

染色体異常誘発性が大きく低減するとともに、非二段階の形質転換誘発性も低減したのはこのためであろうと推察できる。次に、その後の変化をみると、形質転換誘発性は増大するもののその変化量はわずかであり、染色体異常誘発性の方が大きく低減していることがわかる。この変化を図示したものが図13である。塩

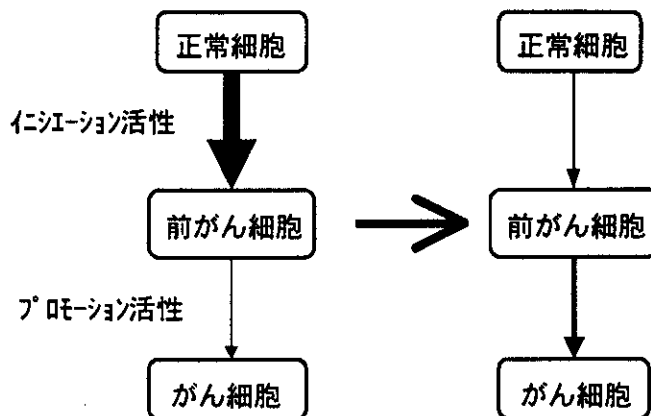


図13 塩素処理水のイニシエーション活性・プロモーション活性の変化推定図

素処理水はイニシエーション活性の方が強いため、この変化によって全体としては、有害性は低減するものと考えられる。

ここで行ったバイオアッセイは、いずれもイニシエーション活性およびプロモーション活性の指標として行っているものである。しかし、得られた知見からは、塩素処理水の発がんに関連する有害性は、イニシエーション活性が卓越するもので、時間とともに次第に低減していくと推定するのが妥当と考える。

2.3 ま と め

- 1) フミン酸の塩素処理水の染色体異常誘発性は、塩素処理後時間とともに次第に低減した。一方、形質転換誘発性（二段階試験）は次第に増大し、両者の変化傾向は全く逆であった。
- 2) TOX とカルボニル化合物は定性的に染色体異常誘発性の変化傾向に一致し、クロロホルムとジクロロ酢酸は形質転換誘発性と変化傾向が一致していた。
- 3) 非二段階試験によって測定した形質転換誘発性は次第に低減した。この傾向は、二段階形質転換試験の結果とは逆で、染色体異常誘発性の変化傾向と一致した。
- 4) 得られた結果を総合すると、塩素処理水の発がんに関連する有害性は、イニシエーション活性が卓越するもので、時間とともに次第に低減していくと推定するのが妥当と考えられた。

3. 琵琶湖水を用いた検討

ここでは自然水として琵琶湖南湖水を用いて実験的検討を行う。

3.1 実験方法

琵琶湖南湖表流水を採水（1999年11月24日、TOC 2.7mg/L）し、グラスファイバーフィルター（AP40、MILLIPORE）により吸引濾過を行った。塩素要求量計（CD-20型、セントラル科学株式会社）を用いて塩素要求量を求め（約1.2mg/L）、これに加えて塩素濃度が1mg/Lとなるように次亜塩素酸ナトリウムを添加した。塩素添加後は20℃、暗

所、密封条件下で静置した。この間 pH 調整操作は行わなかったが、7 付近で大きな変動はなかった。

試料の濃縮には変異原性物質の回収に優れているとされる CSP800 樹脂を用いた¹²⁾。Sep-Pak Plus(Long)CSP800 (日本ウォーターズ) は、三菱化成製 MCI ゲル CSP800 を内容積約 2mL のカートリッジに充填して販売されているものである。コンディショニング、吸着、脱離の各操作は、浦野の方法¹²⁾にしたがって行った。脱離には DMSO を用い、試水 30L を 3mL に濃縮した。

この濃縮法では、脱離に DMSO を使用し、脱離液はそのまま細胞投与の試料となることから、揮発性物質も試験対象とすることが可能な方法である。また、本法によれば、変異原活性の 90% 以上を回収できるという¹²⁾。

濃縮試料は、染色体異常試験の場合には培養液 12mL に対して 0.06mL 添加し、DMSO 濃度は培養液中で 0.5% とした。形質転換試験の場合は、培養液 6mL に対して 0.25% にあたる 0.015mL を添加した。染色体異常試験法および形質転換試験法は、試薬フミン酸の場合と同様である。

MX は、CSP800 カートリッジを用いる固相抽出操作を行い、2% 硫酸・メチルアルコール溶液を添加してメチル化を行った後、GC/MS で測定した⁵⁾。クロロホルム、抱水クロロラル、ハロ酢酸は、2.1.3 の方法と同様である。

3. 2 実験結果と考察

染色体異常試験の結果を図 14 に示す。染色体異常誘発性は塩素注入後増加し 1 日以内に最大となった。その後は、経時的に低減していった。

形質転換誘発性 (二段階試験) の結果を図 15 に示す。増加傾向を示し、染色体異常誘発性とは逆であった。

さらに、非二段階の形質転換試験の結果を図 16 に示す。低減する傾向にあることがわかる。

以上の結果は、試薬フミン酸を用いた結果と定性的に一致しているといえる。

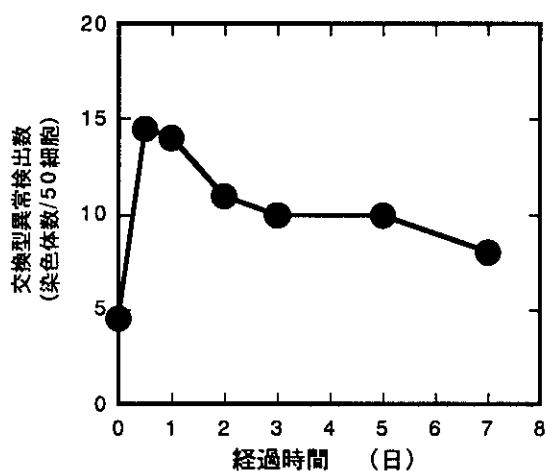


図14 塩素処理した琵琶湖水の染色体異常誘発性の変化

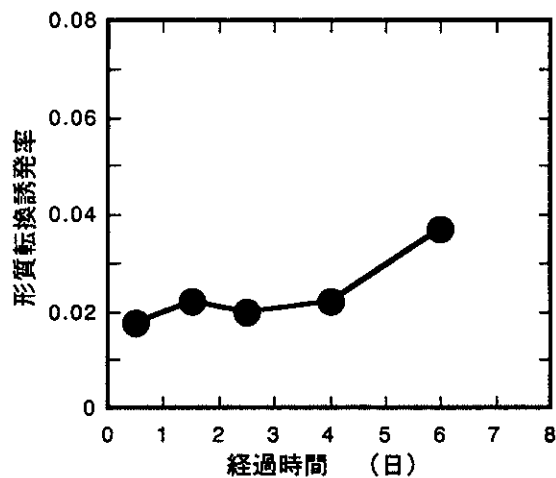


図15 塩素処理した琵琶湖水の形質転換誘発性の変化
形質転換試験は二段階試験による。

さて、副生成物のうち、MX の変化を 図 17 に示す。MX は生成後次第に低減することがわかる。実際、標品 MX を用いた実験によっても水中での不安定性が示されてきている^{13, 14)}。

また、生成し定量できたトリハロメタン 3 種の変化を 図 18 に示す。3 種類とも増加する傾向にある。トリクロロ酢酸および抱水クロラルの結果を 図 19 に示すが、ジクロロ酢酸は定量できるほどには生成していなかった。トリクロロ酢酸、抱水クロラルともに増加している。

