

ジフェニルアルシン酸等のリスク評価

第 4 次報告書（案）

平成 2 9 年 3 月

ジフェニルアルシン酸等のリスク評価に係るワーキンググループ

はじめに

本報告書は、ジフェニルアルシン酸に係る健康影響等についての臨床検討会（環境省環境保健部長決定により設置。以下、「臨床検討会」という。）のジフェニルアルシン酸等のリスク評価に係るワーキンググループにおいて、ジフェニルアルシン酸（DPAA）の健康リスクについて、平成 28 年度までに検討した結果をとりまとめたものである。

茨城県神栖市（旧神栖町）の集合賃貸住宅の居住者が、原因不明の神経症状等を訴えて通院しており、数家族で同様の症状が出るなど集中して発生していることを不審に思った筑波大学の医師が、平成 15 年 3 月に地元保健所に井戸水の水質検査の依頼を行った。飲用井戸（A 井戸）の調査の結果、水質環境基準の 450 倍もの極めて高濃度のヒ素が検出された。また、A 井戸の西方約 1 km に位置する B 地点においても、井戸水から水質環境基準の 43 倍の濃度のヒ素が検出された。そしてさらに解析を進めた結果、検出されたヒ素は、通常自然界には存在しない、旧日本軍の化学兵器に使用された物質の原料物質でもあるジフェニルアルシン酸（DPAA）であることが判明した。

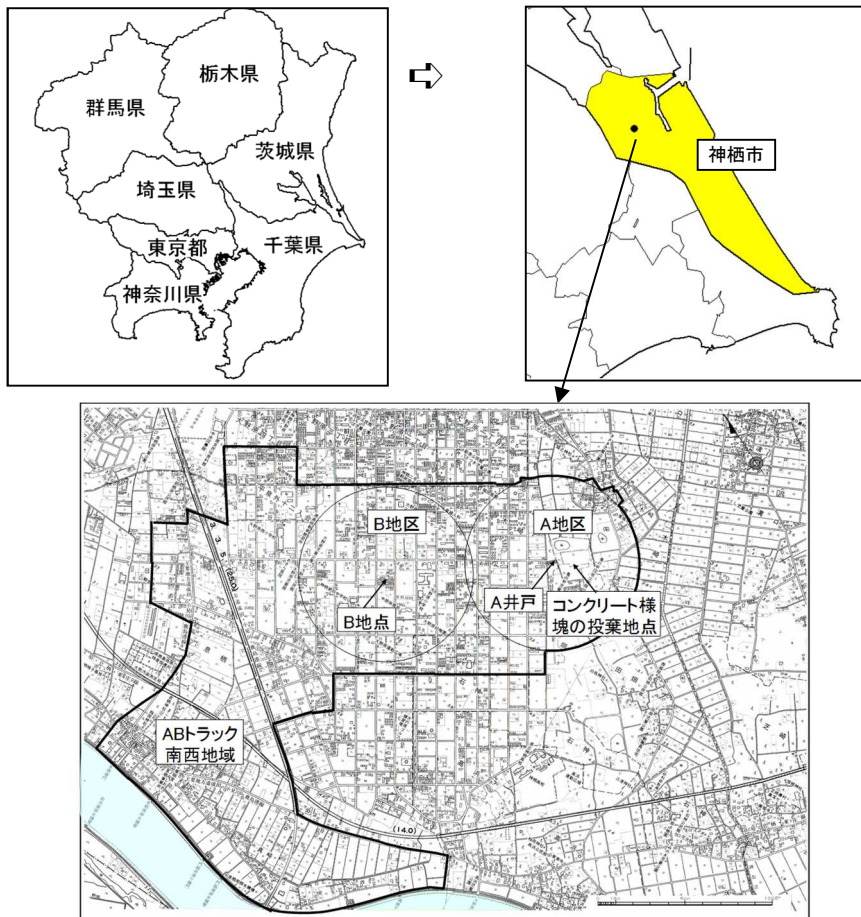
このため、平成 15 年 6 月に、「茨城県神栖町における有機ヒ素化合物汚染等への緊急対応策について」が閣議了解され、早急にその原因究明及び健康被害への対応を進めるため、政府は、関係地方公共団体と協力して、健康被害に係る緊急措置、有機ヒ素化合物に関する基礎研究及び環境モニタリング調査等を実施することになった。

閣議了解を受け、環境省では、汚染源掘削調査や環境モニタリング等を実施するとともに、DPAA の健康影響に関する調査を実施してきた。汚染源については、平成 17 年 1 月に、A 井戸南東 90m 地点における人工的に土地改変された埋土層の中から高濃度の DPAA を含むコンクリート様の塊等が発見された。その際には、土壌中及びコンクリート様の塊の中から、平成 5 年 6 月 28 日の製造年月日のある飲料用缶等が発見されている。また、A・B 地区を中心としたボーリング調査、地下水・土壌調査、地下水モニタリング調査及び汚染源掘削調査の結果等を踏まえ、汚染メカニズム解明に資することを目的として地下水汚染シミュレーションを実施したところ、平成 5 年 6 月以降に投棄されたコンクリート様の塊が地域全体の地下水汚染源である可能性が高く、B 地区や、その後汚染の広がりが確認された AB トラック南西地域に別の汚染源が存在する可能性は低いことが判明している。

一方、DPAA の有害性については、一般に有機ヒ素化合物の毒性は無機ヒ素化合物より低いとされているものの、具体的な知見はわずかにしか存在しなかった。このため、環境省では、発症のメカニズム、治療法等を含めた症候及び病態の解明を図ることで健康不安の解消等に資することを目的に、神栖市において DPAA にばく露したと認められる人に対して、健康診査を行うとともに、医療費及び療養に要する費用を支給して治療を促進している。また、著しく DPAA にばく露した

と認められる人に対しては、病歴、治療歴等に関する健康管理調査を行っている。さらに、DPAAの有害性に関する基礎データを集積することを目的に、内外の文献を調査するとともに、動物実験の実施を含む基礎的な研究を進めている。

平成 20 年 3 月、これらの取組の過程で得られた科学的知見を集約し、物性、汚染の状況、代謝及び動態、動物実験等による毒性、及び健康影響について各々整理・解析することにより、DPAAの健康リスクについて総合的な評価を行い、中間報告書を取りまとめた。また、平成 23 年 6 月には、中間報告書以降の調査研究により得られた知見を加味し、第 2 次報告書としてとりまとめ、平成 26 年 3 月に第 3 次報告書としてとりまとめた。本報告書は、第 3 次報告書以降の調査研究により得られた知見を加味し、第 4 次報告書としてとりまとめたものである。



茨城県神栖市のコンクリート様塊の投棄地点と A 地区、B 地区等の位置関係



汚染源掘削調査により発見されたコンクリート様の塊（平成 17 年 1 月 27 日）



コンクリート様の塊中から発見された飲料用缶
（製造年月日 1993（平成 5）年 6 月 28 日）

ジフェニルアルシン酸等のリスク評価に係るワーキンググループ

委員名簿

(敬称略)

氏 名	所 属
石井 一弘	筑波大学 医学医療系 神経内科学 准教授
岩崎 信明	茨城県立医療大学 保健医療学部 小児科学 教授
○ 大久保 一郎	筑波大学 医学医療系 保健医療政策学・医療経済学 教授
本田 靖	筑波大学 体育系 環境保健学 教授

○：座長

目 次

1. DPAA の物性	1
2. DPAA 汚染の状況	2
2.1 DPAA による地下水汚染のメカニズム	2
3. DPAA の代謝及び動態	6
3.1 吸収	6
3.2 分布	6
3.3 代謝	12
3.4 排泄	13
4. 動物実験等による DPAA の毒性	14
4.1 急性毒性	14
4.2 短～中期毒性	15
4.3 長期毒性	17
4.4 生殖・発生毒性（次世代への影響）	18
4.5 遺伝子傷害性	19
4.6 発がん性	19
4.7 細胞毒性	20
4.8 グルタチオン抱合体の代謝と毒性	23
4.9 神経系への影響機序	24
5. 健康影響	27
5.1 健康影響調査	27
(a) 神経系を中心とした自覚症状	27
(b) 健康診査による臨床所見	28
(c) 生体試料中のヒ素濃度	29
5.2 DPAA による健康影響と考えられる初期症状	29
5.3 DPAA による健康影響と考えられる症状出現の時期	29
5.4 DPAA 摂取量と初発時期	32
5.5 生体試料中の DPAA 濃度と症状の有無	33
5.6 頭部画像解析と症状の有無	36
5.7 眼球運動障害と症状の有無	38
5.8 小児に対する影響について	38
5.9 井戸水以外からの DPAA 等の摂取について	39
5.10 健康管理調査	40
5.11 中長期的な健康影響の把握	45
6. DPAA に関する健康リスク評価	48
6.1 DPAA としての評価	48
6.2 DPAA の量－反応関係	49
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	50
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	50
引用文献	52
付録 別表 1 DPAA を反復投与した一般毒性試験（短～中期毒性）結果の概要	64
付録 別表 2 MPAA を反復投与した一般毒性試験（短～中期毒性）結果の概要	71
付録 別表 3 PMAA を反復投与した一般毒性試験（短～中期毒性）結果の概要	72
付録 別表 4 DPAA を反復投与した一般毒性試験（長期毒性）結果の概要	73
付録 別表 5 DPAA を反復経口投与した生殖・発生毒性試験結果の概要	76
付録 別表 6 DPAA を反復投与した発がん性試験結果の概要	81
付録 1 水質環境基準の設定根拠	84
付録 2 水質基準の設定根拠	85
付録 3 各国・機関水質基準、主な環境基準（ヒ素: As として）	89

1. DPAA の物性

ジフェニルアルシン酸（DPAA）は常温で白色の固体（針状結晶）であり、図 1-1 に示す化学構造をした五価の有機ヒ素化合物である。

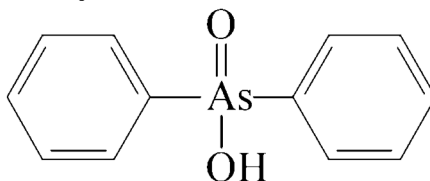


図 1-1 DPAA の化学構造式

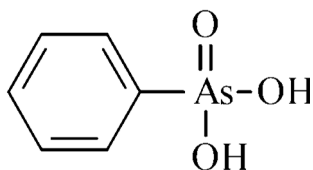
主要な物性等の情報は表 1-1 のとおりである。

表 1-1 DPAA の主要な物性値

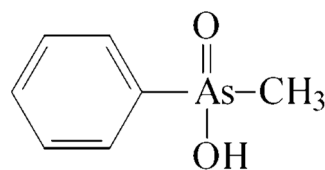
CAS 番号	4656-80-8
化学式 (CF)	C ₁₂ H ₁₁ AsO ₂
分子量 (MW)	262.14
融点 (MP)	174℃ ¹⁾ 、165～169℃から 176℃ (実測値) ²⁾
沸点 (BP)	437.9℃ (予測値) ²⁾
引火点 (FP)	196℃ (予測値) ²⁾
水解離定数 (pKa)	4.90 (実測値) ³⁾
有機炭素吸着係数 (K _{oc})	15.60 (pH6)、1.72 (pH7)、1.0(pH8) (25℃予測値) ²⁾
オクタノール/水分配係数 (log P)	1.88 (25℃予測値) ²⁾ 、1.2 (実測値) ³⁾
溶解度 (MS)	2.0 g/L (pH6)、18 g/L (pH7)、130 g/L (pH8) (25℃予測値) ²⁾
蒸気圧 (VP)	1.92×10 ⁻⁸ mmHg (2.56×10 ⁻⁶ Pa) (25℃予測値) ²⁾
生物濃縮係数 (BCF)	1.0 (pH6)、1.0 (pH7)、1.0 (pH8) (25℃予測値) ²⁾

DPAA は水、エタノールに易溶、エーテル、ベンゼンには微溶であり、光により変質する。190～200℃で無水物をつくらず揮発する^{1,4)}。

また、DPAA の関連物質であるフェニルメチルアルシン酸（PMAA）及びモノフェニルアルソン酸（MPAA）は図 1-2 に示した化学構造の有機ヒ素化合物（五価）であり、DPAA が分解して MPAA となり、さらにメチル化されて PMAA となったものと考えられる。



モノフェニルアルソン酸（MPAA）



フェニルメチルアルシン酸（PMAA）

図 1-2 DPAA 関連物質の化学構造式

2. DPAA 汚染の状況

2.1 DPAA による地下水汚染のメカニズム

A 井戸、B 地区を中心としたボーリング調査、地下水・土壌調査、地下水モニタリング調査及び汚染源掘削調査の結果を踏まえ、汚染メカニズム解明に資することを目的として実施した地下水汚染シミュレーションによる汚染状況の再現結果から⁵⁾、想定される A 井戸周辺の汚染メカニズムとして、図 2-1 の模式図のように考えられた。

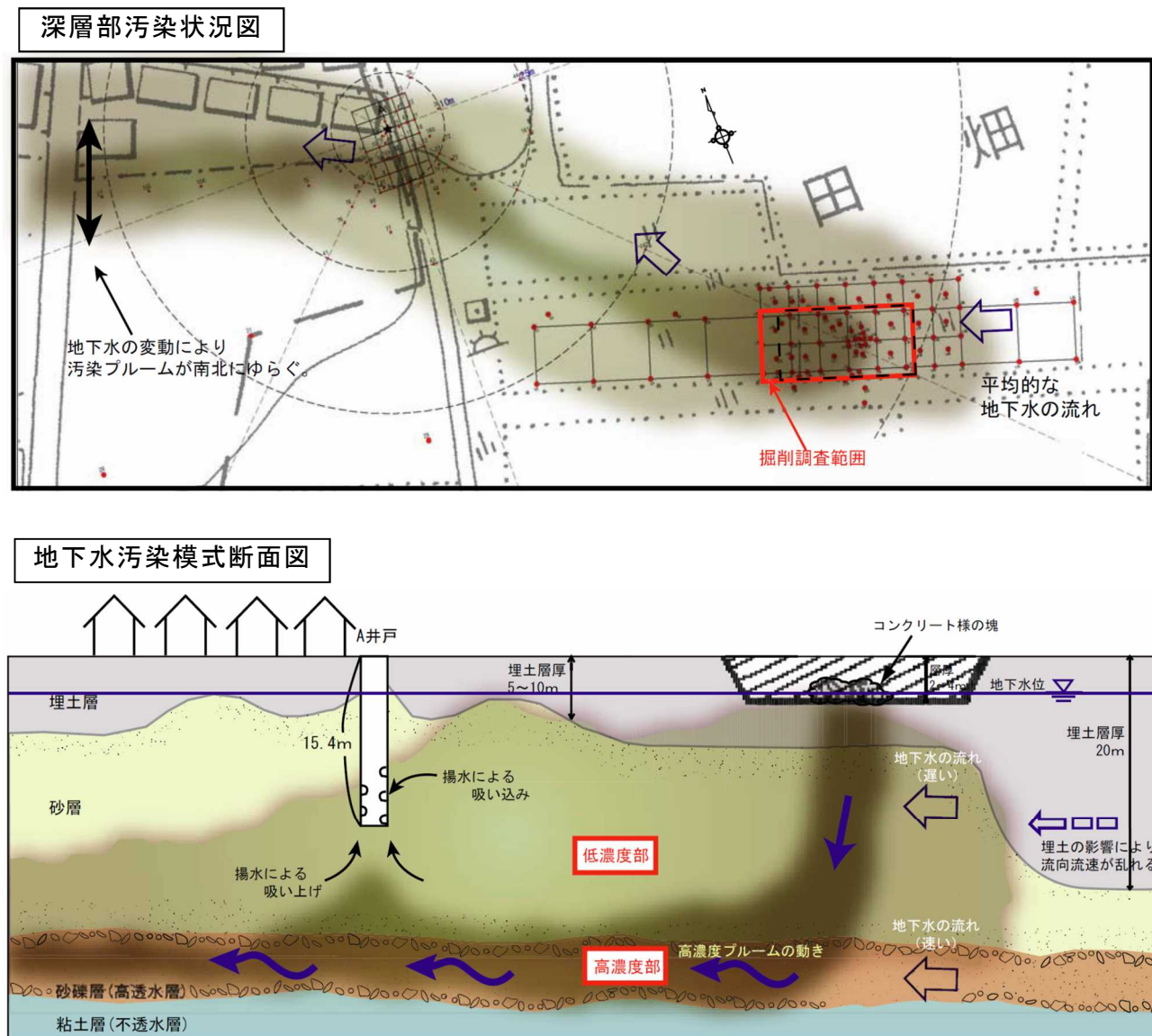


図 2-1 A 井戸周辺の汚染メカニズム

コンクリート様の塊から溶出した高濃度の DPAA は、周辺地下水より重いため降下浸透し、汚染を拡散させながら、深度 25～30 m に分布する透水性の良い砂礫層に達した時点で水平方向に流れの方向を変え、速い流速で A 井戸直近を通過し、西方へ流れていくことが分かった。

この際、A 井戸付近の浅層部では、不均質に透水性の低い埋土層が分布する影響で、汚染地下水は埋土ではない透水性の高い砂層等を通じて移動し、A 井戸方向に向かい、この結果、A 井戸の揚水に伴って、浅層部を主体に広がってきた汚染地下水と深層部を主体に広がってきた汚染地下水と

を吸い込むことによって A 井戸の汚染が引き起こされたと考えられる。また、予測解析を行った結果、汚染範囲は時間の経過とともに徐々に小さくなる傾向が見られ、特に深度 30 m 付近には流速の速い砂礫層が分布しており、ここを流れる汚染されていない地下水の希釈効果により濃度の減少が早く、汚染プルームも地下水流れの下流方向へと動くという結果となった。なお、A 井戸付近を越えた深度 30 m 付近の汚染地下水は、常に同じ箇所を通るのではなく、降雨に伴う地下水位の変動の影響により、南北に揺らぎながら西方に移流して汚染を拡散する状況がシミュレーションにより再現された。

このようにしてコンクリート様の塊から溶出した DPAA がその直下の流速の速い砂礫層に達した後、B 地区及び AB トラック南西地域で確認されている地下水汚染の汚染源となりうるかについて、降雨条件、企業局井戸の揚水状況の変化及び地下水位条件等を考慮して地下水汚染のシミュレーションを行った結果、AB トラックを含む広域範囲における深層部地下水の汚染状況は図 2-2 のとおりであった。

即ち、DPAA を含む汚染地下水が平成 8 年 1 月頃にコンクリート様の塊直下の流速の速い砂礫層に到達してから、汚染地下水は移流拡散により B 地区方向へ進み、B 地区の深層部（深度 30m）には平成 10 年 1 月頃に 0.01 mgAs/L の汚染が到達し、さらに周辺の企業局揚水井戸の揚水の影響を受けながら、西方に向かう汚染地下水は AB トラックの南西地域に到達する結果となった。そして、この結果から、B 地区及び AB トラック南西地域で確認されている深層部（深度 30 m）の地下水汚染はコンクリート様の塊が汚染源である可能性が高いと考えられた。

一方、B 地区の浅層部で確認されている地下水汚染のメカニズムを検討した結果、B 地区の浅層部で検出された汚染は、過去に行われた農業用井戸による汚染地下水の揚水や揚水した汚染地下水の水田への涵養（浸透）などの水利用等の影響が示唆され、B 地区付近の表層に別の高濃度の汚染源がなくとも、A 井戸付近から移流してきた汚染地下水が B 地区の汚染源になりうることが検証された。

これまでの地下水モニタリングの状況から、B 地区や AB トラック南西地域においては、A 井戸周辺や掘削調査地点周辺で確認されている高濃度の地下水汚染は確認されていない。また、地下水汚染シミュレーションで汚染状況を再現した結果、A 井戸周辺、B 地区、AB トラック南西地域等で確認されている地下水汚染については、いずれも A 井戸南東 90 m 地点で発見されたコンクリート様の塊が汚染源であると考えられ、旧軍関連施設及び旧軍毒ガス兵器に関する情報収集調査を行った結果、旧軍毒ガス兵器（あか弾、あか筒）の廃棄・遺棄行為によるものではないと判断される。これらのことから、B 地区や AB トラック南西地域には別の汚染源が存在する可能性は低く、A 井戸南東 90 m 地点において、平成 5 年 6 月以降に投棄されたと推定されるコンクリート様の塊が地域全体の地下水汚染源である可能性が高いと判断された。

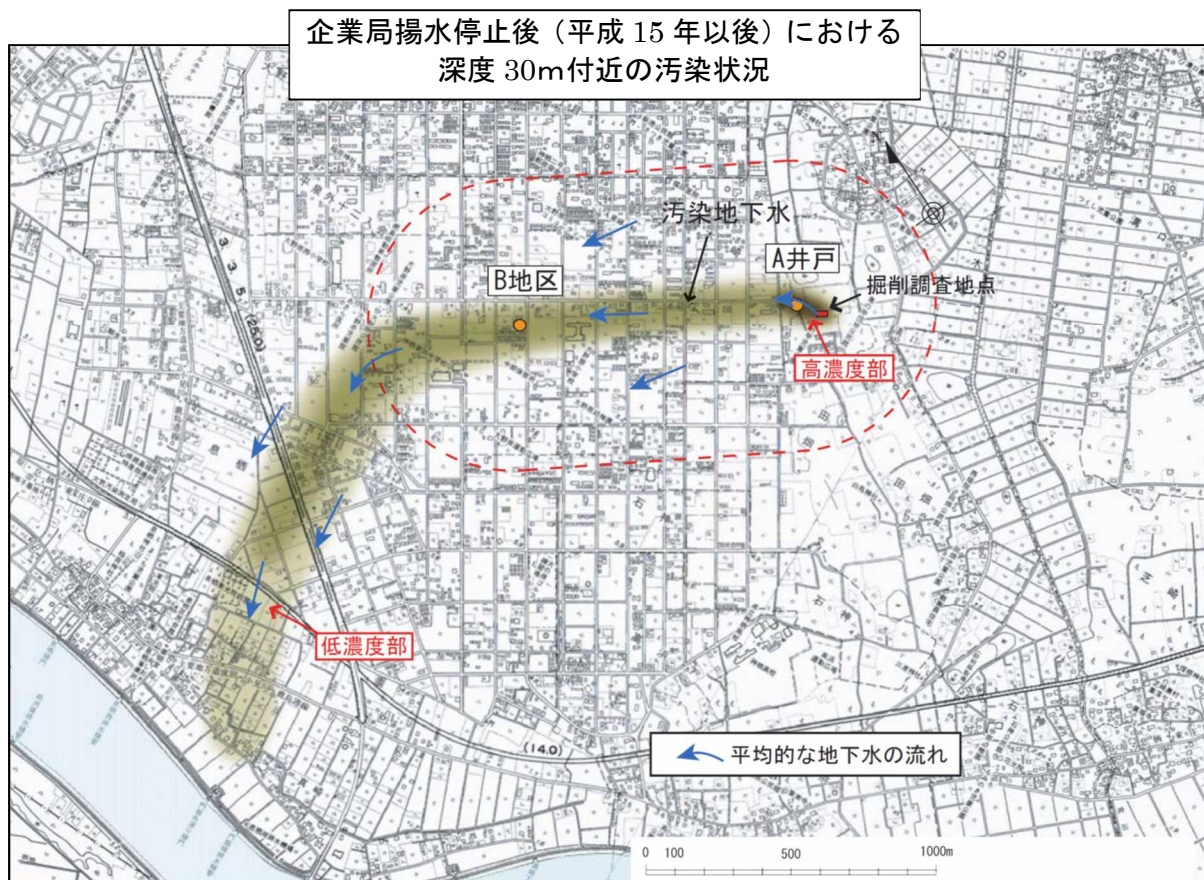
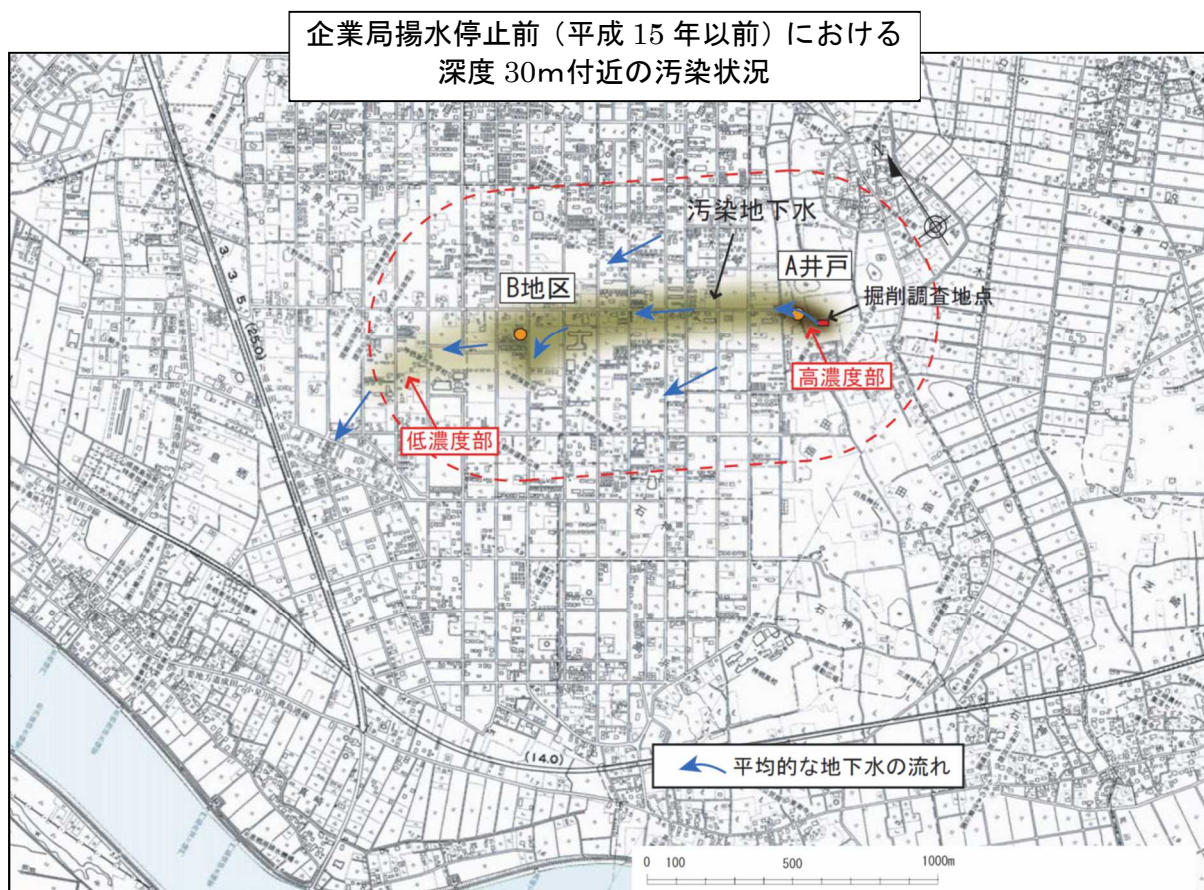


図 2-2 AB トラックを含む広域範囲における深層部地下水汚染状況図
(企業局揚水停止前後の状況)

図 2-3 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結果より得られた A 井戸水の DPAA 推定濃度の推移を示している。

これは、汚染源から採取したボーリングコア試料の溶出試験から得られた 3,200 mgAs/L をベースに、これよりも高濃度の場合を考慮して約 3 倍の 10,000 mgAs/L、低濃度の場合を考慮して約 1/3 の 1,000 mgAs/L の 3 つのケースを汚染源での DPAA 初期濃度として設定し、A 井戸の地下水汚染を詳細に検討して再現したものであり、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。

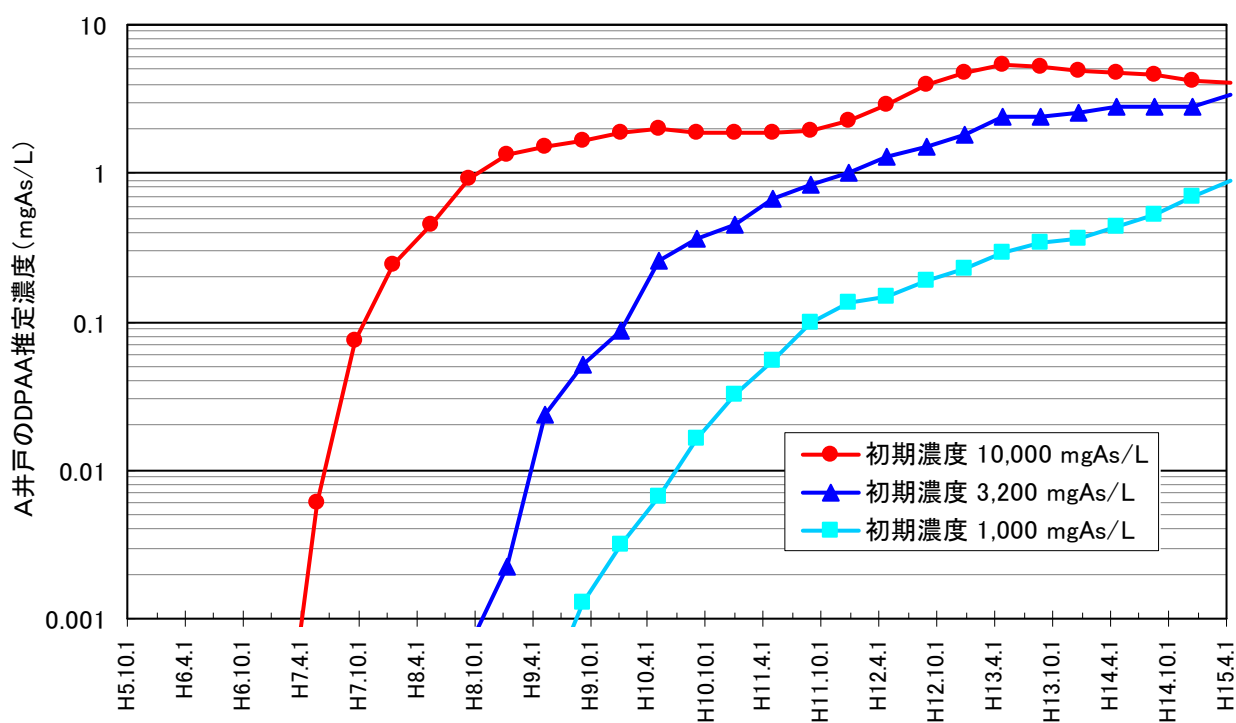


図 2-3 A 井戸詳細地下水汚染シミュレーション現況再現解析による DPAA 推定濃度の推移

3. DPAA の代謝及び動態

3.1 吸収

^{14}C でラベルした DPAA (^{14}C 標識 DPAA) 0.3 mg/kg を雄ラットに単回経口投与した結果、投与した放射活性の約 8 割が消化管から吸収されたことから、経口吸収性は比較的高いと考えられた。また、雌に投与したときの血中放射活性との比較から、 ^{14}C 標識 DPAA の体内動態に性差はないものと考えられた³⁾。

