実施した稲の栽培試験の結果から、稲の中では DPAA は PMAA に代謝されにくく、長期間かかって土壌中の微生物等によって DPAA が PMAA に変換され、それを稲が吸収したものと推測された¹³⁰⁾。MPAA や PMAA については、ラットの動物実験において、DPAA に比べて毒性が低いという結果が得られている。

0.020 ppmAs の DPAA が検出された 15 年産米を生産し、当該米のみを自家消費していた世帯の家族 5 人について実施した生体試料 (爪や毛髪) の分析では全員から DPAA は検出されず、自覚症状等もなかった¹²⁸⁾。その後、DPAA 及び PMAA が検出された水田の 15 年産米を常食していた世帯で生体試料から PMAA が検出されたが、明らかに有機ヒ素化合物に起因すると思われる症状は認められなかった。

これらのことから、井戸水以外からの DPAA 等の摂取に関するリスク評価の必要性は低いと考えられた。

5.10 健康管理調査

緊急措置事業においては、A 井戸水飲用者 30 人（成人 23 人、15 歳未満 7 人）を対象に健康管理調査を開始しており、月に 1 回健康状態や日常生活、井戸水の利用状況、食生活について質問票による実態調査を実施し、健康状態の推移など、主観的な健康観の把握を行っている。（平成 21 年 6 月に成人 1 人が対象から外れて合計 29 人となり、平成 22 年 4 月に小児 2 人、平成 23 年 4 月に小児 1 人、平成 24 年 4 月に小児 1 人、平成 25 年 4 月に小児 1 人、平成 27 年 4 月に小児 1 人が成人に移行し、成人 28 人、小児 1 人の構成となった。）

図 5-8 は、健康管理調査における健康状態及び日常生活に関する回答の一例を示しているが、健康状態についてみると、平成 15 年には先月と比較して良くなったという人がみられ、悪化したという人は少なかったが、平成 17 年に入って悪化したという人が増加しており、平成 18 年以降は 3 割前後の人が先月と比較して悪化したと回答していた。平成 20 年以降は悪化したという人が徐々に減少し、最近では 1～2 割の範囲で推移している。通院に関しては、現在でも 7～8 割前後の人が「はい」と回答されており、全体的に大きな変化はみられていない。薬の服用に関しても、平成 20 年までは 8～9 割前後の人で「はい」と回答されていたが、平成 21 年以降は徐々に減少し、6～7 割程度になっている。日常生活に関しては、平成 15 年には 3 割前後が不自由なことがあると回答していたが、平成 16 年に入って増加して 5 割前後となり、平成 23 年以降は 6～7 割前後の人が日常生活で不自由なことがあると回答している。

自覚症状に関する回答のうち、小児と共通のものを図 5-9 に、小児にはないものを図 5-10 に、小児のみのものを図 5-11 に示す。

ふらつきや眩暈、手の震え、物が二重に見える、体のピクツキについては最近でも約 2 割の人が毎日あると回答しており、ひどい物忘れについては 3～4 割、頭痛については 4～5 割程度の人々が毎日あったと回答している。さらに良く眠れない・眠りが浅い、眠気が強い、体が疲れやすい、手足の痺れなどの自覚症状が毎日あったと回答している人が多い。一方、小児では落ち着きがない、気が散りやすい、興奮や疝積を起こしやすいなどの自覚症状が毎日あったという回答が当初から多かったが、不注意な間違いをした、物忘れが多いなどの自覚症状が毎日あったという回答が平成 21 年頃から増加していた。

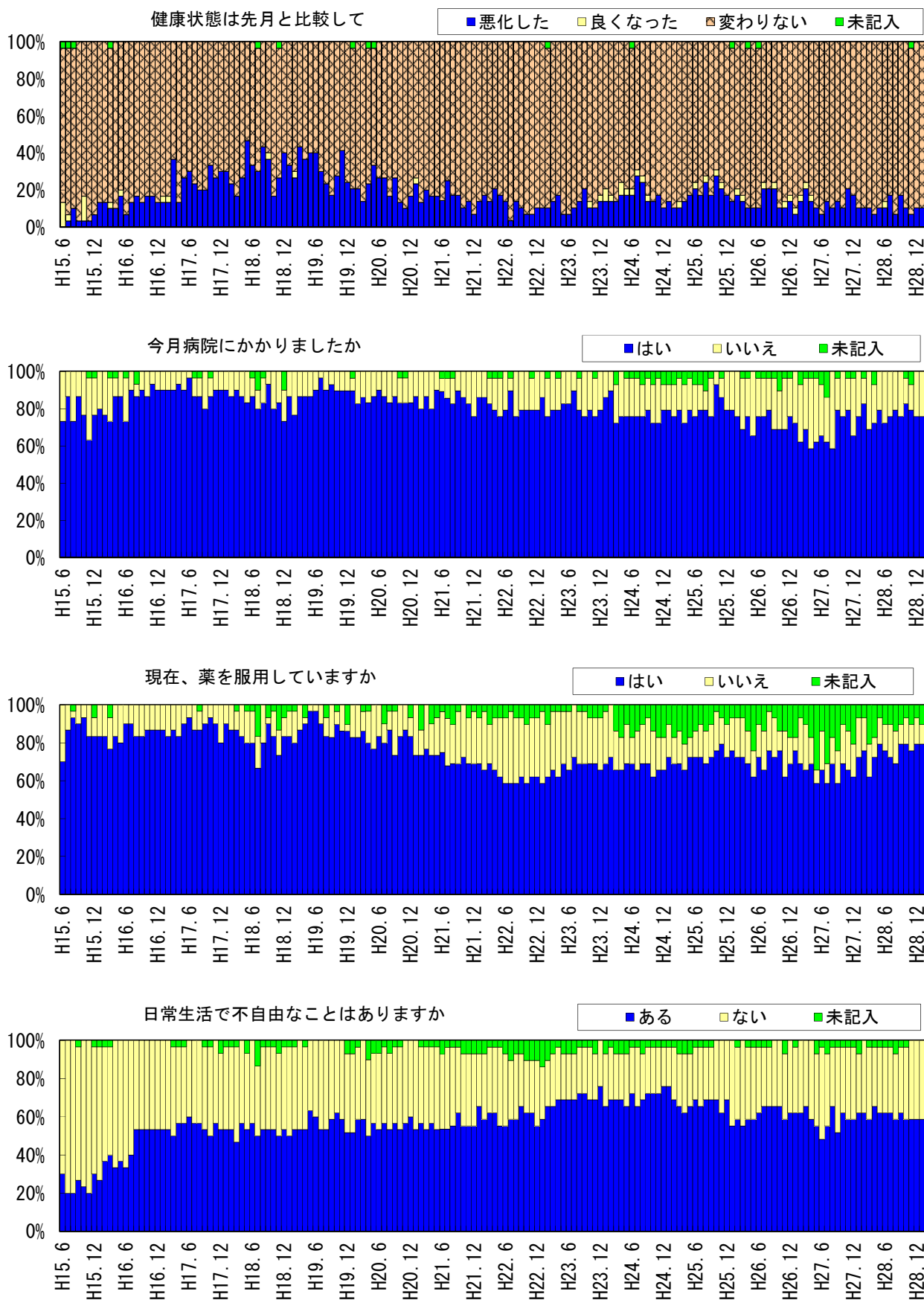


図 5-8 健康管理調査による健康状態及び日常生活に関する回答の一例 (30 人)
 (H19.9～H19.12 の未回答者は未記入に含めた。平成 21 年 6 月以降は 29 人)

