

在に依存することが示唆される(Hei et al., 1998)。

単一細胞ゲルアッセイでNaAsO₂は $2 \times 10^{-4}M - 1.5 \times 10^{-3}M$ で用量依存的にDNA損傷を引き起こす結果を示した(Hartmann and Speit, 1994)。最高用量で姉妹染色分体交換も示した(Hartmann and Speit, 1994)。姉妹染色分体交換以外の染色体異常が用量に依存して増加した(Rudel et al., 1996)。DNAに損傷を与える物質の作用を増強する作用を持ち、DNAリガーゼI及びIIを阻害する(Rudel et al., 1996)。ヒトにおいて間接的に遺伝的損傷を与えると考えられる(Rudel et al., 1996)。

ヌクレオチド除去修復に影響するという報告がある(Hartwig et al., 1997)。SOS-クロモテストでは陰性となっている(Lantzsich and Gebel, 1997)。

●MTBE (Methyl tertiary-butyl ether)

(1) 人の健康への影響

ヒトのコレステロール胆石の溶解剤としての特殊な治療目的で、MTBEを直接胆嚢に注入して使用することがある。この治療報告では、軽い臨床兆候と胆嚢の炎症性変化が認められている(EHC, 1998)。

10人ボランティアにMTBEを5、25、50ppmで2時間暴露して、刺激症状、不快感、中枢神経系への影響について、問診形式で自覚症状を検査したところ、においの強さはMTBE濃度と暴露時間に依存していたが、その他のすべての項目には自覚症状をほとんど感じるものがなく、かつ濃度依存性もみとめられなかった。著者らによると、試験した濃度は短期間暴露時の無影響濃度もしくは最小影響濃度であるとしている(Nihlen et al., 1998)。

疫学調査では、MTBE暴露による明確な有害影響

を示す報告はなく、WHO/IPCS (1998)では、MTBE単独では、一般のヒトが通常状態で吸入暴露する状態では有害影響を示さないようであるが、ガソリン等への混合効果や酸化された状態での影響については注意する必要があるとしている。

(2) 吸収・分布・代謝・排泄

MTBEはヒトにおいて呼気としての吸入暴露で速やかに吸収され、270 mg/m³(75ppm)までの吸入暴露ではMTBEの血中濃度およびAUCは暴露量に比例する。(Johanson et al. 1995) (Pekari et al. 1996) (Nihlen et al. 1998a)。

MTBEの75ppm 4時間暴露後の最高血中濃度(C_{max})は2556 ug/litreであった。暴露終了45分後に代謝物TBAの最高血中濃度2997 ug/litreがえられた。排泄の主経路は呼気中で主にMTBEとして排泄された(Pekari et al. 1996)。

尿中主代謝物はより代謝されたα-hydroxyisobutyric acidであり、2-methyl-1, 2-propanediolも存在した。MTBEおよびTBAの尿中排泄は少ない(Nihlen et al., 1999)。

MTBEの血中半減期(T_{1/2})よりTBAの血中半減期(T_{1/2})が大きい(Amberg et al., 1999)。

MTBEはラットにおいて経口投与、ip投与および吸入暴露で速やかに吸収され、MTBEおよびTBAの血中濃度およびAUCは投与量に比例した。排泄は速く、主に呼気中にMTBEとして排泄された。次に尿中排泄されるが、ラット尿中代謝物には、TBAはなく、さらに代謝された

2-methyl-1, 2-propanediol およびα-hydroxyisobutyric acidが存在した。ラットの経口投与では400mg/kg以上また吸入暴露で28800mg/m³以上になると、尿中排泄率の減少と同時に呼気中排泄率の増加がみられ、代謝の飽和が示唆された。(Miller MJ et al. 1997)。ミクロソームを用いたin vitro試験で、MTBEはP450により脱メチル化され、TBAとformaldehydeに代謝さ

れることが判明した。(Brady et al. 1990)

ヒトミクロソームではP450分子種 CYP2A6により代謝されることが判明した。(Hong et al., 1999)

(3) 短期毒性

ラットにおける経口のLD₅₀は、約3800mg/kgである。致死量投与時の症状としては中枢神経抑制、歩行失調、強制呼吸などである。ウサギでの経皮のLD₅₀は10200mg/kg以上で、局所に紅斑、浮腫、壊死などを引き起こす。吸入経路によるLC₅₀は、ラットで約142000mg/m³、マウスでは約141000mg/m³ (15分間)、658000mg/m³ (10分間)である(EHC, 1998)。

SDラットに357、714、1071、1428mg/kgのMTBEを14日間強制経口投与した結果、下痢と体重増加抑制、肺重量の減少、腎臓重量の増加がすべての投与群で認められた。1428mg/kg/day投与群では血清コレステロールの増加とBUNおよびクレアチニンの減少が認められた。雄に中程度のヒアリン滴腎症がみられた(Robinson et al., 1990)。

(4) 長期毒性及び発がん性

SDラットにMTBEを90日間強制経口投与した結果、1200 mg/kg/day投与群の雄に相対腎重量の増加と慢性腎症がみられた。LOELは900 mg/kg/day、NOAELは300 mg/kg/dayであった(Robinson et al., 1990)。

SDラットにMTBEを250 および1000 mg/kg体重の用量で週4回104週間にわたって強制経口投与し、その後死亡するまで経過観察したところ、166週後までに全て死亡した。その結果、雄で精巣Leydig細胞腫が増加し、雌でリンパ腫および白血病が用量相関性に増加した(Belpoggi et al., 1995)。しかし、これらの腫瘍発生については、組織学的な診断基準があいまいであるなどの理由から、inconclusiveなデータと評価されている(WHO/IPCS, 1998)。