マウスの脳（線条体）と頸静脈に刺入した微細なチューブ（マイクロダイアリス・プローブ）を通して線条体組織液と血液を 15 分間隔で分画しながら DPAA 32 mg/kg を単回経口投与した結果、DPAA は投与後 15 分以内に線条体組織液と血液の両方に現れ、1 時間半から 2 時間程度で最大濃度に達した後、2 時間程度の半減期でゆっくりと減少した。しかし、線条体組織液の DPAA 濃度は血液の 1/10 と低く、濃度増加もわずかに遅れていたことから、DPAA の脳への移行は制限されているものと考えられた^{6~8)}。

皮膚からの吸収に関しては、1,000 mg/kg/day という高用量で実施した経皮毒性試験で DPAA に特徴的な毒性作用（黄色尿や肝臓の腫大など）がみられたことから、わずかではあるが、DPAA は皮膚からも吸収されると考えられた³⁾。

また、皮下組織及び脂肪を除去した雄のヘアレスラット腹部皮膚又はヒト摘出皮膚を用いた環境省による *in vitro* の皮膚透過試験の結果、ヒト皮膚の DPAA 透過係数は表 3-1 に示すようにラット皮膚の値の約 1/2~1/5 と小さく、32℃から 40℃への温度上昇に伴う透過係数の増大はいずれの皮膚も 2~4 倍で一般的な傾向と異なるものではなかった。実験初期の透過係数は定常状態に比べてラット皮膚で 1/13~1/24、ヒト皮膚で 1/8~1/16 であり、入浴時に対応する初期の非定常での透過係数は極めて低い値であった。

表 3-1 32℃及び 40℃における実験初期と定常状態の DPAA 透過性の比較

	ヘアレスラット($\times 10^{-8}$ cm/s)		ヒト($\times 10^{-8}$ cm/s)	
	0~2 時間	定常状態	0~6 時間	定常状態
32℃	0.26 $\pm$ 0.08	6.26 $\pm$ 0.42	0.14 $\pm$ 0.10	1.10 $\pm$ 0.28
40℃	1.03 $\pm$ 0.15	13.5 $\pm$ 3.98	0.26 $\pm$ 0.11	4.14 $\pm$ 1.02
増加比	4.0	2.2	2.2	3.8

40℃、0~6 時間でのヒト皮膚の DPAA 透過係数 0.26×10^{-8} cm/s を用いて、DPAA 濃度が 1 mgAs/L の風呂に 10 分間入浴（体表面積 1.6 m² と仮定）した場合の吸収量を求めると、0.02 μgAs と算出されるが、これは消化管からの吸収率を 100%と仮定すると、1 mgAs/L の水 0.02 mL を飲んだ場合に相当する。なお、この見積りは DPAA 濃度が皮膚を透過して定量可能になった 6 時間後のデータを用いていることから、実際の入浴時間（1 時間以内）では透過係数はさらに低いものと推測され、吸収量は 0.02 μgAs を下回ると考えられた。

3.2 分布

図 3-1 の DPAA 投与パターン模式図に示すように、出産後の母ラットに 0、20 ppm の濃度で飲水

に添加した DPAA を投与し、離乳後は母ラットと同様に 6 週齢まで DPAA を飲水投与した D 群、12 週齢まで DPAA を飲水投与した DD 群、6 週齢まで DPAA を飲水投与した後に水道水を 6 週間投与した DC 群、6 週齢から DPAA を 6 週間飲水投与した CD 群、6 週齢まで水道水を投与した C 群、12 週齢まで水道水を投与した CC 群を設定して 6 週齢時、12 週齢時における血液、小脳のヒ素濃度を測定した。

その結果、図 3-2 に示した全血、血漿、小脳におけるヒ素濃度のグラフから分かるように、DPAA に由来する血液中、小脳中のヒ素濃度は 6 週間以内に平衡状態に達すること、血液中からは 6 週間以内にほぼ完全に排泄されること、小脳中からも 6 週間以内に大部分が排泄されることが明らかになった⁹⁾。

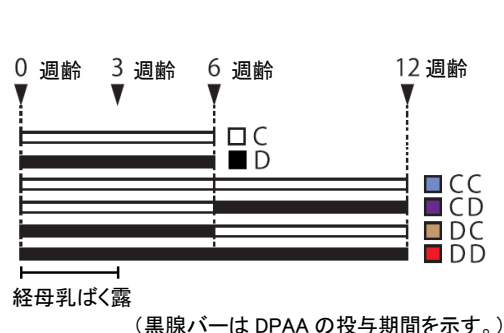


図 3-1 DPAA の投与パターン模式図

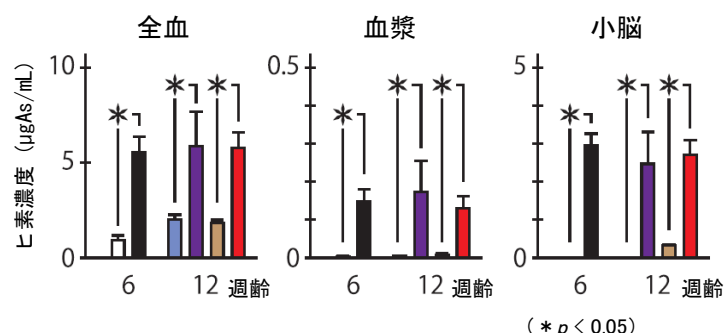


図 3-2 血液中及び小脳中のヒ素濃度

雌雄のラットに ^{14}C 標識 DPAA 0.3 mg/kg を単回経口投与した結果、吸収された放射活性は全身諸器官に分布し、特に腎臓に高い割合で分布し、次いで血液、骨格筋、小腸、肝臓及び皮膚に分布した。また、分布速度は緩やかながら、中枢・末梢神経へも分布していた。その後、放射活性はこれらの器官から次第に消失していくが、168 時間後も中枢・末梢神経及び皮膚ではピーク値の 20~40% の放射活性がみられ、他の組織ではピーク値の 10% 以下から検出限界未満であったことから、中枢・末梢神経及び皮膚からの消失は比較的緩やかで、長く留まる傾向が認められた³⁾。雄ラットへの DPAA 5 mgAs/kg (17.5 mg/kg) の単回経口投与では、7 日後の主要組織から投与量の約 11.5% (肝臓で約 1%、他の臓器で 1% 以下) のヒ素が回収され、組織への分布は低かった。しかし、対照群に対する投与群の臓器中ヒ素濃度の比率をみると、他の臓器では 1~10 程度であったのに対し、脳では 1 日後に 62.3、7 日後に 91.1 と顕著に高い値を示した。なお、投与量の約 40% が脂肪組織や爪、体毛などの分析対象外の組織に分布していた可能性が考えられた¹⁰⁾。

雄ラットに ^{14}C 標識 DPAA 0.3 mg/kg/day を 7 日間経口投与した結果、放射活性はほぼ全身に分布し、最終投与の 0.5 時間後にピーク値を示して経時的に低下した。最も高い放射活性を示した組織は腎臓で、次いで消化管を除くと大脳、小脳、延髄、脊髄、坐骨神経等の中枢・末梢神経系であったが、最終投与の 336 時間後までに腎臓ではピーク値の 1% 未満まで低下したのに対し、中枢・末梢神経系、皮膚、脂肪からの消失は緩徐で、ピーク値の 10% 以上の放射活性がみられ、特に皮膚ではピーク値の約 28% もあった³⁾。

雄ラットに ^{14}C 標識 DPAA 1 mg/kg を単回経口投与し、1、3 日後の脳内放射活性の分布を全身オートラジオグラフィーで調べた結果、大脳、小脳、延髄、視神経にほぼ均等に分布していたことか

ら、中枢神経内での部位特異性はないものと考えられた³⁾。また、0.3 mg/kg を単回経口投与した雄ラットの脳分画、脊髄、坐骨神経等の中枢・末梢神経系からの放射活性の消失は緩徐であり、投与後 168 時間でも、それぞれ投与後 24 時間の 17%以上の放射活性が認められ、特に坐骨神経では 40%以上の放射活性が認められ、消失が最も緩徐であった。0.3 mg/kg/day の 21 日間経口投与でも中枢・末梢神経系からの放射活性の消失は緩徐であり、336 時間後もそれぞれ投与後 24 時間の 22%以上の放射活性が認められ、特に脊髄では 40%以上もあり、消失が最も緩徐であった。なお、最終投与後 24、72、168 時間における組織中の放射活性は単回経口投与時に比べて高く、反復投与によって上昇することが示されたが、その上昇率（約 2~9 倍）は血漿の場合と同程度であり、放射活性の血漿から組織への移行性は反復投与により大きく変動しないことが示唆された³⁾。

雌雄のラットに 0.3、1.2、5 mg/kg/day の DPAA を 28 日間経口投与して翌日（第 29 日）の体内 DPAA 濃度を調べるとともに、5 mg/kg/day 群については 14 日間の回復期間後の体内濃度も測定した。その結果、図 3-3 に示すように、いずれの投与群でも脳神経系の DPAA 濃度は体内組織の中で最も高い水準にあり、他には小腸、腎臓なども相対的に高かった。最終投与から 14 日経過後（5 mg/kg/day 回復群）の濃度低下をみると、体外排出に伴う体毛の濃度増加を除くと、脳神経系（雌雄）及び精巣上体（雄）で濃度低下割合の低いことが目立ち、脳が最も高いレベルにあることは大きな特徴と考えられた。また、0.3、1.2 mg/kg/day 群では投与量にほぼ比例して組織中 DPAA 濃度が増加（4 倍前後）し、5 mg/kg/day 群では体内濃度が急増して多くの組織で想定される濃度よりも一桁高かった（30 倍前後）が¹¹⁾、5 mg/kg/day は死亡がみられるような投与量であることから、全身状態の悪化による排泄機能の低下を反映した結果であることも考えられた。

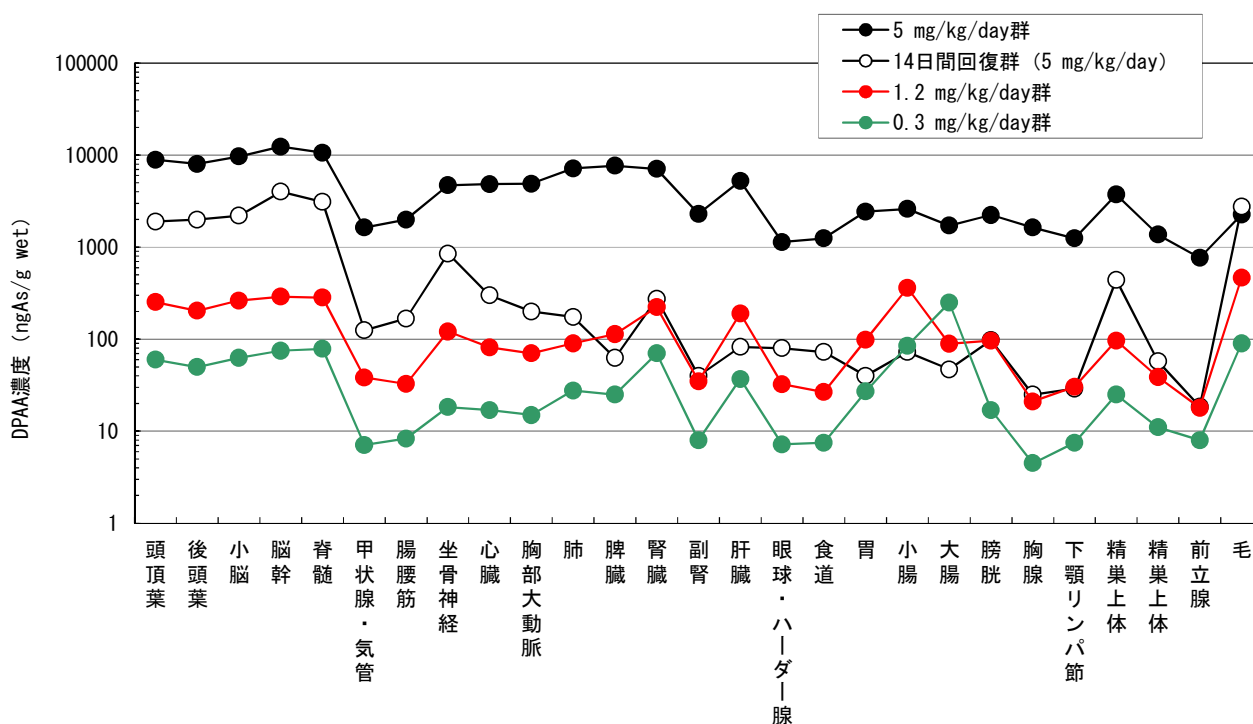


図 3-3 (1) DPAA を 28 日間投与した雄ラットの組織中 DPAA 濃度

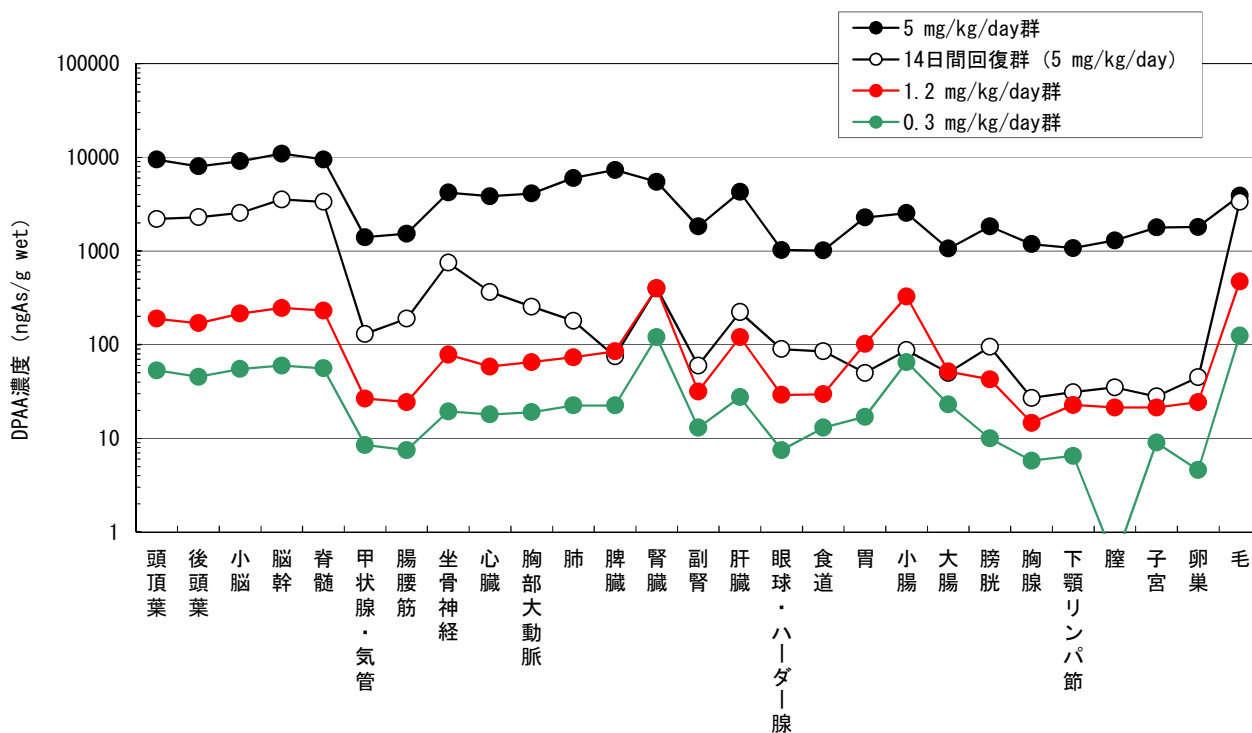


図 3-3 (2) DPAA を 28 日間投与した雌ラットの組織中 DPAA 濃度

雄ラットに 0.01、0.03、0.1、0.3、1 mg/kg/day の ^{14}C 標識 DPAA を 28 日間経口投与して 168 時間 (7 日間) 後の体内濃度を調べた結果、図 3-4 に示すように各組織中の DPAA 濃度は投与量の増加に伴って増加した。1 mg/kg/day 群の組織中 DPAA 濃度に対する各群の濃度比を求めると表 3-2 の通りであり、0.01~1 mg/kg/day の範囲では組織中の DPAA 濃度は投与量にほぼ比例するものと考えられた¹²⁾。

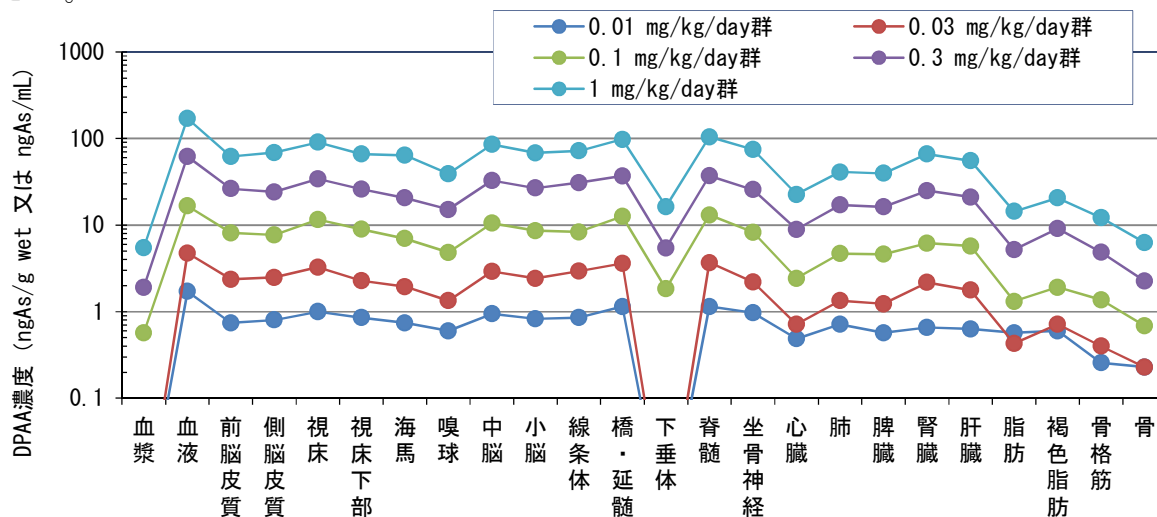


図 3-4 DPAA を 28 日間投与した雄ラットの組織中 DPAA 濃度 (168 時間後)

表 3-2 1 mg/kg/day 群の組織中 DPAA 濃度に対する各群の濃度比

投与量 (mg/kg/day)	0.01	0.03	0.1	0.3	1
組織中 DPAA 濃度の比	0.010~0.040	0.028~0.041	0.091~0.14	0.32~0.44	1.00

雄ラットに 1 mg/kg/day の ^{14}C 標識 DPAA を 28 日間経口投与して 24、72、168、336 時間後の体内濃度を調べた結果、図 3-5 に示すように 72 時間後の DPAA 濃度は視床下部、坐骨神経、脂肪、骨で増加し、血漿、血液、下垂体、骨格筋では比較的軽度の低下であったが、中脳や小脳を含むその他の組織では 24 時間後の約 8 割、腎臓では約 6 割まで低下した。168 時間後には脂肪、坐骨神経、視床下部、血液でやや高かったものの、その他の組織では 24 時間後の約 4 割まで低下した。しかし、その後の低下は緩慢であり、24 時間後の 2 割未満は血漿、嗅球、腎臓のみであった¹²⁾。

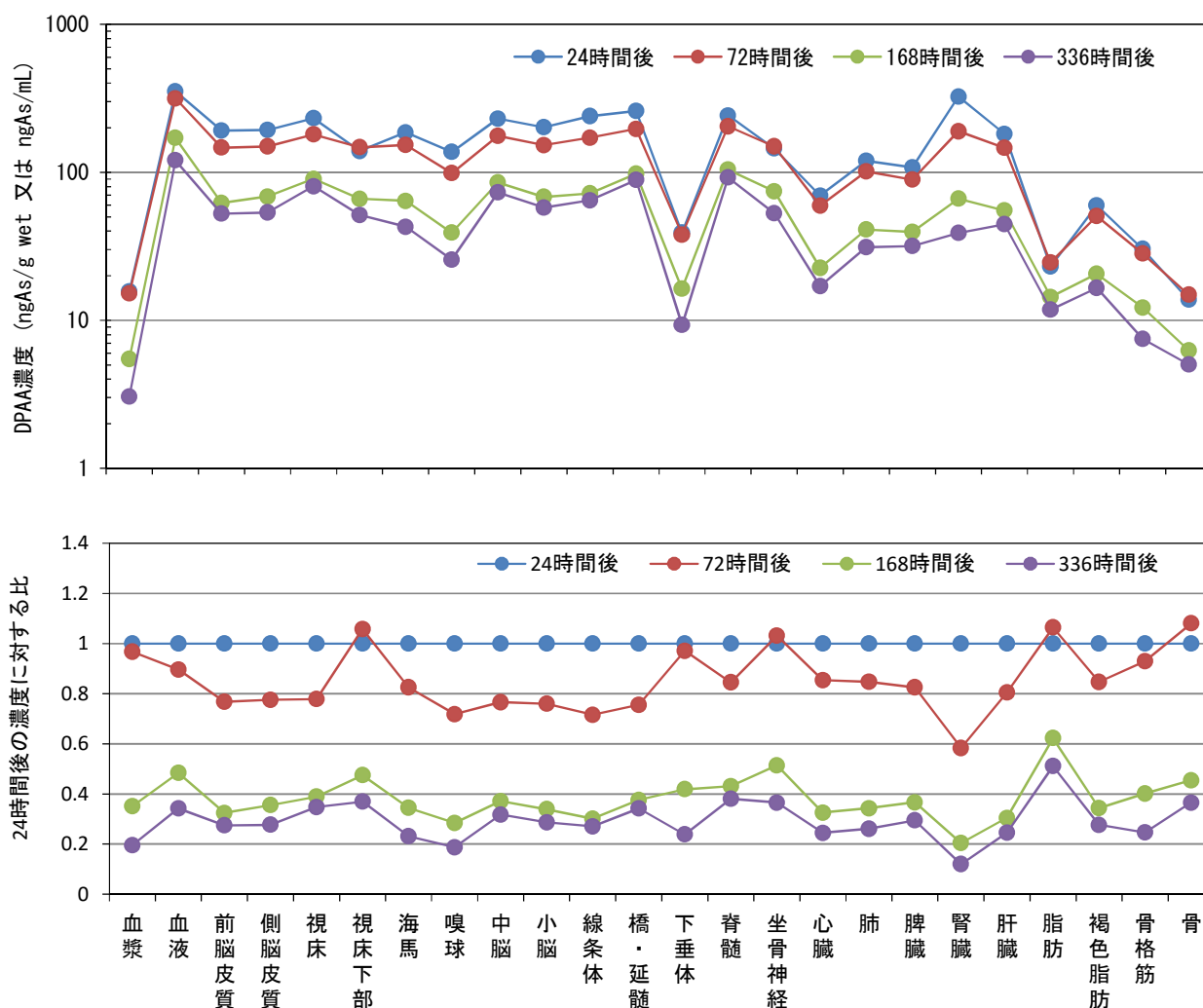


図 3-5 DPAA 1 mg/kg/day を 28 日間投与した雄ラットの組織中 DPAA 濃度の経時変化

妊娠 18 日目の雌ラットに ^{14}C 標識 DPAA 0.3 mg/kg を単回経口投与した結果、 ^{14}C 標識 DPAA の体内分布には性差又は妊娠にかかる大きな変動はみられず、乳腺や卵巣、子宮への分布も低かった。また、胎児の全身及び組織中の放射活性は胎盤中と同レベル又はそれ以下、胎児への放射活性の移行は投与量の 0.02% 未満であったことから、DPAA の胎児への移行は胎盤により制限されていると考えられた。胎児においても中枢神経系への移行は緩徐であり、血中濃度に対する脳濃度の比率が母ラットで約 52% (大脳) であったのに対し、胎児では約 23% と低く、胎児では DPAA の中枢神経系への移行性は低いと考えられた³⁾。また、雌ラットに妊娠 7 日から妊娠 19 日まで DPAA 0.25、0.5、1 mg/kg/day を経口投与し、妊娠 20 日に帝王切開して母ラット及び胎児の血液、脳の DPAA 濃度を測定した結果、母ラットに比べて胎児の血中濃度は約 1/3、脳濃度は約 1/10 と低かった¹³⁾。

一方、妊娠期に無機ヒ素を経口投与したマウスの報告では、出生直後の新生児及び母マウスで脳中心ヒ素のほとんどが代謝物のジメチルアルシン酸であったが、脳中心ヒ素濃度は新生児＞母マウスの関係にあった¹⁴⁾。これらの結果から、妊娠期に経口投与（摂取）した無機ヒ素に比べて、DPAAの胎児の脳への移行は厳しく制限されていることが示唆された。

妊娠7日から授乳期を通して母ラットに¹⁴C標識DPAA 0.1 mg/kg/dayを経口投与し、最終投与から1日後の放射活性を全身オートラジオグラフィーで調べた結果、児の体内レベルは母ラットに比べて低かったものの、消化管内容物、中枢神経系、腎臓及び肝臓に放射活性がみられ、性差はなかった。また、1、3、7日後の児の組織中放射活性を調べた結果、いずれの時点においても、最も高い放射活性は延髄でみられた。中枢神経系からの放射活性の消失は緩徐であり、7日後の雄の児では1日後に比べて約41～52%、雌の児では約45～53%の放射活性が中枢神経系にあったが、その他の組織では雄の児で検出限界値未満～約33%、雌の児で検出限界値未満～約38%まで低下した。このことから、妊娠期間及び授乳期間に反復投与されたDPAAは母ラットから児に移行するが、その分布の程度は母ラットよりも低く、出生後のDPAAの消失は中枢神経系においてより緩徐であると考えられた³⁾。

生後4日の新生児ラット雄に¹⁴C標識DPAA 0.3 mg/kgを単回経口投与した結果、放射活性の大部分は消化管（内容物を含む）に存在したが、吸収された放射活性はほぼ全身に分布し、消化管を除くと特に血液及び肝臓に高い割合で分布した。投与72時間後には成熟ラットの血液、心臓、肺、肝臓、腎臓の放射活性はピーク値の約4～9%、脳では約50%まで低下したが、新生児ラットでは血液、心臓、肺、肝臓、腎臓の放射活性はピーク値の約30～50%の低下で、脳ではピーク値とほぼ同程度の放射活性がみられた。ラットでは腎糸球体の形成は生後8～14日と考えられていることから、生後4日の新生児ラットでは腎臓からの排泄機能が未熟のため、腎臓ではなく血液や肝臓に分布したものと考えられた³⁾。

雌のカニクイザルにDPAA 2 mg/kgを単回投与した結果、1、4時間後の脳脊髄液中のヒ素濃度は対照群の約1.5倍、2.6倍であったことから、DPAAは脳内に移行する可能性が示唆された。また、妊娠50日目の雌のカニクイザルにDPAA 1 mg/kg/dayを98～121日間経口投与した結果、高濃度のヒ素が血液中（赤血球に約71%、血漿に約29%）に検出され、単回投与では赤血球中の割合は投与1時間後で約17%、4時間後で約14%であったことから、反復投与によってDPAAが赤血球に蓄積することが示唆された。投与後198～237日が経過すると、血液中のヒ素濃度は対照群よりも有意に高かったものの、ほぼ同じくらいにまで低下したが、血液中のヒ素の約80%が赤血球に分布していた^{15,16)}。

雌雄のカニクイザルにDPAA 1 mg/kg/dayを28日間経口投与し、投与終了から5日後、1、6、12ヶ月後にDPAAの体内濃度を測定した結果、図3-6に示すように5日後のDPAA濃度は中枢神経系（脳、脊髄）、坐骨神経、腎臓、肝臓で高く、投与中止後も中枢神経系に高濃度に残留する傾向がみられ、坐骨神経では中枢神経系と非神経系臓器の中間的な残留性がみられた。このように、DPAA濃度は中枢神経系で高く、非神経系組織で低いという点でラットの結果（図3-3、3-4、3-5）と類似していた。しかし、ラットに1 mg/kg/dayや1.2 mg/kg/dayを28日間投与した結果と比べると、5日