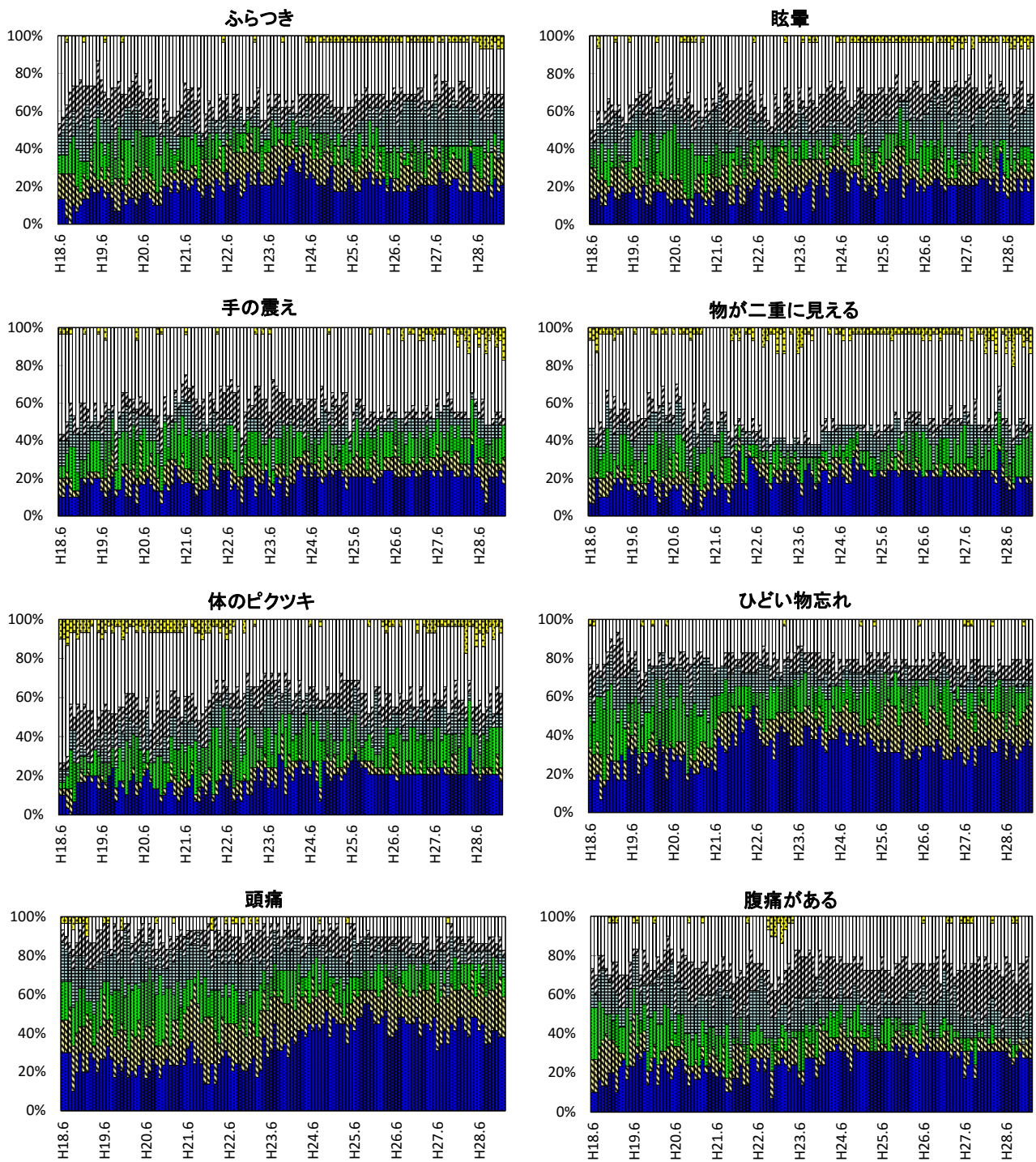


図 5-9 健康管理調査による自覚症状に関する回答 (30 人→29 人)

- 凡例
- 未記入
 - ない
 - ▨ 1回/月
 - ▩ 2~3回/月
 - ▦ 1回/週
 - ▧ 2~3回/週
 - 毎日

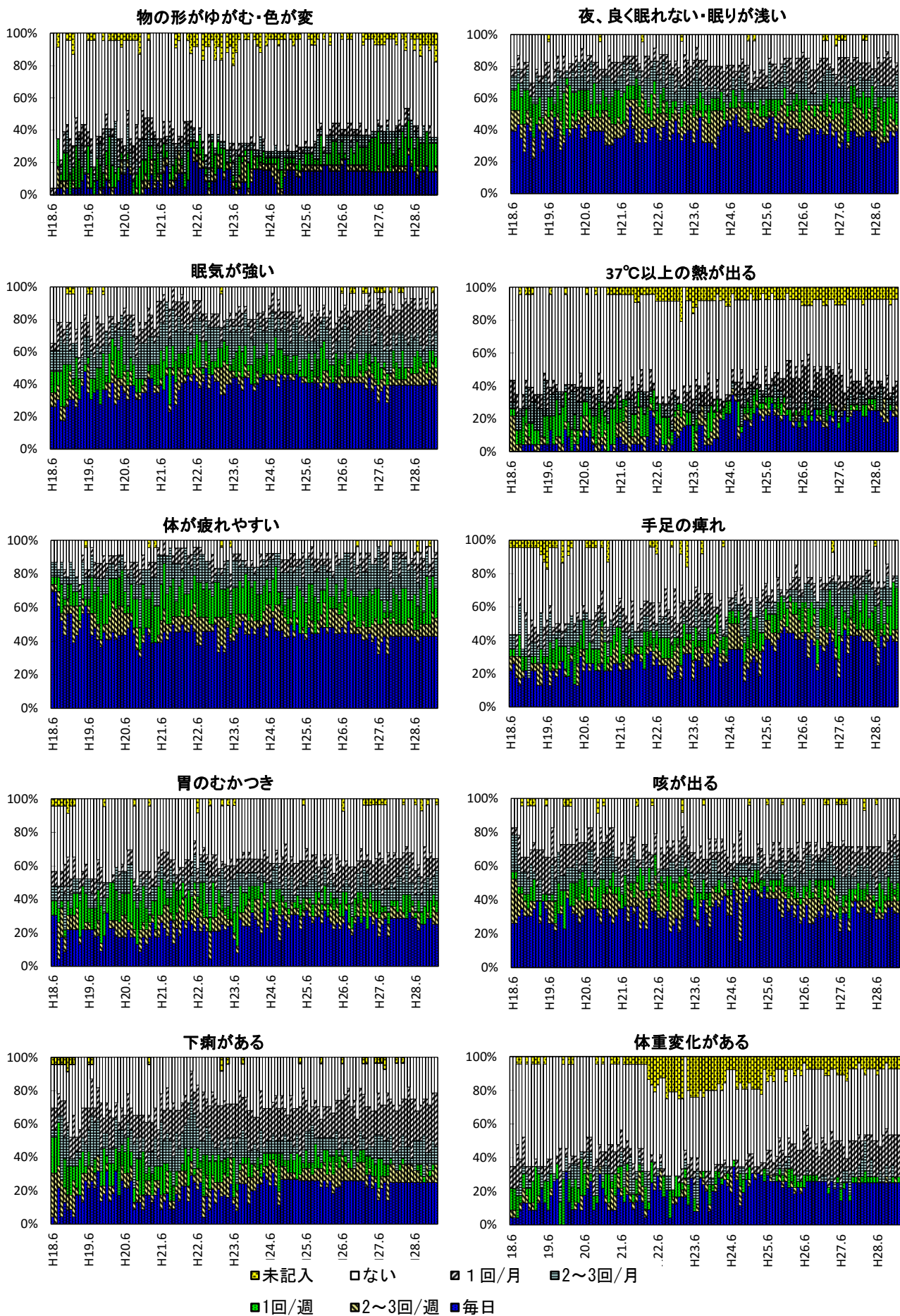


図 5-10 健康管理調査による自覚症状に関する回答 (15 歳以上の 23 人→28 人)