F344ラットにMTBEを13週間吸入曝露した結果、雄で相対腎重量・肝重量が増加し、28600 mg/m³の濃度群に下顎リンパ節におけるリンパ組織増生、腎近位尿細管における硝子滴増加がみられた。LOELは2860 mg/m³と判断されたが、NOAELは推定できなかった(Daughtrey et al., 1997)。

F344ラットにMTBEを400、3000、8000 ppmの濃度で104週間吸入曝露した結果、3000 ppm濃度群の雄に慢性腎症に伴う死亡率の増加がみられたことから、LOAELは3000 ppm (10700 mg/m³)、LOELは400 ppm (1430 mg/m³)と判断された。3000および8000 ppm濃度群の雄で腎尿細管腫瘍と精巣Leydig細胞腫が増加した(Bird et al., 1997)。CD-1マウスにMTBEを400、3000、8000 ppmの濃度で18週間吸入曝露した結果、雄に肝細胞肥大と相対腎重量増加がみられ、LOELは400 ppm (1430 mg/m³)と判断された。8000 ppm濃度群の雌で肝細胞腺腫が増加した(Bird et al., 1997)。しかし、これらの腫瘍発生については、統計処理に死亡率が加味されていないことなどの理由から、inconclusiveなデータと評価されている(EHC, 1998)。

B6C3F₁マウスにdiethylnitrosamine (DEN)を腹腔内単回投与後、MTBEを8000 ppmの濃度で32週間まで吸入曝露したが、肝増殖生病変の有意な発生増加はみられなかった(Moser et al., 1996)。

B6C3F₁マウスにMTBEを8000 ppmの濃度で8か月間まで吸入曝露した結果、MTBEはエストロゲン受容体を介さずに内分泌器官の変化を誘発した(Moser et al., 1998)。

(5) 生殖及び胎児毒性

ラットの交配前雄12週間、雌3週間、交配中、妊娠中及び授乳中に890-8925 mg/m³ (250-2500 ppm)のMTBEを吸入曝露して1世代繁殖試験を行ったところ、親及び次世代に明確な投与の影響は観察されなかった(Biles et al., 1987)。ラッ

トの2世代繁殖試験においては、3000 ppmの吸入暴露により親動物の活動低下、驚愕反応欠如及び眼瞼痙縮がみられ、児動物の低体重が観察されたが、生殖に対する影響は認められなかった (Bevan et al., 1997a)。28800 mg/m³のMTBEの吸入暴露の結果、マウスで子宮及び卵巣の比体重重量の減少が認められ、子宮重量の低下はエストロゲン代謝の上昇によることが報告された (Moser et al., 1996)。10-1000 mg/kg/dayのMTBEを1週間に5日、3週強制経口投与したマウスの卵巣及び精巣に投与の影響は認められなかった (Ward et al., 1994)。ラットの妊娠6-15日にMTBEを9000 mg/m³ (2500 ppm)まで吸入暴露したが、妊娠ラット及び胚一胎児に対する影響は認められなかった

(Conaway et al., 1985)。妊娠6-15日のマウスにMTBEを吸入暴露したところ、9000 mg/m³ (2500 ppm)までの暴露では投与に関連した明確な影響は観察されなかった (Conaway et al., 1985) が、4000 ppm以上で妊娠マウスの活動低下及び運動失調、胎児体重低下及び胎児骨格変異の増加が認められ、8000 ppmで妊娠マウスの体重増加抑制及び摂餌量減少、雄胎児の割合の低下、死亡胚増加、口蓋裂を有する胎児の頻度の上昇が観察された

(Bevan et al., 1997b)。妊娠6-18日のウサギにMTBEを吸入暴露したとき、4000 ppm以上で母体重増加抑制及び摂餌量減少、8000 ppmで母体肝比体重量の増加が観察されたが、胚一胎児に対する影響は認められなかった (Bevan et al., 1997b)。

(6) 遺伝毒性

エームス試験では、ラットのS9mixで代謝活性化するとTA102で80 - 200 revertants/mgで弱い変異原性が示された (Williams-Hill et al., 1999)。ヒトのS9mixを用いるとさらに復帰コロニーが増加した (Williams-Hill et al., 1999)。サルモネラのマイクロサスペンション法では最

高用量 (7400mg/tube) でのみ毒性が検出された (Kado et al., 1998)。

ショウジョウバエの伴性劣性致死テスト、ラット骨髄染色体異常試験、肝臓UDS試験、マウス骨髄小核試験ではいずれも陰性であった (McKee et al., 1997)。

マウスリンフォーマ試験ではホルムアルデヒド脱水素酵素の存在下、突然変異誘発頻度及び、細胞毒性が用量依存的に増加した (Mackerer et al., 1996)。MTBEの変異原性は代謝物であるホルムアルデヒドによるものと考えられた (Mackerer et al., 1996)。

●MX

(3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone)

(1) 人の健康への影響

ヒトの発がんリスクとMX暴露に関して直接関連づけた報告はされていない。また、塩素消毒飲料水摂取と膀胱、大腸、直腸がん等との相関関係を示す報告は数多くされているが、IARCではまだ結論に達していない (IARC, 1991)。しかし、最近のフィンランドの疫学調査では、3000revertants/L以上の変異原活性のある飲料水摂取が膀胱、腎臓、胃、膵臓がんやホジキン及び非ホジキンリンパ腫の発症リスクを増大させることを報告している (Koivusalo and Vartiainen 1997)。