後のサル DPAA 濃度はラットに比べて中枢神経系及び坐骨神経で高く、その他の組織でやや低いという傾向にあり、投与から 1 ヶ月が経過した時点でさえ、サルの中枢神経系及び坐骨神経における DPAA 濃度は最終投与から 1 日後のラットと同レベルであった。このように、サルの中枢神経系及び坐骨神経における DPAA の蓄積性は高く、ラットのそれらと比べても高いことが分かった^{17, 18)}。

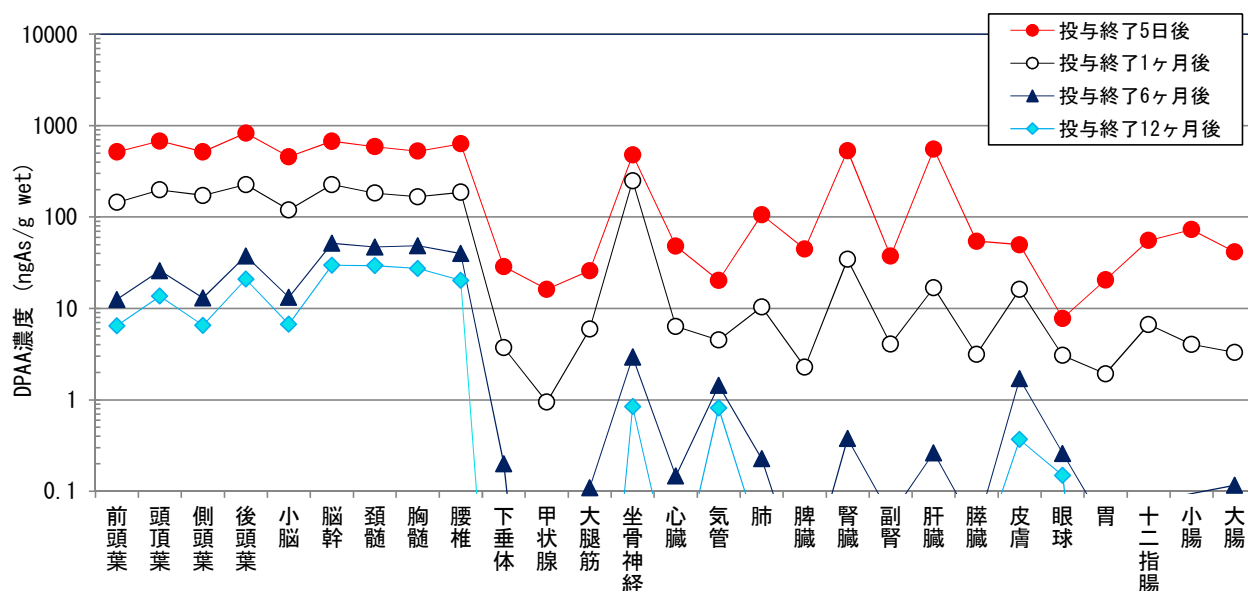


図 3-6 DPAA 1 mg/kg/day を 28 日間投与したサルの組織中 DPAA 濃度の経時変化

ヒト及びラットの血液、血漿を用いた *in vitro* 試験では、添加した DPAA の約 2 割が血球成分と、約 6 割が血漿タンパクと結合しており、種差は認められなかった³⁾。

3.3 代謝

ヒト及びラットの肝ミクロソーム・肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験では、DPAA はいずれにおいても代謝を受けず、種差は認められなかった。また、DPAA 0.1、0.3、0.8、2.0 mg/kg/day を 91 日間経口投与した雌雄ラットの肝薬物代謝酵素を測定した結果、DPAA はいずれの薬物代謝酵素も誘導しないことが明らかとなった³⁾。一方、雄ラットに DPAA 5 mgAs/kg (17.5 mg/kg) を単回経口投与した試験では、2 日目以降の尿中に微量ではあるが未知の化合物が検出された。このため、1 mgAs/kg/day (3.5 mg/kg) 前後に減らして 14 日間投与したところ、4 日目以降の尿中からごくわずかながら未知の代謝物が 2 種類検出され¹⁰⁾、これらの未知の代謝物は芳香環に水酸化を受けたものと推測され、DPAA が脱フェニル化を受けたものではなかった¹⁹⁾。

DPAA 1 mg/kg/day を約 100 日間経口投与した雌サルでは、投与期間内の血液から遊離の DPAA とタンパク質に結合した DPAA が検出され、タンパク質には三価の状態で結合していたと考えられたが、主要な尿中代謝物は遊離の DPAA であった¹⁵⁾。また、DPAA 1 mgAs/kg を単回経口投与した雄ラットでは、胆汁中から DPAA、グルタチオン (GSH) と DPAA の抱合体 (以下、DPAG と略す；ヒ素は三価) が検出され、胆汁中に排泄されたヒ素化合物の約 85～95%が DPAG であったが、糞尿中ではほぼすべてが遊離の DPAA であり、DPAG は検出されなかった^{20, 21)}。

3.4 排泄

雄ラットに ^{14}C 標識 DPAA 0.1 mg/kg を単回静脈内投与した結果、168 時間で投与量の 63.0% が尿中に、38.0% が糞中に排泄されたことから、主な排泄経路は尿中排泄で、胆汁排泄も関与することが示唆された。また、0.3 mg/kg の単回経口投与では 168 時間で投与量の 99.5% (尿中に 48.2%、糞中に 51.3%) が排泄され、その約 8 割が 24 時間までに排泄されたことから、排泄は比較的速やかであると考えられたが、前述したように微量の DPAA は中枢・末梢神経及び皮膚に長く留まる傾向がみられた³⁾。さらに 0.3 mg/kg の単回経口投与では、48 時間で投与量の 43.8% が尿中に、26.7% が糞中に排泄された。なお、胆汁への移行は 13.4% であった³⁾。

雄ラットに DPAA 1 mgAs/kg/day (3.5 mg/kg/day) を単回経口投与した結果、72 時間で投与したヒ素の 61% が尿中に、27% が糞中に排泄されたが、尿中に排泄されたヒ素の 90% が 24 時間以内の排泄であった²¹⁾。一方、雄ラットに DPAA 5 mgAs/kg (17.5 mg/kg) を単回経口投与した試験では、7 日間で投与したヒ素の 23.0% が尿中に、26.5% が糞中に排出されたが、1 mgAs/kg/day (3.5 mg/kg/day) 前後に減らして反復経口投与した試験では、14 日間の尿中排泄は投与量の約 1.2% と単回投与時を下回った¹⁰⁾。

雌サルに DPAA 2 mg/kg を単回経口投与した試験では、24 時間で尿中に投与量の約 40%、糞中に約 17% のヒ素が排泄された¹⁶⁾。また、1 mg/kg/day を 98~121 日間経口投与した試験結果^{15, 16, 22)} から、投与期間内の 24 時間における排泄を概算すると、毎日の投与量の約 34% が尿中に、約 53% が糞中に排泄されていたと推定された。

体毛や爪、妊娠動物の乳汁も 1 つの排泄経路と考えられ、体毛については反復投与したラットやサルで濃縮して蓄積されることが示されている^{11, 16)}。DPAA 1 mg/kg を 98~121 日間経口投与した雌サルでは、体毛のヒ素濃度は対照群と比較して投与開始後 41~91 日に約 5 倍、投与終了後 198~237 日に約 19 倍も高く、サルの赤血球の寿命は 86~105 日であることから、赤血球中に蓄積されていた DPAA が体毛中に排出されて再分布した可能性も考えられた^{15, 16)}。

一方、乳汁については、雌ラットに ^{14}C 標識 DPAA 0.3 mg/kg を単回経口投与した乳汁移行性試験で DPAA の乳汁中濃度は血漿中濃度を超えることはなく、血漿中とほぼ同程度の半減期で消失したことから、DPAA は特に乳汁中に排泄されやすい物質ではないと考えられた³⁾。

なお、DPAA の体外排泄を促進する薬剤としてコレスチミド (陰イオン交換樹脂製剤) の利用が考えられたが^{23, 24)}、コレスチミドを反復経口投与した雄ラットに DPAA 0.1 mg/kg を単回腹腔内投与³⁾ 又は 1 mgAs/kg を単回経口投与²⁰⁾ した試験では DPAA の排泄率に大きな変化はなく、組織によっては体内残留性は低下する傾向がみられたが、排泄促進効果は低いものと考えられた。

また、GSH の代謝分解に係わる酵素 (γ -GTP) の阻害剤 (GGsTop™)、GSH 代謝酵素阻害剤、ヒ素キレート剤の排泄促進効果も低いと考えられたが²⁵⁾、DPAA と亜セレン酸を同時投与した場合に、ヒ素とセレンの胆汁排泄が有意に低下し、また肝臓中のヒ素とセレン濃度とともに低下していた。無機ヒ素とセレンとが複合体を形成することが知られているが、無機ヒ素と同様に亜セレン酸が DPAA と複合体を形成することにより、肝臓における DPAA の蓄積を低下させている可能性が考えられる^{26, 27)}。

4. 動物実験等による DPAA の毒性

4.1 急性毒性

DPAA の急性毒性については、NIOSH(米国国立労働安全衛生研究所)の RTECS[®](Registry of Toxic Effects of Chemical Substances[®]) にマウスに単回経口投与したときの半数致死濃度 (LD₅₀) として 17 mg/kg という値が収録されていたが²⁸⁾、これはロシアの図書を引用したチェコの毒性データ集が出典となっており、同データ集を確認したところ、MoDL = 0.017 g/kg²⁹⁾と記載されていた。MoDL は mouse oral dosis letalis (マウス経口致死量) の略で、マウスに 17 mg/kg を経口投与した時に死亡がみられたということを意味しており、致死率は不明 (LD₅₀ は間違い) であった。なお、これをヒ素換算すると、DPAA の分子量が 262.14、ヒ素の原子量が 74.92 であるため、4.9 mgAs/kg (= 17 ÷ 262.14 × 74.92) となる。

LD₅₀ に関しては、値のみの報告という論文も多く、毒性の概要を知る上では有用であっても、信頼性の評価が困難な場合が少なくない。このため、信頼性があると思われる WHO (2001) の EHC 224 に収録された無機ヒ素化合物の LD₅₀ を表 4-1 に、有機ヒ素化合物の LD₅₀ を表 4-2 に示す³⁰⁾。

無機ヒ素化合物についてみると、亜ヒ酸 (強制経口投与) の 20 mg/kg、亜ヒ酸ナトリウムの (筋肉内注射) の 14 mg/kg が最小レベルの LD₅₀ であるが、亜ヒ酸では餌に混ぜて投与した場合には約 10 倍、ゼラチンカプセルに入れて投与した場合には約 20 倍大きく、投与方法による差が大きい。

一方、無機ヒ素化合物の代謝産物であるモノメチルアルソン酸 (MMA) やジメチルアルシン酸 (DMAA)、トリメチルアルシンオキサイド (TMAO)、海産物などに多く含まれるアルセノベタインなどの有機ヒ素化合物の LD₅₀ は無機ヒ素化合物の値よりも概ね 10 倍以上大きい、MMA では雌ラットの齢、DMA ではラットの性の違いで LD₅₀ に倍以上の差がみられている。

表 4-1 EHC 224 に収録のあった無機ヒ素化合物の LD₅₀ (急性)

無機ヒ素化合物	動物種	齢	性	経路	LD ₅₀ (mgAs/kg)	LD ₅₀ (mg/kg)	出典
亜ヒ酸	マウス	幼若	雄	経口	26-39	34.1-52.5	Harrison <i>et al.</i> (1958)
亜ヒ酸	マウス	離乳児	雄	経口	26	34.5	Kaise <i>et al.</i> (1985)
亜ヒ酸	ラット	成体	雄・雌	経口	15	20	Harrison <i>et al.</i> (1958)
亜ヒ酸	ラット	成体	雄・雌	経口 ^a	145	188	Harrison <i>et al.</i> (1958)
亜ヒ酸	ラット	成体	雄・雌	経口 ^b	293	385	Done & Peart (1971)
亜ヒ酸ナトリウム	ラット	成体	雄・雌	経口 ^b	24	42	Done & Peart (1971)
亜ヒ酸ナトリウム	マウス	幼若	雄	筋肉内	8	14	Bencko <i>et al.</i> (1978)
ヒ酸ナトリウム	マウス	幼若	雄	筋肉内	21	87	Bencko <i>et al.</i> (1978)
亜ヒ酸ナトリウム	ラット	幼若	不明	腹腔内	4-5 ^c	9.7-10.9 ^c	Franke & Moxon (1936)
ヒ酸ナトリウム	ラット	幼若	不明	腹腔内	14-18 ^c	34-44 ^c	Franke & Moxon (1936)
ヒ酸カルシウム	ラット	成体	雌	経口	53	298	Gaines (1960)
ヒ酸鉛	ラット	成体	雌	経口	231	1,050	Gaines (1960)
ヒ酸カルシウム	ラット	成体	雌	経皮	> 400	> 2,400	Gaines (1960)
ヒ酸鉛	ラット	成体	雌	経皮	> 500	> 2,400	Gaines (1960)

注：a は餌に混ぜて投与、b はゼラチンカプセルに入れて投与した試験、c は LD₇₅ 値を示す。

経口；強制経口投与 (a、b 以外)、筋肉内；筋肉内注射、腹腔内；腹腔内投与、経皮；皮膚塗布

表 4-2 EHC 224 に収録のあった有機ヒ素化合物の LD₅₀ (急性)

有機ヒ素化合物	動物種	齢	性	経路	LD ₅₀ (mg/kg)	出典
MMA	ラット	成体	雄	経口	1,101	Gaines & Linder (1986)
MMA	ラット	成体	雌	経口	961	Gaines & Linder (1986)
MMA	ラット	離乳児	雌	経口	> 2,200	Gaines & Linder (1986)
MMA	マウス	離乳児	雄	経口	1,800	Kaise <i>et al.</i> (1989)
DMAA	ラット	成体	雄	経口	1,315	Gaines & Linder (1986)
DMAA	ラット	成体	雌	経口	644	Gaines & Linder (1986)
DMAA	ラット	離乳児	雄	経口	1,433	Gaines & Linder (1986)
DMAA	マウス	離乳児	雄	経口	1,800	Kaise <i>et al.</i> (1989)
TMO	マウス	離乳児	雄	経口	10,600	Kaise <i>et al.</i> (1989)
アルセバチン	マウス	離乳児	雄	経口	>10,000	Kaise <i>et al.</i> (1985)
テトラメチルアルソニウムクロライド	マウス	離乳児	雄	経口	580	Shiomi <i>et al.</i> (1988b)
テトラメチルアルソニウムイオダイト	マウス	離乳児	雄	経口	890	Shiomi <i>et al.</i> (1988b)

DPAA は自然界には通常存在しない有機ヒ素化合物であり、そのばく露は DPAA を含む井戸水の飲用にほぼ限られることから、飲水投与による LD₅₀ の比較が望まれるが、そのようなデータは得られなかった。

4.2 短～中期毒性

DPAA を反復投与した一般毒性試験（短～中期毒性）結果の概要を付録の別表 1 に示した。

また、DPAA の関連物質であるモノフェニルアルソン酸（MPAA）の結果を別表 2 に、フェニルメチルアルシン酸（PMAA）の結果を別表 3 に示した。

ラットでは DPAA 5 mg/kg/day を 28 日間強制経口投与すると雄は 10 匹中 3 匹（以下、3/10 匹と記載する。このち 1 匹は事故死、1 匹は回復期間 3 日目）、雌は 6/10 匹が死亡したが³⁾、雄マウスでは 5 mg/kg/day を 5 週間強制経口投与しても死亡はなく^{31, 32)}、50 ppm の濃度で飲水に添加して雌雄各 10 匹のマウスに 28 日間投与（飲水投与。雄 8.7 mg/kg/day、雌 9.9 mg/kg/day）した試験では雌 1 匹の死亡であった³³⁾。

神経系への影響（行動の変化を含む）は高用量を投与した群のラット^{3, 34~36)}、マウス^{31, 32, 37~39)}、カニクイザル^{22, 40)}で報告されている。しかし、5 mg/kg/day の経口投与でラットには 10~15 日ではほぼ全数に神経学的異常（振戦）が現れたが^{3, 34)}、マウスでの出現は遅く、約 5 週間後になって全数にみられるようになった³¹⁾。また、2 mg/kg/day の経口投与で雄ラットには 71 日目から神経学的異常（振戦）が現れ、78 日目以降は約半数でみられるようになったが、雌ラットには神経学的異常の出現はなく³⁾、雄ラットへの飲水投与（1.8 mg/kg/day）では 21 週間の投与でも振戦などの神経症状はみられなかった⁴¹⁾。雌サルでは 2 mg/kg/day の 100 日間の経口投与で 1/2 匹にミオクローヌス様の症状が投与後に複数回みられただけであり^{22, 40)}、妊娠 50 日の雌サルに 1 mg/kg/day を約 100 日間経口投与した試験²²⁾、雌雄のサルに 1 mg/kg/day を 28 日間経口投与した試験¹⁷⁾では行動の変化や神経症状はなかった。

肝臓への影響については、ラットでは 28 日間経口投与の 5 mg/kg/day 群、91 日間経口投与の 2

mg/kg/day 群、マウスでは 28 日間飲水投与の 5.3 mg/kg/day 以上の群、5 週間経口投与の 5 mg/kg/day 群で重量の増加、GOT や GPT、ALP、総ビリルビンなどの肝臓及び胆道系障害を示唆する数値の上昇、肝臓組織の変性がみられている^{3, 31, 33)}。サルでは 2 mg/kg/day の 100 日間の経口投与でもこれらの酵素活性の数値に異常はなかったが^{22, 40)}、1 mg/kg/day を 28 日間経口投与した雌雄のサルでは組織の変性（胆管増生、グリソン鞘の炎症性細胞浸潤）がみられた⁴²⁾。

ラットでは 28 日間経口投与の 1.2、5 mg/kg/day 群、91 日間経口投与の 2 mg/kg/day 群で赤血球数やヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の低下などの貧血傾向がみられた。しかし、28 日間投与では血液の酸素運搬能低下を代償する網赤血球数の増加はみられず、骨髄の造血細胞数が減少していたのに対し、91 日間投与では網赤血球数は増加したものの骨髄に異常はなく、相反する反応を示していた³⁾。マウスでは 28 日間飲水投与の雌の 9.9 mg/kg/day 群で貧血傾向がみられたが、雌の 5.3 mg/kg/day 群や雄の 8.7 mg/kg/day 群には血液への影響はなかった³³⁾。サルでは 2 mg/kg/day の 100 日間経口投与でも血液への影響はみられていない^{22, 40)}。

この他、ラットでは 28 日間経口投与の 5 mg/kg/day 群、91 日間経口投与の 2 mg/kg/day 群で胸腺への影響がみられたが、免疫系への影響を精査するために実施したリンパ球サブセット解析では DPAA に起因した変化は認められなかった³⁾。

新生児期に DPAA を投与した時の影響については、生後 4 日齢のラットに 28 日間強制経口投与した試験で、0.3、1 mg/kg/day 群の雄の赤血球数が有意に低かったが、赤血球の変化は軽微なもので、正常と考えられる範囲を逸脱するようなものではなく、この時期は赤血球数が急激に増加する時期に当たるが、造血系器官への影響や代償作用による変化もみられなかった。この他には、1 mg/kg/day 群の雌雄で肝臓組織、雌で体重や肝臓重量への影響などがみられたが、行動の変化や神経症状の出現はなく、DPAA は若齢動物に対して特別に強い毒性作用を有するとは考えられなかった³⁾。

これらのことから、DPAA の主要な標的組織は中枢・末梢神経系、肝臓及び胆道系、血液と考えられたが、DPAA の毒性には種差があり、ラットの感受性が最も高かった。

DPAA 投与中止後の回復性については、ラットの 28 日間経口投与、91 日間経口投与の試験で、回復期間終了時には DPAA によって発現した変化のほとんどで消失、変化の程度や発現の減少がみられ回復性が認められたことから、回復性は良好と考えられた。ラットの 28 日間投与では 5 mg/kg/day 群で 14 日間の回復期間終了時にも 1/2 匹に振戦がみられたが、91 日間投与の 2 mg/kg/day 群では 2 週間内に振戦は消失した³⁾。

DPAA の関連物質である MPAA の 28 日間経口投与では、中枢・末梢神経系への影響は最高用量群（15 mg/kg/day）の 2/10 匹で死亡前日に振戦がみられただけであり、PMAA の 28 日間経口投与では最高用量群（5 mg/kg/day）でも中枢・末梢神経系への影響はみられなかったが、肝臓への影響がともに最高用量群でみられた。これらの結果から、DPAA 及び関連物質の毒性を比較すると、DPAA > PMAA > MPAA の順であった³⁾。

なお、経皮吸収による影響については、1,000 mg/kg/day という高用量での 7 日間皮膚塗布で黄色尿や肝臓の腫大などの DPAA によると考えられる毒性作用はみられたが、中枢・末梢神経系への影

響は出現しなかった³⁾。

4.3 長期毒性

DPAA を反復投与した一般毒性試験（長期毒性）結果の概要を付録の別表 4 に示した。

雌雄のラットに 0、5、10、20 ppm の濃度で DPAA を 1 年間飲水投与した試験では、飲水量から求めた投与量は雄で 0、0.26、0.48、0.95 mg/kg/day、雌で 0、0.35、0.70、1.35 mg/kg/day であり、いずれの群にも一般状態への影響はなく、神経症状は出現しなかった。20 ppm 群の雌で肝臓及び脾臓の重量増加、ALP、 γ -GTP の上昇に有意差を認め、雌雄の全数で総胆管の拡張や上皮過形成、開口部の狭窄がみられた。なお、20 ppm 群でみられた雄の血小板増加、雌のヘマトクリット値減少は有意差のある変化であったが、どちらにも用量相関性がなく、変動も軽微なため、毒性学的意義は乏しいと考えられた^{43,44)}。

また、雌雄のラットに 0、5、10、20 ppm の濃度で DPAA を 2 年間飲水投与した試験では、飲水量から求めた投与量は雄で 0、0.23、0.45、0.91 mg/kg/day、雌で 0、0.32、0.65、1.3 mg/kg/day であり、いずれの群にも神経症状の出現はなかったが、20 ppm 群の雌で黄疸がみられ、同群の雌で生存率、雌雄で最終体重は有意に低かった。肝臓の絶対重量及び相対重量は雄の 10 ppm 以上の群及び雌の 20 ppm 群で有意に増加した。死亡又は瀕死となって屠殺した 20 ppm 群の雌 33/51 匹で総胆管開口部の狭窄とそれによる総胆管の拡張、肝内胆管の増生がみられ、79 週までに死亡又は瀕死となって屠殺した 20 ppm 群の雄 4 匹中の 3 匹でも総胆管の拡張がみられた^{43,45)}。

雌雄のマウスに 0、6.25、12.5、25 ppm の濃度で DPAA を 52 週間飲水投与した試験では、飲水量から求めた投与量は雄で 0、0.75、1.57、3.17 mg/kg/day、雌で 0、1.05、2.74、4.79 mg/kg/day であり、いずれの群にも一般状態への影響はなく、神経症状の出現はなかった。25 ppm 群の雄で腎臓の絶対重量及び相対重量の有意な増加、雌（8/10 匹）で胆管増生を認めた。雌ではこの他にも 12.5 ppm 群の 1/10 匹、25 ppm 群の 4/10 匹で慢性胆管炎、12.5 ppm 群の 2/10 匹で胆管増生、25 ppm 群の 2/10 匹で多発性肝細胞壊死がみられたが、いずれも有意差のある変化ではなかった⁴⁶⁾。

また、雌雄のマウスに 0、6.25、12.5、25 ppm の濃度で DPAA を 78 週間（1.5 年間）飲水投与した試験では、飲水量から求めた投与量は雄で 0、0.69、1.46、3.03 mg/kg/day、雌で 0、1.09、2.49、5.43 mg/kg/day であり、いずれの群にも一般状態への影響はなく、神経症状の出現はなかった。25 ppm 群の雌雄で体重増加の有意な抑制、雌で生存率の有意な低下がみられ、12.5 ppm 群の雌でも体重増加の有意な抑制がみられた。なお、生存率の低下は過度の毛繕いによる皮膚炎、飲水量の増加に伴う DPAA 摂取量の増加などが原因と考えられた⁴⁷⁾。妊娠 8 日から出産、授乳期まで 0、25 ppm の濃度で DPAA を飲水投与し、離乳後は母マウスと同様に 84 週齢まで飲水投与した結果、25 ppm 群の雌雄で体重増加の有意な抑制、雄で精巣相対重量の有意な増加がみられた^{48~50)}。

このように、短～中期間の DPAA 投与（1.2~9.9 mg/kg/day）でラットやマウスにみられた血液（貧血）、神経系、肝臓及び胆道系への影響のうち、長期間の DPAA 投与（0.66~4.79 mg/kg/day）で認めた影響は肝臓及び胆道系への影響だけであった。

4.4 生殖・発生毒性（次世代への影響）

DPAA の生殖・発生毒性（次世代への影響）試験結果の概要を付録の別表 5 に示した。

ラットでは外表系や内臓系、骨格系の奇形や変異の発生率に有意な増加はなく³⁾、サルでも形態異常はみられていないことから²²⁾、DPAA には催奇形性はないものと考えられた。

生殖能に対する影響については、交尾前 14 日から交尾期間を経て妊娠 7 日目まで強制経口投与したラットの 3 mg/kg/day 群で状態悪化に伴う二次的な交尾率の低下がみられたが、受胎率には影響はなかった。また、3 mg/kg/day 群では初期胚発生への影響として黄体数、着床数及び生存胚数の低下、早期死亡胚数、着床前後ならびに総胚死亡率の増加がみられたが、原因として雌雄の状態悪化に伴う変化と雌雄生殖器への直接的・間接的な影響により生じた変化の可能性が考えられた³⁾。

雌マウスに 0、12.5、25 ppm の濃度で DPAA を妊娠 8 日から妊娠 18 日まで飲水投与した結果、出産率、産児数、離乳率に影響はなく、肉眼的観察において明らかな先天性異常所見もなかった⁴⁸⁾。

出産後の母ラットに 0、20 ppm の濃度で DPAA を飲水投与し、母乳を介して生後 1 日から 21 日（離乳）まで DPAA をばく露し、離乳後は母ラットと同様に 12 週齢まで飲水投与した DD 群、6 週齢まで DPAA を飲水投与した後に水道水を 6 週間投与した DC 群、水道水を 6 週齢まで飲水投与した後に DPAA を 6 週間飲水投与した CD 群、水道水を 12 週齢まで投与した CC 群を設定して 6 週齢時、12 週齢時に 2 種類の行動試験を実施した試験では、DPAA の摂取量は授乳期の母ラットで 5.6 mg/kg/day、4～6 週齢の児で 3.1 mg/kg/day、6～12 週齢の児で 2.1～2.2 mg/kg/day であった。その結果、児には DPAA 投与による体重増加の抑制がみられ、オープンフィールド試験では 6 週齢の DC 群及び DD 群、12 週齢の CD 群、DD 群で総移動距離、中央領域への進入回数が有意に増加した。受動的回避学習試験では 6 週齢の DC 群、DD 群、12 週齢の CD 群、DC 群、DD 群で電気刺激のある暗室に入るまでの時間が有意に短かったことから、6 週間の回復期間があった DC 群ではオープンフィールド試験の成績に回復がみられたものの、受動的回避学習試験の成績には回復はみられなかった^{51, 52)}。

また、5 ppm の濃度で DPAA を飲水投与した母マウスの母乳を介して授乳期に DPAA をばく露したマウスの児では、7 週齢以降に実施した回転棒試験で 7 日間のトレーニング日数に伴う成績の向上（回転棒から落下するまでの時間の延長、落下回数の減少）は対照群に比べて劣り、明暗試験法及び高架式十字迷路試験で不安感受性の亢進がみられたと報告されている³⁷⁾。

一方、雌ラットの妊娠期及び授乳期に 0～1 mg/kg/day を強制経口投与し、母体を介して DPAA をばく露した新生児に対する影響については、生存率や一般状態、体重、生後形態分化、反射反応性、運動協調機能、学習機能、生殖機能のいずれにも影響はなかった。妊娠 7 日目から分娩を経て授乳 20 日目まで強制経口投与したラットの児（F₁）を用いて生後 4～5 週齢時に実施したオープンフィールド試験では、測定項目（行動潜時、区画移動数、立ち上がり回数、身繕い又は洗顔回数、脱糞数、排尿回数）のうち、雄では最低用量の 0.1 mg/kg/day 群を含めた全ての投与群で立ち上がり回数と身繕い又は洗顔回数が有意に減少したが、雌では最高用量の 1 mg/kg/day 群を含めた全ての投与群でいずれの項目にも有意な影響はなかった。しかし、8～9 週齢時に別の児で実施した試験では雄の 0.3、1 mg/kg/day 群、雌の 0.1、0.3 mg/kg/day 群で立ち上がり回数が有意に減少した。このため、