一方、TOX の変化を 図 20 に示す。次第に増加する結果となっており、試薬フミン酸を用いた結果 (図 7) とは異なっている。

琵琶湖水を用いた以上の結果、まず、染色体異常誘発性、二段階形質転換誘発性、非二段階形質転換誘発性の変化傾向については、試薬フミン酸を用いた実験結果と一致していることがわかった。そして測定した副生成物のうちでは、MX がこの有害性の変化傾向とよく対応しているものと考えられる。

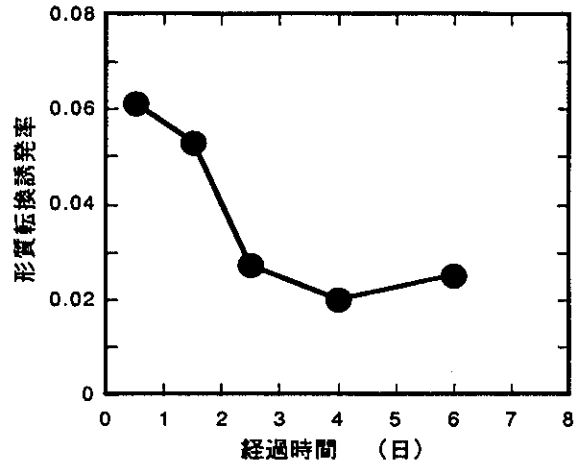


図16 塩素処理した琵琶湖水の形質転換誘発性の変化
形質転換試験は非二段階試験による。

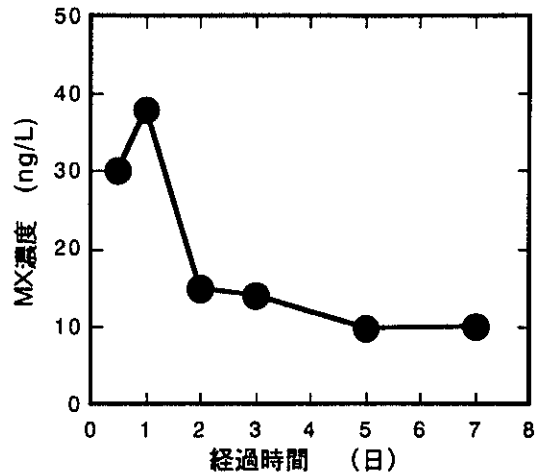


図17 塩素処理した琵琶湖水中のMX濃度の変化

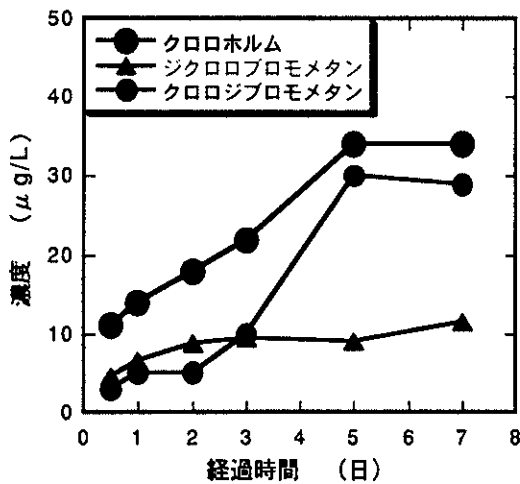


図18 塩素処理した琵琶湖水中のトリハロメタン濃度変化

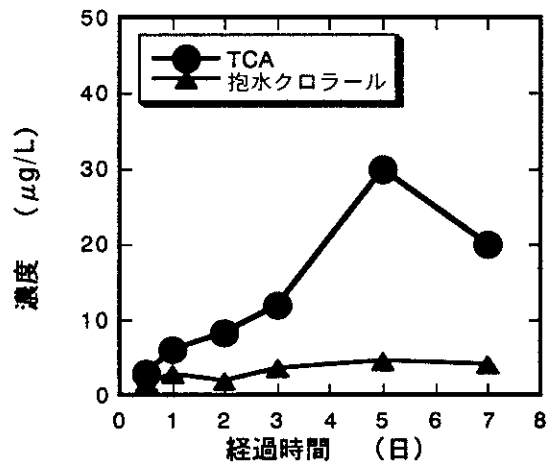


図19 塩素処理した琵琶湖水中のトリクロロ酢酸、抱水クロラル濃度変化

今後は試薬フミン酸を用いた実験で行ったように変化速度を定量化し、有害性の変化をどの程度追跡できるかを検討する必要がある。

最後に、本研究結果の見方や限界などについて考察を行っておく。

まず、本研究で行ったようなバイオアッセイを実施するためには、上述のように試料水を濃縮する必要があるが、水中物質を平等に濃縮することはできない。すなわち、ここに示したバイオアッセイは、濃縮によって回収できた物質のみの毒性を検出しているという限界がある。

しかし、濃縮操作を必要としない試薬フミン酸を用いた結果と、濃縮した琵琶湖水で得られた結果は、TOXを除きほぼ同様の変化傾向を示していた。すなわち、本調査研究で行った濃縮操作にともなう上記限界は、結論に大きな影響を与えないと推定することができる。恐らく、CSP800樹脂を用い、揮発性物質を含む変異原物質の90%以上を回収できるとされる方法を採用しているためであろう。

また、ここで行った染色体異常試験および形質転換試験は、それぞれイニシエーション活性、プロモーション活性の指標として行った *in vitro* バイオアッセイである。したがって、その結果と試料の毒性との関係はあくまで推定できるとどまるものであり、この点慎重さが求められる。しかし *in vivo* 試験によっては、ここで示した毒性の経時変化を追跡することは極めて困難であろう。すなわち、ここに示した結果は、水質管理の場に応じてバイオアッセイを活用する例を示すものとなっていると考える。

4. ま と め

(1) 試薬フミン酸の塩素処理水の染色体異常誘発性は、塩素処理後時間とともに次第に低減した。一方、形質転換誘発性（二段階試験）は次第に増大し、両者の変化傾向は全く逆であった。

(2) TOX とカルボニル化合物は定性的に染色体異常誘発性の変化傾向に一致し、クロロホルムとジクロロ酢酸は形質転換誘発性と変化傾向が一致していた。

(3) 非二段階試験によって測定した形質転換誘発性は次第に低減した。この傾向は、二段階形質転換試験の結果とは逆で、染色体異常誘発性の変化傾向と一致した。

(4) 試薬フミン酸を用いて得られた結果を総合すると、塩素処理水の発がんに関連する有害性は、イニシエーション活性が卓越するもので、時間とともに次第に低減していくと推定するのが妥当と考えられた。