(2) 吸収・分布・代謝・排泄

経口摂取による吸収率は20~40%で、24時間以内に80~90%が尿または糞中に排泄され、呼気中からCO₂としての排出は認められない。血中からの消失半減期は3.8時間である (Ringhand et al., 1989; Komulainen et al., 1992; Komulainen et al., 1994)。

(3) 短期毒性

ラットにおける LD50 は 230mg/kg、マウスにおける LD50 は 128mg/kg である。致死量では、消化管と肺に強い局所刺激を呈する (Komulainen et al., 1994; Meier et al., 1987)。

F344 ラットと B6C3F1 マウスに 8, 16, 32, 64mg/kg/day で 14 日間経口投与したところ、ラットでは、雌雄のラットの血清コレステロール増加と雄ラットの肝臓重量増加が 8mg/kg 以上で認められ、前胃の炎症性病変 64mg/kg で観察された。マウスでは、8mg/kg 以上で白血球数の減少・好酸球の増加・好中球の減少のに加え、雌マウスでの胸腺重量減少と雌雄マウスの前胃の炎症性病変が観察された (Daniel et al., 1994)。

Wistar ラットに 5, 10, 20mg/kg で 14 日間の経口投与を行ったところ、雌ではすべての投与群で血清クレアチニンと尿素の増加が、10mg/kg 以上で白血球数と血清ビリルビンの増加、血清無機リン・塩素・カリウムの減少が認められたが、用量依存性は認められていない。雄では 20mg/kg で有意な白血球数の増加と血清コレステロールの減少が認められた。しかし、病理組織学的変化は認められていない (Vaittinen et al., 1995)。

Wistar 雄ラットに 6.25, 12.5, 25, 50ppm (約 0.5, 1.3, 2.8, 3.9mg/kg に相当) で 5 週間の飲水投与を行ったところ、体重・臓器重量・血清生化学的パラメータには変化はみとめられなかったが、25ppm 以上で胃のびらんと共に、用量依存的な胃底粘膜上皮の細胞増殖の誘導と胃粘膜の脂質過酸化レベルの増加が観察された (Nishikawa et al., 1994)。

(4) 長期毒性及び発がん性

Wistar ラットに 30mg/kg を 18 週間、45~75mg/kg (段階的に増量) を 14 週間経口投与したところ、高用量群は 15 週目には致死投与量であ

った。30mg/kg 以上で血清コレステロール・トリグリセリドの増加が雄で、肝臓及び腎臓重量の増加が雌雄で認められ、病理組織学的には前胃の上皮過形成が雄で、十二指腸の過形成が雌雄で認められた (Vaittinen et al., 1995)。

Wistar ラットに 5.9, 18.7, 70ppm (雄では 0.4, 1.3, 5.0mg/kg/day, 雌では 0.6, 1.9, 6.6mg/kg/day に相当) で 2 年間の飲水投与による発がん性試験が行われた、70ppm 群では肝臓及び腎臓重量の増加が認められ、18.7ppm 以上の群では甲状腺の腫大が観察された。雌雄共に甲状腺のろ胞腺腫及びろ胞腺癌、肝臓の胆管癌が 5.9ppm 以上から観察された。また発生頻度は低いが、副腎の皮質腺腫が雌雄で、肺胞腺腫・細気管支腺腫症とランゲルハンス島細胞腺腫が雄で、リンパ腫、白血病、乳腺の腺腫/線維腫が雌で、有意な用量依存性が認められた (Komulainen et al., 1997)。

MX をイニシエーターとして 5, 16, 28, 50mg/kg を SENCAR マウスに経口投与し、その後、TPA を皮膚にプロモーターとして 30 週間塗布した実験で、16mg/kg 以上で有意な皮膚ガンの発生が認められた (Meier et al., 1989)。

また、100ppmMNG と 5%NaCl で胃がん発症のイニシエーション処理をした後で MX をプロモーターとして 10 及び 30ppm (0.5, 1.5mg/kg/day に相当) を 57 週間飲水投与したところ、10ppm 以上で腺胃の異型過形成が、30ppm では腺胃の腺腫発生が有意に増加した。さらに、イニシエーション処理なしの MX 単独投与で、胃幽門部に軽度の異型過形成の誘発が 30ppm 群で認められた (Nishikawa et al., 1999)。

(5) 生殖及び胎児毒性

生殖及び胎児毒性に関する報告はない。

(6) 遺伝毒性

数多くのサルモネラ菌を使用した変異原性試

験で陽性の報告がされており、その比活性は2800~13000revertants/nmolと高く、飲料水の全変異原活性の7~67%の寄与率であると見積もられている(Ishiguro 1988; Kronberg et al., 1988; Meier et al., 1987)。しかし、S9などの求核性物質を多く含む生体内成分の添加によりその変異原活性はほとんど消失する(Ishiguro et al., 1987; Watanabe et al., 1994)。サルモネラ菌以外に大腸菌を用いた変異原性試験やSOSクロモテスト、DNA修復試験で陽性結果を示す(Watanabe-Akanuma et al., 1997; Watanabe et al., 1994; Tikkanen et al., 1990; Fekadu et al., 1994)。さらに、ほ乳類細胞に対しても変異原性や染色体異常、一本鎖DNA切断、姉妹染色体交換などを引き起こす(Jansson et al., 1994; Mäki-Paakkanen et al., 1994; Matsumura et al., 1994; Brunborg et al., 1991; Harrington-Brock et al., 1995; Sasaki et al., 1995; Jansson et al., 1993; Chang et al., 1991; Marsteinstredet et al., 1997; Holme et al., 1999; Miyamae et al., 1997)。