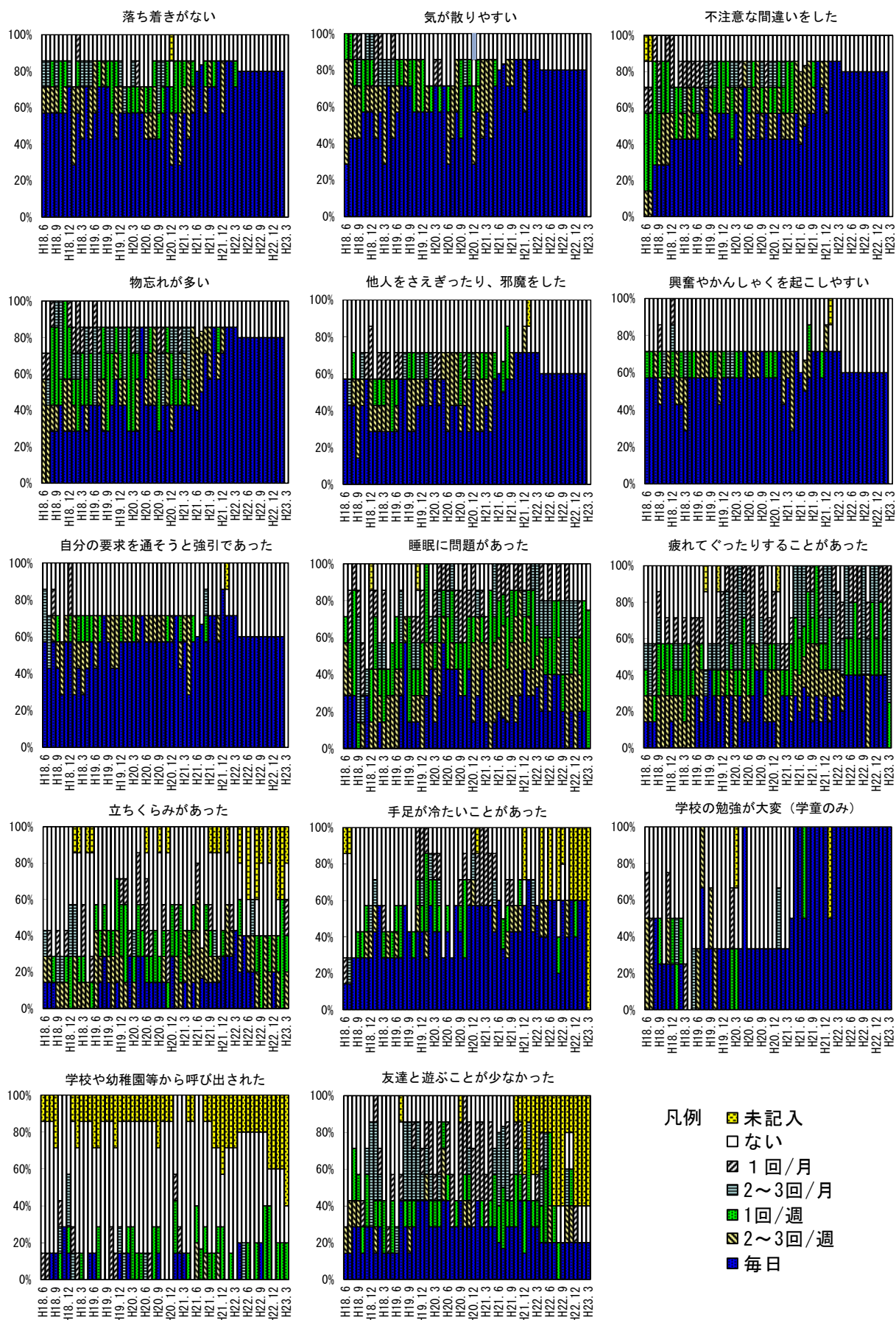


図 5-11 健康管理調査による自覚症状に関する回答（15歳未満の7人→5人）
（平成23年度以降は5人未満となるため、第2次リスク評価書の図を再掲した。）

5.11 中長期的な健康影響の把握

緊急措置事業において医療手帳を交付された者（以下「手帳交付者」という。）156人をベースに、調査に対して同意の得られた人を前向きに追跡する研究を行い、がんや生活習慣病などによる罹患率や死亡率などを集計し、神栖市、茨城県及び全国などにおける発生状況と比較することにより、DPAAのばく露による中長期的な影響を明らかにすることを目的とした疫学研究を平成18年度から実施している。手帳交付者、同意者、回答者等の推移は表5-3に示す通りである^{131~141)}。

表5-3 手帳交付者、同意者、回答者等の推移

(単位：人)

調査年度(平成)	18年度	19年度	20年度	21年度	22年度	23年度	24年度	25年度	26年度	27年度	28年度
手帳交付者*	151	156	156	156	156	156	156	156	156	156	156
同意者*	114	114	119	124	131	132	140	135	122	93	124
死亡者(累積数)	0(0)	2(2)	0(2)	1(3)	0(3)	3(6)	0(6)	0(6)	1(7)	0(7)	2(9)
回答者	114	112	117	121	128	126	134	129	122	93	92
成人	91	89	92	98	108	110	120	117	112	89	88
小児	23	23	25	23	20	16	14	12	10	4	4

注：手帳交付者及び同意者の数には死亡者を含む。

医療手帳申請時の調査結果と平成18年度から25年度に実施した調査結果から、自覚症状の項目ごとに、自覚症状があるとした人の割合の推移を比較すると図5-12に示す通りであった^{131~141)}。

成人、小児ではともに申請時よりも平成18年度調査時の方が高い割合であった訴えが多かった。

成人では、頭痛、物忘れ、立ちくらみやふらつきという訴えが依然として多く、平成18年度調査時を上回るほどではなかったものの、頭痛の訴えは平成20年度から平成25年度にかけて最も多かった。このため、平成26年度から頭痛に関する追加調査を実施した結果、平成28年度までに122人から回答が得られ、そのうち40人(33%)が「ズキンズキンと脈打つような痛み」の頭痛を経験し、36人(30%)が現在でも起こると回答していた。また、「ジワーと締め付けられるような痛み」の頭痛は20人(16%)に経験があり、16人(13%)が今でも起こると回答していた。

小児では、頭痛、腹痛、咳が出るという訴えが多く、特に頭痛については平成18年度調査時を上回る割合でみられることもあった。しかし、成長に伴って小児対象者数は大きく減少したことから、今後は小児期にばく露した者という区分で疫学的に動向を把握すると共に、症状等の臨床的な側面をも含めた注意深い観察(とその要因等の解明)に基づいて結果を解釈することが必要である。

一人当たりの訴えの件数をみると図5-13に示すように成人、小児でともに平成18年度調査時から減少しており、全般的な改善傾向がうかがえるものの、平成28年度は男女ともに増加していた。また、地区別でみると依然としてA地区で訴えが多く、平成28年度には各地区で増加していた。小児では平成23、26年度にもA地区で一過性の増加がみられた。

なお、生活習慣・疾病に関する質問票では平成18年度に疫学調査を開始して以降、10人ががんに罹患したと回答していた。死亡小票調査では、5人ががんで死亡していた^{131~141)}。