(5) 琵琶湖水を用いた実験の結果、染色体異常誘発性、二段階形質転換誘発性、非二段階形質転換誘発性の変化傾向については、試薬フミン酸を用いた実験結果と一致してい

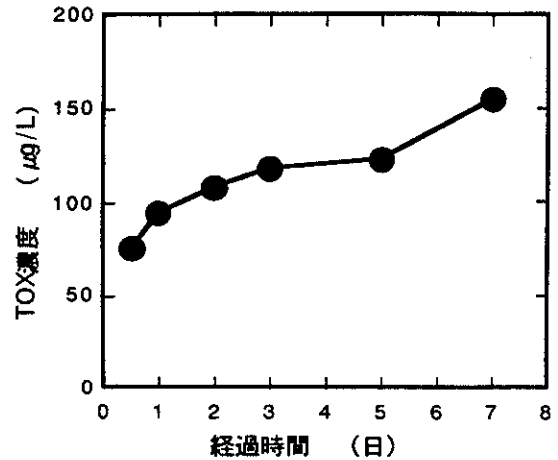


図20 塩素処理した琵琶湖水中のTOX濃度変化

た。

(6) 測定した副生成物のうちでは、MXがこの有害性の変化傾向とよく対応しており、配水過程における水道水の有害性を比較する目的に適していると考えられた。

参考文献

- 1) 住友恒、伊藤禎彦、画像解析を導入した染色体異常試験法の開発、衛生工学研究論文集、Vol.26, pp.107-115, 1990.
- 2) 伊藤禎彦、住友恒、染色体異常試験、環境微生物工学研究法、pp.379-382, 技報堂出版、土木学会衛生工学委員会編、1993.
- 3) 住友恒、伊藤禎彦、山下基、池田大助、マウス繊維芽細胞を用いる形質転換試験結果の画像解析による評価方法、環境衛生工学研究、Vol.12, No.3, pp.181-185, 1998.
- 4) Tsuchiya, T. and Umeda, M., Improvement in the Efficiency of the in vitro Transformation Assay Method Using BALB/3T3 A-31-1-1 Cells, Carcinogenesis, Vol.16, No.8, pp.1887-1894, 1995.
- 5) 日本水道協会、上水試験方法、1993.
- 6) Itoh, S. and Matsuoka, Y., Contributions of Disinfection By-products on Activity Inducing Chromosomal Aberrations of Drinking Water, Water Research, Vol.30, No.6, pp.1403-1410, 1996.
- 7) 日本分析化学会編、分析化学便覧、丸善、1981.
- 8) 伊藤禎彦、鳥羽裕一郎、池田大助、住友恒、NMRによる塩素処理水中の芳香族塩素化合物の定量およびその有害性の実験的考察、環境衛生工学研究、Vol.13, No.3, pp.122-127, 1999.
- 9) 伊藤禎彦、村上仁士、塩素処理水の染色体異常誘発性に対する加水分解の影響、環境工学研究論文集、Vol.30, pp.219-226, 1993.
- 10) 伊藤禎彦、村上仁士、戸田博之、福原勝、二酸化塩素処理水の染色体異常誘発性とその安定性、環境工学研究論文集、Vol.31, pp.215-224, 1994.
- 11) 住友恒、伊藤禎彦、水道水の消毒と変異原性の生成、土木学会環境工学委員会 用水・廃水の高度処理技術に関する研究小委員会、pp.7-12, 1998.
- 12) 鈴木基之、内海英雄編、バイオアッセイ 水環境のリスク管理、講談社サイエンティフィック、262p., 1998.
- 13) Kinae, N., Sugiyama, C., Nasuda, M.Y., Goto, K., Tokumoto, K., Furugori, M. and Shimoi, K., Seasonal Variation and Stability of Chlorinated Organic Mutagens in Drinking Water, Proceedings of the First IAWPRC International Symposium on Hazard Assessment and Control of Environmental Contaminants in Water, Otsu, Japan, Nov.25-28, pp.476-483, 1991.
- 14) Meier, J.R., Knohl, R.B., Coleman, W.E., Ringhand, H.P., Munch, J.W., Kaylor, W.H., Streicher, R.P. and Kopfler, F.C., Studies on the Potent Bacterial Mutagen, 3-Chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone: Aqueous Stabl

ity, XAD Recovery and Analytical Determination in Drinking Water and in Chlorinated Humic Acid Solutions, Mutation Research, Vol.189, pp.363-373, 1987.

(3) 毒性情報が不足している物質
の毒性評価に係る研究

執筆者（順不同、敬称略）

I. 毒性情報が不足している物質の毒性評価に係る研究

| | |
|------------------------|-------|
| 国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室 | 長谷川隆一 |
| | 広瀬 明彦 |
| 国立医薬品食品衛生研究所 病理部 | 西川 秋佳 |
| 国立医薬品食品衛生研究所大阪支所 生物試験部 | 江馬 眞 |
| 国立医薬品食品衛生研究所 薬理部 | 紅林 秀雄 |
| 国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 | 山田 雅巳 |

分担研究報告書

水道における化学物質の毒性、挙動及び低減化に関する研究
—毒性情報が不足している物質の毒性評価に係る文献調査及び評価—

主任研究者 真柄 泰基 北海道大学大学院工学研究科 教授

分担研究者 長谷川隆一 国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室長

研究要旨 毒性情報が不足している物質の毒性評価に係る文献調査及び評価ではアンチモン、ヒ素、ニッケル、MX、MTBEについて毒性等について文献を収集し、それらを基に健康影響について解析した。その結果、アンチモン、ヒ素、ニッケルについては新しい知見が報告されているが、水質基準値等の根拠となる一日耐用摂取量を変更するに足るものではなく、これまでの一日耐用摂取量の確度を高めるものであった。しかし、アトラジン、ヒ素、MTBE、MX いずれもヒトに対する発がん性に対して、閾値や種特異性の問題を残している。また、MX に関しては、評価上重要な因子である生殖発生毒性に関する知見が不足しており、最終的な評価はできないことが明らかとなり、今後とも検討が必要である。

A. 研究目的

本研究では毒性情報が不足している物質の毒性評価に係る文献調査及び評価ではアンチモン、ヒ素、ニッケル、MX、MTBEについて毒性等について文献を収集し、それらを基に健康影響について解析する。

B. 研究方法

本研究を実施するため廣瀬明彦、西川秋佳、江馬 真、紅林秀雄、山田雅巳の研究協力者とともに関連する毒性情報に関する文献を収集するとともに、それらを解析した。

C. 研究結果

毒性情報に基づき一日耐用摂取量等を求めることが出来た。

D. 考察

平成 11 年度は、昨年に引き続きアンチモンとニッケルの最新情報のフォローをすると共に、最近問題となっている未規制物質のうち MTBE(メチル t-ブチルエーテル)、アトラジン、ヒ素、MX(3-クロロ-4-(ジクロロメチル)-5-ヒドロキシ-2(5H)-フラノン)の毒性情報の収集、整理を行った。

ニッケルについては、13 週間の飲水投与試験があり、NOAEL は 11.75mg/kg/day であると考えられる。アンチモンに関しても 90 日間の飲水投与試験がラットで行われ、NOAEL は 0.5ppm(約 0.06mg/kg)と報告されていたが 50 ppm 以下の群にみられた変化は毒性学的に意義のないものであり、NOAEL は 50 ppm(約 5mg/kg と推定される)とであ

ると考えられる。これらの値は、前年度検討した一般毒性の NOEL とほぼレンジであり、前年の評価を補強する位置づけになる報告であると考えられる。

今年度新規に調査したアトラジンについては、雌の SD ラットにおいて乳腺腫瘍及び下垂体腫瘍が発現しており、発現性が懸念されている。しかし、多くの *in vitro* 系での遺伝子毒性試験の多くは陰性であり、また、F344 ラットでは発がん性は認められておらず雌の SD ラットに対する発がん性は系統、性、組織特異的との見解もある。したがって、ヒトへの外挿には疑問がもたれるが、主要な症状は、生殖系も含めた乳腺や下垂体等の内分泌系へ影響であり、内分泌かく乱物質としての考慮が必要になってくると考えられる。