いくつかのin vivo 遺伝毒性試験では、陰性の結果が得られている(Meier 1987, 1996; Tikkanen et al., 1990; Matsumura et al., 1994)が、消化管系の細胞核異常が80~100mg/kgをB6C3F1マウスに経口投与した時に、胃の幽門粘膜の一本鎖DNA切断が20~48mg/kgをF344ラットに経口投与したときに認められている(Daniel et al., 1991; Furihata et al., 1992)。また、消化管粘膜系の臓器の他に、CD-1マウスに100mg/kgを単回投与したときに、コメットアッセイで検出されるDNAダメージが、肝臓、腎臓、肺、脳、膀胱で検出され、HAN:Wistarラットに25mg/kg以上を3日間投与したときには腎臓で姉妹染色体交換の増加が検出されている(Sasaki et al., 1997; Mäki-Paakkanen et al., 1995)。

3. 考察

昨年度よりのフォローアップを行った物質のうちニッケルについては、13週間の飲水投与試験だけがあった。このOboneら(1999)の試験では90日間の雄ラットへの飲水投与試験が行われており、免疫系や肺組織中に生化学的影響が最低用量より認められているが、NOAELは11.75mg/kg/dayであると考えられる。この値は、前年度TDIを算定するには不十分であるとされた長期暴露試験のNOAEL(5mg/kg/day)とほぼレンジであることは、前年度の一般毒性に対する評価を補強するものとなるであろう。しかし、以前生殖毒性に関する新たな知見が報告されていないので、現段階でもTDIの算定には不十分な状態であると考えられる。また、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(Poon et al., 1998)。この実験はその後のレビュー(Lynch et al., 1999)でも示された様に、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(約5mg/kgと推定される)とであるとされる。この値も前年度の報告で一般毒性について採用したNOAEL(3mg/kg)と同じレンジになり、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。生殖毒性に関しては妊娠マウスへの単回投与で30mg/kgがNOAELであるとする報告があるが、この報告は、欧州での学会報告のサマリー情報のみしかなく、投与経路や発現状況等の詳細な知見を得ることができず、現段階では評価に使用するには不十分である。

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およ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、一部結果を除いて、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いないことから雌のSDラットに対する発がん性は系統、性、組織特異

的との見解もあり、ヒトへの外挿には疑問がもたれる。発がん性がないとした場合、生殖発生毒性も含めて、一般毒性に対する NOAEL はおおよそ 5mg/kg 程度であろうと思われるが、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。細菌を用いた変異原性試験では陰性であるが、培養細胞を用いた染色体異常試験では陽性を示し、ヒトでの発がん性が重要な問題であるが、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。また、ヒ素が体内で代謝されたあとのジメチルアルソン酸の酸化体であるジメチルアルシン酸についてもラットで発がん性が示されている。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。以上のようにヒ素の毒性評価には、ヒトでの低用量での発がん性の閾値の問題もしくは、生体内代謝を含めたより詳細な発がんメカニズムの解明が今後必要であるものと考えられる。

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 以上から主に肝臓および腎臓への障害が認められている。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が、経口暴露を含めて齧歯類に発がん性が示されたが、WHO/IPCS (1998) では、これらの発がん性 (ラットのライディヒ細胞がん：ヒトとラットのゴナド

トロピン制御の違い；雄ラットの腎症：雄ラットに特有な α_{2u} グロブリンによる；マウスの肝がん：マウスに特異的?) は種特異的なものである可能性が高いと考えられる。また、リンパ腫や白血病についても組織学的な診断基準があいまいであるなどの理由から、inconclusive なデータと評価されている。しかしながら現状ではヒトにおける発がん性を完全に否定することはできないので、さらなる研究が必要であろう。

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いる。従って、この変異原活性が in vivo 系では、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 ですでに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 (MX の暴露だけに限定されるものではないが) で塩素消毒飲料水摂取との因果関係が説明され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た。一方、in vivo 遺伝子障害性試験では比較的高用量 (数十 mg/kg 以上) で遺伝子障害作用が検出されており、以上のこと併せて考察すると、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。以上の知見を基に、MX がヒトに対して遺伝子障害性を持つと仮定した場合の VSD (virtual safety dose) は 5ng/kg/day、非遺伝子障害性であると仮定した場合の TDI (tolerable daily intake) は 40ng/kg/day であると算出された (Hirose et al., 2000)。しかしながら現時点で