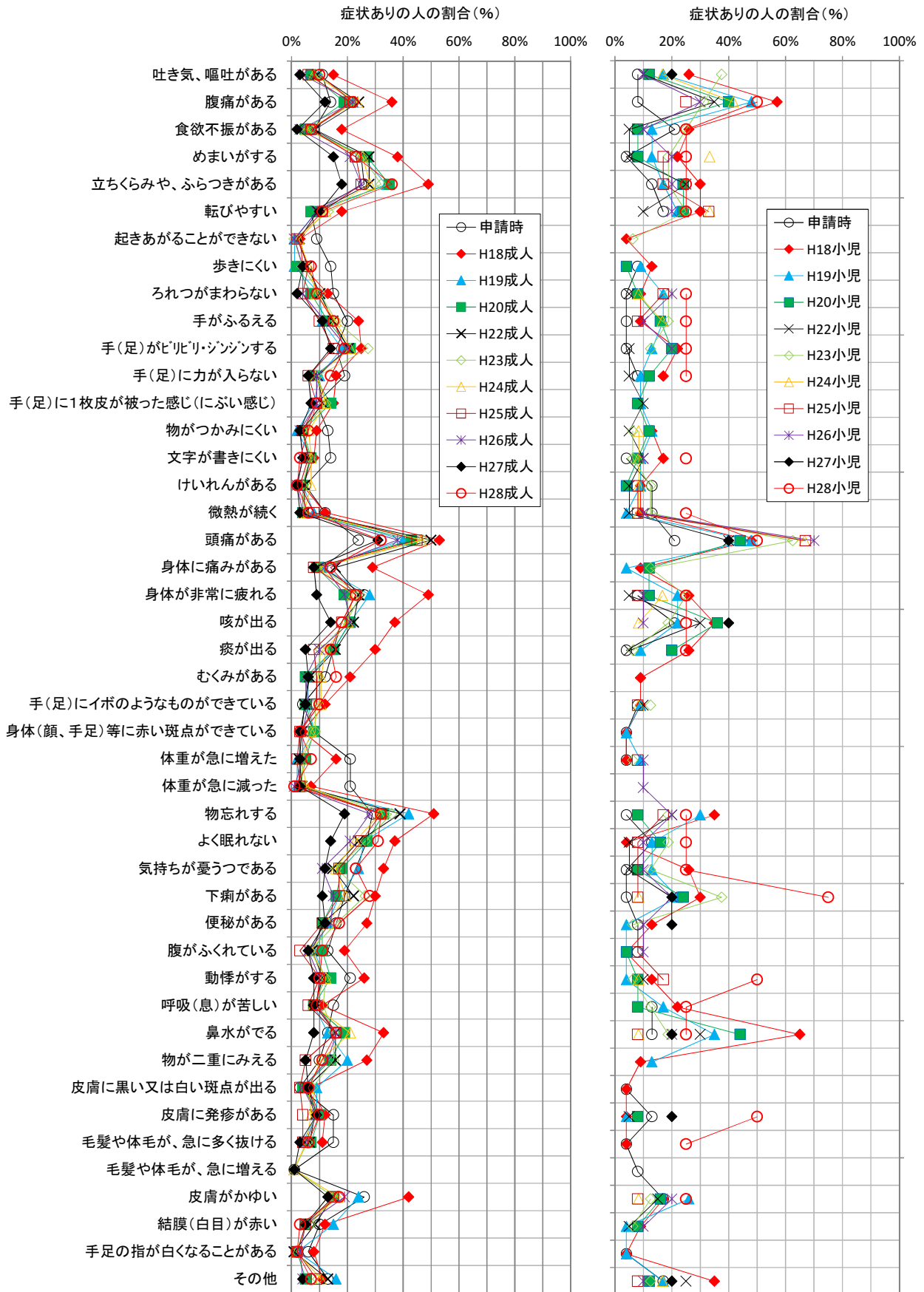


図 5-12 自覚症状があると答えた割合の推移

(平成 21 年度は新たな症状の発生状況を調査したため、比較対象としなかった。)

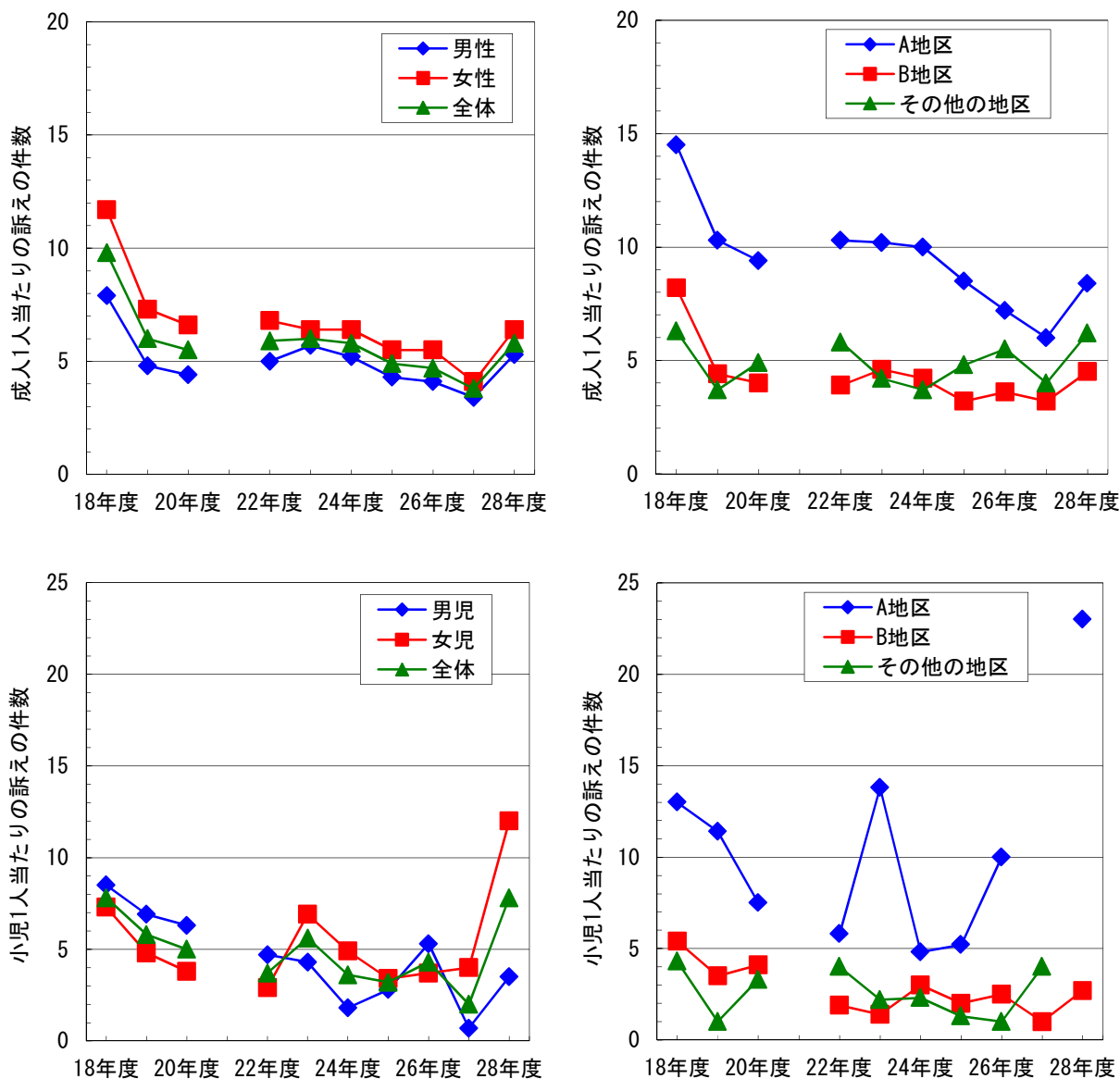


図 5-13 1人当たりの訴えの件数の推移

(平成 21 年度は新たな症状の発生状況を調査したため、比較対象としなかった。)

健康上重大な疾患の発症を早期に発見することを目的に、平成 18 年 7 月から平成 19 年 10 月までの医科レセプト、平成 15 年 4 月（緊急措置事業開始）から平成 19 年 10 月までの調剤レセプトを収集して分析を実施した結果、急激に点数が上がったケースが散見されたが、いずれも入院であった。その傷病名を解析した結果、特徴ある傾向は見られなかった^{142, 143}。

6. DPAAに関する健康リスク評価

6.1 DPAAとしての評価

ヒトや多くの実験動物（ラット、マウスなど）では体内で無機ヒ素化合物を細胞毒性の低い有機ヒ素化合物（五価）のモノメチルアルソン酸（ MMA^{V} ）、ジメチルアルシン酸（ DMAA^{V} ）へと順次代謝して体外に排泄しており、メチル化の基質となるのは三価のヒ素で、五価のヒ素は三価に還元された後にメチル化される。ラットではさらに五価のトリメチルアルシンオキサイド（ TMAO ）を経て三価のトリメチルアルシン（ TMA^{III} ）への代謝も行われ^{30, 144)}、 DMAA^{V} を経口投与したラットでは6～24時間後の尿中代謝物の50%以上が TMAO であったと報告されている¹⁴⁵⁾。

一方、体内に吸収されたDPAAのほぼすべてが未変化のまま糞尿中へ排泄されることがラットで明らかになっており^{10, 19)}、サルでもDPAA投与期間内の主要な尿中代謝物は未変化のDPAAであった^{15, 16)}。また、ヒトでもDPAAを含む井戸水の飲用中止から数ヵ月後の尿中でDPAAが未変化体として検出されている。このため、DPAAでは無機ヒ素化合物のような無機ヒ素 → MMA → DMAA → TMA というメチル化を伴う化学種の変化に伴って毒性が発現する可能性は小さいと考える。