妊娠 7 日目から 0、0.01、0.03、0.1 mg/kg/day を同様に経口投与したラットの児で 4、8 週齢にオープンフィールド試験を実施して再検討した結果、4 週齢の試験時に 0.1 mg/kg/day 群の雌で立ち上がり回数が有意に減少した以外には、いずれの群の検査項目にも有意な差はなく、初回の試験時に 0.1 mg/kg/day 群でみられた 4 週齢時の変化は雌雄が逆転し、8 週齢の変化には再現性がなかった。オープンフィールド試験は、神経毒性・発達神経毒性の評価において、活動性や探索行動を測定する試験としてしばしば用いられるものの、スクリーニング試験として位置付けられるものであり、各測定項目の意味付けは困難であるが、0.03 mg/kg/day では同試験で通常使用されるいずれの測定項目にも影響のないことが確認された³⁾。

また、妊娠 50 日目から出産までの約 100 日間に 1 mg/kg/day を強制経口投与してばく露させたサルの児で、生後 30～40 日に実施した神経機能検査（握力、疼痛反応、聴覚反応、瞳孔反応）に影響はみられなかった²²⁾。

なお、行動試験の報告例は多いが、その成績は一般状態の悪化など、種々の影響も受けた可能性があり、試験結果のヒトへの外挿は困難であることに留意が必要である。

4.5 遺伝子傷害性

in vitro 試験系では、ネズミチフス菌 (TA100、TA1535、TA98、TA1537)、大腸菌 (WP2*uvrA*/pKM101) の 5 菌株を用いた復帰突然変異試験では、代謝活性化系 (S9 mix) 添加の有無にかかわらず陰性の結果が得られ、DPAA は変異原性を有さないと考えられた³⁾。

チャイニーズハムスター肺細胞株 (CHL/IU 細胞) を用いた染色体異常試験では、S9 mix 添加の有無によらず染色体構造異常を誘発し、染色体構造異常の D₂₀ 値（分裂中期細胞の 20% に異常を誘発させるために必要な用量）は短時間処理法の S9 mix 無添加の条件下で 0.93 mg/mL、S9 mix 添加の条件下で 0.92～0.99 mg/mL、連続処理法 24 時間処理で 0.11 mg/mL であった。しかし、数的異常については、短時間処理法 S9 mix 添加の条件下で用量依存性のない誘発がみられたが、その他の条件で数的異常細胞の出現頻度は 5% 未満であった³⁾。また、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞株 (V79 細胞) でも 24、48 時間処理の高濃度域で染色体構造異常を誘発したが、それほど高頻度ではなかった。数的異常については 24 時間処理で誘発されなかったが、48 時間処理では低い頻度で誘発がみられた。なお、有糸分裂指数の上昇を引き起こした条件では、時間及び濃度依存的に分裂期細胞の中心体異常及びこれらに関連した紡錘体異常の誘発がみられた^{53, 54)}。

in vivo 試験系では、ラットの雌雄に DPAA を経口投与して実施した小核試験では、骨髓細胞の小核頻度は対照群と有意差がなく、DPAA は小核誘発性を有さない（陰性）と考えられた³⁾。

4.6 発がん性

DPAA を反復投与した発がん性試験結果の概要を付録の別表 6 に示した。

雌雄のラットに 0、5、10、20 ppm の濃度で DPAA を 2 年間飲水投与した結果、腫瘍の発生率に有意な増加はなかった⁴⁵⁾。また、雌雄のマウスに 0、6.25、12.5、25 ppm の濃度で DPAA を 1.5 年間飲水投与した結果、腫瘍の発生率に有意な増加はなかった⁴⁷⁾。このため、慢性ばく露による発

がん性試験の結果から、DPAA にはラット及びマウスに対して発がん性はないと判断された^{45, 47)}。

一方、妊娠期の CD1 マウスに無機ヒ素を経口投与すると、成熟した児の雄で肝臓、肺、副腎、雌で卵巣、子宮、副腎の腫瘍が有意に発生することが報告されている^{55, 56)}。さらに妊娠前から妊娠期、授乳期を通して経口投与し、離乳後も母マウスと同様に児に投与を続けると雄では胆嚢、雌では肝臓でも腫瘍の発生率に有意な増加がみられるようになり、雌では胎児期のみのばく露に比べて、肺腺癌が約 3 倍、肝細胞癌が約 6 倍、子宮腺癌が約 3.5 倍増加したと報告されている⁵⁷⁾。

このため、CD1 マウスの雌に 0、12.5、25 ppm の濃度で DPAA を妊娠 8 日から妊娠 18 日まで飲水投与し、得られた児を 84 週齢まで飼育する経胎盤ばく露群、25 ppm を妊娠 8 日から出産、授乳期を通して投与し、離乳後は母マウスと同様に 84 週齢まで飲水投与した一生涯ばく露群を設定して腫瘍の発生状況を試験した。

その結果、一生涯ばく露群の雌雄及び経胎盤ばく露群の雌では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細胞腺腫の発生率に有意な増加はなかったが、25 ppm 群で肝細胞癌の発生率に有意な増加がみられ、肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた発生率は 12.5 ppm 以上の群で有意に増加したものの、その発生率には用量依存性がみられなかった。このように、DPAA の経胎盤ばく露による腫瘍の発生状況は無機ヒ素の試験結果と大きく異なっており、DPAA 経胎盤ばく露群の雄マウスにみられた肝腫瘍については、いずれもその発生率が自然発生の範囲内にあったことから、DPAA の経胎盤ばく露による発がん性の有無を明確に結論付けることはできないと考えられた。さらに、雄のみにみられた変化であったことから、この系統の雄マウスに特有のメカニズムによる可能性も考えられ、ヒトへの外挿性についても不明であった。このため、経胎盤ばく露により発生した雄マウスの肝腫瘍については、発生メカニズムとヒトへの外挿性の有無を追加実験で明らかにする必要があると考えられた⁵⁰⁾。

なお、雄ラットに発がん物質のジエチルニトロソアミン (DEN) 0、200 mg/kg を腹腔内投与した 2 週間後から 0、5、10、20 ppm の濃度で DPAA の飲水投与を開始し、DPAA 投与開始の 1 週間後に肝臓の 2/3 を部分切除して 6 週間 DPAA の投与を続けた結果、肝臓の前がん病変の指標である GST-P 陽性細胞巢は DEN 処置群でのみ観察され、DEN 処置した 20 ppm (1.6 mg/kg/day) 群でその数と面積は有意に増加した^{41, 58)}。また、標的臓器が異なる 5 種類の発がん物質を 4 週間にわたって雄ラットに投与し、5 週目から DPAA を 0、10、20 ppm の濃度で 27 週間飲水投与した結果、20 ppm 群の肝臓で GST-P 陽性細胞巢の数と面積、胆管腫の発生率と発生数が有意に増加した。しかし、その他の標的臓器 (膀胱、肺、甲状腺、大腸) では DPAA 投与による有意な変化はみられなかった。これらの結果から、他の発がん物質によるラットの肝臓及び胆道系に対する発がん作用を促進する作用 (プロモーション作用) が DPAA にはあると考えられた^{41, 46, 47, 59)}。

4.7 細胞毒性

これまで、ジフェニルクロロアルシン (DA) やジフェニルシアノアルシン (DC) といったあか剤 (くしゃみ剤) 成分そのもの、その関連物質の DPAA、MPAA、PMAA などの有機ヒ素化合物に関する情報は限られたものしかなく、これらの毒性について同一の生物種・試験系により同一機

関で試験し、相対的に評価した事例は少なかった。このため、あか剤とその関連する有機ヒ素化合物、無機ヒ素化合物及びその代謝物である有機ヒ素化合物等の合計 18 種類のヒ素化合物について毒性試験を行い、それらの毒性を相対的に比較することとした。この場合、ラットなどの実験動物を用いて死亡をエンドポイントにした急性毒性試験の実施も考えられたが、評価の主目的が毒性の相対比較であること、ヒ素の毒性は細胞内のチオール (SH) 基との結合による細胞代謝の阻害と考えられることなどから、動物愛護の精神も考慮し、細胞毒性試験により評価を行うこととした。

細胞毒性試験では幾つかの細胞種を候補としたが、再現性や取り扱い性を考慮し、最も多用されている細胞種の一つであるヒト子宮頸癌細胞株 (HeLa 細胞) を採用し、異なった濃度でヒ素化合物を含む培地で HeLa 細胞を 24 時間培養した後、細胞内脱水素酵素活性を測定した⁶⁰⁾。

各ヒ素化合物について、細胞内脱水素酵素活性の阻害曲線より算出した 50% 阻害濃度 (IC₅₀) 及び DPAA の IC₅₀ を基準とした相対毒性 (DPAA の IC₅₀ / ヒ素化合物の IC₅₀) を表 4-3、図 4-1 に示す。

表 4-3 細胞毒性試験結果 (HeLa 細胞)

分類	化合物名	化学式	As の価数	IC ₅₀ (mg/L)	相対毒性 ^a
あか剤	ジフェニルクロロアルシン(DA)	C ₁₂ H ₁₀ AsCl	三価	0.801	200
	ジフェニルシアノアルシン(DC)	C ₁₃ H ₁₀ AsN	三価	0.567	280
関連する有機ヒ素化合物	ジフェニルアルシン酸(DPAA)	C₁₂H₁₁AsO₂	五価	157	1
	モノフェニルアルソン酸(MPAA)	C ₆ H ₇ AsO ₃	五価	> 201	< 0.78
	フェニルアルシンオキシド(PAO)	C ₆ H ₅ AsO	三価	0.0557	2,800
	ビス(ジフェニルアルシン)オキシド(BDPAO)	C ₂₄ H ₂₀ As ₂ O	三価	0.707	220
	フェニルメチルアルシン酸(PMAA)	C ₇ H ₉ AsO ₂	五価	25.2	6.2
	トリフェニルアルシン(TPA)	C ₁₈ H ₁₅ As	三価	200	0.78
	トリフェニルアルシンオキシド(TPAO)	C ₁₈ H ₁₅ AsO	五価	460	0.34
無機ヒ素化合物	三酸化二ヒ素(亜ヒ酸)	As ₂ O ₃	三価	1.64	96
	亜ヒ酸ナトリウム	NaAsO ₂	三価	1.68	93
	五酸化二ヒ素(ヒ酸)	As ₂ O ₅	五価	26.9	5.8
	ヒ酸カルシウム	Ca ₃ As ₂ O ₈	五価	> 42.2	< 3.7
	ヒ酸水素二ナトリウム(七水和物)	Na ₂ HAsO ₄ ·7H ₂ O	五価	83.6	1.9
無機ヒ素化合物の代謝物である有機ヒ素化合物	モノメチルアルソン酸(MMA)	CH ₃ AsO ₃	五価	886	0.18
	ジメチルアルシン酸(DMAA)	C ₂ H ₇ AsO ₃	五価	151	1.0
	アルセノベタイン(AsBe)	C ₅ H ₁₁ AsO ₂	五価	— ^b	— ^b
かつて飼料添加剤として使用された有機ヒ素化合物	p-アルサル酸	C ₆ H ₈ AsNO ₃	五価	1,410	0.11

注：a) DPAA の IC₅₀ を 1 としたときの相対値で、有効数字 2 ケタで表示した。

b) 最大濃度でも 20% 以上の細胞内脱水素酵素活性阻害がないため、IC₅₀ が算出されなかった。

HeLa 細胞では、DPAA の細胞毒性は無機ヒ素化合物の代謝物である有機ヒ素化合物のジメチルアルシン酸 (DMAA) とほぼ同じであり、ヒ素化合物の酸化状態 (三価及び五価) で毒性を比較したところ、明らかに五価に比べて三価のヒ素化合物の方が毒性は強いという結果であった。

このように、三価のヒ素化合物の方が DPAA を含む五価のヒ素化合物の細胞毒性よりも高いという結果は、図 4-2 に示したラット心臓微小血管内皮細胞株 (RHMVEC 細胞)⁶¹⁾、マウス初代肝細

胞⁶²⁾を用いた細胞毒性試験でも認められている。RHMVEC 細胞では、HeLa 細胞に比べて全般的に細胞毒性は強く現れていたが、DPAA の細胞毒性は五価の無機ヒ素化合物（ヒ酸ナトリウム）と同程度であり、マウス初代肝細胞では五価と三価の無機ヒ素化合物の間であった。

また、RHMVEC 細胞、マウス初代肝細胞に対する細胞毒性と細胞内ヒ素取り込み量の検討では両者の間に良い相関がみられ、五価に比べて三価のヒ素化合物の細胞毒性が高いのは、三価のヒ素化合物の細胞内への取り込み率が高いことに起因しているものと考えられている^{61, 62)}。

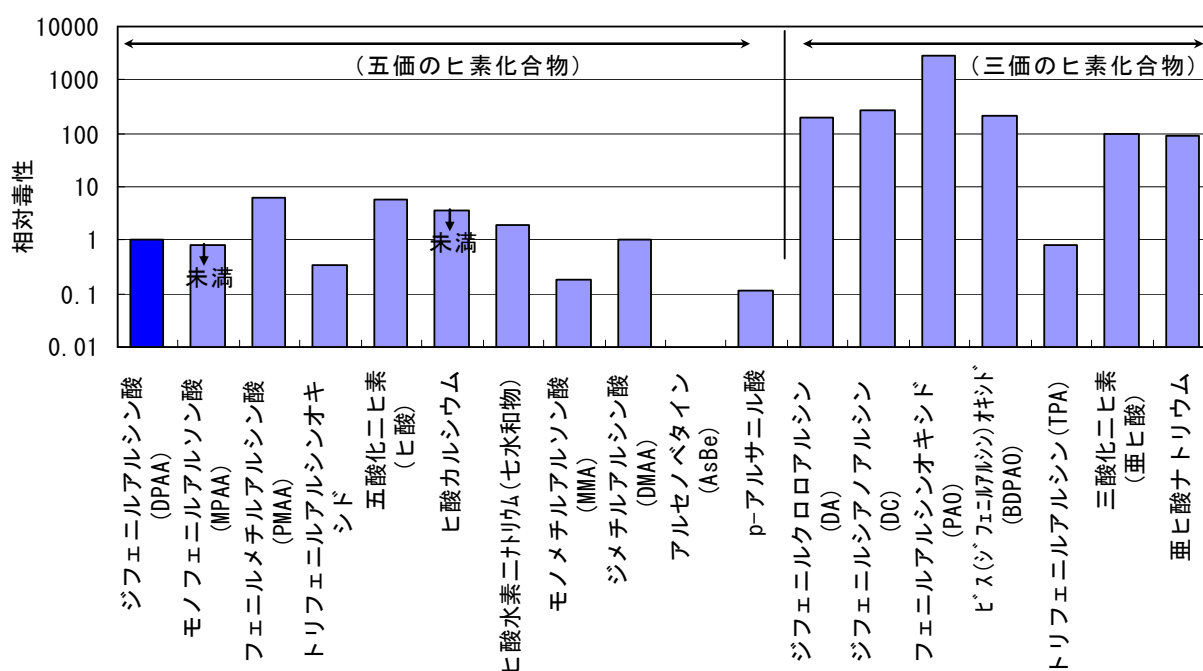


図 4-1 ヒ素化合物の HeLa 細胞に対する相対毒性 (DPAA の細胞毒性に対する相対値) (RHMVEC 細胞) (マウス初代肝細胞)

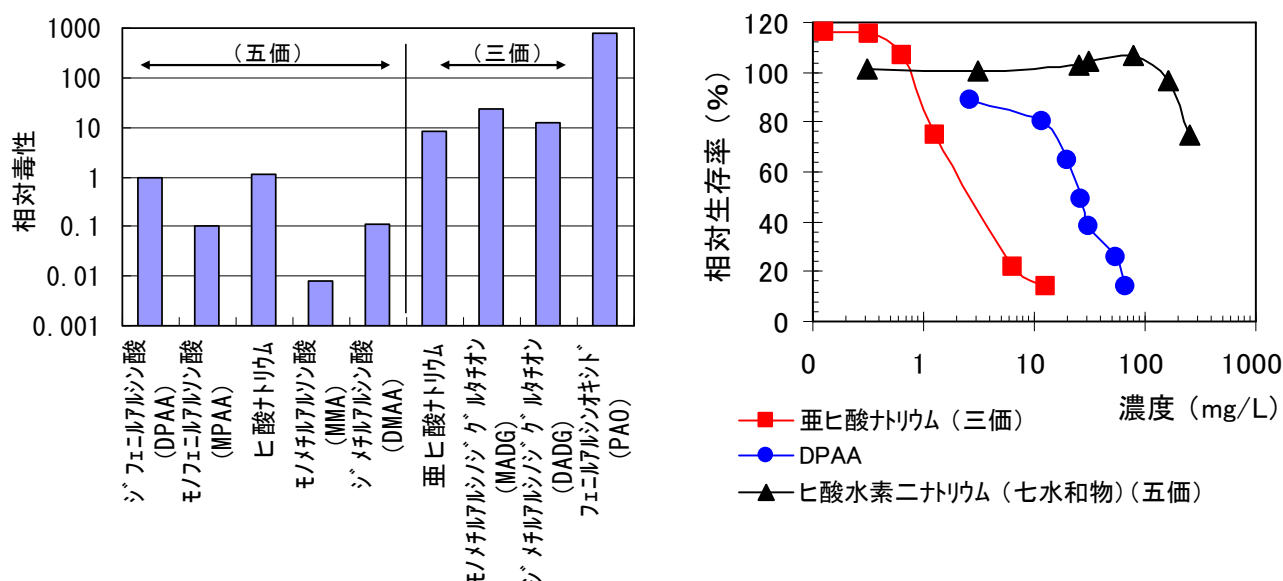


図 4-2 RHMVEC 細胞及びマウス初代肝細胞に対するヒ素化合物の相対毒性

4.8 グルタチオン抱合体の代謝と毒性

無機ヒ素化合物の主要な尿中代謝物はモノメチルアルシン酸 (MAA)、ジメチルアルシン酸 (DMAA) であるが、ヒ素とグルタチオン (GSH) の複合体が胆汁中に排泄されることがラットで認められており^{63~69)}、三価に還元されたヒ素と GSH の複合体を中間代謝物とした代謝経路が新しく推定されている⁶⁸⁾。GSH とは、生体内の酸化還元反応に関与するとともに、有害化学物質とグルタチオン抱合を形成して細胞外に排出する解毒作用にも関与する物質であり、細胞外にも存在するが、細胞内には 100~1,000 倍高濃度で含まれている。

ヒトの肝癌細胞株 (HepG2 細胞) を用いた試験では、細胞内 GSH の枯渇処理は DPAA や DMAA の細胞毒性を低下させ、三価の無機ヒ素の細胞毒性を増強したが、培養液への GSH 添加は DPAA の細胞毒性を増強し、GSH 枯渇によって増強された無機ヒ素の細胞毒性を低下させ、GSH が DPAA の細胞毒性を修飾することが示唆された^{53, 54)}。このため、DPAG (DPAA と GSH の抱合体。ヒ素は三価) を合成して細胞毒性を検討した結果、DPAG の細胞毒性は DPAA の約 1,000 倍高く、細胞内 GSH の枯渇処理で増強され、培養液への GSH 添加で低下した^{70~72)}。DPAG の細胞内への取り込みは DPAA に比べて早く、また量も約 10 倍多く、GSH の添加で取り込みは顕著に抑制され、枯渇処理で増加した。一方、DPAA の細胞内取り込み量は GSH の添加や枯渇処理の影響を受けなかったことから、GSH による DPAA の細胞毒性の変化は DPAA の細胞内取り込み量が増変したことによるものではなかった。培養液中の DPAG は GSH 存在下では比較的安定であるが、非存在下では不安定で急速に分解されるため、DPAG の分解によって生じた毒性・細胞透過性の高い不安定な中間体が細胞毒性の原因物質ではないかと考えられている^{71, 73)}。

飼料中のヒ素濃度を低減させた精製飼料を投与し、体内ヒ素バックグランド値を減少させたラットに DPAA 1 mgAs/kg を単回経口投与した試験では、胆汁中から DPAA と共に DPAG が検出され、胆汁中に排泄されたヒ素化合物のうち、約 85~95% が DPAG であった。また、精製飼料投与ラットの血液を用いた試験から、五価の DPAA と比較し、三価の DPAG の方が迅速に赤血球に取り込まれていることが分かった。このことは、DPAG が加水分解され、グルタチオン抱合がはずれることにより生成した三価のジフェニルヒ素化合物が赤血球中のタンパク質と結合したと考えられることから、生体内で、より生体物質との反応性が高い三価のジフェニルヒ素化合物へと DPAA がグルタチオンを介して還元されることが示唆された^{20, 21)}。

GSH 及び GSH 抱合体の代謝分解に係わる酵素 (γ -GTP) の阻害剤 (GGsTop™) による影響をラットで検討した結果、対照群の尿中からは DPAA のみが検出されたのに対して、GGsTop™ 投与群の尿中からは DPAA 以外にも DPAG が検出された。これは、GGsTop™ 投与群の腎臓では γ -GTP 活性が有意に低下し、GSH 濃度は有意に増加していたことから、DPAG が安定して尿中に排泄されたものと考えられた。このため、 γ -GTP 活性阻害剤による効率的な GSH 濃度の増加はヒ素の毒性軽減に寄与する可能性が示唆された⁷⁴⁾。

DPAA と N-アセチルシステイン (NAC) の同時投与によってラットの体重減少が完全に抑制された⁷⁵⁾。NAC 及び GSH はともに構造内に SH 基を持つ抗酸化物質であるが、ヒ素の毒性は細胞内の SH 基との結合による細胞代謝の阻害と考えられることから、DPAA の As と NAC の SH 基が結合

して DPAA の毒性を低減させた結果と考えられた。

これらのことより、体内に吸収された DPAA は、肝臓において GSH により三価のジフェニルヒ素化合物である DPAG に変換されるが、DPAG が加水分解をうけグルタチオン抱合が外れた時に、生体と強く反応し、ひいては肝障害などを起こすものと推察される。

4.9 神経系への影響機序

DPAA をばく露した HepG2 細胞のタンパク質を網羅的に解析した結果、唯一発現の低下したタンパク質は興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の供給に関わる重要な酵素であるグルタミナーゼ (GAC) であり、その発現量は濃度、時間に依存して低下し、グルタミン酸産生における主要酵素と考えられているリン酸活性型グルタミナーゼ (PAG) の活性低下を伴っていた。グルタミナーゼの低下はヒトの子宮頸癌細胞株 (HeLa) や神経芽細胞腫株 (SH-SY5Y) でもみられ^{76, 77)}、HepG2 細胞では DPAA 以外にも MPAA や PMAA で抑制作用がみられたが、三価の無機ヒ素やジメチルヒ素化合物、BDPAO、DPAG、DPAA や MPAA、PMAA の水酸基をメチル基で置換した化合物 (DPMAO、PDMAO)、MPAA のフェニル基にアミノ基を導入した化合物 (*p*-アルサニル酸) では有意な変化はなかった。このため、少なくともフェニル基と水酸基がヒ素化合物によるグルタミナーゼの抑制には必要であることを示唆するものと考えられ、DPAA による脳神経系への影響に関与している可能性が示唆された⁷⁸⁾。しかし、ラット胎児大脳皮質細胞 (初代培養) でグルタミナーゼの発現抑制を認めたものの、0、7.5、15、30 ppm の濃度で DPAA を 49 週間まで飲水投与したマウスで行動異常と小脳内グルタミナーゼ活性低下の関係を明確にすることはできなかった⁷⁹⁾。

20 ppm の濃度で出生後 12 週間 DPAA を飲水投与したラットの小脳でグルタミン酸受容体の有意な発現低下と GSH 合成酵素の発現に変化はないものの GSH 濃度の有意な減少がみられた⁵²⁾。

一方、DPAA 15 mg/kg を単回又は 5 mg/kg/day を 5 週間強制経口投与した ICR マウスの脳で唯一みられた組織病理学的変化は小脳のプルキンエ細胞を主とした核濃縮で、ニトロ化ストレス及び酸化ストレスに対する陽性反応を示したプルキンエ細胞の頻度は大きく増加していた。また、2.5~15 mg/kg を単回投与した 24 時間後の酸化ストレスは小脳で用量に依存して有意に増加したが、大脳などの他の組織での増加はなく、小脳では活性酸素種を消去するグルタチオンペルオキシダーゼ活性の有意な上昇もみられた。これらの結果と三価のジフェニルヒ素化合物やジメチルヒ素化合物を用いた *in vitro* 試験の結果から、DPAA が還元されてできた三価のジフェニルヒ素化合物が小脳で酸素分子の存在下に小脳皮質に豊富にある一酸化窒素と反応してニトロ化ストレスを誘発する活性種を生じるメカニズムが示唆され、酸化性ストレスについてもこの活性種に起因する可能性が考えられた。一酸化窒素は小脳の神経調節と血液循環に関係する重要な細胞内及び細胞間の分子メッセンジャーであるため、DPAA による小脳の機能障害は酸化ストレス及びニトロ化ストレスによるプルキンエ細胞の損傷やプルキンエ細胞内の一酸化窒素濃度の低下にもとづくものと考えられ、一酸化窒素濃度の低下にともなう小脳の血流量低下も合理的に説明できるとされている³²⁾。

ラットの小脳細胞 (神経細胞、アストロサイト等の混合培養) に DPAA を 48 時間ばく露したところ、約 30 μ M の濃度で細胞数は 50%減少したが、ヒ酸水素二ナトリウムでは 100 μ M のばく露で

も有意な細胞毒性はなかった。しかし、神経芽細胞腫株 (Neuro2a) では 100 μ M の DPAA でも約 30%程度の細胞数減少に留まり、100 μ M のヒ酸水素ナトリウムでは約 80%の減少がみられたことから、細胞によって DPAA に対する感受性は異なると考えられる。また、小脳細胞 (神経細胞、アストロサイト等の混合培養) に 50 μ M の DPAA を 48 時間ばく露したところ、細胞数は 70%減少したが、抗酸化剤である *N*-アセチルシステイン (NAC) を添加すると 20%の減少に軽減された⁸⁰⁾。

DPAA をばく露したラットの小脳神経系細胞 (初代培養) について網羅的遺伝子発現解析を行った結果、酸化ストレス応答遺伝子、血管収縮作用を有する分泌性ペプチド遺伝子 (Neuropeptide Y)、血管新生に重要な役割を果たす分泌性ペプチド遺伝子 (FGF-2) で有意な発現上昇がアストロサイトで観察された。また 100 ppm の濃度で DPAA を 21 日間飲水投与 (約 5 mg/kg/day) した 12 週齢ラットの小脳でも同様の結果が得られた^{34, 36)}。

そこで、小脳神経系細胞からアストロサイトを主とする培養系を確立し、DPAA ばく露の影響を評価した結果、これらの遺伝子の発現上昇及び細胞外へのペプチド分泌上昇がみられた³⁵⁾。この他にも血管拡張性ペプチド遺伝子ではあるが前駆体の一部が脳内血圧上昇作用を有する遺伝子 (アドレノメジュリン) にも同様の変化がみられ³⁵⁾、細胞内情報伝達システムを担うタンパク質リン酸化酵素の異常活性化もみられた^{52, 81)}。これらのアストロサイトにおける DPAA の影響は NAC の添加によりほぼ全て抑制された。また、DPAA はアストロサイトにおいて GSH の異常放出を引き起こし細胞内 GSH を枯渇させた。さらに GSH 合成阻害剤の添加によって GSH を枯渇させると DPAA の影響が抑制された⁷⁵⁾。

これらの結果から、脳内に侵入した DPAA はアストロサイト内で酸化ストレスの上昇と同時に神経・血管作動性ペプチドの産生・分泌異常、タンパク質リン酸化酵素の異常活性化を引き起こし、神経症状の発症や脳血流量変化に寄与する可能性が示唆された⁷⁵⁾。また、DPAA に関連する有機ヒ素化合物のフェニルメチルアルシン酸 (PMAA)、モノフェニルアルソン酸 (MPAA)、フェニルジメチルアルシンオキシド (PDMAO)、ジフェニルメチルアルシンオキシド (DPMAO) を DPAA と同様にばく露したところ、PMAA のみが DPAA と同様の影響を示したが、その程度は DPAA に比べると小さかったことから、神経系への影響は DPAA によるものと考えられた^{9, 82)}。

DPAA がラット小脳由来アストロサイトに与える生物学的影響として、細胞内のタンパク質リン酸化による情報伝達システムの要である MAP キナーゼというリン酸化酵素の異常活性化が示されたが⁸³⁾、この MAP キナーゼの阻害剤を用いて薬理的に DPAA による MAP キナーゼの異常活性化の役割を評価したところ、MAP キナーゼは DPAA による酸化ストレス応答因子の発現上昇、転写因子の発現上昇、および神経・血管作動性ペプチドの放出を制御していることが明らかとなった^{84, 85)}。

以上の結果は主にラット小脳由来アストロサイトで得られたものであったことから、ヒト由来の株化細胞を用いて DPAA による細胞生物学的影響の評価を試みた。使用した細胞株は T98G (グリア芽細胞腫)、U251MG (グリア芽細胞腫)、1321N1 (アストロサイトーマ)、SK-N-SH (神経芽細胞腫)、HepG2 (肝癌由来細胞)、MCF7 (乳腺癌由来細胞)、A549 (肺癌由来細胞) であり、まずは細胞増殖促進効果について評価した。その結果、DPAA ばく露によって細胞増殖促進が強くみられ