は、発がんメカニズムさらなる解析の必要と評価上重要な因子である生殖発生毒性に関する知見の不足により、MXの毒性評価は暫定的である。

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。

4. 参考文献

- Abdo KM, Elwell MR, Montgomery CA, Thompson MB, Thompson RB, Prejean JD. Toxic responses in F344 rats and B6C3F1 mice given roxarsone in their diets for up to 13 weeks. *Toxicol Lett* 45: 55-66, 1989.
- Ademola JI, Sedik LE, Wester RC, Maibach HI. (1993) In vitro percutaneous absorption and metabolism in man of 2-chloro-4-ethylamino-6-isopropylamine-s-triazine (atrazine). *Arch Toxicol.* 67(2):85-91.
- Amberg A, Rosner E, Dekant W. (1999) Biotransformation and kinetics of excretion of methyl-tert-butyl ether in rats and humans. *Toxicol Sci* 51, 1-8.
- Aschengrau, A., Zierler S. and Cohen, A. (1989) Quality of community drinking water and the occurrence of spontaneous abortion. *Arch. Environ. Health*, 44: 283-290.
- Aschengrau, A. et al. (1989) Quality of community drinking water and the occurrence of spontaneous abortion. *Arch. Environ. Health* 44:283.
- Axelsson, O., E. Dahlgren, C.D. Jansson and S.O. Rehnlund. (1978) Arsenic exposure and mortality: A case referent study from a Swedish copper smelter. *Br. J. Ind. Med.* 35: 8-15.
- B.M.Elliott, J.M.Mackay, P.Clay, J.Ashby. An assessment of the genetic toxicology of antimony trioxide, *Mutat.Res.*, 415, (1998) 109-117.
- Babic-Gojmerac-T; Kniewald-Z; Kniewald-J (1989) Testosterone metabolism in neuroendocrine organs in male rats under atrazine and deethylatrazine influence. *J-Steroid-Biochem.* 33(1): 141-6
- Belpoggi F, Soffritti M, Maltoni C. Methyl-tertiary-butyl ether (MTBE)--a gasoline additive--causes testicular and lymphohaematopoietic cancers in rats. *Toxicol Ind Health* 11: 119-49, 1995.
- Benigni, R., Bignami, M., Camoni, I., Carere, A., Conti, G., Iachetta, R., Morpurgo, G. and Ortali, V.A. (1979) A new in vitro method for testing plant metabolism in mutagenicity studies. *J. Toxicol. Environ. Health.* 5: 809-819.
- de Bertoldi, M., Griselli, M., Giovannetti, M. and Barale, R. Mutagenicity of pesticides evaluated by means of gene-conversion in *Saccharomyces cerevisiae* and in *Aspergillus nidulans*. (1980) *Environ. Mutagen.* 2: 359-370.
- Bevan, C., Neepers-Bradley, T. L., Tyl, R. W., Fisher, L. C., Panson, R. D., Kneiss, J. J. and Andrews, L. S. (1997a) Two-generation reproductive toxicity study of methyl tertiary-butyl ether (MTBE) in rats. *J. Appl. Toxicol.*, 17: S13-S19.
- Bevan, C., Tyl, R. W., Neepers-Bradley, T. L., Fisher, L. C., Panson, R. D., Douglas, J. F.

- and Andrews, L. S. (1997b) Developmental toxicity evaluation of methyl tertiary-butyl ether (MTBE) by inhalation in mice and rabbits. *J. Appl. Toxicol.*, 17: S21-S29.
- Biles, R. W., Schroeder, R. E. and Holdsworth, C. E. (1987) Methyl tertiary butyl ether inhalation in rats: a single generation reproduction study. *Toxicol. Ind. Health*, 3: 519-534.
- Bird MG, Burleigh-Flayer HD, Chun JS, Douglas JF, Kneiss JJ, Andrews LS. Oncogenicity studies of inhaled methyl tertiary-butyl ether (MTBE) in CD-1 mice and F-344 rats. *J Appl Toxicol* 17 Suppl 1: S45-55, 1997.
- Brunborg G, Holme JA, Soderlund EJ, Hongslo JK, Vartiainen T, Lotjonen S, Becher G. Genotoxic effects of the drinking water mutagen 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2[5 H]-furanone (MX) in mammalian cells in vitro and in rats in vivo. *Mutat Res* 1991; 260: 55-64.
- Buchholz BA, Fultz E, Haack KW, Vogel JS, Gilman SD, Gee SJ, Hammock BD, Hui X, Wester RC, Maibach HI (1999) HPLC-accelerator MS measurement of atrazine metabolites in human urine after dermal exposure. *Anal Chem.* 71(16):3519-25.
- Carmignani M, Boscolo P, Iannaccone A. Effects of chronic exposure to arsenate on the cardiovascular function of rats. *Br J Ind Med* 40: 280-4, 1983.
- Carmignani, M. et al. (1985) Metabolic fate and cardiovascular effects of arsenic in rats and rabbits chronically exposed to trivalent and pentavalent arsenic. *Arch. Toxicol. Suppl.* 8:452.
- Cebrian, M.E. et al. (1983) Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico. *Human Toxicol.* 2:121.
- Chang LW, Daniel FB, DeAngelo AB. DNA strand breaks induced in cultured human and rodent cells by chlorohydroxyfuranones--mutagens isolated from drinking water. *Teratog Carcinog Mutagen* 1991; 11: 103-114.
- Chen, C.J., Wang, C.J. (1990) Ecological correlation between arsenic level in well water and age-adjusted mortality from malignant neoplasms. *Cancer Res.* 50:5470.
- Ciba-Geigy Corporation, Agricultural Division. MRID No. 40431301, 41293801. HED Doc. No. 006718, 006937, 007647. Available from EPA. Write to FOI, EPA, Washington, DC 20460, 1987a.
- Ciba-Geigy Corporation, Agricultural Division. MRID No. 40431302, 40629301. HED Doc. No. 006718, 006765, 006937. Available from EPA. Write to FOI, EPA, Washington, DC 20460, 1987b.
- Ciba-Geigy Corporation. MRID No. 00141874, 00157875, 00158930, 40629302. HED Doc. No. 005940, 006937. Available from EPA. Write to FOI, EPA, Washington, DC 20460, 1986.
- Conaway, C. C., Schroeder, R. E. and Snyder, N. K. (1985) Teratology evaluation of methyl tertiary butyl ether in rats and mice. *J. Toxicol. Environ. Health*, 16: 797-809.
- Daniel FB, Olson GR, Stober JA. Induction of