ヒ素については、ラット・マウスでは 160～500ppm(おおよそ数十 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ に相当すると推定される)の飲水投与で発がんのプロモーション作用が示されているが、サルでは 0.1mg/kg(5days/week)の 15 年間投与で腫瘍の発生は認められていない。ヒトでの発がん性に関する疫学的調査により EPA(IRIS)では NOEL を 0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と推定している。最近ではヒ素によるヒトでの発がん性に関しては閾値が存在するという見解も報告されているところであり、より厳密な疫学的な調査の実施が求められている。発生毒性については、腹腔内投与により催奇形性が認められているが、経口投与では報告はない。

MTBE は、ヒトを含めてほとんどが吸入暴露による研究で、数百 ppm 以上から主に肝臓及び腎臓への障害が認められ、長期暴露では、吸入・経口暴露共に齧歯類に発がん

性が示された。生殖発生毒性に関しては、明確な有害影響は認められていない。WHO/IPCS では、齧歯類への発がん性は種特異的なものである可能性が高いとしている。

MX は、水道水中の強力な変異原性を有することが知られているが、SH-基などの求核性残基を含む生体成分と反応して急速にその活性を失うことも知られており、これがどの程度発がんのイニシエーション活性に寄与するかということが評価上の問題となると考えられる。ラットを用いた 2 年間の試験では約 0.5mg/kg/day から発がん性のあることが示されると共に、皮膚に対する 2 段階発がん実験でもイニシエーション作用のあることが示唆された。しかし、ラットに対する発がん部位は、ヒトでの疫学調査で塩素消毒飲料水の摂取と関連している発がん部位とは異なっており、ヒトへの外挿に対して疑問が残っている。また、MX は発がん性を示す用量と同程度の用量で、胃に対してプロモーション作用を示すことも明らかにされ、ラットにおける発がん性は、主に MX のプロモーション作用に起因しているという可能性も考えられる。生殖発生毒性に関する報告はほとんどない。

アトラジン、ヒ素、MTBE、MX いずれもヒトに対する発がん性に対して、閾値や種特異性の問題を残している。また、MX に関しては、評価上重要な因子である生殖発生毒性に関する知見が不足しており、最終的な評価はできない。

E. 結論

アトラジン、ヒ素、MTBE、MX いずれもヒトに対する発がん性に対して、閾値や種特

異性の問題を残している。また、MX に関しては、評価上重要な因子である生殖発生毒性に関する知見が不足しており、最終的な評価はできないことが明らかとなり、今後とも検討が必要である。

F. 研究発表

A. Hasegawa, A. Nishikawa, N. Kinoshita and R. Hasegawa: "3-Chloro-4-(Dichloromethyl)-5-Hydroxy-2(5H)-Furanone(MX): Toxicological Properties and Risk Assessment In Drinking Water" *Reviews on Environmental Health*. Vol14, No3, 103-120(1999)

長谷川隆一、広瀬明彦、西川秋佳、紅林秀雄、江馬真、黒川雄二「ジクロロ酢酸の毒性評価と経口摂取による耐容一日摂取量の算定」*水環境学会誌*. Vol22, No10, 821-826 (1999)

I. 毒性情報が不足している物質の毒性評価に係る研究

平成 11 年度は、昨年に引き続きアンチモンとニッケルの最新情報のフォローをすると共に、最近問題となっている未規制物質のうち MTBE(メチル・t-ブチルエーテル)、アトラジン、ヒ素、MX(3-クロロ-4-(ジクロロメチル)-5-ヒドロキシ-2(5H)-フラノン)の毒性情報の収集、整理を行った。

ニッケルについては、13 週間の飲水投与試験があり、NOAEL は 11.75mg/kg/day であると考えられる。アンチモンに関しても 90 日間の飲水投与試験がラットで行われ、NOAEL は 50 ppm(約 5mg/kg と推定される)とであると考えられる。これらの値は、前年度検討した一般毒性の NOAEL とほぼレンジであり、前年の評価を補強する位置づけになる報告であると考えられる。

今年度新規に調査したアトラジンについては、雌の SD ラットにおいて乳腺腫瘍及び下垂体腫瘍が発現しており、発現性が懸念されている。しかし、多くの *in vitro* 系での遺伝子毒性試験の多くは陰性であり、また、F344 ラットでは発がん性は認められておらず雌の SD ラットに対する発がん性は系統、性、組織特異的との見解もある。したがって、ヒトへの外挿には疑問がもたれるが、主要な症状は生殖系も含めた乳腺や下垂体等の内分泌系へ影響であり、内分泌かく乱物質としての考慮が必要になってくると考えられる。

ヒ素については、ラット・マウスでは 160~500ppm(おおよそ数十 μ g/kg/day に相当すると推定される)の飲水投与で発がんのプロモーション作用が示されているが、サルでは 0.1mg/kg(5days/week)の 15 年間投与で腫瘍の発生は認められていない。ヒトでの発がん性に関する疫学的調査により EPA(IRIS)では NOAEL を 0.8 μ g/kg/day と推定している。最近ではヒ素によるヒトでの発がん性に関しては閾値が存在するという見解も報告されているところであり、より厳密な疫学的な調査の実施が求められている。発生毒性については、腹腔内投与により催奇形性が認められているが、経口投与では報告はない。

MTBE は、ヒトを含めてほとんどが吸入暴露による研究で、数百 ppm 以上から主に肝臓及び腎臓への障害が認められ、長期暴露では、吸入・経口暴露共に齧歯類に発がん性が示された。生殖発生毒性に関しては、明確な有害影響は認められていない。WHO/IPCS では、齧歯類への発がん性は種特異的なものである可能性が高いとしている。

MX は水道水中の強力な変異原性を有することが知られているが、SH 基などの求核性残基を含む生体成分と反応して急速にその活性を失うことも知られており、これがどの程度発がんのイニシエーション活性に寄与するかということが評価上の問題となると考えられる。ラットを用いた 2 年間の試験では約 0.5mg/kg/day から発がん性のあることが示されると共に、皮膚に対する 2 段階発がん実験でもイニシエーション作用のあることが示唆された。しかし、ラットに対する発がん部位は、ヒトでの疫学調査で塩素消毒飲料水の摂取と関連している発がん部位とは異なっており、ヒトへの外挿に対して疑問が残っている。また、MX は発がん性を示す用量と同程度の用量で、胃に対してプロモーション作用

を示すことも明らかにされ、ラットにおける発がん性は、主にMXのプロモーション作用に起因しているという可能性も考えられる。生殖発生毒性に関する報告はほとんどない。

以上の様に、アトラジン、ヒ素、MTBE、MXいずれもヒトに対する発がん性に対して、閾値や種特異性の問題を残している。また、MXに関しては、評価上重要な因子である生殖発生毒性に関する知見が不足しており、最終的な評価はできない。

1. はじめに

WHO 飲料水ガイドラインでは1992年の改定において、94項目の基準値を設定し、日本の水道法でも平成4年(1992年)の改定で、健康に関連する29項目、性状に関連する17項目、26の監視項目、ゴルフ場使用農薬にかかる水質目標22項目を設定した。また、1998年にはWHOおよび日本の水道法で一部の改定が行われた。昨年度は、この一部改定の際に行った化学物質のうち、アンチモン、ジオキササン、ジクロロ酢酸、ニッケル、ホルムアルデヒド、抱水クロラールについて毒性情報の整理、評価およびTDIの算出案について取りまとめた。平成11年度は、昨年引き続きアンチモンとニッケルの最新情報のフォローをすると共に、最近問題となっている未規制物質のうちMTBE(メチル t -ブチルエーテル)、アトラジン、ヒ素、MX(3-クロロ-4-(ジクロロメチル)-5-ヒドロキシ-2(5H)-フラン)の毒性情報の収集、整理を行った。