毒性についてみると、無機ヒ素化合物によるヒトの急性中毒症状として眩暈、頭痛、四肢の脱力、全身疼痛、麻痺、呼吸困難、角化や色素沈着などの皮膚への影響、下痢を伴う胃腸障害、腎障害、末梢神経系の障害による多発性神経障害など、慢性中毒症状としては皮膚の角質化や色素沈着、末梢神経障害、皮膚がん、末梢循環不全などが報告されているが、中枢神経症状に関する報告は少ない³⁰⁾。これに対して、DPAAで認められた影響は実験動物で神経系、肝臓及び胆道系、血液、ヒトでは小脳や脳幹を中心とした中枢神経系への影響にほぼ限定されていた。

無機ヒ素化合物では中枢神経症状が発現する脳内濃度に達する以前に循環器症状が前面に立ち、神経症状なのか全身状態悪化による二次的な症状なのか判断困難な場合が多いと考えられるが、限られた無機ヒ素化合物（亜ヒ酸）の中枢神経症状を集めて整理し、DPAAの中枢神経症状と比較すると表6-1に示す通りであり、無機ヒ素化合物とDPAAでは異なる点が多く、A井戸水飲用者に発現した小脳・脳幹症状はDPAAなどに特有な症状と考えられる¹⁴⁶⁾。

このように、DPAAの代謝や毒性は無機ヒ素化合物と異なることから、DPAA固有の毒性情報に基づきリスク評価を行うことが必要と結論された。

表 6-1 無機ヒ素化合物と DPAA によると考えられる神経症状の比較

	無機ヒ素化合物 ¹⁴⁶⁾		DPAA ^{87～89)}	
	中枢神経症状	末梢神経症状	中枢神経症状	末梢神経症状
急性	せん妄、痙攣、脊髄症、脳症、Wernicke-Korsakoff症候群様症状、失調症状	四肢の脱力、全身疼痛	小脳症状、脳幹症状（感覚誘発性ミオクローヌス、振戦、複視）、記憶力障害、睡眠障害、視覚異常	—
慢性	精神運動発達遅滞、痙攣、片麻痺、アテトーゼ、視覚低下	多発性神経障害	知的障害	—

6.2 DPAA の量－反応関係

ラットでは 5 mg/kg/day の 28 日間強制経口投与で死亡がみられたが³⁾、マウスでは 5 mg/kg/day を神経症状が出現するまで（約 5 週間）強制経口投与しても死亡はみられなかった^{31, 32)}。神経系への影響（行動の変化を含む）はラット、マウス、サルでみられたが^{3, 22, 31, 32, 34~40)}、症状の出現時期はラットで最も早く、ラットへの 2 mg/kg/day の 91 日間強制経口投与では雄の約半数に神経症状が出現したが、雌に神経症状はみられなかった。また、28 日間又は 91 日間投与したラットで最も低い用量でみられた影響は血液に対する影響（ヘモグロビン濃度の低下など）であったが、サルでは血液への影響はみられず、ラットでも経口投与期間が 28 日間と 91 日間では網赤血球数や骨髄造血細胞の反応に違いがみられた。これらの結果から、DPAA を短～中期間投与したラットでは、28 日間の経口投与で雌雄ともに 0.3 mg/kg/day、91 日間の経口投与で雌雄ともに 0.8 mg/kg/day では影響のないことが確認された。

ラットに飲水に添加した DPAA を長期間投与（0.23～1.35 mg/kg/day）した試験では、体重増加の抑制と肝臓、胆管への影響がみられ、胆道系障害は雌に強く現れたが、神経症状はいずれの群にもみられなかった。また、雄で血小板の増加、雌でヘマトクリット値の減少がみられたが、用量相関性がなく、変動も軽微なため、毒性学的意義は乏しいと考えられた^{43, 45)}。マウスに飲水に添加した DPAA を長期間投与（0.69～5.43 mg/kg/day）した試験では、体重増加の抑制と腎臓重量の増加、胆管への影響がみられ、飲水量の増加に伴う DPAA 摂取量の増加による生存率の低下もみられたが、神経症状はみられなかった^{46, 47)}。このため、ラットやマウスに DPAA を長期間投与した場合の毒性は肝臓及び胆道系に限られると考えられた。これらの結果から、DPAA を長期間投与したラットの雄で 0.23 mg/kg/day、雌で 0.65 mg/kg/day、マウスの雄で 1.57 mg/kg/day、雌で 1.05 mg/kg/day では影響のないことが確認された。

妊娠期のラットやマウス、サルに DPAA を投与した試験結果から^{3, 22, 48)}、DPAA には催奇形性はないものと考えられ、ラットで交尾率の低下や初期胚発生への影響がみられたが、それらは状態悪化に伴う二次的な影響によるものと考えられた³⁾。また、生後 4 日齢のラットに強制経口投与した試験では、DPAA が特別に強い毒性作用を有するとは考えられなかった³⁾。妊娠期及び授乳期に母体を介して DPAA をばく露した児ラットのオープンフィールド試験では、立ち上がり回数と身繕い又は洗顔回数に有意な減少がみられた³⁾。オープンフィールド試験でのこれらの変化をどのように解釈するかについては課題が残るものの、同試験において 0.03 mg/kg/day では影響のないことが確認された。

一方、DPAA を飲水に添加してラットに 2 年間、マウスに 1.5 年間投与しても発生率の有意な増加を示した腫瘍はなかったことから、DPAA にはラット及びマウスに対する発がん性はないと判断された^{45, 47)}。また、無機ヒ素の経胎盤ばく露によって成熟後の雌雄で複数臓器に腫瘍が発生する系統のマウスを用いた試験では、一生涯ばく露群の雌雄及び経胎盤ばく露群の雌で腫瘍の発生率に有意な増加はなかった。経胎盤ばく露群の雄では肝腫瘍の発生率に有意な増加がみられたが、用量依存性はみられず、また自然発生率の範囲内にあることから、発がん性の有無を明確に結論付けることはできなかった⁵⁰⁾。DPAA の経胎盤ばく露による腫瘍の発生状況は無機ヒ素の経胎盤ばく露時

と大きく異なることも踏まえ、さらなる検討が必要と考えられた。

ヒトへの影響については、小脳や脳幹を中心とした中枢神経系への影響にほぼ限定されており、カップ（杯）単位で聴取されていた A 井戸水飲用者の一日当たりの飲水量から DPAA 摂取量を求め、症状の有無との関連を検討したが、DPAA による症状が出現する摂取量を推定することはできなかった。また、血液や尿、毛髪、爪の生体試料中濃度と症状の有無についても十分なデータがなく、明らかな結果は得られなかった。しかし、症状の初発時期を時系列的に整理すると症状の出現が徐々に拡大していく状況が良く把握でき、早い時期から A 井戸水を飲用していた人の中で、DPAA によると考えられる症状が最も早くみられた人の初発時期は平成 12 年 1 月頃で、その時点での A 井戸詳細地下水汚染シミュレーション現況解析から求めた A 井戸水の DPAA 推定濃度は 1.1 mgAs/L（0.14～2.4 mgAs/L の範囲）であった。また、半数の人で症状がみられるようになったのは平成 13 年 1 月頃で、DPAA 推定濃度は 1.9 mgAs/L（0.2～4.8 mgAs/L の範囲内）であり、最も初発時期が遅かった人は平成 14 年 4 月であった。

これまでに実験動物への毒性データについては、既に相当程度の蓄積が図られたものと考えられるが、上述したように、ヒトと実験動物では DPAA によると考えられる症状の出現状況が異なっていたことから、ヒトの知見がある場合は、実験動物への毒性データも勘案しつつ、ヒトの知見を基本としてリスク評価を行うのが妥当と考えられる。

なお、B 地点での有所見率は A 井戸水飲用者の有所見率よりも有意（ $p < 0.01$ ）に低かったものの、B 地点でも一部の住民に中枢神経症状が認められた。環境省では B 地区において汚染メカニズムの解明を目的とした地下水汚染シミュレーションを実施しており、A 井戸詳細シミュレーションのような詳細な解析モデルではなく、得られた汚染濃度や到達時期にある程度の不確実性を持っているものの、A 井戸方向から移流してくる汚染地下水の濃度は平成 10 年 1 月頃に 0.01 mgAs/L 以上となり、その後徐々に増加して平成 15 年 9 月頃に 0.96 mgAs/L 程度で最大となった後に次第に減少すると推定されている。B 地区での DPAA による健康影響についても、B 地区での地下水汚染シミュレーション結果が持つ不確実性を考慮すれば、上記の A 井戸水飲用者の知見と特に矛盾するものではないと考えられる。