たのは、T98G 及び U251MG であり、弱いながらみられたのは、1321N1 及び HepG2 であった。他の細胞では DPAA による細胞増殖促進効果はみられなかった。つまり、DPAA の影響は細胞種により変化し得るものであり、今回評価した細胞種の中では特にグリア細胞が感受性の高い細胞であることが明らかとなった。今後はこれらの培養細胞における他の DPAA による細胞生物学的影響を評価し、さらにグリア細胞であるアストロサイトの高感受性の原因を特定するとともにラット小脳由来アストロサイトにおける細胞生物学的影響のメカニズムを精査することで、DPAA の神経系への影響に対する予防的・治療的薬物の提案につながると考えられる⁸⁶⁾。

一方、DPAA を摂取したマウスの脳内における神経伝達物質の変化についてマイクロダイアリシス法を用いて検討した研究では、経口投与したマウスの脳（線条体）で DPAA 摂取後にドーパミンが低下する現象が観察された⁸⁾。

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。

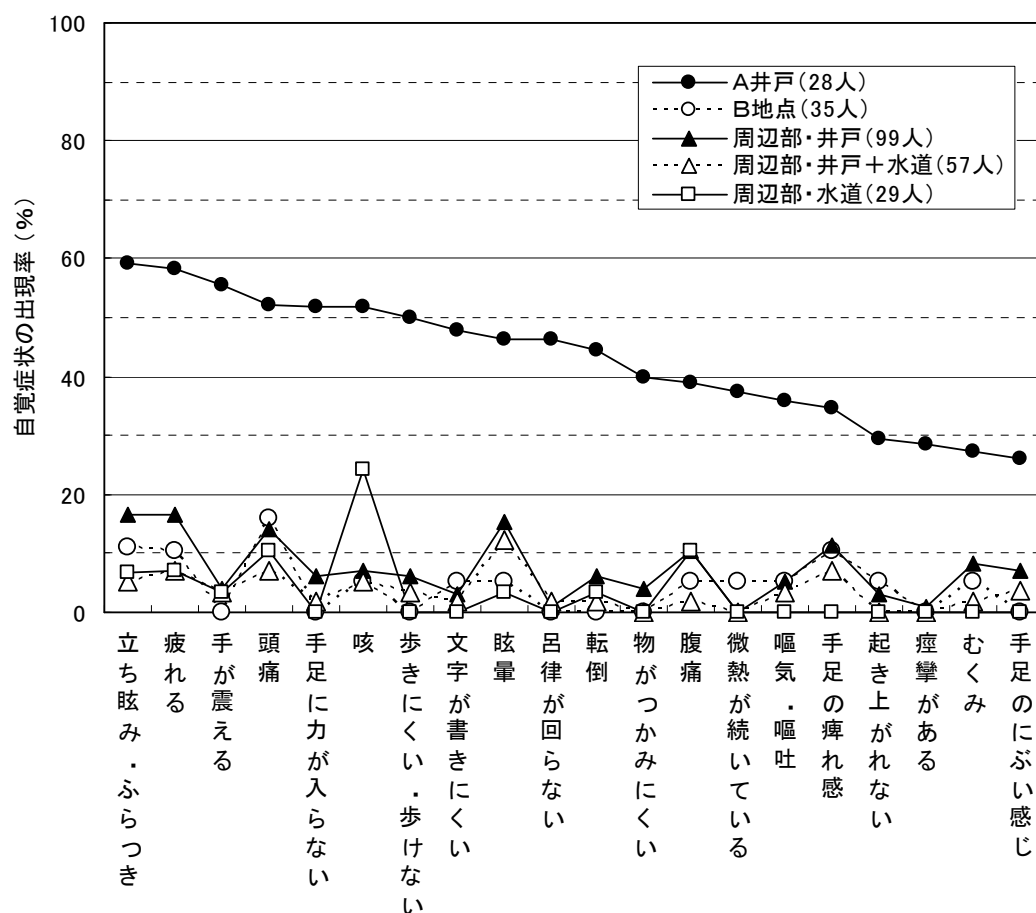


図 5-1 住民にみられた神経系自覚症状などの飲用水別出現率

(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、ミオクロヌス等が考えられる。

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。

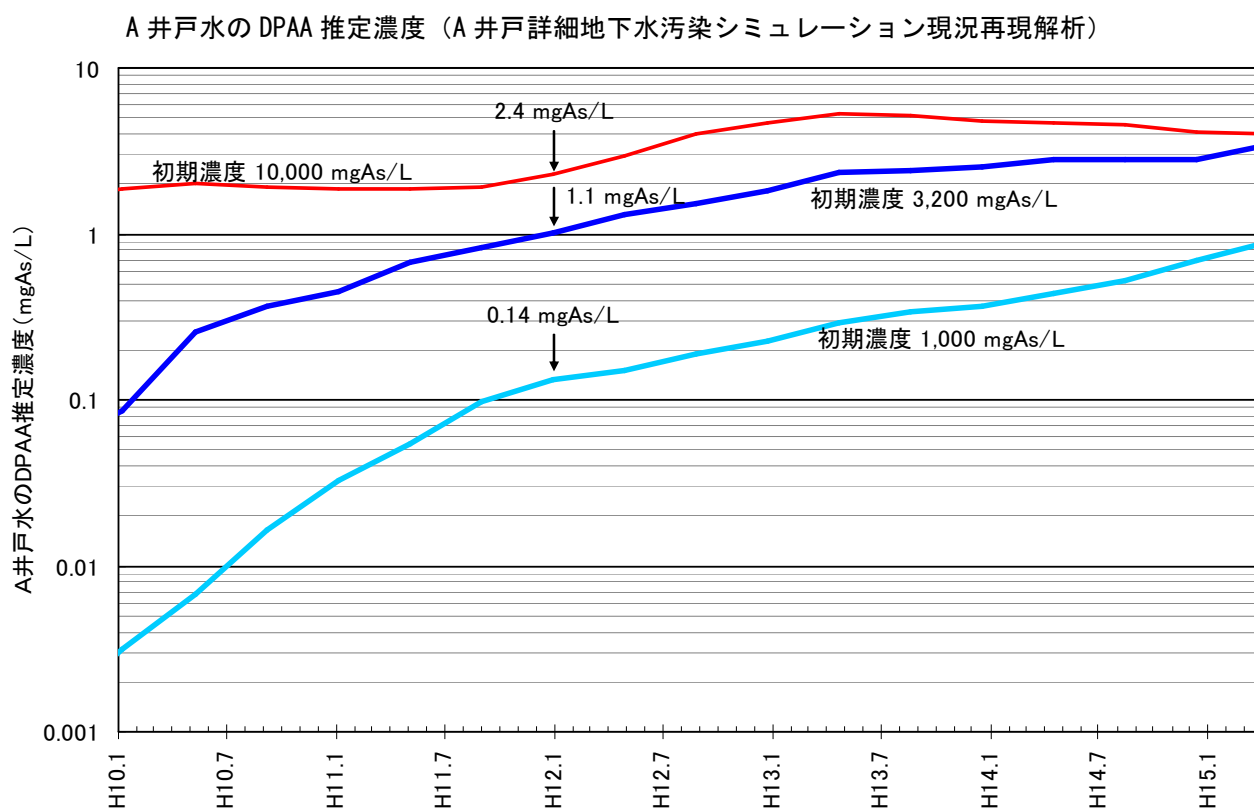
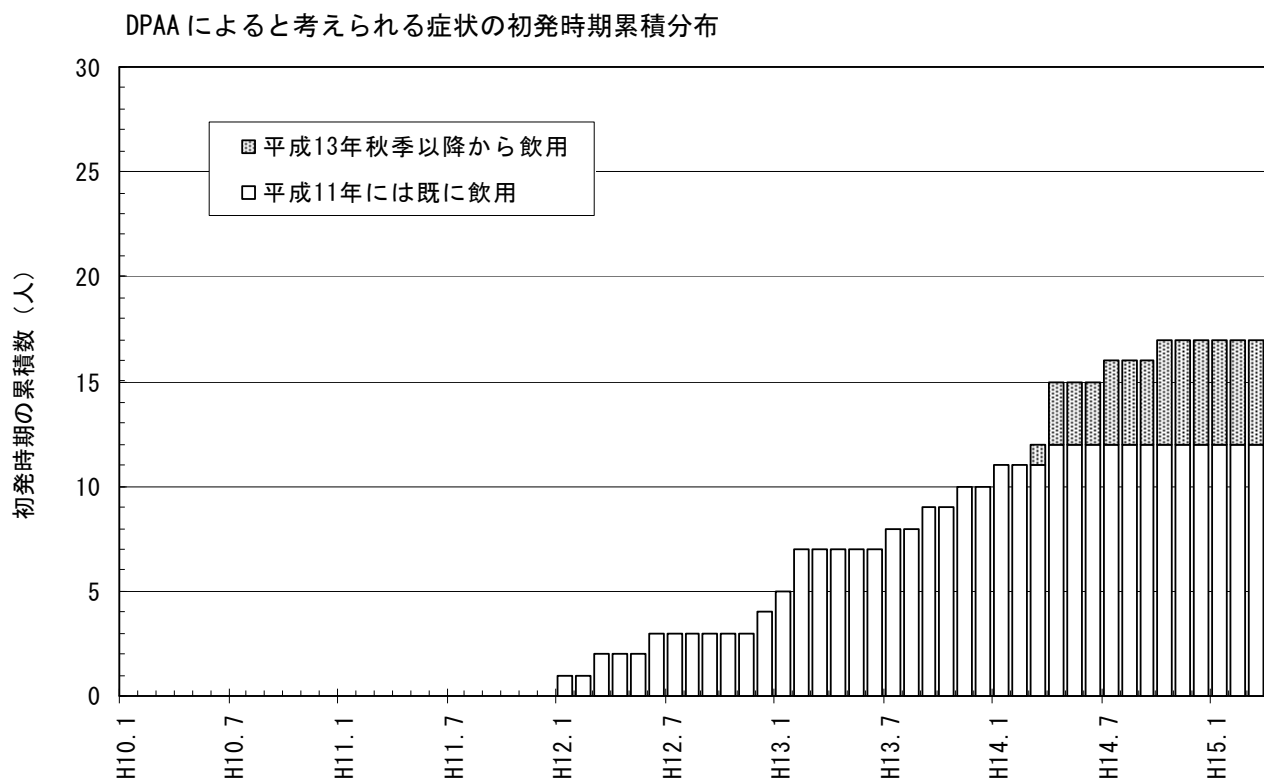


図 5-2 DPAA によると考えられる中枢神経症状の初発時期累積分布と DPAA 推定濃度の推移
 (臨床所見はあったが、自覚症状のなかった人など、初発時期の推定困難なケースは除外した。
 初期濃度 3,200 mgAs/L のケースが現況の汚染状況を再現するには妥当であった。)

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令別に設定し、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った。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った。

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ったが、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ったこと、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った 10 人 (12 歳以下の小児 2 人を

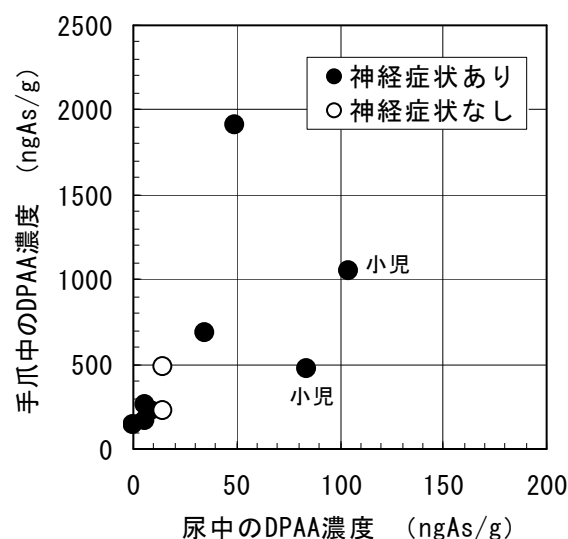


図 5-3 DPAA の尿中濃度 (4 月 19 日採取) と手爪中濃度 (6 月 7 日採取) の関係

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 濃度が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。

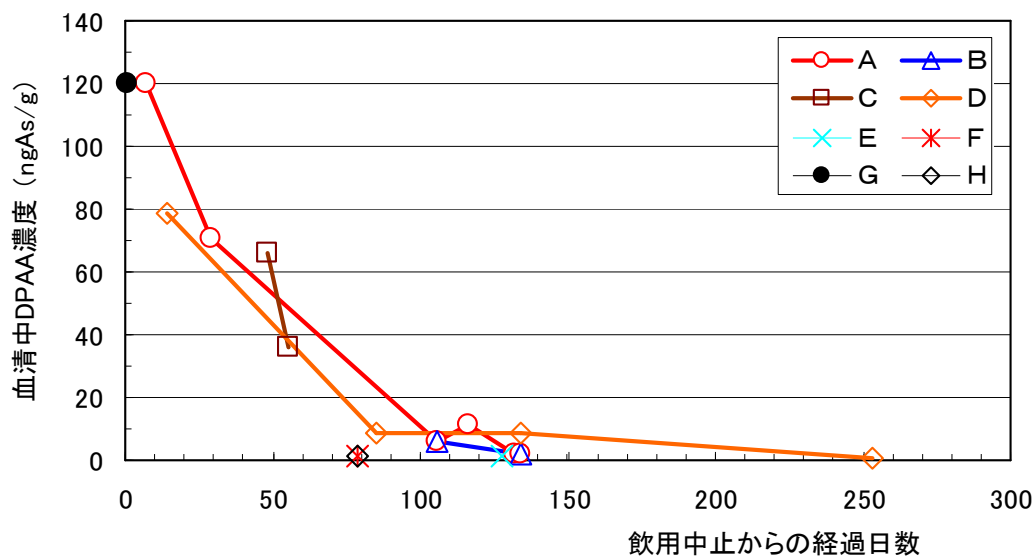


図 5-4 A 井戸水飲用中止後の経過日数と血清中 DPAA 濃度

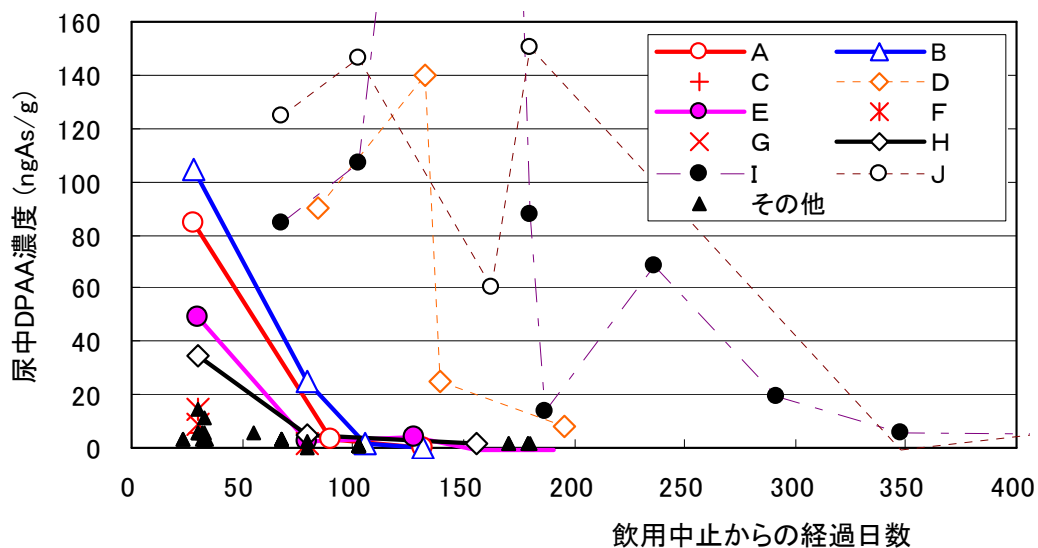


図 5-5 井戸水飲用中止後の経過日数と尿中 DPAA 濃度

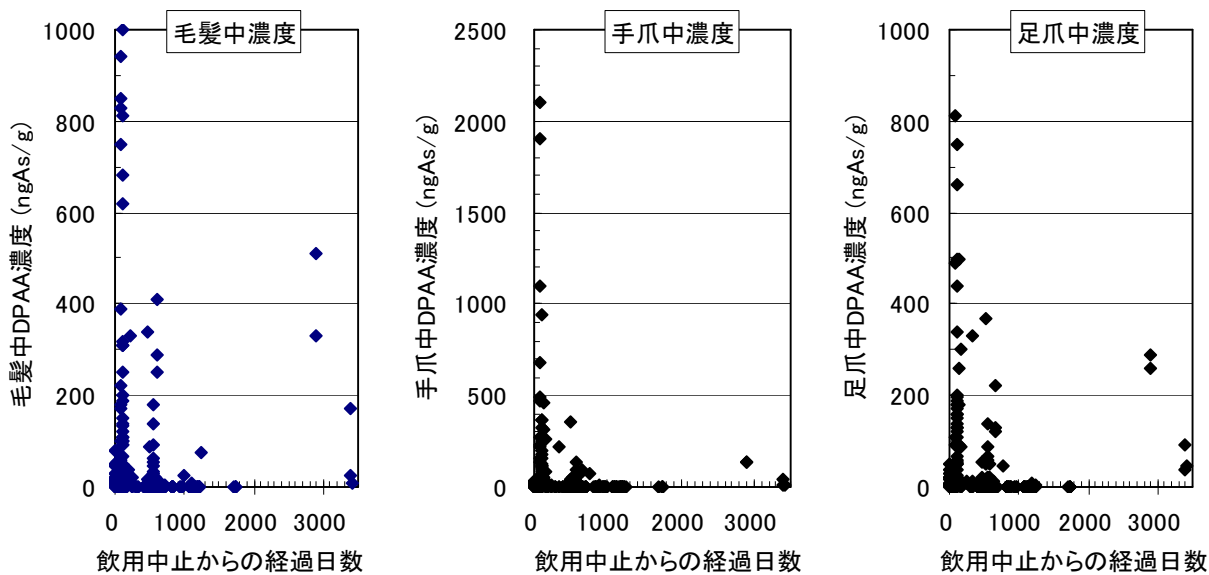


図 5-6 井戸水飲用中止後の経過日数と毛髪、手爪、足爪中の DPAA 濃度

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の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⁾。

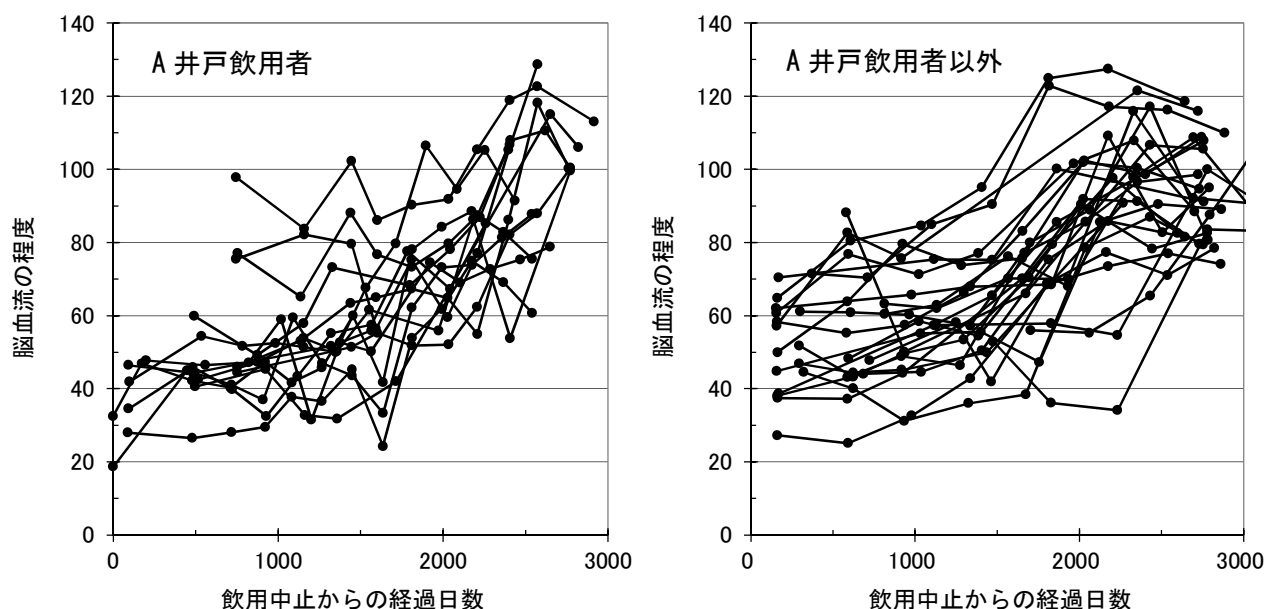


図 5-7 井戸水飲用中止後の経過日数と小脳の脳血流低下度

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）、いずれからとも不検出であった 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た部位に認められた。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た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、興奮や疳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。

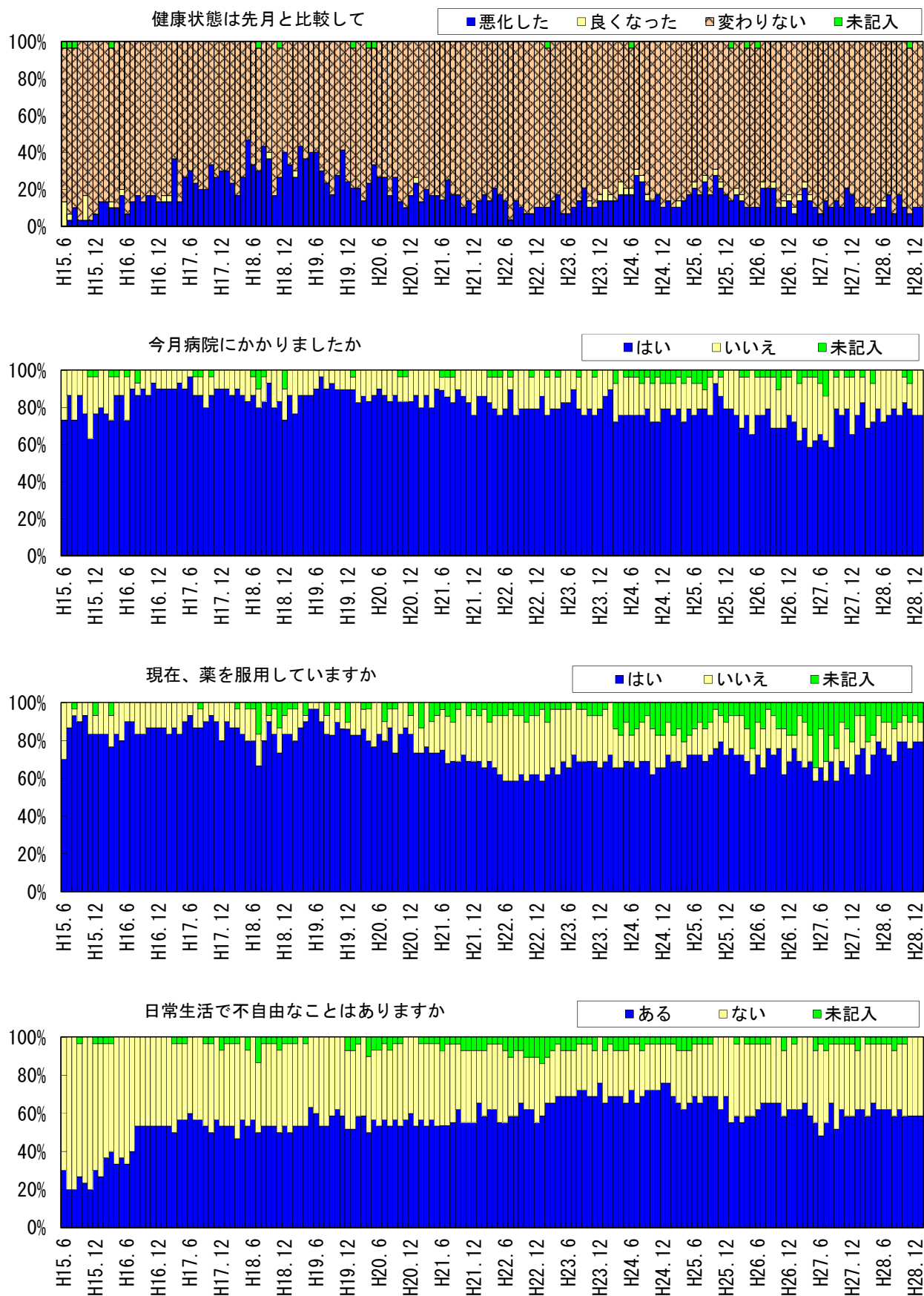


図 5-8 健康管理調査による健康状態及び日常生活に関する回答の一例 (30 人)
(H19.9～H19.12 の未回答者は未記入に含めた。平成 21 年 6 月以降は 29 人)

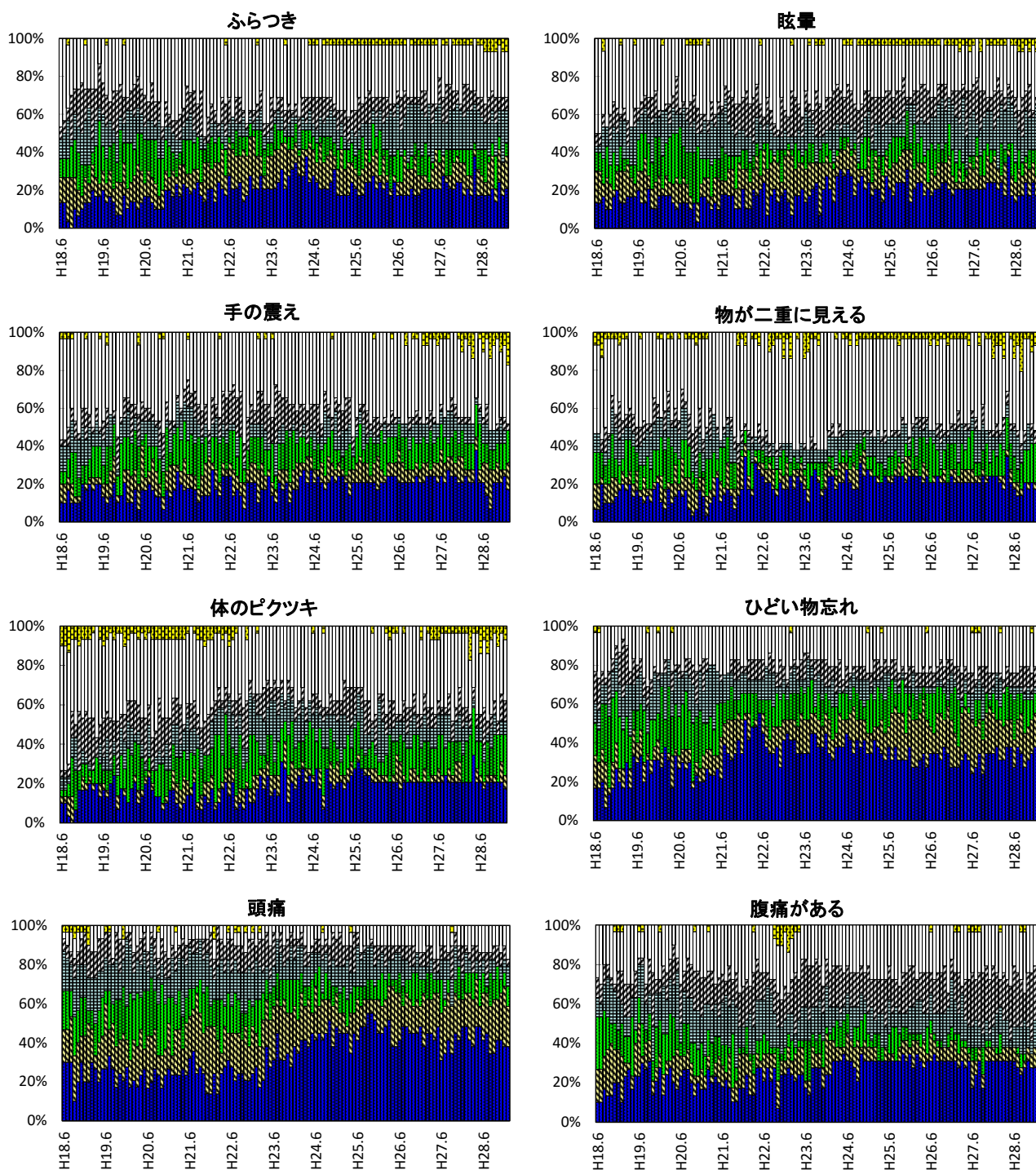


図 5-9 健康管理調査による自覚症状に関する回答 (30 人→29 人)