2. 研究結果

●アンチモン(Sb)

(1)吸収・分布・代謝・排泄、(2)ヒトへの健康影響、(3)短期毒性については、平成10年度報告より追加・変更するような情報はなかった。

(4)長期毒性及び発がん性(追加)

雌雄SDラットに三価アンチモン塩、酒石酸アンチモニルカリウムを0.5、5、50、500ppmで90日間飲水投与した。500ppm群の雌雄に飲水量減少、体重増加抑制、血清アルカリホスファター

ゼ減少、クレアチニン増加、肝GST活性増加がみられ、雄に肝硬変、肉眼的血尿、赤血球減少、血小板減少、MCV増加、肝EROD活性増加が認められた。5ppm以上の群に甲状腺の軽微な組織変化と雌に血糖低下がみられたことより、NOAELは0.5ppmと判断された(Poon et al., 1998)。しかし、その後のレビューで、50ppm以下の群にみられた変化は毒性学的に意味のないものであり、NOAELは50ppmとすべき判断が示されている(Lynch et al., 1999)。

雌雄Wistarラットに三酸化アンチモンを1000、5000、20000ppmで90日間混餌投与した結果、20000ppm投与群のみに軽微な血清アルカリホスファターゼ減少、AST増加、肝重量増加がみられたが、組織変化を伴っていなかった(Hext et al., 1999)。

(5)生殖及び胎児毒性(追加)

マウスの妊娠11日に酒石酸アンチモニルカリウムを1回投与したところ、100mg/kgは母体の致死量であったが、30mg/kgでは胚-胎児に対する影響は観察されなかった(Platzek and Pauli, 1998)。

(6)遺伝毒性(追加)

サルモネラミクロソームテスト及びL5178Y突然変異試験で陰性(Elliott et al., 1998)。In vitro染色体異常試験では陽性だが、マウス骨髄小核試験は陰性で、S₂O₃は染色体異常を誘発しないと結論(Elliott et al., 1998)。さらにラット肝UDS試験では単回強制経口投与で5000mg/kgま

では陰性(Elliott et al., 1998)。

●ニッケル(Ni)

(1) 吸収・分布・代謝・排泄、(2) ヒトへの健康影響、(3) 短期毒性、(5) 生殖及び胎児毒性、(6) 遺伝毒性については、平成 10 年度報告より追加・変更するような情報はなかった。

(4) 長期毒性及び発がん性 (追加)

SD 雄ラットに 0.02、0.05、0.1% (44.7、11.75、223.5mg Ni/L に相当) で硫酸ニッケルを 13 週間飲水投与したところ、0.1%投与群で体重増加抑制、血清蛋白・アルブミン・グロブリン・GPT の減少、尿量の減少、尿中 BUN の増加が認められた。免疫細胞のサブセット (T and B-Cell) や肺組織中の生化学的パラメータ (気管支肺胞洗浄液中や肺組織中の総蛋白量増加および ALP 活性の減少) の変化が 0.02ppm 以上から認められている。しかし、どの臓器にも病理組織学的変化は認められていない(Obone et al., 1999)。

●アトラジン (Atrazin)

(1) 吸収・分布・代謝・排泄

ラットに [14C]-atrazine を 30 mg/kg の割合で経口投与し、72 時間までの体内動態を追跡した。[14C] の血漿中濃度推移から、その吸収速度の半減期は 3 時間、その血中半減期 ($T_{1/2}$) は 11 時間と計算された。[14C] の回収率は、72 時間までに 67% が尿中に、18% が糞中に排泄され、組織、皮膚、赤血球への残留は 10% 以下であった。[14C] は 24 時間までに 57% が尿中に排泄され、その尿中主代謝物は脱ジアルキル体 (64-67%)、次いで脱エチル体のメルカプツール酸 (13-14%) および脱ジアルキル体のメルカプツール酸 (9%) であった。

(Timchalk C, et al. 1990)

atrazine (dose, 0.167mg or 1.98 mg) はヒト皮膚から吸収され、その 90% は早い時期にメルカプツール酸および脱アルキル体として尿中排泄されるが、残りはより極性が高い代謝物となり数日間かけて尿中に排出された (Buchholz BA, et al. 1999)。atrazine の作業従事者で暴露を受けたヒトの尿を調べたところ、主代謝物はメルカプツール酸で、脱アルキル体よりも十倍以上多いことが判明した (Lucas AD, et al. 1993。) ヒト皮膚サンプルに吸収された atrazine は皮膚中で脱イソプロピル化および脱エチル化された代謝物、また塩素が脱離した 2-水酸化体の存在が確認された。(Ademola JI, et al. 1993)

atrazine は各種動物のミクロソームの P450 により脱イソプロピル化および脱エチル化され、また t-水酸化イソプロピル atrazine に代謝されることが判明した。(Lang D, et al. 1996, Hanioka N, et al. 1999)

(2) ヒトへの健康影響

いくつかのケースコントロールスタディでアトラジンを含むトリアジン系除草剤を使用した職業暴露の疫学調査において、暴露に依存した non-Hodgkin リンパ腫や卵巣がんの相対リスクの上昇が認められている。しかし、これらは、いずれも複合暴露の結果であり、アトラジンを含む個々の除草剤に関する発がん性は評価できないとされている (IARC 1991, Sathiakumar, N. and Delzell, E. 1997)。

(3) 短期毒性

経口投与の LD_{50} はラットで 672~2310mg/kg BW、マウスで 850mg/kg BW、ウサギでは 750mg/kg BW、ハムスターで 1g/kg BW ある。腹腔内投与での LD_{50} はラットで 235mg/kg BW、マウスで 626mg/kg BW である。また、経皮投与での LD_{50} はラットで 2500mg/kg BW 以上、ウサギで 7500mg/kg BW で

ある。

100~600mg/kg BW/day を Wister ラットに 14 日間投与したところ、肝障害として滑面小胞体の変性・脂肪滴の蓄積・ミトコンドリアの腫脹と用量依存的な血糖値の減少およびアラニンアミノトランスフェラーゼとアルカリホスファターゼの増加が認められた。腎障害としては、用量依存的な尿蛋白の増加、クレアチニンクリアランスの減少、尿中へのイオン排出の増加がすべての投与群で認められた。(Santa Maria et al. 1987)

120 mg/kg BW/day を経口投与で 7 日間ラットに投与すると下垂体前葉重量の増加、充血および色素嫌性細胞の肥大が認められると共に、下垂体前葉の 5 α ステロイドリダクターゼ、3 α 及び 17 β デヒドロロキステロイドデヒドロゲナーゼ活性の減少を引き起こした (Babic-Gojmerac et al. 1989)。しかし、この影響は雌ラットではみとめられなかった (Kniewald et al. 1987)。