6.3 ヒトにおいて毒性が認められたと考えられる DPAA 濃度

DPAA によると考えられる症状が最も早く出現した時期である平成 12 年 1 月頃の A 井戸水の DPAA 推定濃度は 1.1 mgAs/L（0.14～2.4 mgAs/L の範囲内）であり、この値がヒトへの毒性が認められたと考えられる DPAA 濃度と考えられた。

6.4 ヒトにおいて毒性が認められないと考えられる DPAA 濃度

DPAA の毒性については、サルへの DPAA 投与において中枢神経系への蓄積性が高かったことを考慮しても、ヒトの症状が出現した A 井戸水の DPAA 推定濃度が 1.1 mgAs/L（0.14～2.4 mgAs/L の

範囲内) であること、DPAA の細胞毒性は無機ヒ素化合物と比較して同程度かむしろ低いこと、DPAA の飲用水以外の摂取が相対的に小さいことを勘案すると、少なくとも、地下水中の DPAA 濃度がヒ素及びその無機化合物の水質環境基準と同じ 0.01 mgAs/L 以下であればヒトにおいて毒性は認められないと考えられた。

ただし、この結論は、A 井戸の DPAA 濃度がシミュレーションで得られた推定値であること、さらなる長期的な影響については十分な情報が得られていないことから、現時点では暫定的なものであり、特にヒトでの長期的な影響については、今後も調査研究の継続が必要である。

なお、耐容一日摂取量 (TDI) については、DPAA の飲用水以外の摂取が相対的に小さいことなどから、その設定について考慮してこなかったところであるが、これまでの毒性試験や健康影響調査の結果からは、暫定的な指針 0.01 mgAs/L を見直す必要はないと考えられた。

(参考) ヒ素及びその無機化合物に関する水質環境基準の設定根拠

- ・ヒ素の旧水質環境基準 (0.05 mgAs/L) 設定の際には、「慢性中毒は、一般に、飲料水として常用している場合、0.21-14 mgAs/L 以上含有されているとその危険がある」ことが知られていた¹⁴⁷⁾。
- ・その後、JECFA の暫定最大耐容一日摂取量 (PMTDI) が 2 µgAs/kg/day¹⁴⁸⁾、暫定耐容一週摂取量 (PTWI) が 15 µgAs/kg/week¹⁴⁹⁾ であることを踏まえヒ素の水質基準¹⁵⁰⁾ と水質環境基準¹⁵¹⁾ に 0.01 mgAs/L が採用されたが、その設定根拠は「ヒ素中毒は上限のヒ素濃度が 1 mgAs/L 以上の飲料水摂取に関連しており、0.1 mgAs/L の濃度により毒性の暫定最大兆候を引き起こす可能性があるという暫定結果が得られる。」との JECFA (1983) の知見¹⁴⁸⁾ であった。

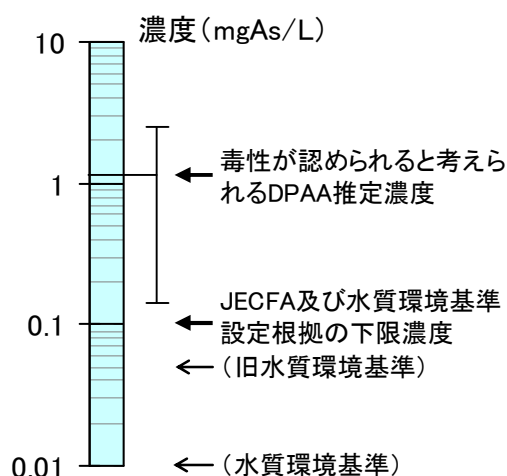


図 6-1 毒性が認められると考えられる DPAA 推定濃度と JECFA 及び水質環境基準が設定根拠とした値の下限値

引用文献

- 1) 化学大辞典編集委員会 (1963): 化学大辞典 4, 共立出版株式会社.
- 2) STN on the WEB (<http://stnweb-japan.cas.org/>)
- 3) 環境省 (2011): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の毒性試験報告書 (第 2 版) .
- 4) 和光純薬 (2007): 製品安全データシート ジフェニルアルシン酸標準品, MSDS No. JW042918.
- 5) 環境省, 国内における毒ガス弾等に関する総合調査検討会 (2007): 茨城県神栖市における汚染メカニズム解明のための調査, 地下水汚染シミュレーション等報告書.
- 6) 柴田康行, 梅津豊司, 中宮邦近, 木之下彩子, 石井一弘, 岩崎信明 (2015): ジフェニルアルシン酸等の体内動態に関する研究, 「平成 26 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」研究報告, 日本エヌ・ユー・エス株式会社.
- 7) 柴田康行, 梅津豊司, 木之下彩子, 中宮邦近, 石井一弘, 岩崎信明 (2016): ジフェニルアルシン酸等の体内動態および神経伝達物質への影響に関する研究, 「平成 27 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」研究報告, 日本エヌ・ユー・エス株式会社.
- 8) 柴田康行, 梅津豊司, 岩崎信明, 石井一弘 (2017): ジフェニルアルシン酸等の体内動態および神経伝達物質への影響に関する研究, 「平成 28 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」研究報告, 日本エヌ・ユー・エス株式会社.
- 9) Negishi T, Matsunaga Y, Kobayashi Y, Hirano S, Tashiro T. (2013): Developmental subchronic exposure to diphenylarsinic acid induced increased exploratory behavior, impaired learning behavior, and decreased cerebellar glutathione concentration in rats. *Toxicol Sci.* 136: 478-486.
- 10) 鈴木和夫, 鈴木紀行 (2005): ジフェニルアルシン酸等の体内分布と化学形態に関する研究, 「平成 16 年度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」報告書, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 11) 柴田康行, 吉兼光葉, 中宮邦近, 細谷朋子, 吉永淳, 石井一弘, 神和夫, 小林智 (2009): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) 並びに関連化合物の生物体内動態に関する分析手法の確立, 「平成 20 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」研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 12) 積水メディカル株式会社 (2012): ¹⁴C 標識ジフェニルアルシン酸のラット反復経口投与時の脳内分布試験最終報告書.
- 13) 岩崎信明, 宮本信也, 大戸達之, 藤原順子, 中山智博, 石井一弘, 柴田康行, 中山純子, 佐藤美代子, 土田昌宏, 須磨崎亮 (2017): 小児におけるジフェニルアルシン酸 (DPAA) 等に係る健康影響に関する調査研究, 「平成 28 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」研究報告, 日本エヌ・ユー・エス株式会社.
- 14) Jin Y, Xi S, Li X, Lu C, Li G, Xu Y, Qu C, Niu Y, Sun G. (2006): Arsenic speciation transported through the placenta from mother mice to their newborn pups. *Environ Res.* 101: 349-355.
- 15) Kobayashi Y, Negishi T, Mizumura A, Watanabe T, Hirano S. (2007): Distribution and excretion of arsenic in cynomolgus monkey following repeated administration of diphenylarsinic acid. *Arch. Toxicol.* 82: 553-561.
- 16) 平野靖史郎, 小林弥生, 根岸隆之 (2007): ジフェニルアルシン酸の体外排泄に関する研究, 「平成 18 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」研究報告, 財団法人日本科学技術

振興財団.