- gastrointestinal tract nuclear anomalies in B6C3F1 mice by 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2[5H]-furanone and 3,4-(dichloro)-5-hydroxy-2[5H]-furanone, mutagenic byproducts of chlorine disinfection. *Environ Mol Mutagen* 1991; 17: 32-93.
- Daniel FB, Robinson M, Olson GR, Stober JA, Page NP. Toxicological studies on MX, a disinfection by-product. *J Am Water Works Assoc* 1994; 86: 103-111.
- Daughtrey WC, Gill MW, Pritts IM, Douglas JF, Kneiss JJ, Andrews LS. Neurotoxicological evaluation of methyl tertiary-butyl ether in rats. *J Appl Toxicol* 17 Suppl 1: S57-64, 1997.
- DeSesso, J. M., Hacobson, C. F., Scialli, A. R., Farr, C. H. and Holson, J. F. (1998) An assessment of the developmental toxicity of inorganic arsenic. *Reprod. Toxicol.*, 12: 389-433.
- EPA IRIS (Integrated Risk Information System) (1998): Arsenic, inorganic CASRN 7440-38-2, 04/10/1998
- Eldridge, J. C., Wetzel, L. T. and Tyrey, L. (1999) Estrous cycle patterns of Sprague-Dawley rats during acute and chronic atrazine administration. *Reprod. Toxicol.*, 13: 491-499.
- Enterline, P.E. and G.M. Marsh. (1982) Cancer among workers exposed to arsenic and other substances in a copper smelter. *Am. J. Epidemiol.* 116(6): 895-911.
- Fekadu K, Parzefall W, Kronberg L, Franzen R, Schulte-Hermann R, Knasmuller S. Induction of genotoxic effects by chlorohydroxyfuranones, byproducts of water disinfection, in *E. coli* K-12 cells recovered from various organs of mice. *Environ Mol Mutagen* 1994; 24: 317-324.
- Ferm, V.H. and Hanlon, D. P. (1985) Constant rate exposure of pregnant hamsters to arsenate during early gestation. *Environ. Res.*, 37: 425-432.
- Ferm, V.H., Hanlon, D.P. (1985) Constant rate exposure of pregnant hamsters to arsenate during early gestation. *Environ. Res.* 37:425.
- Furihata C, Yamashita M, Kinoshita N, Matsushima T. Genotoxicity and cell proliferative activity of 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone [MX] in rat glandular stomach. *Water Sci Technol* 1992; 25: 341-345.
- Germolec DR, Spalding J, Boorman GA, Wilmer JL, Yoshida T, Simeonova PP, Bruccoleri A, Kayama F, Gaido K, Tennant R, Burleson F, Dong W, Lang RW, Luster MI. Arsenic can mediate skin neoplasia by chronic stimulation of keratinocyte-derived growth factors. *Mutat Res* 386: 209-18, 1997.
- Giknis, M., Youreneff, M., Mainiero, J., Yal, E., Traina, V., Wetzel, L. and Stevens, J. (1988) Two generation study on the effect of the triazine herbicide, atrazine, in rats. *Teratology*, 37: 460-461.
- Hanioka N, Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Nishimura T, Ando M. (1999) In vitro metabolism of simazine, atrazine and propazine by hepatic cytochrome P450 enzymes of rat, mouse and guinea pig,

- and oestrogenic activity of chlorotriazines and their main metabolites. *Xenobiotica*. 29(12):1213-26.
- Hanlon, D. P. and Ferm, V.H. (1986) Concentration and chemical status of arsenic in the blood of pregnant hamsters during critical embryogenesis. 1. Subchronic exposure to arsenate utilizing constant rate administration. *Environ. Res.*, 40: 372-379.
- Hanlon, D.P., Ferm, V.H. (1986) Concentration and chemical status of arsenic in the blood of pregnant hamsters during critical embryogenesis. 1. Subchronic exposure to arsenate utilizing constant rate administration. *Environ. Res.* 40:372.
- Harrington-Brock K, Doerr CL, Moore MM. Mutagenicity and clastogenicity of 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX) in L5178Y/TK+(-)-3.7.2C mouse lymphoma cells. *Mutat Res* 1995; 348: 105-110.
- Hartmann A., Speit G.. Comparative investigations of the genotoxic effects of metals in the single cells gel (SCG) assay and the sister chromatid exchange (SCE) test, *Environ.Mol.Mutagen.*, 23, (1994) 299-305.
- Hartwig A., Groblichhoff U.D, Beyersmann D., Natarajan A.T., Filon R., Mullenders L.H.. Interaction of arsenic(III) with nucleotide excision repair in UV- irradiated human fibroblasts, *Carcinogenesis*, 18, (1997) 399-405.
- Hei T.K., Liu S.X., Waldren C.. Mutagenicity of arsenic in mammalian cells: role of reactive oxygen species, *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, 95, (1998) 8103-8107.
- Hext PM, Pinto PJ, Rimmel BA. Subchronic feeding study of antimony trioxide in rats. *J Appl Toxicol* 19: 205-9, 1999.
- Hindmarsh, J.T., O.R. McLetchie, L.P.M. Heffernan et al. (1977) Electromyographic abnormalities in chronic environmental arsenicalism. *J. Analyt. Toxicol.* 1: 270-276.
- Hirose, A., Nishikawa, A., Kinase, N. and Hasegawa R. (2000) 3-Chloro-4-(Dichloromethyl)-5-Hydroxy-2(5H)-Furanone (MX): Toxicological Properties and Risk Assessment in Drinking Water. *Reviews On Environmental Health* 15: 103-120.
- Holme JA, Haddeland U, Haug K, Brunborg G. DNA damage induced by the drinking water mutagen 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2[5H]-furanone (MX) in mammalian cells in vitro and in mice. *Mutat Res* 1999; 441: 145-153.
- Holson, J. F., Stump, D. G., Ulrich, C., E. and Farr, C. H. (1999) Absence of prenatal developmental toxicity from inhaled arsenic trioxide in rats. *Toxicol. Sci.*, 51: 87-97.
- Hong JY, Wang YY, Bondoc FY, Lee M, Yang CS, Hu WY, Pan J. (1999) Metabolism of methyl tert-butyl ether and other gasoline ethers by human liver microsomes and heterologously expressed human cytochromes P450: identification of CYP2A6 as a major catalyst. *Toxicol*