凡例

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

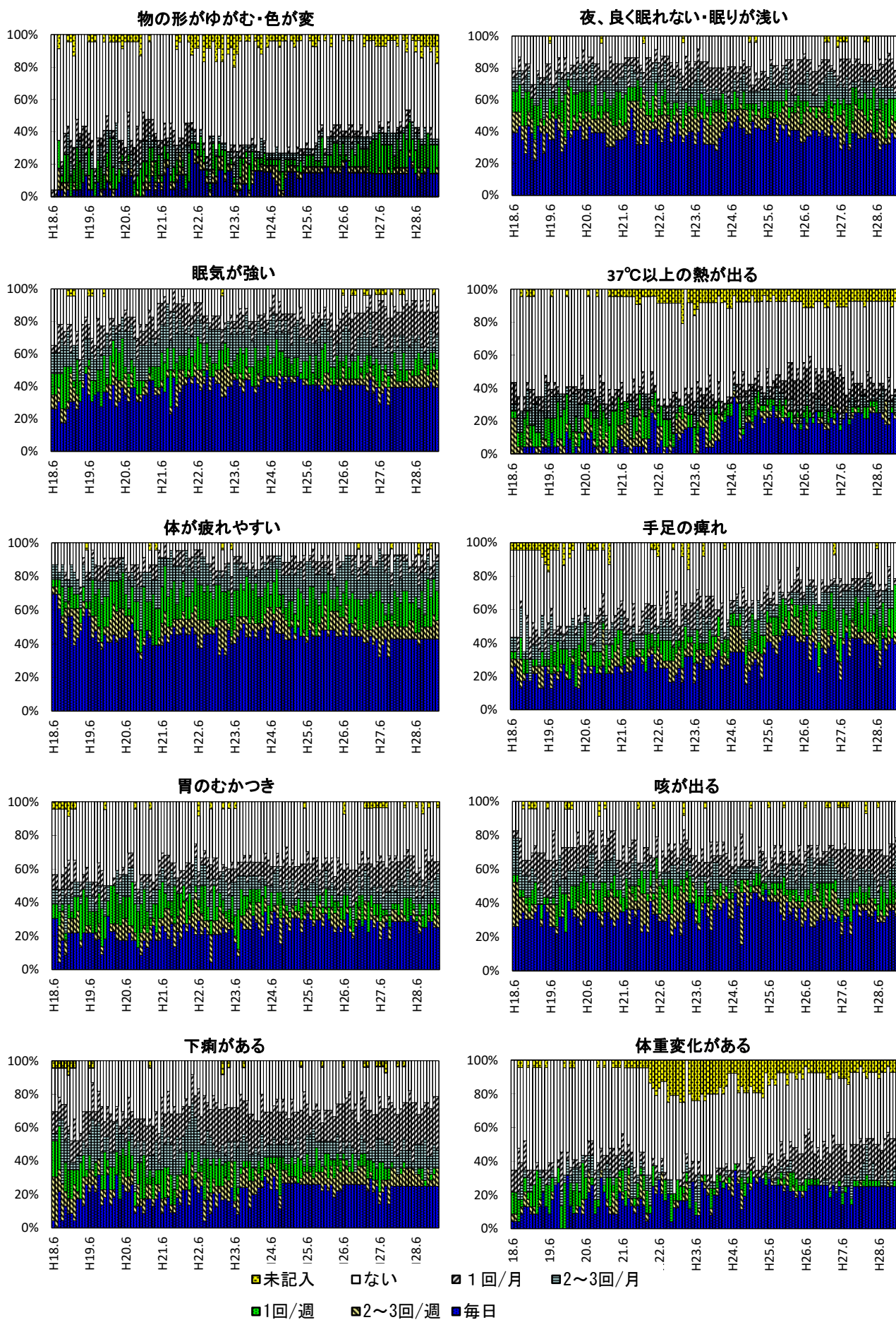


図 5-10 健康管理調査による自覚症状に関する回答（15 歳以上の 23 人→28 人）

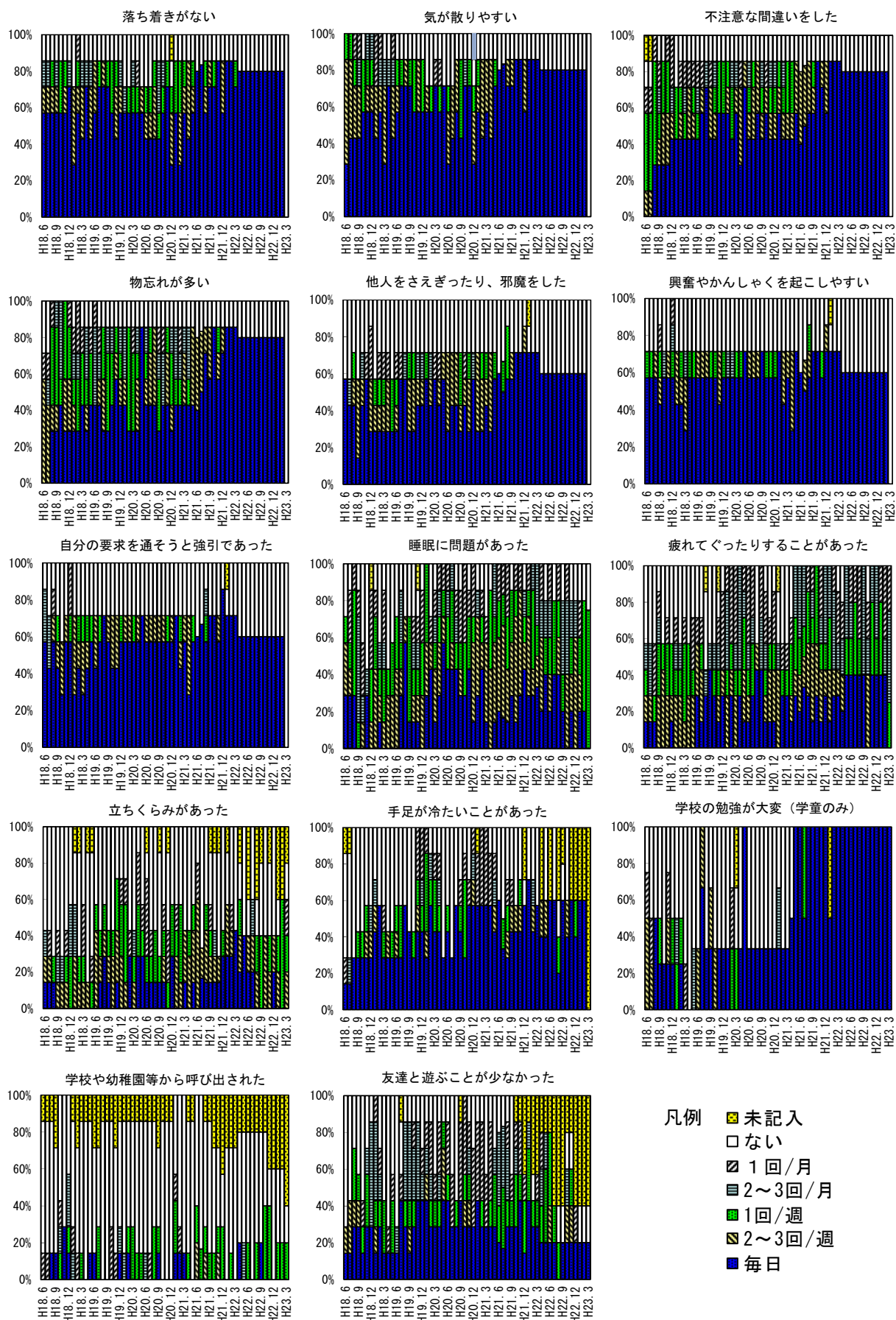


図 5-11 健康管理調査による自覚症状に関する回答（15 歳未満の 7 人→5 人）
（平成 23 年度以降は 5 人未満となるため、第 2 次リスク評価書の図を再掲した。）

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)}。

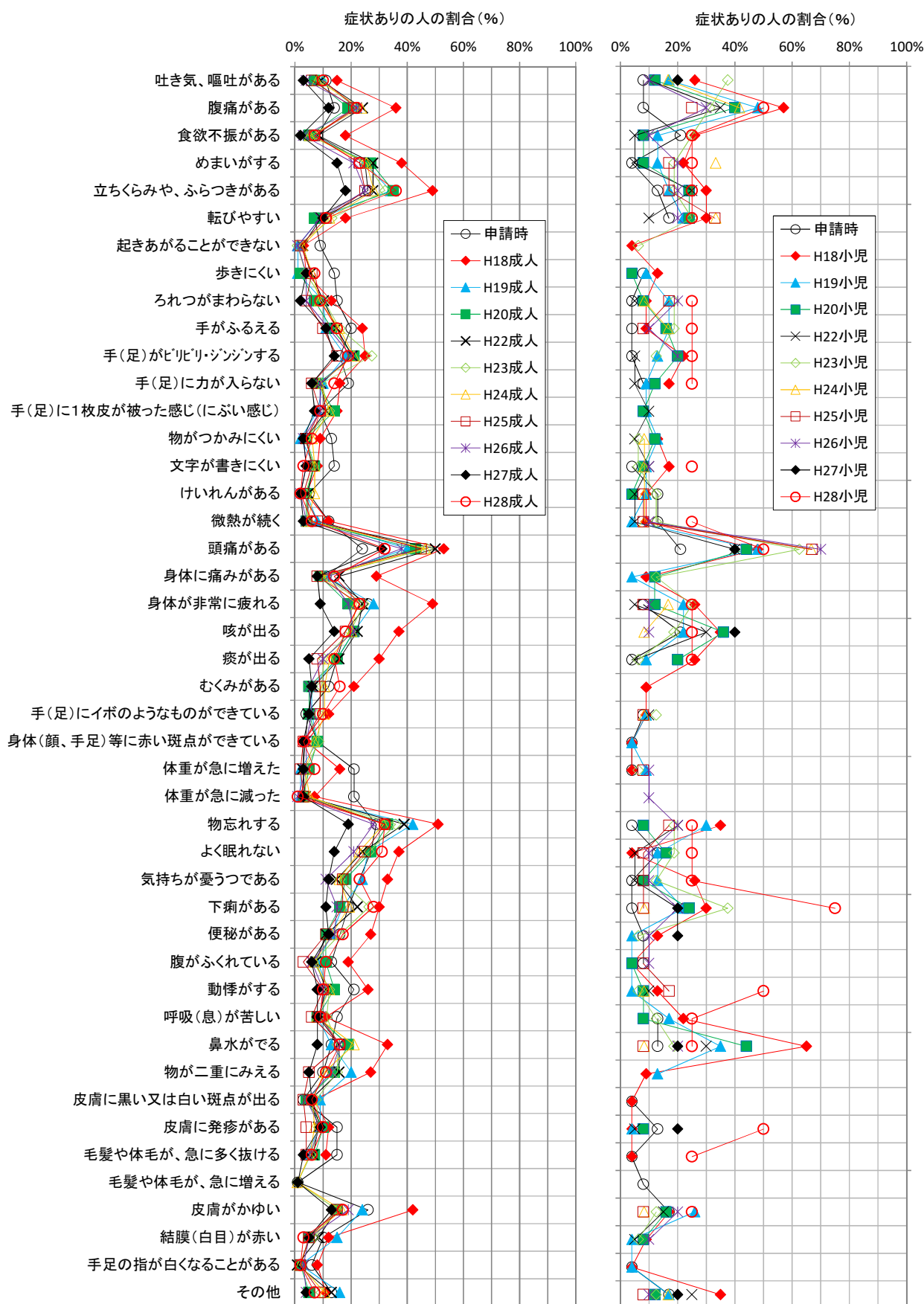


図 5-12 自覚症状があると答えた割合の推移

(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。)

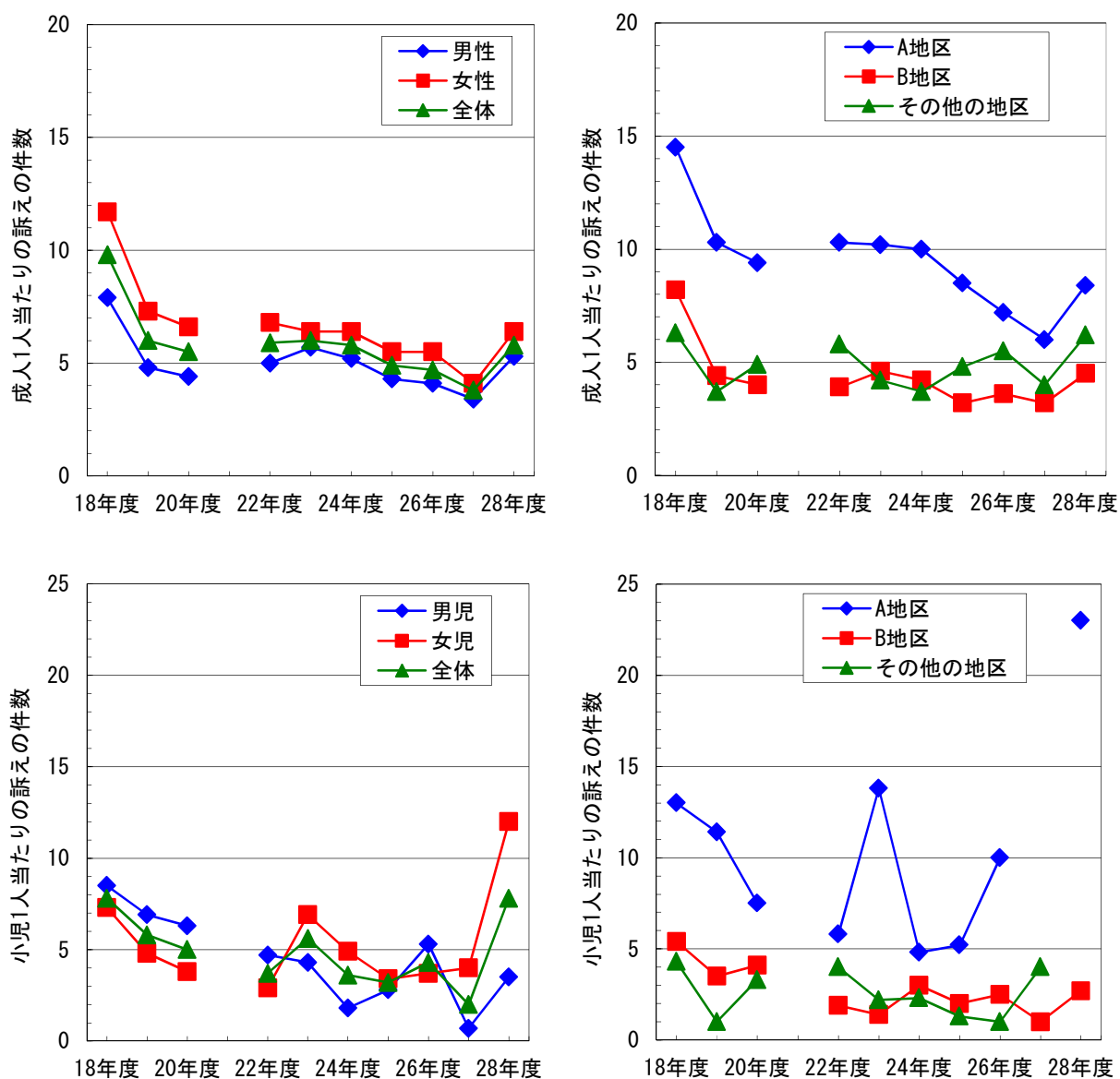


図 5-13 1人当たりの訴えの件数の推移

(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で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）、記銘力障害、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髓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、 $0.21\text{-}14 \text{ mgAs/L}$ 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 $2 \text{ }\mu\text{gAs/kg/day}$ ¹⁴⁸⁾、暫定耐容一週摂取量 (PTWI) が $15 \text{ }\mu\text{gAs/kg/week}$ ¹⁴⁹⁾ 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。

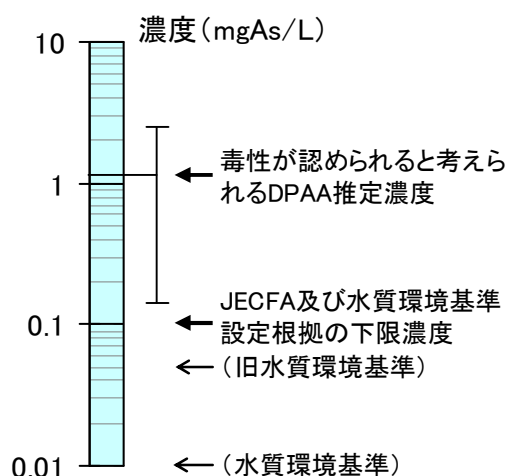


図 6-1 毒性が認められると考えられる DPAA 推定濃度と JECFA 及び水質環境基準が設定根拠とした値の下限値

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 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) Yama Y, 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,

日本エヌ・ユー・エス株式会社.

- 87) 茨城県潮来保健所 (2003): 健康情報あれこれ : 茨城県神栖町のヒ素汚染による健康被害について, 平成 15 年 9 月 19 日.
<http://www.pref.ibaraki.jp/bukyoku/hoken/itakohe/kenko-arekore/kansensyou/hiso1/hiso.html>
- 88) 石井一弘, 玉岡晃, 岩崎信明, 大塚藤男 (2004): 茨城県神栖町で発生した有機ヒ素中毒について. 中毒研究. 17: 125-131.
- 89) Ishii K, Tamaoka A, Otsuka F, Iwasaki N, Shin K, Matsui A, Endo G, Kumagai Y, Ishii T, Shoji S, Ogata T, Ishizaki M, Doi M, Shimojo N. (2004): Diphenylarsinic acid poisoning from chemical weapons in Kamisu, Japan. *Ann Neurol*. 56: 741-745.
- 90) 石井一弘 (2004): ジフェニルアルシン酸中毒の臨床学的検討—客観的生体指標(biomaker)の確立—. 厚生労働科学特別研究 ; 浅見真理(2004): 「飲用井戸の合成有機ヒ素汚染による健康影響の低減化に関する研究」(H16-特別-015) .
- 91) 東京都衛生局健康推進部健康推進課 (1994): 幼児期からの健康づくりのために, 平成 6 年幼児健康栄養調査結果.
- 92) 独立行政法人日本スポーツ振興センター健康安全部 (2004): 平成 14 年度児童生徒の食事状況調査報告書.
- 93) 厚生労働省 (2006): 平成 15 年度国民健康・栄養調査報告, 健康・栄養情報研究会編, 第一出版株式会社.
- 94) Ishii K, Itoh Y, Iwasaki N, Shibata Y, Tamaoka A. (2014): Detection of diphenylarsinic acid and its derivatives in human serum and cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta*. 431: 227-231.
- 95) 石井一弘, 武田徹, 玉岡晃, 朝田隆, 南学, 小関迪 (2006): 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, 「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.
- 96) 石井一弘, 武田徹, 玉岡晃, 朝田隆, 貝瀬利一, 柴田康行, 平野靖史郎, 中馬越清隆, 圓藤吟史, 瀬戸康雄, 石井賢二 (2010): 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, 「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.
- 97) 石井一弘, 武田徹, 玉岡晃, 朝田隆, 貝瀬利一, 柴田康行, 平野靖史郎, 中馬越清隆, 圓藤吟史, 瀬戸康雄, 石井賢二 (2009): 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, 「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.
- 98) 石井一弘, 武田徹, 玉岡晃, 朝田隆, 貝瀬利一, 柴田康行, 平野靖史郎, 中馬越清隆, 圓藤吟史, 瀬戸康雄, 石井賢二 (2011): 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, 「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.
- 99) 石井一弘, 玉岡晃, 朝田隆, 柴田康行, 平野靖史郎, 瀬戸康雄, 石井賢二, 南学, 根本清貴, 増本智彦 (2013): 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, 「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.
- 100) 石井一弘, 玉岡晃, 朝田隆, 柴田康行, 平野靖史郎, 瀬戸康雄, 石井賢二, 南学. 根本清貴,

- 増本智彦 (2014): 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を用いた画像解析法の確立, 「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.
- 101) 石井一弘, 玉岡晃, 朝田隆, 柴田康行, 平野靖史郎, 瀬戸康雄, 石井賢二, 南学. 根本清貴, 増本智彦 (2015): 成人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臨床研究, 「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.
- 102) 岩崎信明, 宮本信也, 大戸達之, 藤原順子, 大井亜由美, 須磨崎亮, 田中竜太, 中山純子, 絹笠英世, 木村里美, 沼野智一, 本間一弘, 土田昌宏, 佐藤美代子, 浜野健三 (2013): 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, 「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.
- 103) 石井賢二, 織田圭一, 木村裕一, 石渡喜一, 川崎敬一, 齊藤陽子, 石井一弘 (2006): DPAA 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.
- 104) 石井賢二, 石井一弘, 玉岡晃, 岩崎信明, 石渡喜一, 織田圭一, 坂田宗之, 石橋賢士, 石川雅智, 川崎敬一, 織田圭一, 齊藤陽子 (2009): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) 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, 「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.
- 105) 石井賢二, 石井一弘, 玉岡晃, 岩崎信明, 石渡喜一, 織田圭一, 坂田宗之, 石橋賢士, 石川雅智, 川崎敬一, 江本博文, 足澤綾香, 田中美香, 二瓶光代 (2010): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) 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, 「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.
- 106) 石井賢二, 石井一弘, 玉岡晃, 岩崎信明, 石渡喜一, 豊原潤, 織田圭一, 坂田宗之, 川崎敬一, 田中美香, 羽田栄輔, 大西愛鈴 (2013): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) 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, 「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, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 107) 石井賢二, 石井一弘, 玉岡晃, 岩崎信明, 石渡喜一, 豊原潤, 織田圭一, 坂田宗之, 川崎敬一, 田中美香, 羽田栄輔, 大西愛鈴, 今林悦子 (2014): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) 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, 「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, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 108) 石井賢二, 石井一弘, 玉岡晃, 岩崎信明, 石渡喜一, 豊原潤, 坂田宗之, 我妻慧, 石橋賢士, 織田圭一, 田中美香, 羽田栄輔, 大西愛鈴 (2015): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) 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, 「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.
- 109) 石井賢二, 石井一弘, 玉岡晃, 岩崎信明, 石渡喜一, 豊原潤, 坂田宗之, 我妻慧, 石橋賢士, 織田圭一, 田中美香, 羽田栄輔, 大西愛鈴 (2016): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) 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, 「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.
- 110) 石井賢二, 石井一弘, 玉岡晃, 岩崎信明, 豊原潤, 我妻慧, 坂田宗之, 石橋賢士, 田中美香, 大西愛鈴, 山口正太郎 (2017): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) 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, 「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.

- 111) 石井一弘, 玉岡晃, 柴田康行, 平野靖史郎, 瀬戸康雄, 石井賢二, 南学. 根本清貴, 増本智彦 (2016): 成人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臨床研究, 「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.
- 112) 石井一弘, 柴田康行, 石井賢二, 根本清貴, 増本智彦 (2017): 成人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臨床研究, 「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.
- 113) Nakamagoe K, Ishii K, Tamaoka A, Shoji S. (2006): Upward gaze-evoked nystagmus with organoarsenic poisoning. *Neurology*. 66: 131-132.
- 114) 玉岡晃, 石井一弘, 中馬越清隆 (2008): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) 等有機ヒ素化合物ばく露者の眼球運動障害の検討, 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.
- 115) 玉岡晃, 石井一弘, 中馬越清隆 (2009): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) 等有機ヒ素化合物ばく露者の眼球運動障害の検討, 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.
- 116) 玉岡晃, 石井一弘, 中馬越清隆 (2010): ジフェニルアル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, 「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.
- 117) 玉岡晃, 石井一弘, 中馬越清隆 (2011): ジフェニルアル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, 「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.
- 118) Nakamagoe K, Fujizuka N, Koganezawa T, Shimizu K, Takiguchi S, Horaguchi T, Ishii K, Tamaoka A. (2013): Residual central nervous system damage due to organoarsenic poisoning. *Neurotoxicol Teratol*. 37: 33-38.
- 119) 岩崎信明, 宮本信也, 田中竜太, 藤原順子, 斉藤優子, 武田徹, 堀米ゆみ, 沼野智一, 土田昌宏, 緒方剛, 家島厚, 新健治 (2006): 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, 「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.
- 120) 岩崎信明, 宮本信也, 田中竜太, 藤原順子, 武田徹, 飯嶋君枝, 絹笠英世, 木村里美, 大戸達之, 沼野智一, 土田昌宏, 緒方剛, 新健治, 佐藤秀郎, 家島厚 (2007): 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 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.
- 121) 岩崎信明, 宮本信也, 田中竜太, 藤原順子, 武田徹, 飯嶋君枝, 絹笠英世, 木村里美, 大戸達之, 沼野智一, 土田昌宏, 緒方剛, 佐藤秀郎 (2008): 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 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.
- 122) 岩崎信明, 宮本信也, 大戸達之, 藤原順子, 武田徹, 飯嶋君枝, 須磨崎亮, 田中竜太, 中山純子, 絹笠英世, 木村里美, 沼野智一, 土田昌宏, 佐藤秀郎 (2009): 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,「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.

- 123) 岩崎信明,宮本信也,大戸達之,藤原順子,武田徹,星野聡子,須磨崎亮,田中竜太,中山純子,絹笠英世,木村里美,沼野智一,土田昌宏,佐藤秀郎 (2010): 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,「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.
- 124) 岩崎信明,宮本信也,大戸達之,藤原順子,星野聡子,木南真之介,須磨崎亮,田中竜太,中山純子,絹笠英世,木村里美,沼野智一,土田昌宏,佐藤秀郎 (2011): 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,「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.
- 125) 岩崎信明,宮本信也,大戸達之,藤原順子,坂口嘉菜,須磨崎亮,田中竜太,中山純子,絹笠英世,木村里美,沼野智一,本間一弘,土田昌宏,中村多喜子,佐藤美代子,浜野建三,堀米ゆみ (2012): 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 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,財団法人日本科学技術振興財団.
- 126) 岩崎信明,宮本信也,大戸達之,藤原順子,中山智博,柴田康行,大井亜由美,須磨崎亮,田中竜太,中山純子,木村里美,沼野智一,本間一弘,土田昌宏,佐藤美代子,浜野建三 (2014): 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 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.
- 127) 岩崎信明,宮本信也,大戸達之,藤原順子,柴田康行,細谷朋子,中山智博,大井亜由美,田中竜太,須磨崎亮,木村里美,中山純子,沼野智一,本間一弘,土田昌宏,佐藤美代子,浜野建三 (2015): 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 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.
- 128) 茨城県 (2004): 神栖町における農業用井戸水等のジフェニルアルシン酸 (DPAA) の分析結果について,茨城県報道発表資料.
http://www.env.go.jp/press/file_view.php?serial=6012&hou_id=5274.
- 129) 吉永淳 (2006): 環境試料中 DPAA 及び関連有機ヒ素化合物分析の精度管理用均一試料の作成,「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.
- 130) 貝瀬利一,野田和廣,宮下振一 (2009): 環境試料ならびに生体試料中ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の測定法の確立に関する研究,「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.
- 131) 泉陽子,緒方剛,佐藤正,圓藤吟史,中村好一 (2007): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) ばく露の慢性影響に関する前向き研究,「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.
- 132) 泉陽子,土井幹雄,湊孝治,圓藤吟史,中村好一 (2008): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) ばく露の慢性影響に関する前向き研究,「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.

- 133) 大久保一郎, 青山充, 湊孝治, 圓藤吟史, 中村好一 (2009): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) ばく露の慢性影響に関する前向き研究, 「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.
- 134) 大久保一郎, 青山充, 湊孝治, 圓藤吟史, 中村好一 (2010): 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, 「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.
- 135) 大久保一郎, 青山充, 湊孝治, 圓藤吟史, 中村好一 (2011): 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, 「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, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 136) 大久保一郎, 入江ふじこ, 湊孝治, 圓藤吟史, 中村好一 (2012): 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, 「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, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 137) 大久保一郎, 圓藤吟史, 中村好一 (2013): 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, 「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, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 138) 大久保一郎, 圓藤吟史, 中村好一 (2014): 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, 「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, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 139) 大久保一郎, 圓藤吟史, 中村好一 (2015): 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, 「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.
- 140) 大久保一郎, 圓藤吟史, 中村好一 (2016): 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, 「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.
- 141) 大久保一郎, 圓藤吟史, 中村好一 (2017): 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, 「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.
- 142) 大久保一郎, 本田靖 (2007): レセプト情報を用いた傷病名及び診療内容並びに費用等に関する研究, 「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.
- 143) 大久保一郎, 本田靖 (2008): レセプト情報を用いた傷病名及び診療内容並びに費用等に関する研究, 「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.
- 144) Cohen SM, Arnold LL, Eldan M, Lewis AS, Beck BD. (2006): Methylated arsenicals: the implications of metabolism and carcinogenicity studies in rodents to human risk assessment. Crit Rev Toxicol. 36: 99-133.
- 145) Yoshida K, Chen H, Inoue Y, Wanibuchi H, Fukushima S, Kuroda K, Endo G. (1997): The urinary excretion of arsenic metabolites after a single oral administration of dimethylarsinic acid to rats. Arch Environ Contam Toxicol. 32: 416-421.
- 146) 石井一弘 (2007): 神経障害を来す毒物質. Clinical Neurosci. 25: 885-887.
- 147) 環境庁 (1996): 逐条解説水質汚濁防止法, 水質保全局監修, 水質法令研究会編集, 中央法規出版

株式会社.

148) JECFA (1983): Arsenic. WHO Food Additives Series 18.

149) JECFA (1989): Arsenic. WHO Food Additives Series 24.

150) 厚生労働省 (2004): 水質基準の見直しにおける検討概要, 厚生科学審議会生活環境水道部会水質管理専門委員会, ひ素.

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/konkyo0303.html>

151) 環境省 (2004): 水質汚濁に係る人の健康の保護に関する環境基準等の見直しについて(第1次答申). 別紙2: 環境基準項目等の設定根拠等.