(4) 長期毒性及び発がん性

SD ラットにアトラジンを 10、70、500、1000 ppm の用量で 2 年間まで混餌投与した結果、生存率は 1000 ppm 群の雌で有意に減少したが、1000 ppm 群の雄では逆に有意に増加した。体重増加は雌雄とも 500、1000 ppm の用量群で有意に抑制された。血液学的に、1000 ppm 群で赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットの有意な減少がみられた。病理組織学的に、1000 ppm 群の雄に乳腺小葉過形成と前立腺上皮過形成、雌雄に大腿筋の変性、雌に網膜変性と小葉中心性肝細胞壊死が認められた。体重増加抑制を根拠に NOAEL は 70 ppm (3.5 mg/kg/day) と判断された (Ciba-Geigy, 1986)。Beagle イヌにアトラジンを 15、150、1000 ppm の用量で 1 年間混餌投与した結果、最高用量群に心筋変性、心毒性の徴候、右心房の拡張がみられた。1000 ppm 群の雌一匹は投与に関連して死亡した。NOAEL は 150 ppm (4.97 mg/kg/day) と判断され

た (Ciba-Geigy, 1987a)。

CD-1 マウスに 15、300、1500、3000 ppm の用量で 91 週間混餌投与した結果、1500、3000 ppm 群の雌雄の体重増加が抑制された。雄の 1500、3000 ppm 群と雌の 3000 ppm 群で赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットが有意に減少し、雌 3000 ppm 群で好中球増多、リンパ球減少がみられた。NOAEL は 300 ppm (雄 38.4 mg/kg/day、雌 49.7 mg/kg/day) と判断された (Ciba-Geigy, 1987b)。

雌の SD ラットにアトラジンを 400 ppm までの用量で生涯にわたり混餌投与した結果、MTD レベルの投与により、エストラスサイクルが延長し乳腺腫瘍および下垂体腫瘍が早期に発現した。一方、雌の F344 ラットにアトラジンを 400 ppm までの用量で生涯にわたり混餌投与したが、MTD レベルの投与でもエストラジオールおよびプロゲステロンのレベル、乳腺腫瘍の発生頻度ないし発生時期に影響しなかった (Wetzel et al., 1994)。これらの成績について、雌 SD ラットへのアトラジン高用量投与での発がん性は、系統、性、組織特異的な反応であり、ヒトへの生物学的な関連はないとのレビューがある (Stevens et al., 1999)。

(5) 生殖及び胎児毒性

10、50 または 500 ppm の工業用アトラジン (Atrazine Technical) を含む飼料をラットの 2 世代にわたって与えたところ、500 ppm で摂餌量の減少に伴った体重低下がみられたが、生殖及び次世代の発生に対する影響は認められなかった (Giknis et al., 1988)。SD ラットの妊娠 6-16 日に 10、70 または 700 mg/kg/day の工業用アトラジンを強制経口投与したとき 70 mg/kg 以上で母体の体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児の骨格変異及び化骨不全の頻度の増加がみられ、700 mg/kg で母体死亡及び胎児体重低下が観察された。また、NZW ウサギの妊娠 7-19 日に 1、5 または 75 mg/kg/day のアトラジンを強制経口投与し

たところ、75 mg/kg/day で母体毒性に伴って、吸収胚の増加、胎児体重低下及び骨格変異及び化骨不全を有する胎児の頻度の増加が観察された

(Infurna et al., 1988)。120 mg/kg/day のアトラジン (純度 99%) を雌雄の Fischer ラットに 7 日間強制経口投与して投与終了後交配実験を行ったところ、アトラジン投与により体重低下がみられ、下垂体と前立腺の比体重重量の低下、雌ラットで一過性の性周期の延長 (発情休止期の延長) が観察された。投与雌と投与雄の交配および投与雌と非投与雄との交配では交配率の低下がみられたが、非投与雌と投与雄との交配ではこのような現象は観察されなかった。1 腹当たりの児数には投与による影響は認められなかった

(Simic et al., 1994)。工業用アトラジン (純度 97.1%) を雌 SD ラットに与えた実験では、2.5, 5, 40 または 200 mg/kg/day を 42-45 日間強制経口投与したときに 5 mg/kg/day 以下の投与量では性周期に影響はみられなかったが、40 mg/kg/day 以上の投与量では発情休止期の延長が認められた。また、25, 50 または 400 ppm のアトラジンを混餌で与えたところ、400 ppm で投与開始直後の発情休止期延長及び投与開始後 13-14 週からの持続発情が認められたが、50 ppm 以下では性周期および体重に影響は観察されなかった (Eldridge et al., 1999)。

(6) 遺伝毒性

ムラサキツユクサの小核試験においてアトラジン 10 - 50 ppm は有意に陽性であった (Mohammed and Ma 1999)。はなたばこの培養細胞と共存させて代謝活性化されたときのみであるが、突然変異と体細胞分離が誘発された (Benigni et al., 1979)。培養ヒトリンパ球を用いて弱い細胞毒性効果が観察されたとしている (Ribas et al., 1988)。ネズミチフス菌と出芽酵母を用いた実験では、陽性 (Plewa et al., 1984) の報告と陰性 (de

Veer et al., 1994; de Bertoldi et al., 1980) の報告がある。メトラクロール、ブチレート、エラジケインとそれぞれ混合した場合は陽性となった (Plewa et al., 1984)。

S9mix による代謝活性化の有無に関わらず、サルモネラマイクロソームアッセイ、SOS クロモテストいずれにおいても陰性であった (Ruiz and Marzin, 1997)。紫外線照射の有無に関わらず姉妹染色体交換試験で陰性を示した (de Veer et al., 1994)。黒カビを用いた実験では陰性だった (Bertoldi et al., 1980)。ショウジョウバエの幼虫にアトラジンを混餌投与した場合、X 染色体伴性劣性致死と、X 又は Y 染色体の喪失が顕著に増加したが、Y 染色体の部分欠失や性染色体の不分離の増加は顕著でなかった (Murnik and Nash, 1977)。トウモロコシ微生物バイオアッセイにおいて、トウモロコシによって環境変異原へと分解される可能性が示唆されてもいる (Plewa and Gentile, 1976)。

●ヒ素 (Arsenic:As)

(1) 吸収・分布・代謝・排泄

金属ヒ素はほとんど吸収されない。5 価ヒ素及び有機ヒ素は迅速に吸収され、腎から完全に排泄される。無機ヒ素は皮膚、骨、筋肉に蓄積する。

5 価のヒ素 (ヒ酸) は動物体内に吸収された場合速やかに還元され 50-70% が 3 価のヒ素 (亜ヒ酸) となる。この 3 価のヒ素は細胞成分と反応しやすい。

無機 (3 価) のヒ素は多種動物の生体中でメチル化されモノメチル亜ヒ酸 (MMA) およびジメチル亜ヒ酸 (DMA) となり、尿中に排泄され易くなる。多種動物で DMA はヒ素の尿中主代謝物である。このメチル化能は、動物種差、ヒトの場合は個体差によって大きな差がある。ラットの場合メチル化能は高いが、生成した DMA は赤血球に蓄積するため尿中排泄は少ない。ヒト、ハムスターおよびラ

ットではDMAの数%はトリメチル化体として尿中排泄される。チンパンジーやキヌゲザルでは無機のアrsenicはまったくメチル化されず、肝臓に蓄積する。ヒ素が飲料水に混入した北部アルゼンチン地方のヒトの場合、低濃度のMMAが尿中に排泄され、個体差はあるが、メチル化の程度は通常子供が大人より小さく、男性は女性より小さいことが示された(Vahter M. 1999)。

ヒトで3価ヒ素の経口摂取後、12時間で90%が尿中に3価ヒ素及び5価ヒ素として排泄される。一部は肝でメチル化され、モノメチルアルソン酸(MMA)、ジメチルアルソン酸(DMA)となり、3価ヒ素投与5時間以後に排泄が見られる。ヒ素のメチル化能は摂取量が0.5mg(ヒ素として:以下同様)を越えると飽和する。メチル化ヒ素の排泄のピークは投与後2-3日である。無機ヒ素の生物学的半減期は2-40日である。