- Appl Pharmacol 160, 43-8.
- Hughes MF, et al. (1994) Dose-dependent disposition of sodium arsenate in mice following acute oral exposure. *Fundam Appl Toxicol.* 1994 Jan;22(1):80-9.
- Hughes-MF; Thompson-DJ (1996) Subchronic dispositional and toxicological effects of arsenate administered in drinking water to mice. *J-Toxicol-Environ-Health.* 11: 177-96.
- IARC. (1991) Occupational exposures in insecticide application, and some pesticides. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 16-23 October 1990. *IARC-Monogr-Eval-Carcinog-Risks-Hum.* 53: 5-586.
- IARC. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Volume 52, Chlorinated drinking-water, 1991; 45-141.
- Infurna, R., Levy, B., Meng, C., Yau, E., Traina, V., Rolofson, G., Stevens, J. and Barnett, J. (1988) Teratological evaluations of atrazine technical, atrazine herbicide, in rats and rabbits. *J. Toxicol. Environ. Health,* 24: 307-319.
- Ishiguro Y, LaLonde RT, Dence CW. Mutagenicity of chlorine-substituted furanones and their inactivation by reaction with nucleophiles. *Environ Toxicol Chem* 1987; 6: 935-946.
- Ishiguro Y, Santodonato J, Neal MW. Mutagenic potency of chlorofuranones and related compounds in *Salmonella*. *Environ Mol Mutagen* 1988; 11: 225-234.
- Ishinishi N, Yamamoto A, Hisanaga A, Inamasu T. Tumorigenicity of arsenic trioxide to the lung in Syrian golden hamsters by intermittent instillations. *Cancer Lett* 21: 141-7, 1983.
- Ishinishi, N., Osato, K., Kodama, Y. and Kunitake, E. (1976) Skin effects and carcinogenicity of arsenic trioxide: A preliminary experimental study in rats. In: Nordberg, G. F., ed. *Effects and dose-response relationships of toxic metals*, Amsterdam, Elsevier Scientific Publishing Company, pp. 471-479.
- Jansson K, Hyttinen JM. Induction of gene mutation in mammalian cells by 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX), a chlorine disinfection by-product in drinking water. *Mutat Res* 1994; 322: 129-132.
- Jansson K, Mäki-Paakkanen J, Vaittinen SL, Vartiainen T, Komulainen H, Tuomisto J. Cytogenetic effects of 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX) in rat peripheral lymphocytes in vitro and in vivo. *Mutat Res* 1993; 299: 25-28.
- Kado N.Y., Kuzmicky P.A., Loarca-Pina G., Moiz M.M.. Genotoxicity testing of methyl tertiary-butyl ether (MTBE) in the *Salmonella* microsuspension assay and mouse bone marrow micronucleus test, *Mutat.Res.*, 412, (1998) 131-138.
- Kniewald-J; Peruzovic-M; Gojmerac-T; Milkovic-K; Kniewald-Z (1987) Indirect influence of s-triazines on rat gonadotropic mechanism at early postnatal period. *J-Steroid-Biochem.* 27(4-6): 1095-100.