<http://www.env.go.jp/council/toshin/t090-h1510/02.pdf>

付録 別表 1 DPAA を反復投与した一般毒性試験（短～中期毒性）結果の概要

動物種：	ラット	性：	雌雄
系 統：	Sprague-Dawley		
投与方法：	強制経口投与		
投与期間：	28 日間		
投与量：	0、0.3、1.2、5.0 mg/kg/day		
動物数：	10、5、5、10 匹		
主な影響：	5 mg/kg/day 群 雌雄：死亡（雄 2/10 匹、雌 6/10 匹；雄の 1 匹は事故死） 着色尿（黄色）、振戦、易刺激性、流涎、活動性の低下、反応性低下又は亢進、 覚醒度更新、歩行異常、後肢握力の低下など 体重↓、摂餌量↓、ヘモグロビン濃度↓、ヘマトクリット値↓、肝臓重量（相 対）↑、胸腺重量（絶対・相対）↓ 脾臓及び胸腺の小型化、肝臓の胆管増生、グリソン鞘の炎症性細胞浸潤及び 肉芽腫、肝細胞の限局性壊死、脾臓の白脾髄の萎縮、胸腺の急性萎縮、大腿 骨髄の造血細胞減少、腺胃の赤色・褐色斑やびらんなどの組織変化 雄：血小板↑、網赤血球数↓、GOT や GPT、ALP など↑、総ビリルビン↑		
	1.2 mg/kg/day 群 雌：ヘモグロビン濃度↓、ヘマトクリット値↓ 雄：影響なし		
	0.3 mg/kg/day 群 雌雄：影響なし		
回復試験：	14 日間（対照群：雌雄各 5 匹、5.0 mg/kg/day 群：雄 3 匹）		
回復性：	回復期間の 3 日目に雄 1 匹が死亡。5 mg/kg/day 群に発現した変化については回復期 間終了時には回復又は回復傾向を示し、回復性は良好であった。振戦については回復 期間終了時も 1/2 匹でみられた。		
備 考：	鉄欠乏性貧血又は溶血性貧血では、血液の酸素運搬能低下に対する代償として網赤血 球数が上昇するが、本試験では上昇せず、むしろ低下していた。骨髄で造血細胞が減 少していたことから、赤血球の骨髄における分化・成熟段階への影響が考えられた。		
出 典：	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）		
動物種：	ラット	性：	雌雄
系 統：	Sprague-Dawley		
投与方法：	強制経口投与		
投与期間：	91 日間		
投与量：	0、0.1、0.3、0.8、2.0 mg/kg/day		
動物数：	15、10、10、10、15 匹		
主な影響：	2.0 mg/kg/day 群 雌雄：赤血球数↓、ヘモグロビン濃度↓、ヘマトクリット値↓、ALP↑、総コレス テロール↑、肝臓（絶対・相対重量）↑、 肝腫大、胆管増生及びグリソン鞘の炎症性細胞浸潤、総胆管の増殖性炎 雄：振戦、強直性痙攣と一過性の自発運動の低下、着色尿、易刺激性、眼球の混濁 及び膨大、体重↓、 摂餌量↓、ヘモグロビン濃度↓、血小板数↑、網赤血球数↑、γ-GT↑、総ビ リルビン↑、総タンパク↑、カルシウム↑、A/G 比↓、ビリルビン及びウロビ リノーゲン↑、角膜血管新生、角膜水腫あるいは角膜変性を伴う角膜混濁、心 臓（絶対・相対重量）↑、脾臓（絶対・相対重量）↑、胸腺（絶対重量）↓、 肝臓の表面顆粒状化及び白色斑、総胆管の拡張、胸腺の萎縮、グリソン鞘内の 肉芽腫、肝細胞の肥大や脂肪化及び限局性壊死、総胆管粘膜上皮の空胞化、脾 臓の髄外造血、尿細管上皮の好酸性小滴、角膜の炎症性細胞浸潤及び水腫 雌：GOT↑、グリソン鞘の線維化		

0.8 mg/kg/day 群 雌雄：影響なし	
0.3 mg/kg/day 群 雌雄：影響なし	
0.1 mg/kg/day 群 雌雄：影響なし	
回復試験：30日間（対照群及び5.0 mg/kg/day 群：雌雄各5匹）	
回復性：2 mg/kg/day 群に発現した変化のほとんどで、投与の休止により、消失、変化の程度や発現の減少がみられ、回復性が認められた。振戦について2週間内に消失した。	
備考：血球成分の変化はいずれも軽度であったが、若干、雄の方が強く発現した。 また、雄では網赤血球数の高値、脾臓重量の増加と髄外造血の発現増加がみられ、血球成分の変化に対する造血亢進と考えられた。	
出典：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）	
動物種：ラット	性：雄
系 統：Wistar	
投与方法：飲水に添加して投与（飲水投与）	
投与期間：21日間	
投与量：0、100 ppm	
動物数：各群6匹	
主な影響：100 ppm 群（約5 mg/kg/day） 顕著な飲水忌避がみられ、飲水量は対照群の50～60%しかなかった。 体重↓、振戦、ふらつき歩行、脳重量↓、ブリッジテスト（落下までの時間）↓	
回復試験：－	
回復性：－	
備考：オープンフィールド試験（総移動距離、平均移動速度、中央滞在時間）の結果に有意な差はなかった。脳重量の低下は摂餌量及び飲水量の低下に伴う二次的なもの。	
出典：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。	
動物種：ラット	性：雄
系 統：Wistar	
投与方法：飲水に添加して投与（飲水投与）	
投与期間：21日間	
投与量：0、100 ppm	
動物数：各群6匹	
主な影響：100 ppm 群（約5 mg/kg/day） 顕著な飲水忌避がみられ、摂餌量も減少。 体重↓ オープンフィールド試験では顕著なふらつき、歩行障害による総移動距離の減少傾向がみられた。	
回復試験：35日間	
回復性：体重はばく露開始前以上に増加したが、対照群と比較すると低かった。 7、14日後のオープンフィールド試験では、総移動距離は有意に多く、多動であった。 総移動距離への影響は21日後に消失。 移動の直進性への影響は28日後にもみられたが、35日後に消失。	
備考：	
出典：根岸隆之（2011）：ジフェニルアルシン酸（DPAA）による酸化ストレス神経障害、「平成21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。	

動物種	ラット	性	雄
系 統	Fischer 344		
投与方法	飲水に添加して投与（飲水投与）		
投与期間	21 週間		
投与量	0、12.5、25、50 ppm		
動物数	各群 5 匹		
主な影響	50 ppm 群（1 週: 6.0 mg/kg/day、2 週: 2.0 mg/kg/day、以降は評価できず） 1/5 匹死亡（投与開始後 2 週間） 強い体重増加の抑制がみられたため、3 週以降は 25 ppm に変更 神経症状なし		
	25 ppm 群（1.8 mg/kg/day） 体重増加↓（投与開始後 3 週間から） 神経症状なし		
	12.5 ppm 群（0.9 mg/kg/day） 体重への影響なし 神経症状なし		
回復試験	—		
回復性	—		
備 考	ラット肝中期発がん性試験のための予備試験 飲水量から求めた用量は私信による。		
出 典	鰐淵英機，魏民，梯アンナほか（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。		
動物種	マウス	性	雌雄
系 統	C57BL/6J		
投与方法	飲水に添加して投与（飲水投与）		
投与期間	28 日間		
投与量	0、25、50、100、200 ppm（飲水量から用量を求めると、下記の通り） （雄 0、5.0、8.7、9.1、7.0 mg/kg/day、雌 0、5.3、9.9、8.9、8.0 mg/kg/day）		
動物数	各群 10 匹		
主な影響	200 ppm 群 雌雄：全数（各 10 匹）死亡、体重増加↓、肝細胞壊死、慢性胆管炎		
	100 ppm 群 雌雄：体重増加↓、肝細胞壊死、慢性胆管炎 雄：8 匹死亡、ヘマトクリット値↓、 雌：5 匹死亡、白血球数↓、赤血球数↓、ヘモグロビン濃度↓、 ヘマトクリット値↓、血小板数↑、肝臓（絶対・相対重量）↓、胸腺（絶対・相対重量）↓		
	50 ppm 群 雌雄：体重増加↓、肝細胞壊死、慢性胆管炎 雌：1 匹死亡、白血球数↓、赤血球数↓、ヘモグロビン濃度↓、 ヘマトクリット値↓、肝臓（絶対・相対重量）↓、胸腺（絶対・相対重量）↓		
	25 ppm 群 雄：影響なし 雌：慢性胆管炎		
回復試験	—		
回復性	—		
備 考	振戦等の中樞神経系への影響は報告されていない。		
出 典	鰐淵英機，魏民，梯アンナほか（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。		

動物種：	マウス	性：	雄
系 統：	ICR/JcL		
投与方法：	強制経口投与		
投与期間：	約5週間（神経症状が出現した時点で屠殺）		
投与量：	0、5.0 mg/kg/day		
動物数：	5、17匹		
主な影響：	5.0 mg/kg/day 群 躯幹の保持不能、寡動ならびに無動、震え、ミオクローヌス、閉眼状態、黄疸、大脳及び基底核に S100β 陽性グリアの増加、小脳の空胞変性（顆粒細胞層）及び軸索変性、GOT や GPT、総ビリルビン、アンモニアの上昇、出血性壊死性肝炎		
回復試験：	—		
回復性：	—		
備考：	死亡はなかった。また、四肢の明らかな運動麻痺はなく、大脳、海馬、基底核、視床、中脳、脊髄に明らかな神経細胞脱落もなかった。 投与群の神経症状は投与開始後約5週で全数に出現した。		
出 典：	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. (一部聞き取りにより追加)		
動物種：	マウス	性：	雄
系 統：	ICR/JcL		
投与方法：	強制経口投与		
投与期間：	5週間		
投与量：	0、5.0 mg/kg/day		
動物数：			
主な影響：	5.0 mg/kg/day 群 小脳で細胞核の萎縮（核濃縮）を認め、特にプルキンエ細胞で著明。 大脳などの他の組織に異常なし。		
回復試験：	—		
回復性：	—		
備考：	死亡はなかった。 脳への影響を主目的にした試験。		
出 典：	Kato, K., M. Mizoi, Y. An, M. Nakano, H. Wanibuchi, G. Endo, Y. Endo, M. Hoshino, S. Okada and K. Yamanaka (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.		
動物種：	マウス	性：	雄
系 統：	ddY		
投与方法：	飲水に添加して投与（飲水投与）		
投与期間：	7、28日間		
投与量：	0、35 ppm（飲水中濃度、ヒ素濃度として0、10 mgAs/L）		
動物数：	各群6匹		
主な影響：	7日間投与で DPAA の摂取量は 2.47 mgAs/kg/day 28日間投与で DPAA の摂取量は 1.76 mgAs/kg/day 体重、飲水量に有意な差はなし。全般的な運動活性にも特段の差はなし。 投与から9週間の間に実施した Morris 水迷路試験 7週までの試験結果（到達時間）に有意差はなかったが、8、9週では 35 ppm 群が有意に長い時間を要した。		
回復試験：	—		
回復性：	—		

備 考	10 mgAs/L のヒ素濃度となるようにして投与したヒ酸水素二ナトリウム、亜ヒ酸ナトリウムの投与群では、到達時間に有意差はなかった。
出 典	Ozone, K., S. Ueno, M. Ishizaki and O. Hayashi (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.
動物種	マウス
性	雄
系 統	ICR
投与方法	飲水に添加して投与（飲水投与）
投与期間	5日間
投与量	0、30、100、300 ppm（飲水中濃度）
動物数	各群3匹
主な影響	シャトル箱条件反応回避試験結果に有意な差はなかった。
回復試験	—
回復性	—
備 考	—
出 典	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.
動物種	マウス
性	雄
系 統	ICR
投与方法	飲水に添加して投与（飲水投与）
投与期間	27週間
投与量	0、30、100、300 ppm（飲水中濃度）
動物数	10、10、10、9匹
主な影響	300 ppm 群 死亡（6週目までに9/9匹）、体重減少↓
	100 ppm 群 死亡（3/10匹）、体重増加の抑制↓、運動活性↑、条件回避反応↑、ブリッジ試験（落下までの時間）↓、高架式十字迷路の進入回数↓（不安増強）
	30 ppm 群 死亡（1/10匹）、運動活性↑、条件回避反応↑
回復試験	—
回復性	—
備 考	受動的回避反応試験（記憶・学習能力）の結果に影響なし。
出 典	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.
動物種	マウス
性	雄
系 統	ICR
投与方法	飲水に添加して投与（飲水投与）
投与期間	57週間
投与量	0、7.5、15、30 ppm（飲水中濃度）
動物数	各群10匹（対照群のみ9匹）
主な影響	30 ppm 群 運動活性↑
	15 ppm 群 高架式十字迷路の進入回数↑（不安減弱）、ロータ・ロッド滞在時間↓
	7.5 ppm 群 高架式十字迷路の進入回数↑（不安減弱）、ロータ・ロッド滞在時間↓
回復試験	—

回復性：	－
備考：	体重増加に影響なし。ブリッジ試験・受動的回避反応試験の結果に影響なし。 15、30 ppm 群の脳、小脳の重量などにも影響なし。 7.5 ppm の DPAA 摂取は 0.32～0.38 mgAs/kg/day のヒ素摂取量に相当する。
出典：	Umezumi 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.
動物種：	マウス
系統：	ICR
投与方法：	飲水に添加して投与（飲水投与）
投与期間：	13、26、49 週間
投与量：	0、7.5、15、30 ppm（飲水中濃度）
動物数：	各群 18 匹（各投与期間後、1 群 6 匹ずつ解剖）
主な影響：	30 ppm 群 Y 字型迷路進入回数↑（26、49 週投与期間終了前の試験のうち、24 週のみ） 15 ppm 群 ロータ・ロッド滞在時間↓（各投与期間終了前の試験のうち、22 週のみ） 7.5 ppm 群 影響なし
回復試験：	－
回復性：	－
備考：	Y 字型迷路自発交代反応試験の結果に影響なし。 別途実施したマウス小脳ミトコンドリア分画中の PAG 活性の測定結果とあわせ、行動異常と小脳内グルタミンナーゼ活性低下の関連を明確にすることはできなかった。
出典：	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.
動物種：	サル
系統：	カニクイザル
投与方法：	経鼻カテーテルによる経口投与
投与期間：	100 日間（2 回/日）
投与量：	0、0.3、0.8、2.0 mg/kg/day
動物数：	各群 2 匹
主な影響：	2.0 mg/kg/day 群 1 匹で投与後にミオクローヌス様の症状が複数回みられた。 0.8 mg/kg/day 1 匹で投与初期に、投与後、ミオクローヌス様の症状がみられたが、以降はこのような症状は観察されなかった。 0.3 mg/kg/day 群 雌雄：影響なし 0.1 mg/kg/day 群 雌雄：影響なし
回復試験：	－
回復性：	－
備考：	体重や摂餌量、血液学的及び生化学的検査結果のいずれにも影響なし。 妊娠サルへの投与試験の予備実験として実施したもの。
出典：	吉川泰弘, 根岸隆之 (2004): ジフェニルアルシン酸を投与したサルの行動影響調査, 「平成 16 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. 吉川泰弘, 小山高正, 川崎勝義, 根岸隆之, 濱崎裕子(2005): ジフェニルアルシン酸を投与したサルの行動影響調査, 「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.

動物種	サル	性	雌雄
系 統	カニクイザル		
投与方法	強制経口投与		
投与期間	28 日間		
投与量	1 mg/kg/day		
動物数	20 匹		
主な影響	1 mg/kg/day 群 投与期間及びその後の飼育期間の観察で、行動変化及び症状出現なし。 肝臓で胆管増生、肝細胞の浸潤などの肝臓組織の変性がみられた。		
回復試験	—		
回復性	—		
備 考			
出 典	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樞神経影響, 「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.		
動物種	ラット	性	雄
系 統	Sprague-Dawley		
投与方法	経皮投与 (皮膚塗布)		
投与期間	7 日間反復		
投与量	0、1,000 mg/kg		
動物数	各群 5 匹		
主な影響	1,000 mg/kg/day 群 着色尿、体重の低値傾向、肝臓 (絶対・相対重量) ↑、脾臓 (絶対・相対重量) ↑、腎臓 (絶対・相対重量) ↑、副腎 (絶対・相対重量) ↑ 肝臓の腫大 (3/5 匹)、精巢黄色化 (2/5 匹)、副腎の腫大 (2/匹)、脾臓の暗赤色化・腫大 (1/5 匹)、肝臓の褪色・赤色斑 (各 1/5 匹)、腎臓の腫大 (1/5 匹)		
回復試験	—		
回復性	—		
備 考	死亡はなかった。		
出 典	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)		
動物種	マウス	性	雄
系 統	ICR		
投与方法	皮下投与		
投与期間	10 日間		
投与量	0、1、5 mg/kg/day		
動物数	各群 5~6 匹		
主な影響	投与期間終了後に回転棒試験 (1、3、5、7 日目)、明暗試験を実施 5 mg/kg/day 群 回転棒から落下するまでの時間 (3 日目) ↓、落下回数 (1、3 日目) ↑ 明暗試験法により、不安感受性の変化はみられなかった。 1 mg/kg/day 群 回転棒から落下するまでの時間 (3 日目) ↓		
回復試験	回復時期に実施した試験		
回復性	投与中止から時間経過とともに対照群と同程度まで回復した。		
備 考	1 mg/kg/day 群の落下数は各試験日とも対照群と同程度であった。		
出 典	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.		

付録 別表2 MPAA を反復投与した一般毒性試験（短～中期毒性）結果の概要

動物種：	ラット	性：	雌雄
系 統：	Sprague-Dawley		
投与方法：	強制経口投与		
投与期間：	28 日間		
投与量：	0、2、5、15 mg/kg/day		
動物数：	10、5、5、10 匹		
主な影響：	15 mg/kg/day 群 雌雄：体重↓、摂餌量↓、総胆管の拡張及び増殖性炎 雄：死亡（3/10 匹）、振戦（死亡前日）、赤血球数↓、ヘモグロビン濃度↓、ヘマトクリット値↓、アルブミン↓、A/G 比↓、尿素窒素↑、γ-GT の増加傾向、精巢上体重量（絶対）↓、腎臓重量（相対）↑、肝臓の白斑、腎臓の黄斑、骨髓造血細胞の増加、肝臓の胆管増生、グリソン鞘の炎症性細胞浸潤及び肉芽腫性炎、腎臓の硝子円柱、皮髄境界部の線維化及び尿細管の壊死、皮質の再生性尿細管 雌：クロール↓、脾臓重量（相対）↓		
	5 mg/kg/day 群 雌雄：影響なし		
	2 mg/kg/day 群 雌雄：影響なし		
回復試験：	14 日間（対照群：雌雄各 5 匹、15 mg/kg/day 群：雄 4 匹、雌 5 匹）		
回復性：	ほとんどの変化は投与の休止によって回復性あるいは回復傾向が認められたが、15 mg/kg の総胆管の拡張及び増殖性炎については、回復性を確認することができなかった。		
備 考：	DPAA よりも毒性は低いと考えられた。		
出 典：	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）		

付録 別表3 PMAA を反復投与した一般毒性試験（短～中期毒性）結果の概要

動物種：	ラット	性：	雌雄
系 統：	Sprague-Dawley		
投与方法：	強制経口投与		
投与期間：	28日間		
投与量：	0、0.12、0.3、1.2、5.0 mg/kg/day		
動物数：	10、5、5、5、10匹		
主な影響：	5 mg/kg/day 群 雌雄：摂餌量↓、クロール↓、肝臓の胆管増生、グリソン鞘の炎症性細胞浸潤 雄：トリグリセライド↓ 雌：総ビリルビン↓		
	1.2 mg/kg/day 群 雌雄：影響なし		
	0.3 mg/kg/day 群 雌雄：影響なし		
	0.12 mg/kg/day 群 雌雄：影響なし		
回復試験：	14日間（対照群及び5.0 mg/kg/day 群の雌雄各5匹）		
回復性：	5 mg/kg/day 群の雄で胆管増生が回復期間終了時にもみられたが、その他の変化については回復傾向又は回復性が認められた。		
備 考：	一般状態や体重、血液学的検査、尿検査、剖検のいずれにも影響はみられず、造血系器官である骨髓、脾臓にも異常はなかった。 DPAA よりも毒性は低いと考えられた。		
出 典：	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)		

付録 別表4 DPAA を反復投与した一般毒性試験（長期毒性）結果の概要

動物種：	ラット	性：	雌雄
系 統：	Fischer 344		
投与方法：	飲水に添加して投与（飲水投与）		
投与期間：	1年間		
投与量：	0、5、10、20 ppm（飲水量から用量を求めると、下記の通り） （雄 0、0.26、0.48、0.95 mg/kg/day、雌 0、0.35、0.70、1.35 mg/kg/day）		
動物数：	各群10匹		
主な影響：	20 ppm 群 雌雄：総胆管の拡張（全数）、 総胆管上皮過形成及びそれによる開口部の狭窄（全数）、 胆管増生（全数） 雄：血小板↑、（GOT↓、GPT↓、γ-GTP↓：臨床的意義なし） 雌：肝臓（絶対・相対重量）↑、脾臓（絶対・相対重量）↑、心臓（相対重量）↑、 ヘマトクリット値↓、ALP↑、γ-GTP↑、総コレステロール↑、無機リン↑ （GPT↓：臨床的意義なし）		
	10 ppm 群 雄：（GPT↓：臨床的意義なし） 雌：総コレステロール↑		
	5 ppm 群 雌雄：影響なし		
回復試験：	—		
回復性：	—		
備 考：	いずれの群にも神経症状の出現はなかった。 20 ppm 群の雄で血小板の増加、雌でヘマトクリット値の減少は有意差のある変化であったが、どちらも用量相関性がなく、変動も軽微なため、毒性学的意義は乏しいと考えられた。 DPAA はラットの胆道系に毒性を示すことが明らかとなった。		
出 典：	鰐淵英機，魏民，梯アンナほか（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。		
動物種：	ラット	性：	雌雄
系 統：	Fischer 344		
投与方法：	飲水に添加して投与（飲水投与）		
投与期間：	2年間		
投与量：	0、5、10、20 ppm（飲水量から用量を求めると、下記の通り） （雄 0、0.23、0.45、0.91 mg/kg/day、雌 0、0.32、0.65、1.30 mg/kg/day）		
動物数：	各群51匹		
主な影響：	20 ppm 群 雌雄：体重↓、肝臓（絶対・相対重量）↑ 雌：生存率↓、 黄疸（死亡・屠殺ラットの10/33匹） 総胆管開口部狭窄、総胆管拡張、肝内胆管増生（死亡・屠殺ラットの33/33匹） 雄：総胆管開口部狭窄、総胆管拡張（死亡・屠殺ラット）		
	10 ppm 群 雄：肝臓（絶対・相対重量）↑		
	5 ppm 群 雌雄：影響なし		
回復試験：	—		

回復性：	－
備考：	一般状態変化として雌の 20 ppm 群で黄疸を認めたのみで、いずれの群にも神経症状の出現はなかった。 雌の 20 ppm 群にみられた生存率の有意な低下は、DPAA による高度な胆道系障害が原因と考えられた。 20 ppm 群の雌雄でみられた心臓、脾臓、腎臓及び脳の相対重量の変化は体重減少を反映したものと考えられた。 発がん性の評価を目的とした試験（別表 6）であるため、各組織の非腫瘍性病変については評価の対象外とした。
出典：	鰐淵英機，魏民，梯アンナほか (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。 鰐淵英機，魏民，梯アンナほか (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。
動物種：	マウス
性：	雌雄
系統：	C57BL/6J
投与方法：	飲水に添加して投与（飲水投与）
投与期間：	52 週間
投与量：	0、6.25、12.5、25 ppm（飲水量から用量を求めると、下記の通り） （雄 0、0.75、1.57、3.17 mg/kg/day、雌 0、1.05、2.74、4.79 mg/kg/day）
動物数：	各群 10 匹
主な影響：	25 ppm 群 雄：腎臓（絶対・相対重量）↑、血清アルブミン↓ 雌：胆管増生（8 匹）、慢性胆管炎（4 匹）、肝細胞壊死（2 匹） 12.5 ppm 群 雄：影響なし 雌：胆管増生（2 匹）、慢性胆管炎（1 匹） 6.25 ppm 群 雌雄：影響なし
回復試験：	－
回復性：	－
備考：	肝腫瘍の発生はなかった。
出典：	鰐淵英機，魏民，梯アンナほか (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。
動物種：	マウス
性：	雌雄
系統：	C57BL/6J
投与方法：	飲水に添加して投与（飲水投与）
投与期間：	78 週間
投与量：	0、6.25、12.5、25 ppm（飲水量から用量を求めると、下記の通り） （雄 0、0.69、1.46、3.03 mg/kg/day、雌 0、1.09、2.49、5.43 mg/kg/day）
動物数：	各群 50 匹
主な影響：	25 ppm 群 雄：体重↓、腎臓（相対重量）↑、血小板↑、桿状核白血球↑、単核白血球↑、 雌：生存率↓、体重↓、血小板↑、AST↑、ALT↑、尿素窒素↑ 12.5 ppm 群 雄：影響なし

雌：体重↓、AST↑、尿素窒素↑	
6.25 ppm 群	
雄：影響なし	
雌：AST↑、ALT↑	
回復試験：	—
回復性：	—
備考：	25 ppm 群の生存率低下は過度の毛繕いによる皮膚炎、飲水量増加に伴う DPAA 摂取量の増加などが考えられる。 12.5、25 ppm 群で肝臓、腎臓、副腎、心臓の相対重量の増加、脳の絶対重量の減少と相対重量の減少に有意差がみられたが、軽微な変化であったため、最終体重の低値による二次的な変動と考えられた。 発がん性の評価を目的とした試験（別表 6）であるため、各組織の非腫瘍性病変については評価の対象外とした。
出典：	鰐渕英機，魏民，梯アンナほか (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。
動物種： マウス	
性： 雌 (F ₁ 雌雄)	
系 統： CD-1	
投与方法： 飲水に添加して投与（飲水投与）	
投与期間： 妊娠 8 日から出産後 3 週（授乳期）まで（母乳を介した間接投与） 離乳後（3 週齢）から 84 週齢まで	
投与量： 0、25 ppm（飲水中濃度）	
動物数： 0、25 ppm 群の雄 53 匹、85 匹、雌 40 匹、76 匹	
主な影響： 25 ppm 群	
雌雄：体重↓、腎臓・心臓・副腎（絶対重量）↓	
雄：肝臓↓、脳（相対重量）↑、精巣（絶対・相対重量）↑	
雌：脳（絶対・相対重量）↑	
回復試験：	—
回復性：	—
備考：	臓器重量（特に絶対重量）の変化については、体重増加の有意な抑制に伴う二次的な影響である可能性が考えられた。
出典：	鰐渕英機，魏民，梯アンナ，山野荘太郎，石井真美，藤岡正喜ほか (2014): 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。 鰐渕英機，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 (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 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。 鰐渕英機，魏民，梯アンナ，藤岡正喜，土井賢一郎ほか (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 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。

付録 別表5 DPAA を反復経口投与した生殖・発生毒性試験結果の概要

動物種：	ラット	性：	雌
系 統：	Sprague-Dawley		
投与方法：	強制経口投与		
投与期間：	妊娠7日目から17日目まで（胎児器官形成期）；妊娠20日目に帝王切開		
投与量：	0、0.3、1.0、3.0 mg/kg/day		
動物数：	各群22匹		
主な影響：	3.0 mg/kg/day 群 母ラット：死亡（1/22 匹）、易刺激性、振戦、体重↓、摂餌量↓、死亡例で肝臓の腫大や退色など 胚・胎児：影響なし		
	1 mg/kg/day 群 母ラット：影響なし 胚・胎児：影響なし		
	0.3 mg/kg/day 群 母ラット：影響なし 胚・胎児：影響なし		
回復試験：	—		
回復性：	—		
備考：	黄体数や着床数、胚死亡率、生存胎児数や体重、外表や内臓、骨格のいずれにも影響はなく、DPAA による催奇形性は認められなかった。		
出 典：	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）		
動物種：	ラット	性：	雌雄
系 統：	Sprague-Dawley		
投与方法：	強制経口投与		
投与期間：	交尾前14日から交尾期間を経て妊娠7日まで；妊娠13日目に帝王切開		
投与量：	0、0.3、1.0、3.0 mg/kg/day		
動物数：	各群20匹		
主な影響：	3.0 mg/kg/day 群 雌雄（親）：死亡（雄 6/20 匹、雌 2/20 匹）、瀕死になり屠殺（雄 2/20 匹、雌 1/20 匹）、易刺激性、振戦、間代性あるいは強直性痙攣、自発運動の低下、歩行異常、着色尿、体重↓、摂餌量↓、胸腺の小型化、総胆管の硬化、眼球の混濁 雄（親）：交尾率↓（受胎率には影響なし）、肝腫大 胚の発生：黄体数↓、着床数↓、生存胚数↓、早期死亡胚数↑、総胚死亡率↑、着床前後胚死亡率↑。無処置群の雄と 3 mg/kg/day 雌との交尾では影響がみられたが、逆の組み合わせでは影響なし。		
	1.0 mg/kg/day 群 雌雄（親）：影響なし 胚の発生：影響なし		
	0.3 mg/kg/day 群 雌雄（親）：影響なし 胚の発生：影響なし		
回復試験：	—		
回復性：	—		
備考：	交尾率の低下は状態悪化に伴う二次的な影響として現れた変化と考えられた。着床数や生存胚数などの低下については、雌雄の状態悪化に伴う変化と雌雄生殖器への直接的・間接的な影響により生じた変化の可能性が考えられた。		
出 典：	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）		