- 17) 玉岡晃, 柴田康行, 平野靖史郎, 石井一弘, 岩崎信明, 石井賢二, 田中竜太 (2010): カニクイザルにおけるジフェニルアルシン酸の中樞神経影響, 「平成 21 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」研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 18) Masuda T, Ishii K, Seto Y, Hosoya T, Tanaka R, Nakayama T, Iwasaki N, Shibata Y, Tamaoka A. (2017): Long-term accumulation of diphenylarsinic acid in the central nervous system of cynomolgus monkeys. Arch Toxicol. In press, 2017.
- 19) 鈴木和夫, 鈴木紀行 (2006): ジフェニルアルシン酸等の体内分布と化学形態に関する研究, 「平成 17 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」研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 20) 平野靖史郎, 小林弥生, 石井一弘, 渡辺喬之, 山城彩花 (2010): ジフェニルアルシン酸の体外排泄促進に関する研究, 「平成 21 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」研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 21) Kobayashi Y, Hirano S. (2013): The role of glutathione in the metabolism of diphenylarsinic acid in rats. Metallomics. 5: 469-478.
- 22) 吉川泰弘, 小山 高正, 川崎 勝義, 根岸 隆之, 濱崎 裕子 (2006): ジフェニルアルシン酸を投与したサルへの行動影響調査, 「平成 17 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」研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 23) 平野靖史郎, 小林弥生, 石井一弘, 水村 綾乃, 渡辺喬之 (2008): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の胆汁排泄と腸肝循環阻害に関する研究, 「平成 19 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」研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 24) 平野靖史郎, 小林弥生, 石井一弘, 渡辺喬之, 山城彩花 (2009): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の体外排泄促進に関する研究, 「平成 20 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」研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 25) 平野靖史郎, 小林弥生, 石井一弘 (2012): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の体外排泄促進に関する研究, 「平成 23 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」研究報告, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
- 26) 平野靖史郎, 小林弥生, 石井一弘 (2013): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の体外排泄促進に関する研究, 「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」研究報告, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
- 27) 平野靖史郎, 小林弥生, 石井一弘 (2014): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の代謝活性化と解毒に関する研究, 「平成 25 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」研究報告, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
- 28) NIOSH Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS®) database.
<http://ccinfoweb.ccohs.ca/rtecs/search.html>
- 29) Marhold J. (1986): Prehled Prumyslove Toxikologie; Organické Latky, Prague, Czechoslovakia, Avicenum, 1276.
- 30) IPCS (2001): Arsenic and arsenic compounds. Environmental Health Criteria 224.
- 31) 伊藤恭子, 矢追毅, 辻本ユカ, 山中健三, 圓藤吟史, 伏木信次 (2006): ジフェニルヒ素化合物による中毒の発症機序解明. 日本アルコール・薬物医学会雑誌, 41: 286-287.

- 32) Kato K, Mizoi M, An Y, Nakano M, Wanibuchi H, Endo G, Endo Y, Hoshino M, Okada S, Yamanaka K. (2007): Oral administration of diphenylarsinic acid, a degradation product of chemical warfare agents, induces oxidative and nitrosative stress in cerebellar Purkinje cells. *Life Sci.* 81: 1518-1525.
- 33) 鰐淵英機, 魏民, 梯アンナ, 山野莊太郎, 仲谷慎也, 謝曉利, 加藤実, 花田庄司, 小林弘明, 田尻正喜, 岡部恭子, 當眞香織, 小野寺利枝, 坂田恵子, 久林有子, 稲垣梓, 井浦孝子 (2012): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の長期毒性に関する研究, 「平成 23 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」研究報告, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
- 34) 根岸隆之 (2010): 初代培養神経細胞を用いたジフェニルアルシン酸 (DPAA) の神経毒性メカニズムに関する研究, 「平成 21 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」研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 35) 根岸隆之 (2011): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の酸化ストレス神経障害, 「平成 22 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」研究報告, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
- 36) Negishi T, Takahashi M, Matsunaga Y, Hirano S, Tashiro T. (2012): Diphenylarsinic acid increased the synthesis and release of neuroactive and vasoactive peptides in rat cerebellar astrocytes. *J Neuropathol Exp Neurol.* 71: 468-479.
- 37) 宮川和他, 成田年, 宮竹真由美, 加藤孝一, 山中健三, 鈴木勉 (2007): Diphenylarsinic acid (DPAA) 慢性曝露マウスの行動評価と中枢神経系に及ぼす影響. *日本神経精神薬理学雑誌*, 27: 181-189.
- 38) Umezu T, Nakamiya K, Kita K, Ochi T, Shibata Y, Morita M. (2012): Diphenylarsinic acid produces behavioral effects in mice relevant to symptoms observed in citizens who ingested polluted well water. *Neurotoxicol Teratol.* 34(1): 143-151.
- 39) Ozone K, Ueno S, Ishizaki M, Hayashi O. (2010): Toxicity and oxidative stress induced by organic arsenical diphenylarsinic acid and inorganic arsenicals and their effects on spatial learning ability in mice. *J Health Sci.* 56(5): 517-526.
- 40) 吉川泰弘, 根岸隆之 (2005): ジフェニルアルシン酸を投与したサルへの行動影響調査, 「平成 16 年度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」報告書, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 41) 鰐淵英機, 魏民, 梯アンナ, 森村圭一郎, 土井賢一郎, 植松真美, 加藤あゆみ, 大西真里子, 山野莊太郎, 山中健三 (2008): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の長期毒性に関する予備研究, 「平成 19 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」研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 42) 玉岡晃, 柴田康行, 平野靖史郎, 石井一弘, 岩崎信明, 石井賢二, 田中竜太, 森下由紀雄 (2011): カニクイザルにおけるジフェニルアルシン酸の中枢神経影響, 「平成 22 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」研究報告, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
- 43) 鰐淵英機, 魏民, 梯アンナ, 山野莊太郎, 多胡善幸, 石井真美, 謝曉利, 菅直人, 則座由依, 山田貴宣, 大保ゆみ, 金川明裕, 當眞香織, 猪上麻幸代, 小野寺利枝, 坂田恵子, 久林有子, 稲垣梓, 井浦孝子 (2010): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の長期毒性に関する研究, 「平成 21 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」研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 44) Yamaguchi T, Gi M, Yamano S, Fujioka M, Tatsumi K, Kawachi S, Ishii N, Doi K, Kakehashi A, Wanibuchi H. (2016): A chronic toxicity study of diphenylarsinic acid in F344 rats in drinking water for 52 weeks. *Exp Toxicol Pathol.* 69: 1-7.
- 45) 鰐淵英機, 魏民, 梯アンナ, 石井真美, 仲谷慎也, 山野莊太郎, 謝曉利, 丁奎光, 花田庄司, 山田貴

- 宣, 大保ゆみ, 田尻正喜, 金川明裕, 當眞香織, 小野寺利枝, 坂田恵子, 久林有子, 稲垣梓, 井浦孝子 (2011): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の長期毒性に関する研究, 「平成 22 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」研究報告, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
- 46) 鰐淵英機, 魏民, 梯アンナ, 山野荘太郎, 田尻正喜, 仲谷慎也, 謝曉利, 加藤実, 花田庄司, 小林弘明, 岡部恭子, 奥村真衣, 當眞香織, 小野寺利枝, 坂田恵子, 久林有子, 稲垣梓, 井浦孝子 (2013): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の長期毒性に関する研究, 「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」研究報告, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
- 47) 鰐淵英機, 魏民, 梯アンナ, 山野荘太郎, 藤岡正喜, 小松弘明, 井上英俊, 奥村真衣, 下村衣里, 三島胡桃, 中久保香織, 小野寺利枝, 坂田恵子, 久林有子, 稲垣梓, 井浦孝子 (2014): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の長期毒性に関する研究, 「平成 25 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」研究報告, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
- 48) 鰐淵英機, 魏民, 梯アンナ, 山野荘太郎, 石井真美, 藤岡正喜ほか (2015): ジフェニルアルシン酸の経胎盤ばく露による毒性の検討, 「平成 26 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」研究報告, 日本エヌ・ユー・エス株式会社.
- 49) 鰐淵英機, 魏民, 梯アンナ, 山野荘太郎, 石井真美, 土井賢一郎, 藤岡正喜ほか (2016): ジフェニルアルシン酸の経胎盤ばく露による毒性の検討, 「平成 27 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」研究報告, 日本エヌ・ユー・エス株式会社.
- 50) 鰐淵英機, 魏民, 梯アンナ, 藤岡正喜, 土井賢一郎ほか (2017): ジフェニルアルシン酸の経胎盤ばく露による毒性の検討, 「平成 28 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」研究報告, 日本エヌ・ユー・エス株式会社.
- 51) Negishi T, Matsunaga Y, Kobayashi Y, Hirano S, Tashiro T. (2013): Developmental subchronic exposure to diphenylarsinic acid induced increased exploratory behavior, impaired learning behavior, and decreased cerebellar glutathione concentration in rats. *Toxicol Sci.* 136: 478-486.
- 52) 根岸孝之(2013): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) による神経症状発症メカニズムの解明に関する研究, 「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」研究報告, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
- 53) Ochi T, Suzuki T, Isono H, Kaise T. (2004): In vitro cytotoxic and genotoxic effects of diphenylarsinic acid, a degradation product of chemical warfare agents. *Toxicol Appl Pharmacol.* 200: 64-72.
- 54) 越智崇文 (2005): 化学兵器分解物ジフェニルアルシン酸の培養細胞に対する毒作用と SH 化合物による毒性作用増強に関する研究, 「平成 16 年度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」報告書, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 55) Waalkes MP, Liu J, Ward JM, Diwan BA. (2006): Enhanced urinary bladder and liver carcinogenesis in male CD1 mice exposed to transplacental inorganic arsenic and postnatal diethylstilbestrol or tamoxifen. *Toxicol Appl Pharmacol.* 215: 295-305.
- 56) Waalkes MP, Liu J, Ward JM, Powell DA, Diwan BA. (2006): Urogenital carcinogenesis in female CD1 mice induced by in utero arsenic exposure is exacerbated by postnatal diethylstilbestrol treatment. *Cancer Res.* 66: 1337-1345.
- 57) Tokar EJ, Diwan BA, Ward JM, Delker DA, Waalkes MP. (2011): Carcinogenic effects of "whole-life" exposure to inorganic arsenic in CD1 mice. *Toxicol Sci.* 119: 73-83.
- 58) Wei M, Yamada T, Yamano S, Kato M, Kakehashi A, Fujioka M, Tago Y, Kitano M, Wanibuchi H. (2013):