ヒトにおいては、無機のアrsenic化合物は脳血液関門を通過できないが、胎盤は通過する。

マウスにヒ素塩を0.5-5000 ug/kgの割合で飲料水として投与し、48時間までの体内動態を追跡した。48時間までに66-79%が尿中に、10-18%が糞中に排泄され、組織への残留は1%以下であった。尿中主代謝物はジメチル亜ヒ酸(DMA)で投与量の51-64%、ヒ素塩は3-15%、モノメチル亜ヒ酸(MMA)は0.1-1.0%であった。500 ug/kg以下の投与量ではDMAの排泄のピークは4時間以内であったが、5000 ug/kgの投与量ではDMAの排泄のピークは8時間にシフトし、初期時間尿に排出される亜ヒ酸塩およびMMAが増加した(Hughes MF, et al. 1994)。

(2) ヒトへの健康影響

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>ヒ素塩>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(DMA)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。

台湾では、井戸水のヒ素濃度により、4万人を3群に分けて(高:>0.6mg/l、中:0.3~0.59、低:0.01~0.29)疫学的調査が行われた。皮膚の異常・烏足病・皮膚がんヒ素曝露レベルとの間に良好な用量-反応関係が見いだされた(Tseng, W. P. 1977)。しかし、この報告での烏足病の発症に関しては、ヒ素の曝露に厳格には関係していないことが報告された(Lu, F. J. 1990)。さらに台湾において、ヒ素曝露と肝、鼻腔、皮膚、膀胱、腎、前立腺のがんと関連を示唆する報告がある((Wu et al., 1989, Chen, C. J., Wang, C. J. 1990)。

チリでは0.6mg/lのヒ素を含む井戸水の摂取により、皮膚・呼吸器・心臓血管系・消化器の変調が特に16歳以下の小児に表れている。

米国では各種の皮膚障害(手掌および足底角化症、散在性手掌および足底角質増殖、散在性色素沈着、動脈不全)の増加とヒ素の曝露との関連について報告されている。発症率は対照が2.9%(3/105)に対して曝露群で6.3%(9/144)であった。また、有意ではないが神経伝達異常が見とめられた(8/67 vs. 13/83, or 12% vs. 16%)。平均ヒ素摂取量は曝露群で6 mg/kg/day、対照群で0.9 mg/kg/dayと計算されている(Southwick et al. 1983)。また、ヒ素摂取量の増加に伴う、臨

床症状および筋電図異常に関する研究では、グループを3つに分けたとき、臨床異常は10, 16および40%、筋電図異常は0, 17および53%であった。飲料水中のヒ素濃度はそれぞれ680, 70および25 μ g/Lであった。平均摂取量は19, 2および0.7 μ g/kg/dayとなる(Hindmarsh et al. 1977)。

メキシコでは0.41~0.114mg/lの井戸を使う地域に、対象地域(0.005mg/l)を設けて比較を行った。高ヒ素地域における悪心・腹痛・下痢などの非特異的な体の変調の比較危険度は1.9~4.8、皮膚の異常は3.6~36だった。チリのケースと異なり、皮膚の異常が小児には少ないこと、皮膚がんの罹患率が台湾より高いことが報告されている。平均摂取量は高ヒ素地域で22 μ g/kg/day、対象地域で0.3-0.4 μ g/kg/dayと計算されている(Cebrian, M. E. et al. 1983)。

Cebrian et al. (1983)、Southwick et al. (1983)およびHindmarsh et al. (1977)の研究での低用量はかならずしも明確ではないが、EPA IRIS(1998)では、1993年時点でこれらの文献よりNOAELを0.8 μ g/kg/dayと推定している。1993年以降も米国をはじめとする各国(バングラディッシュ、インド、日本、台湾、フィンランド)で皮膚や内臓各器官のがん、糖尿病、虚血性心疾患、高血圧等の疾患とヒ素暴露との有意な相関を示すという疫学調査が多数報告されている。

マサチューセッツで行われた疫学調査では、飲料水中のヒ素濃度と流産率との間に関連を示唆する結果が見いだされた。母親の年齢その他の条件による影響を取り除いた後も、流産率は、居住地の飲料水のヒ素濃度が不検出、0.8~1.3 μ g/l、1.4~1.9 μ g/lの場合のオッズ比はそれぞれ、1.0, 1.1, 1.5であった(Aschengrau et al., 1989)。

また、職業暴露での解析では、米国、スウェー

デン、日本の精錬工に関する研究でヒ素の職業暴露と肺がんによる死亡との関係が指摘されている(Enterline and Marsh, 1982; Lee-Feldstein, 1983; Axelson et al., 1978; Tokudome and Kuratsune, 1976; Rencher et al., 1977)。殺虫剤製造労働者のコホート研究でも肺がんによる死亡が示されている(Ott et al., 1974; Mabuchi et al., 1979)。さらに、殺虫剤製造工場の近隣居住者での肺がんも指摘されている(Matanoski et al., 1981)。

(3) 短期毒性

ラットの経口LD₅₀は15~293mg/kg BW、他の実験動物で11~150mg/kg BWである。ヒ素化合物の毒性は水への溶けやすさに関連していて、亜ヒ酸塩の毒性は、酸化ヒ素の10倍である。また3価ヒ素の方が、一般的に5価ヒ素より毒性が強い。

酸化ヒ素を用い、1.5および7.6mg/kg BWを30日間、ラットに経口投与したところ、高用量群は毛並が悪くなり、皮膚に潰瘍・痂皮をとともなう湿疹がみられ、組織検査の結果、角化症およびアカントーシスの所見が得られた(Ishinishi et al., 1976)。

雌のB6C3F1マウスに亜ヒ酸(ヒ素元素として0.014mg/Lと1.4mg/L)を28日間飲水投与したところ、体重、摂餌量、飲水量に変化は認められなかったが、高用量群で10%の尿量の増加、血中グルコースの減少、血中クレアチニンの増加、肝臓と肺、腎臓の重量減少が認められた。また、用量依存的な血中トリグリセリドの減少と肝臓の空胞変性が認められた。しかし、これらの変化はいずれも統計学的に有意ではあるが、軽微な変化であった(Hughes et al., 1996)。

(4) 長期毒性及び発がん性

雄Wistarラットに50mg/lで3価ヒ素を18ヶ月飲水投与、または雌New Zealandウサギに

50mg/l で10ヶ月飲水投与により、心拍出量が減少したが、ラットに同量の5価ヒ素で18ヶ月の飲水投与によって変化は見られなかった(Carmignani, M. et al. 1985)。

肝部分切除したラットを用い、3価ヒ素、5価ヒ素、MMAA、DMAAの発がんプロモーター作用、イニシエーター作用を調べたが、結果は概ね陰性であった。しかし、雄Wistarラットにジエチルニトロサミン30mg/kg BWを腹腔内投与し、7日目から160mg/lで3価ヒ素を25週飲水投与により、わずかに腎腫瘍の発生が増加し、ごく弱いプロモーター作用があることを示唆された(Shirachi, D. Y. et al. 1986)。