動物種：	ラット	性：	雌 (F ₁ 雌雄)
系 統：	Sprague-Dawley		
投与方法：	強制経口投与		
投与期間：	妊娠7日目から分娩を経て授乳20日目まで		
投与量：	0、0.1、0.3、1.0 mg/kg/day		
動物数：	各群24匹		
主な影響：	1.0 mg/kg/day 群 母ラット：影響なし 児(雄)：4～5週齢での行動検査結果(立ち上がり回数↓、身繕い又は洗顔回数↓)、 8～9週齢での追加検査結果(立ち上がり回数↓)に差がみられた。 児(雌)：影響なし		
	0.3 mg/kg/day 群 母ラット：影響なし 児(雄)：4～5週齢での行動検査結果(立ち上がり回数↓、身繕い又は洗顔回数↓)、 8～9週齢での追加検査結果(立ち上がり回数↓)に差がみられた。 児(雌)：4～5週齢での行動検査結果に差はなかったが、8～9週齢での追加検査結果(立ち上がり回数↓)に差がみられた。		
	0.1 mg/kg/day 群 母ラット：影響なし 児(雄)：4～5週齢での行動検査結果(立ち上がり回数↓、身繕い又は洗顔回数↓)に差がみられたが、8～9週齢での追加検査結果に差はなかった。 児(雌)：4～5週齢での行動検査結果に差はなかったが、8～9週齢での追加検査結果(立ち上がり回数↓)に差がみられた。		
回復試験：	—		
回復性：	—		
備 考：	母ラットの一般状態や体重、摂餌量、分娩・哺育状態及び剖検所見のいずれにも影響なし。 出生児の生存率や外表異常、一般状態、体重、生後形態分化、反射反応性、運動協調機能、学習機能、生殖機能のいずれにも影響なし。 オープンフィールド試験の検査項目は行動潜時、区画移動数、立ち上がり回数、身繕い又は洗顔回数、脱糞数、排尿回数の6項目。 雌8～9週齢の行動検査結果に用量依存性はなく、その意義についても不明。		
出 典：	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)		
動物種：	ラット	性：	雌 (F ₁ 雌雄)
系 統：	Sprague-Dawley		
投与方法：	強制経口投与		
投与期間：	妊娠7日目から分娩を経て授乳20日目まで		
投与量：	0、0.01、0.03、0.1 mg/kg/day		
動物数：	24、24、21、24匹		
主な影響：	0.1 mg/kg/day 群 母ラット：影響なし 児(雄)：影響なし 児(雌)：4週齢のオープンフィールド試験で行動検査結果(立ち上がり回数↓)に差がみられたが、8週齢の検査時には差はなかった。		
	0.03 mg/kg/day 群 母ラット：影響なし 児(雌雄)：影響なし		
	0.01 mg/kg/day 群 母ラット：影響なし 児(雌雄)：影響なし		
回復試験：	—		

回復性：	－
備考：	母ラットの一般状態や体重、摂餌量、分娩・哺育状態及び剖検所見のいずれにも影響なし。 出生児の生存率や外表異常、一般状態、体重などにも影響なし。 オープンフィールド試験の検査項目は行動潜時、区画移動数、立ち上がり回数、身繕い又は洗顔回数、脱糞数、排尿回数の6項目。
出典：	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)
動物種：	ラット (新生児：4日齢)
性：	雌雄
系統：	Sprague-Dawley
投与方法：	強制経口投与
投与期間：	28日間
投与量：	0、0.1、0.3、1.0 mg/kg/day
動物数：	各群10匹
主な影響：	1.0 mg/kg/day 群 雌雄：胆管増生、グリソン鞘の炎症性細胞浸潤 雄：赤血球数↓、単球比↓、トリグリセライド↑、A/G比↓ 雌：体重↓、血小板数↑、プロトロンビン時間の延長、肝臓 (相対重量) ↑
	0.3 mg/kg/day 群 雄：赤血球数↓ 雌：影響なし
	0.1 mg/kg/day 群 雌雄：影響なし
回復試験：	－
回復性：	－
備考：	各群で死亡はなく、一般状態、病理解剖所見にも何ら異常は認められなかった。 赤血球の変化は軽微なもので、正常と考えられる範囲を逸脱するようなものでなかった。また、造血系器官である骨髄、脾臓には異常変化はみられず、また脳のヘマトキシリン・エオジン染色標本では器質的变化は認められなかった。
出典：	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)
動物種：	ラット (新生児：1日齢)
性：	－
系統：	Wistar
投与方法：	飲水に添加して投与 (飲水投与) 生後1日から21日 (離乳) までは飲水投与した母ラットを介してばく露。 離乳後は飲水によりばく露。
投与期間：	6、12週間 CC群：水のみ (6週間) + 水のみ (6週間) CD群：水のみ (6週間) + DPAA (6週間) DC群：DPAA (6週間) + 水のみ (6週間) DD群：DPAA (6週間) + DPAA (6週間) (飲水量から求めた用量は哺乳期の母ラットで 5.64 mg/kg/day 4～6週齢のDC群、DD群で 3.13 mg/kg/day、 6～12週齢のCD群で 3.13 mg/kg/day、DD群で 2.07 mg/kg/day)
投与量：	0、20 ppm
動物数：	各群8匹
主な影響：	各群の母ラットの体重に影響はなかったが、CD群、DC群、DD群の新生児では体重増加の抑制がみられた。
	オープンフィールド試験 6週齢：DC群、DD群で総移動距離↑、中央領域への進入回数↑ 12週齢：CD群、DD群で総移動距離↑、中央領域への進入回数↑
	受動的回避学習試験 6週齢：DC群、DD群で電気刺激のある暗室に入るまでの時間 (学習能力) ↓

12 週齢： CD 群、DC 群、DD 群で電気刺激のある暗室に入るまでの時間↓	
回復試験：	—
回復性：	6 週間の回復期間があった DC 群では、オープンフィールド試験の成績に回復がみられたが、受動的回避学習試験の成績には回復がみられなかった。
備考：	—
出典：	根岸孝之(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. Negishi, T., Y. Matsunaga, Y. Kobayashi, S. Hirano and T. Tashiro (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.
動物種：	マウス
系統：	ICR
投与方法：	飲水に添加して母マウスに投与 (F ₁ には母乳を介した間接投与)
投与期間：	出産後から離乳時まで
投与量：	0、5 mg/L (飲水中濃度)
動物数：	母マウスは不明、F ₁ は 10 匹
主な影響：	5 mg/L 群 (F ₁) 7 週齢での回転棒試験で 7 日間のトレーニング日数に伴う成績の向上 (回転棒から落下するまでの時間の延長、落下回数の減少) は対照群に比べて劣った。 7 週齢での明暗試験法、高下式十字迷路法により、不安感受性の亢進がみられた。
回復試験：	回復時期に実施した試験
回復性：	運動学習障害は不可逆的と考えられた。
備考：	母マウスの養育行動や体重に異常はみられなかった。
出典：	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.
動物種：	マウス
系統：	CD-1
投与方法：	飲水に添加して母マウスに投与 (一生涯ばく露群の F ₁ には母乳を介した間接投与)
投与期間：	妊娠 8 日から妊娠 18 日まで (経胎盤ばく露群) 妊娠 8 日から出産後 3 週 (授乳期) まで (一生涯ばく露群)
投与量：	0、12.5、25 ppm (飲水中濃度) 25 ppm (一生涯ばく露群)
動物数：	母マウスは 7~14 匹/群
主な影響：	12.5 ppm 群 (経胎盤ばく露群) 母マウスの体重、出産率、産児数、離乳率に影響なし 25 ppm 群 (経胎盤ばく露群) 母マウスの体重、出産率、産児数、離乳率に影響なし 25 ppm 群 (一生涯ばく露群) 母マウスの体重、出産率、産児数、離乳率に影響なし
回復試験：	—
回復性：	—
備考：	5 週齢時の児にみられた体重の低値は、授乳期の母マウスからの影響によるものと推測された。
出典：	鰐淵英機, 魏民, 梯アンナ, 山野庄太郎, 石井真美, 藤岡正喜ほか (2014): 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.

動物種：	サル	性：	雌
系 統：	カニクイザル		
投与方法：	経鼻カテーテルによる経口投与		
投与期間：	妊娠 50 日目から出産までの約 100 日間（98～121 日間で 2 回/日投与）		
投与量：	0、1.0 mg/kg/day		
動物数：	各群 8 匹		
主な影響：	1.0 mg/kg/day 群 母サル：影響なし 新生児：影響なし		
回復試験：	－		
回復性：	－		
備 考：	母ザルの体重、出産成績（妊娠期間、出生時体重）に影響なし。ミオクローヌス様の症状もみられなかった。 新生児に形態異常はなく、生後 30 日から 40 日後に実施した神経機能検査（握力、疼痛反応、聴覚反応、瞳孔反応）にも影響なし。		
出 典：	吉川泰弘, 小山 高正, 川崎 勝義, 根岸 隆之, 濱崎 裕子 (2005): ジフェニルアルシン酸を投与したサルの行動影響調査, 「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.		

付録 別表6 DPAA を反復投与した発がん性試験結果の概要

動物種：	ラット	性：	雄
系 統：	Fischer 344		
投与方法：	飲水に添加して投与（飲水投与）		
投与期間：	6週間		
	ジエチルニトロソアミン（DEN）0、200 mg/kg を腹腔内投与した2週間後から投与を開始し、DPAA投与開始の1週間後に肝臓の2/3を部分切除。		
投与量：	0、5、10、20 ppm		
	（飲水量から用量を求めると、0、0.5、0.9、1.6 mg/kg/day）		
動物数：	各群20匹		
主な影響：	20 ppm 群（DE投与せず） 肝臓（絶対・相対重量）↑、ALP↑、γ-GTP↑、LAP↑、胆管増生及びグリソン鞘の炎症性細胞浸潤（全数）、CYP1B1↑ 神経症状なし		
	20 ppm 群（DE投与） 肝臓（絶対・相対重量）↑、ALP↑、γ-GTP↑、LAP↑、胆管増生及びグリソン鞘の炎症性細胞浸潤（全数）、CYP1B1↑ GST-P 陽性細胞巢（肝の前がん病変の指標）↑ 神経症状なし		
	10 ppm 群（DE投与） 影響なし（神経症状なし）		
	5 ppm 群（DE投与） 影響なし（神経症状なし）		
回復試験：	－		
回復性：	－		
備 考：	DEN投与の0、5、10、20 ppm 群でGST-P 陽性細胞巢は観察されたが、DEN未投与の20 ppm 群及び対照群（0 ppm 群）でGST-P 陽性細胞巢は観察されなかった。 肝臓における8-OHdGの測定から、酸化DNA障害の関与はないと考えられた。		
出 典：	鰐淵英機，魏民，梯アンナほか（2008）：ジフェニルアルシン酸（DPAA）の長期毒性に関する研究，「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。		
動物種：	ラット	性：	雌雄
系 統：	Fischer 344		
投与方法：	飲水に添加して投与（飲水投与）		
投与期間：	2年間		
投与量：	0、5、10、20 ppm（飲水量から用量を求めると、下記の通り）		
	（雄 0、0.23、0.45、0.91 mg/kg/day、雌 0、0.33、0.65、1.30 mg/kg/day）		
動物数：	各群51匹		
主な影響：	20 ppm 群 発生率の増加した腫瘍なし		
	10 ppm 群 発生率の増加した腫瘍なし		
	5 ppm 群 発生率の増加した腫瘍なし		
回復試験：	－		
回復性：	－		
備 考：	非発がん影響については、別表4（長期毒性）に記載した。		
出 典：	鰐淵英機，魏民，梯アンナほか（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。		

動物種：	ラット	性：	雄
系 統：	Fischer 344		
投与方法：	飲水に添加して投与（飲水投与）		
投与期間：	27 週間 ジエチルニトロソアミン（DEN）0、100 mg/kg を腹腔内投与した後、第 2、5、8、11 日に N-メチルニトロソウレア（MNU）0、20 mg/kg を腹腔内投与、第 14、17、20、23 日にジメチルヒドラジン（DMH）0、40 mg/kg を皮下投与し、並行して第 1～2 週に 0.05% N-ブチル(4-ヒドロキシブチル)ニトロソアミン（BBN）、第 3～4 週に 0.1% N-ビス(2-ヒドロキシプロピル)ニトロソアミン（DHPN）を飲水投与してイニシエーション処置を行った。 5 週目から DPAA を 27 週間飲水投与。		
投与量：	0、5、20 ppm		
動物数：	有効動物数は 19、20、18 匹		
主な影響：	20 ppm 群 肝臓（絶対・相対重量）↑ 胆管腫（発生率・数）↑、肝臓の GST-P 陽性細胞巢（肝の前がん病変の指標）↑ 5 ppm 群 影響なし		
回復試験：	－		
回復性：	－		
備考：	－		
出 典：	鰐淵英機，魏民，梯アンナほか (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 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。		
動物種：	マウス	性：	雌雄
系 統：	C57BL/6J		
投与方法：	飲水に添加して投与（飲水投与）		
投与期間：	52 週間		
投与量：	0、6.25、12.5、25 ppm （飲水量から用量を求めると、下記の通り） （雄 0、0.69、1.46、3.03 mg/kg/day、雌 0、1.09、2.49、5.43 mg/kg/day）		
動物数：	各群 10 匹		
主な影響：	25 ppm 群 雌雄： 発生率の増加した腫瘍なし 12.5 ppm 群 雌雄： 発生率の増加した腫瘍なし 6.25 ppm 群 雌雄： 発生率の増加した腫瘍なし		
回復試験：	－		
回復性：	－		
備考：	非発がん影響については、別表 4（長期毒性）に記載した。		
出 典：	鰐淵英機，魏民，梯アンナほか (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 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。		

動物種：	マウス	性：	雌 (F ₁ 雌雄)
系 統：	CD-1		
投与方法：	飲水に添加して母マウスに投与 (一生涯ばく露群の F ₁ には母乳を介した間接投与)		
投与期間：	妊娠 8 日から妊娠 18 日まで (経胎盤ばく露群) 妊娠 8 日から授乳期を経て 84 週齢まで (一生涯ばく露群)		
投与量：	0、12.5、25 ppm (経胎盤ばく露群)、25 ppm (一生涯ばく露群)		
動物数：	0、12.5、25 ppm、25 ppm 群 (一生涯ばく露群) の雄 53、45、64、85 匹 0、12.5、25 ppm、25 ppm 群 (一生涯ばく露群) の雌 40、56、82、76 匹		
主な影響：	12.5 ppm 群 (経胎盤ばく露群) 雄：肝細胞癌+肝細胞腺腫 ↑ 雌：発生率の増加した腫瘍なし		
	25 ppm 群 (経胎盤ばく露群) 雄：体重 ↓、肝細胞癌 ↑、肝細胞癌+肝細胞腺腫 ↑ 雌：体重 ↓ (5、8、9、12～14 週齢)、発生率の増加した腫瘍なし		
	25 ppm 群 (一生涯ばく露群) 雌雄：体重 ↓、発生率の増加した腫瘍なし		
回復試験：	－		
回復性：	－		
備考：	経胎盤ばく露群及び一生涯ばく露群の雌の肝臓では、腫瘍の発生はなかった。		
出 典：	鰐渕英機，魏民，梯アンナ，藤岡正喜，土井賢一郎ほか (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 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.		

付録 1 水質環境基準の設定根拠

水質汚濁に係る人の健康の保護に関する環境基準等の見直しについて（第1次答申）
 （平成16年2月、中央環境審議会） 別紙2 水質環境基準項目 5 砒素
 （<http://www.env.go.jp/council/toshin/t090-h1510/02.pdf>）

1. 物質情報

名称	砒素			
C A S No.	7440-38-2			
元素／分子式	As			
原子量／分子量	74.92			
環境中での挙動	砒素は、鉱物や鉱石の溶解、産業排水由来又は大気中からの降下により水に溶け込む。一般に十分に酸化された表流水中では、五価の状態が存在している。深い湖の堆積物や地下水など還元条件のもとでは主として三価の状態が存在している。pH の上昇により、水中における溶存砒素の濃度は増大すると思われる。			
化合物の例	砒酸 (H_3AsO_4) 五酸化二砒素 (As_2O_5) 亜砒酸 (As_2O_3)			
物理的性状 比重 水への溶解性	砒素	砒酸	五酸化二砒素	亜砒酸
	銀灰黒色	無色吸湿性結晶	白色の吸湿性粉末	白色粉末又は結晶
	5.72	2.0～2.5	4.3	3.7～4
	不溶	可溶	65.8g/100ml (20℃)	可溶

2. 主な用途及び生産量

主な用途	砒素：半導体、合金添加元素 砒酸：木材防腐剤、医薬品の原料、染料の製造 五酸化二砒素：砒素化合物製剤、木材防腐、防蟻剤 亜砒酸：触媒、農薬、ガラスの脱色、脱硫剤、殺鼠剤、顔料、染料製造、媒染剤、漁網・皮革の防腐剤、医薬品、金属砒素、砒素化合物の製造、散弾用鉛の硬化剤
生産量等 (平成12年)	砒素：約40 t 砒酸：約50 t

3. 現行基準等

(1) 国内基準値等

環境基準値	0.01mg/l
水道水質基準値	0.01mg/l
P R T R 法	特定第1種指定化学物質（政令番号252）

(2) 諸外国基準値等

WHO飲料水質ガイドライン	0.01mg/l (p) (第2版及び第3版ドラフト)
U S E P A	0.05mg/l (2006.1.23 までに) 0.01mg/l
E U	0.01mg/l

4. 水環境における検出状況等（基準値 0.01mg/l）

(1) 公共用水域

常時監視（平成12年度）	4,711 地点中 超過16 地点 (0.3%)
常時監視（平成13年度）	4,643 地点中 超過17 地点 (0.4%)

(2) 地下水

概況調査（平成12年度）	3,386 井戸中 超過65 井戸 (1.9%)
概況調査（平成13年度）	3,422 井戸中 超過44 井戸 (1.3%)

5. P R T R 制度による全国の届出排出量（平成13年度：砒素及びその無機化合物）

公共用水域	22,071Kg
合計	6,016,403Kg

6. 基準値の導出方法等

JECFA において TDI に相当する PTDI 0.002mg/kg/day を設定している。水の寄与率 20%、体重 50kg、飲料水量 2 l/day として、基準値を 0.01mg/l 以下とした。

付録 2 水質基準の設定根拠

水質基準の見直しにおける検討概要

(平成 15 年 4 月, 厚生科学審議会生活環境水道部会水質管理専門委員会)

(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/konkyo0303.html>)

基 08

11112

ひ素

1. 物質特定情報

名称	ひ素
CAS No.	7440-38-2
分子式	As
分子量	74.9
備考	

(日本語版 I C S C)

2. 物理化学的性状

名称	ひ素	五 酸 化 ひ 素 (As ₂ O ₅)	三 塩 化 ひ 素 (AsCl ₃)	三酸化ひ素 (As ₂ O ₃)
物理的性状	無臭、脆く、灰色、 金属様外観の結晶	白色の吸湿性粉末	刺激臭のある、無 色、油状の発煙性 液体	白色または透明 な塊状物、あるいは結晶性粉末
沸点 (°C)	—	315	130.2	457～465
融点 (°C)	—	—	－16	275～313
密度 (g/cm ³)	5.7	4.3	2.1	3.7～4.2
水溶解度 (g/100 ml(20°C))	溶けない	65.8	反応する	1.2～3.7
蒸気圧	—	—	1.17 kPa(20°C)	—
昇華点 (°C)	613	—	—	193
相対蒸気密度(空気 = 1)	—	—	6.3	—
20°Cでの蒸気/空気混合気 体の相対密度(空気 = 1)	1.06			

(日本語版 I C S C)

3. 主たる用途・使用実績

用途	ひ素は、自然界にあつては主として銅、鉄、水銀、ニッケルなどの鉱物と共存し、自然水中に溶出することがある。鉱泉、鉱山排水、工場排水などの混入によっても含まれることがある。(H4 専門委員会報告)
----	--

4. 現行規制等

水質基準値 (mg/l)	0.01
その他基準 (mg/l)	薬品基準、資機材基準及び給水装置基準 0.001

他法令の規制値等	
環境基準値 (mg/l)	0.01
諸外国等の水質基準値又はガイドライン値	
WHO (mg/l)	0.01P (第2版及び第3版ドラフト)
EU (mg/l)	0.01
USEPA (mg/l)	0.05、(2006/1/23 までに) 0.01

5. 水道水（原水・浄水）での検出状況等

○水道統計

年度		測 定 地点数	基準値(0.01 mg/ℓ)に対して										
			10%以下	10%超過	20%超過	30%超過	40%超過	50%超過	60%超過	70%超過	80%超過	90%超過	100%超過
H12	原水	5,207	4,478	331	147	84	43	27	23	25	9	7	33
	表流水	994	825	86	39	19	5	2	3	3	2	1	9
	ダム・湖沼水	299	267	17	6	5	2	0	0	1	1	0	0
	地下水	3,097	2,666	190	84	44	34	18	15	16	3	6	21
	その他	817	720	38	18	16	2	7	5	5	3	0	3
	浄水	5,521	5,030	237	114	51	34	19	12	7	6	8	3
	表流水	1,002	948	27	15	5	4	0	0	2	0	0	1
	ダム・湖沼水	298	290	4	3	0	0	1	0	0	0	0	0
	地下水	3,050	2,696	165	84	40	24	15	11	3	5	5	2
	その他	1,171	1,096	41	12	6	6	3	1	2	1	3	0

(基準値の超過状況)

	合計	6年度	7年度	8年度	9年度	10年度	11年度	12年度
原水	266/36,957	38 / 4,722	40 / 5,217	33 / 5,253	43 / 5,484	41 / 5,523	38 / 5,551	33 / 5,207
浄水	48 / 38,408	9 / 5,162	8 / 5,422	9 / 5,388	8 / 5,613	6 / 5,601	5 / 5,701	3 / 5,521

注) 合計の欄の測定地点数は7年間の延べ地点数である。

- ・基準値の超過は主として地質由来のものであり、当該原水の希釈等により対応することとしている。

6. 測定手法

水素化物発生・(加熱吸収セル)原子吸光光度法、フレイムレス・原子吸光光度法、水素化物発生・ICP法、ICP-MS法により測定できる。水素化物発生・(加熱吸収セル)原子吸光光度法、フレイムレス・原子吸光光度法、水素化物発生・ICP法、ICP-MS法による定量下限(CV10%)は、それぞれ、0.5

$\mu\text{g/L}$ 、 $2\mu\text{g/L}$ 、 $1\mu\text{g/L}$ 、 $0.06\mu\text{g/L}$ 、である。

7. 毒性評価

ヒトにおけるヒ素化合物の急性毒性の強さは、アルシン>亜ヒ酸塩>ヒ酸塩>有機ヒ素の順である。ヒ素化合物の致死量は、 1.5mg/kg BW （酸化ヒ素）～ 500mg/kg BW （DMAA）である。急性の中毒症状は、腹痛・嘔吐・下痢・四肢および筋肉痛・発赤を伴う皮膚の脆弱化にはじまり、四肢のしびれ感・刺痛、筋肉の痙攣、丘疹状の紅斑性皮疹が2週間後に表れる。さらに四肢の感覚異常、角化症、手爪のミーズ線、運動・感覚反応の不調が1カ月であらわれる。台湾・チリ・米国・メキシコ・カナダで、ヒ素汚染井戸水の摂取による慢性のヒ素中毒症が報告されている。慢性中毒症状としては、皮膚の異常・末梢性神経症・皮膚がん・末梢の循環不全などがこれらの地域で報告されている（IPCS、2001）。

無機ヒ素化合物は、ヒトにおける発がん性の十分な証拠と動物における発がん性の限られた知見に基づき、IARCによってGroup 1（ヒトへの発がん性）に分類されている（IPCS、1987）。

体内がんと皮膚がんの両方と飲料水中ヒ素消費量との関係についてのかなりのデータベースがあるが、実際の低濃度リスクについては考慮すべき不確実さが残っている。

平成4年の専門委員会及びWHOのGDWQ第2版(WHO, 1996)では、各種疫学調査などを総合的に判断して暫定指針値： 0.01mg/L を提案している。この値は、JECFA(1983)の暫定最大耐容1日摂取量（PMTDI）： $2\mu\text{g/kg}$ 、JECFA(1989)で暫定耐容1週摂取量（PTWI）： $15\mu\text{g/kg}$ を基にし、飲料水に対する寄与率を20%としたときに算出される値に一致するが、低用量外挿モデルによる 10^{-5} 発がんリスクはこれより低い値を導き出す。

疫学調査では、食物中のヒ素の寄与についての不確実さもあり、食物からのより多い無機ヒ素摂取が水のより低いリスク推定値を導き出すと共に、ヒ素代謝変異や栄養状態などの要因もリスク推定値に影響を与えると考えられる。このような多様なヒ素摂取を考慮した発がんリスク推定は過大評価となる可能性もある。また、最近のNRC（2001）での評価では「入手可能なヒ素の毒性発現機序データからは、線形または非線形外挿を用いるための生物学的な根拠が得られない」と判断している。

8. 処理技術

通常の浄水方法のうち、凝集沈殿+急速ろ過による除去性がある。逆浸透、ナノろ過、限外ろ過、活性アルミナ、石灰軟化、により除去できる。イオン交換による除去性がある。

9. 水質基準値（案）

（1）評価値

毒性評価に基づいて、発がん性に基づくヒ素のTDIまたは実質安全量（VSD）はもとより、それに基づいた飲料水中のヒ素濃度の確実性の高い健康指針値を導き出すことは現時点では

できない。したがって、安全性の観点からは、飲料水中ヒ素濃度をできるだけ最小限に維持することがのぞまれると共に、最も感受性の高い毒性指標とみられるがんを引き起こすヒ素の毒性発現メカニズムの解明が急務である。

ヒ素発がん性に関するリスクアセスメント関連のかなりの不確実さと飲料水からのヒ素除去の実際的な困難さからみて、従来からの基準値：10 µg/L が維持されるべきである。科学的な不確実性からみて、基準値は暫定的なものである。

(2) 項目の位置づけ

原水及び浄水とも評価値の 10%を越える値が検出されており、引き続き水質基準として維持することが妥当である。

10. その他参考情報

参考文献

- International Agency for Research on Cancer (IARC) (1987). Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1-42. Lyons, 1987:100-106. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7)
- IARC (2001) Environmental Health Criteria 224. Arsenic and arsenic compounds. WHO, Geneva.
- National Research Council (NRC) (2001) Arsenic in drinking water, 2001 update. National Academy Press, Washington D.C.

付録 3 各国・機関水質基準、主な環境基準（ヒ素: As として）

各国・機関水質基準、主な環境基準（ヒ素: As として）

機関・国	内容	値	出典
WHO	飲料水質ガイドライン（第3版）	0.01 mg/L	WHO 2004
日本	水道水質基準	0.01 mg/L	厚生労働省 2003
	環境基準（人の健康保護） 全公共用水域： 地下水： 土壌：	0.01 mg/L 0.01 mg/L 検液中 0.01 mg/L 以下かつ 農用地（田）の土壌 15 mg/kg 未満	環 境 省 1993, 1999, 2001
米国〔Water〕：			
EPA	MCL（ヒ素）	0.01 mg/L	66 FR 6976, 2001
	MCLG（ヒ素）	0	
	水質クライテリア（ヒト健康） （ヒ素）水＋魚介類摂取 （ヒ素）魚介類のみ摂取	0.018 μg/L 0.14 μg/L	57 FR 60848, 1992
カナダ	飲料水 IMAC	0.01 mg/L	Canada 2006
	環境基準 （水） 地域社会 IMAC： 農業用灌水： 家畜用：	0.025 mg/L 0.1 mg/L 0.025 mg/L	Canada 1997
	（土壌） SQG _{HH} （土壌摂取・ヒト健康）	12 mg/kg	
	（底質） 淡水暫定 GV [影響予想レベル] 海水暫定 GV [影響予想レベル]	5.9 mg/kg [17 mg/kg] 7.24 mg/kg [41.6 mg/kg]	
EU	飲料水	0.01 mg/L	98/83/EC, 1998
オランダ	地下水 Intervention Value： Target Value：	60 μg/L 7.2 μg/L	SERIDA 2000, 2009
	土壌 Intervention Value： Target Value：	55 mg/kg 29 mg/kg	
スウェーデン	表層水： 地下水 RV： 地下水飲用限界：	1.8～3.5 μg/L 10 μg/L 50 μg/L	Swedish EPA 2000
	土壌 GV： RV：	15 mg/kg 7～10 mg/kg	
	湖沼底質 RV： 海洋底質 RV：	40 mg/kg 45 mg/kg	
米国〔Air〕：			
ACGIH	TLV-TWA （ヒ素，元素及び無機化合物）	0.01 mg/m ³	ACGIH 2001
NIOSH	暴露限界勧告（15 分間天井値） （ヒ素，無機化合物）	0.002 mg/m ³ [15 分]	NIOSH 1999
OSHA	8 時間 TWA （ヒ素，有機化合物）	0.5 mg/m ³	29 CFR 1910.1000 OSHA 1999a
	8 時間 TWA-PEL （ヒ素，無機化合物）	10 μg/m ³	29 CFR 1910.1018 OSHA 1999b
	8 時間 TWA 建設工事作業 者（ヒ素，有機化合物）	0.5 mg/m ³	29 CFR 1926.55 OSHA 1999d
	8 時間 TWA 造船所作業 者（ヒ素，有機化合物）	0.5 mg/m ³	29 CFR 1910.1000 OSHA 1999c