- Diphenylarsinic acid, a chemical warfare-related neurotoxicant, promotes liver carcinogenesis via activation of aryl hydrocarbon receptor signaling and consequent induction of oxidative DNA damage in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 273: 1-9.
- 59) Ishii N, Gi M, Fujioka M, Yamano S, Okumura M, Kakehashi A, Wanibuchi H. (2017): Diphenylarsinic acid exerts promotion effects on hepatobiliary carcinogenesis in a rat medium-term multiorgan carcinogenicity bioassay. *J Toxicol Pathol.* 30: 39-45.
- 60) 環境省(2007): 有機ヒ素化合物の細胞毒性試験の結果について.
- 61) 平野靖史郎, 小林弥生 (2005): フェニルアルシン酸化合物の細胞毒性に関する研究, 「平成 16 年度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」報告書, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 62) 熊谷嘉人, 石井哲郎 (2005): ジフェニルアルシン酸の細胞ストレス応答と解毒機構の解析, 「平成 16 年度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」報告書, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 63) Kala SV, Neely MW, Kala G, Prater CI, Atwood DW, Rice JS, Lieberman MW. (2000): The MRP2/cMOAT transporter and arsenic-glutathione complex formation are required for biliary excretion of arsenic. *J Biol Chem.* 275: 33404-33408.
- 64) Kala SV, Kala G, Prater CI, Sartorelli AC, Lieberman MW. (2004): Formation and urinary excretion of arsenic triglutathione and methylarsenic diglutathione. *Chem Res Toxicol.* 17: 243-249.
- 65) Cui X, Kobayashi Y, Hayakawa T, Hirano S. (2004): Arsenic speciation in bile and urine following oral and intravenous exposure to inorganic and organic arsenic in rats. *Toxicol Sci.* 82: 478-487.
- 66) Thomas DJ, Waters SB, Styblo M. (2004): Elucidating the pathway for arsenic methylation. *Toxicol Appl Pharmacol.* 198: 319-326.
- 67) Csanaky I, Gregus Z. (2005): Role of glutathione in reduction of arsenate and of γ -glutamyltranspeptidase in disposition of arsenite in rats. *Toxicology* 207: 91-104.
- 68) Hayakawa T, Kobayashi Y, Cui X, Hirano S. (2005): A new metabolic pathway of arsenite: Arsenic-glutathione complexes are substrates for human arsenic methyltransferase Cyt19. *Arch Toxicol.* 79: 183-191.
- 69) Kobayashi Y, Cui X, Hirano S. (2005): Stability of arsenic metabolites, arsenic triglutathione [As(GS)₃] and methylarsenic diglutathione [CH₃As(GS)₂], in rat bile. *Toxicology.* 211: 115-123.
- 70) 平野靖史郎, 越智 崇文, 小林 弥生 (2006): ジフェニルアルシン酸等の標的分子種と薬剤による毒性修飾作用に関する研究, 「平成 17 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」研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 71) 越智崇文 (2006): ジフェニルアルシン酸から毒性中間体の形成の調節におけるグルタチオンの役割に関する研究, 「平成 17 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」研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 72) Kinoshita K, Ochi T, Suzuki T, Kita K, Kaise T. (2006): Glutathione plays a role in regulating the formation of toxic reactive intermediates from diphenylarsinic acid. *Toxicology.* 225: 142-149.
- 73) Ochi T, Kinoshita K, Suzuki T, Miyazaki K, Noguchi A, Kaise T. (2006): The role of glutathione on the cytotoxic effects and cellular uptake of diphenylarsinic acid, a degradation product of chemical warfare agents. *Arch Toxicol.* 80: 486-491.
- 74) 平野靖史郎, 小林弥生, 石井一弘 (2011): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の体外排泄促進に関する

- る研究, 「平成 22 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」研究報告, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
- 75) 根岸孝之(2014): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) による神経症状発症メカニズムの解明に関する研究, 「平成 25 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」研究報告, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
- 76) 越智崇文, 北加代子 (2007): ジフェニルアルシン酸の毒性標的分子の探索に関する研究, 「平成 18 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」研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 77) Kita K, Suzuki T, Ochi T. (2007): Down-regulation of glutaminase C in human hepatocarcinoma cell by diphenylarsinic acid, a degradation product of chemical warfare agents. *Toxicol Appl Pharmacol.* 220: 262-270.
- 78) 越智崇文, 北加代子 (2008): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) によるグルタミンナーゼ発現低下機構並びにバイオマーカーとしての応用に関する研究, 「平成 19 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」研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 79) 越智崇文, 北加代子, 梅津豊司 (2009): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) 中毒のバイオマーカーとしてのグルタミンナーゼに関する研究, 「平成 20 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」研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 80) 根岸隆之, 高橋理貴 (2009): 初代培養神経細胞を用いたジフェニルアルシン酸 (DPAA) の遺伝子発現毒性評価, 「平成 20 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」研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 81) 根岸孝之(2012): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) による神経症状発症メカニズムの解明に関する研究, 「平成 23 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」研究報告, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
- 82) 根岸隆之 (2015): 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, 「平成 26 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」研究報告, 日本エヌ・ユー・エス株式会社.
- 83) Negishi T, Matsumoto M, Kojima M, Asai R, Kanehira T, Sakaguchi F, Takahata K, Arakaki R, Aoyama Y, Yoshida H, Yoshida K, Yukawa K, Tashiro T, Hirano S. (2016): Diphenylarsinic Acid Induced Activation of Cultured Rat Cerebellar Astrocytes: Phosphorylation of Mitogen-Activated Protein Kinases, Upregulation of Transcription Factors, and Release of Brain-Active Cytokines. *Toxicol Sci.* 150: 74-83.
- 84) 根岸隆之 (2016): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) による神経症状発症メカニズムの解明に関する研究, 「平成 27 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」研究報告, 日本エヌ・ユー・エス株式会社.
- 85) Negishi T, Matsumoto M, Kobayashi Y, Kojima M, Sakaguchi F, Takahata K, Kanehira T, Arakaki R, Aoyama Y, Yoshida H, Yamada R, Sumiyoshi N, Tashiro T, Hirano S, Yoshida K, Yukawa K. (2017): Dysregulation of MAP kinase signaling pathways including p38MAPK, SAPK/JNK, and ERK1/2 in cultured rat cerebellar astrocytes exposed to diphenylarsinic acid. *Toxicol Sci.* In press, 2017.
- 86) 根岸隆之 (2017): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) による神経症状発症メカニズムの解明に関する研究, 「平成 28 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」研究報告,