雌のBeagleイヌにsodium arseniteを1、2、4 mg/kg/dayの用量で混餌投与し、59日目に用量を2倍にして183日まで投与を継続した。その結果、中高用量群に有意な摂餌量の低下と体重減少がみられた。中高用量群で血清ASTが増加し、全投与群で血清ALTが増加したが、肝臓に肉眼的、組織学的変化は認められなかった(Neiger and Osweiler, 1989)。

雄ラットにsodium arsenateを50 mg/kg/dayの用量で320日間飲水投与した結果、軽微な組織変化、すなわち腎臓に糸球体と尿細管の局所的変化、肝臓に小葉中心性肝細胞肥大がわずかにみられた(Carmignani et al., 1983)。

雌Syrianハムスターにarsenic trioxideを1週間に1度計15回(ヒ素量として合計3.75または5.25 mg)気管内投与した後、死亡するまで観察した結果、肺腺腫の発生頻度は対照群、3.75 mg群、5.25 mg群でそれぞれ0/35(0%)、2/20(10%)、3/10(30%)であった(Ishinishi et al., 1983)。

雄Syrianハムスターにarsenic trioxide、calcium arsenate、arsenic trisulfideを1週間に1度計15回(いずれもヒ素量として合計3.75 mg)気管内投与した後、死亡するまで観察した結果、対照群に肺腺扁平上皮癌が1/21(5%)、arsenic

trioxide投与群に肺腺腫が3/17(18%)、calcium arsenate投与群に肺腺癌1/25(4%)と肺腺腫6/25(24%)、arsenic trisulfide投与群に肺腺腫が1/22(5%)に発生した(Yamamoto et al., 1987)。

雄Syrianハムスターにヒ素量として1回約3 mg/kg体重のarsenic trisulfide、calcium arsenateを1週間に1度計15回気管内投与した結果、肺腺腫の発生頻度は対照群、arsenic trisulfide投与群、calcium arsenate投与群でそれぞれ0/26(0%)、1/28(4%)、4/35(11%)であった(Pershagen et al., 1985)。

雌のトランスジェニックTG.ACマウスにsodium arseniteを200 ppmの濃度で4週間飲水投与し、その後TPAを皮膚に塗布した結果、皮膚乳頭腫がarsenite非投与群に比べて約4倍増加した。TG.ACマウスおよび野生型FVB/Nマウスへのarseniteの単独投与では皮膚乳頭腫は発生しなかったことより、sodium arseniteは腫瘍イニシエーターやプロモーターではなく、エンハンサーと考えられた(Germolec)。

20匹のCynomolgusサルにsodium arsenateを0.1 mg/kgの用量で1週間に5日少なくとも15年間にわたって投与したが、悪性腫瘍の発生はみられなかった(Thorgeirsson et al., 1994)。

雌のC57BL/6Jおよびmetallothionein欠損マウスにsodium arseniteをヒ素量として500 mg/Lの濃度で26カ月まで飲水投与した結果、肉眼的に1つ以上の腫瘤をもつ動物の頻度は、C57BL/6Jマウスで41%、metallothionein欠損マウスで26%であり、それぞれの対照群ではともに0%であった。この実験の病理組織学的検索は完了していない(Ng et al., 1999)。

(有機ヒ素)

F344ラットおよびB6C3F₁マウスにroxarsone(4-hydroxy-3-nitrophenylarsonic acid)を50、100、200、400、800 ppmの用量で13週間混餌投

与した結果、投与に関連する死亡がラットの 800 ppm 群、マウスの 400、800 ppm 群にみられた。ラット 200 ppm 以上の群、マウス 800 ppm 群に有意な体重増加抑制がみられ、ラットおよびマウスの 800 ppm 群に振戦、運動失調、皮膚蒼白などの徴候が観察された。組織学的変化としては、ラットの腎臓に尿細管壊死と皮髄境界部鉍質化が認められたのみであり、血液学的、生化学的データの変動はなかった。NOEL はラットで 100 ppm、マウスで 200 ppm と推定された (Abdo et al., 1989)。

雄の F344 ラットに dimethylarsinic acid (DMA) を 12.5、50、200 ppm の用量で 104 週間飲水投与した結果、97 週から 104 週までの間に、12.5、50、200 ppm 群でそれぞれ 0/3 (0%)、8/31 (26%)、12/31 (39%) に膀胱腫瘍が発生した。対照群には膀胱腫瘍の発生はみられなかった (Wei et al., 1999)。

雄の F344 ラットを用いた多臓器発がん検索モデルで、DMA を 50-400 ppm の用量で 24 週間飲水投与した結果、膀胱、腎臓、肝臓、甲状腺の腫瘍発生が促進された (Yamamoto et al., 1995)。

雄の F344 ラットに膀胱発がん物質 BBN を 4 週間飲水投与後、DMA を 2-100 ppm の用量で 32 週間飲水投与した結果、膀胱の腫瘍性病変が DMA の用量に相関して増加し、乳頭腫およびがんの多発性は 10 ppm 投与群においても有意に増加した。DMA 単独投与群には膀胱腫瘍の発生はみられなかった (Wanibuchi et al., 1996)。

マウスに肺発がん物質 4-NQO を皮下投与後、DMA を 200、400 ppm の用量で 25 週間飲水投与した結果、肺腫瘍の発生が有意に促進された (Yamanaka et al., 1996)。

(5) 生殖及び胎児毒性

ニワトリ、ハムスター、マウスに静脈注射または腹腔内に高用量を投与したときに催奇形性が発現すると報告されている。ハムスターの妊娠

4-7 日に 5 価ヒ素を埋植ミニポンプでの連続注入の結果、催奇形性が認められた (Ferm and Hanlon, 1985)。催奇形性を誘導する血中ヒ素は $4.3 \mu\text{mol/kg}$ であった (Hanlon and Ferm, 1986)。ヒ酸 (H_3AsO_4) をマウスの妊娠 6-15 日に強制経口投与したとき、24 mg/kg/day 以上で妊娠マウスの死亡及び体重増加抑制、48 mg/kg/day で胎児体重低下が観察され、ヒ酸 (H_3AsO_4) をウサギの妊娠 6-18 日に強制経口投与したとき、3.0 mg/kg/day で母体の死亡死亡および体重増加抑制、吸収胚の増加が観察された (Nemec et al., 1998)。三酸化ヒ素 (As_2O_3) をラットの交配 2 週間前から妊娠期間を通じて吸入暴露したとき、母体の体重増加の減少、飼料摂取量の減少及びラッセル音が認められたが、胚-胎児に対する影響は認められなかった (Holson et al., 1999)。DeSesso らは最近の総説においてラット、マウスおよびウサギに経口投与したときには投与量に依存した奇形の増加を認めた報告はないと述べている (DeSesso et al., 1998)。

(6) 遺伝毒性

バクテリア及び哺乳動物の系で変異原性を示していないが、ヒト細胞及び他の培養細胞では染色体の断裂、染色体異常、姉妹染色分体交換が用量依存的に見いだされている。3 価ヒ素の方が 5 価ヒ素よりも作用が強い。

真核細胞を用いた標準的な試験系および、細菌を用いた試験系では変異原性を示さないことで知られる発癌物質である。マウスリンフォーマ試験は陽性で (Sofuni et al., 1996)、AL 細胞アッセイでは用量に依存して変異原性を示し (Hei et al., 1998)、誘発される突然変異のほとんどが大きな欠失であった (Hei et al., 1998)。酸素ラジカルのスクャベンジャーであるジメチルスフオキシドと共存させると変異原性が顕著に軽減されることから、ヒ素の発癌性は活性酸素種の存