- Koivusalo M, Vartiainen T, Drinking water chlorination by-products and cancer. *Rev. Environ. Health* 1997; 12: 81-90.
- Komulainen H, Huuskonen H, Kosma VM, Lotjonen S, Vartiainen T. Toxic effects and excretion in urine of 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX) in the after a single oral dose. *Arch Toxicol* 1994; 68: 398-400.
- Komulainen H, Kosma V M, Vaittinen S L, Vartiainen T, Kaliste-Korhonen E, Lotjonen S, et al. Carcinogenicity of the drinking water mutagen 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone in the rat. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 848-856.
- Komulainen H, Vaittinen SL, Vartiainen T, Lotjonen S, Paronen P, Tuomisto J. Pharmacokinetics in rat of 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX), a drinking water mutagen, after a single dose. *Pharmacol Toxicol* 1992; 70: 424-428.
- Lang D, Criegee D, Grothusen A, Saalfrank RW, Bocker RH. (1996) In vitro metabolism of atrazine, terbuthylazine, ametryne, and terbutryne in rats, pigs, and humans. *Drug Metab Dispos.* 24(8):859-65.
- Lantzsch H., Gebel T.. Genotoxicity of selected metal compounds in the SOS chromotest, *Mutat.Res.*, 389, (1997) 191-197.
- Lee-Feldstein, A. (1983) Arsenic and respiratory cancer in man: Follow-up of an occupational study. In: *Arsenic: Industrial, Biomedical, and Environmental Perspectives*, W. Lederer and R. Fensterheim, Ed. Van Nostrand Reinhold, New York.
- Lu, F.J. (1990) Blackfoot disease: Arsenic or humic acid? *The Lancet.* 336: 115-116.
- Lucas AD, Jones AD, Goodrow MH, Saiz SG, Blewett C, Seiber JN, Hammock BD. (1993) Determination of atrazine metabolites in human urine: development of a biomarker of exposure. *Chem Res Toxicol.* 6(1):107-16.
- Lynch BS, Capen CC, Nestmann ER, Veenstra G, Deyo JA. Review of subchronic/chronic toxicity of antimony potassium Tartrate. *Regul Toxicol Pharmacol* 30: 9-17, 1999.
- Mabuchi, K., A. Lilienfeld and L. Snell. (1979) Lung cancer among pesticide workers expoosed to inorganic arsenicals. *Arch. Environ. Health.* 34: 312-319.
- Mackerer C.R., Angelosanto F.A., Blackburn G.R., Schreiner C.A.. Identification of formaldehyde as the metabolite responsible for the mutagenicity of methyl tertiary-butyl ether in the activated mouse lymphoma assay, *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*, 212, (1996) 338-341.
- Marsteinstredet U, Brunborg G, Bjoras M, Soderlund E, Seeberg E, Kronberg L, Holme JA. DNA damage induced by 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2[5H]-furanone (MX) in HL-60 cells and purified DNA in vitro. *Mutat Res.* 1997; 390: 171-178.
- Matanoski, G., E. Landau, J. Tonascia, et al. (1981) Cancer mortality in an industrial area of Baltimore. *Environ. Res.* 25: 8-28.
- Matsumura H, Watanabe M, Matsumoto K,

- Ohta T.
3-Chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX) induces gene mutations and inhibits metabolic cooperation in cultured Chinese hamster cells. *J Toxicol Environ Health* 1994; 43: 65-72.
- McKee R.H., Vergnes J.S., Galvin J.B., Douglas J.F., Kneiss J.J., Andrews L.S..
Assessment of the in vivo mutagenic potential of methyl tertiary-butyl ether, *J.Appl.Toxicol.*, 17 Suppl 1, (1997) S31-S36.
- Meier JR, Blazak WF, Knohl RB. Mutagenic and clastogenic properties of 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone: a potent bacterial mutagen in drinking water. *Environ Mol Mutagen* 1987; 10: 411-424.
- Meier JR, DeAngelo AB, Daniel FB, Schenck KM, Doerger JU, Chang LW, et al.
Genotoxic and carcinogenic properties of chlorinated furanones: important by-products of water chlorination. In: Waters MO et al. eds. *Genetic toxicology of complex mixtures: short term bioassays in the analysis of complex environmental mixtures*. NewYork, Plenum Press. 1989; 185-195.
- Miyamae Y, Iwasaki K, Kinae N, Tsuda S, Murakami M, Tanaka M, Sasaki YF.
Detection of DNA lesions induced by chemical mutagens using the single-cell gel electrophoresis (comet) assay. 2. Relationship between DNA migration and alkaline condition. *Mutat Res* 1997; 393: 107-13.
- Mohammed, K.B. and Ma, T.H. (1999)
Tradescantia-micronucleus and -stamen hair mutation assays on genotoxicity of the gaseous and liquid forms of pesticides. *Mutat. Res.* 426: 193-199.
- Moser GJ, Wolf DC, Sar M, Gaido KW, Janszen D, Goldsworthy TL. Methyl tertiary butyl ether-induced endocrine alterations in mice are not mediated through the estrogen receptor. *Toxicol Sci* 41: 77-87, 1998.
- Moser GJ, Wong BA, Wolf DC, Fransson-Steen RL, Goldsworthy TL. Methyl tertiary butyl ether lacks tumor-promoting activity in N-nitrosodiethylamine-initiated B6C3F1 female mouse liver. *Carcinogenesis* 17: 2753-61, 1996.
- Moser, G. L., Wong, B. A., Wolf, D. C., Moss, O. R. and Goldsworthy, T. L. (1996)
Comparative short-term effects of methyl tertiary butyl ether and unleaded gasoline vapor in female B63PI mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 31: 173-183.
- Murnik, M.R. and Nash, C.L. (1977)
Mutagenicity of the triazine herbicides atrazine, cyanazine, and simazine in *Drosophila melanogaster*. *J. Toxicol. Environ. Health* 3: 691-697.
- Mäki-Paakkanen J, Jansson K, Vartiainen T.
Induction of mutation, sister-chromatid exchanges, and chromosome aberrations by 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone in Chinese hamster ovary cells. *Mutat Res* 1994; 310: 117-123.
- Mäki-Paakkanen J, Jansson K. Cytogenetic

- effects in the peripheral lymphocytes and kidney cells of rats exposed to 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX) orally on three consecutive days. *Mutat Res.* 1995; 343: 151-156.
- Neiger RD, Osweiler GD. Effect of subacute low level dietary sodium arsenite on dogs. *Fundam Appl Toxicol* 13: 439-51, 1989.
- Nemec, M. D., Holson, J. F., Farr, C. H. and Hood, R. D. (1998) Developmental toxicity assessment of arsenic acid in mice and rabbits. *Reprod. Toxicol.*, 12: 647-658.
- Ng JC, Seawright AA, Qi L, Garnett CM, Chiswell B and Moore MR (1999) Tumours in mice induced by exposure to sodium arsenate in drinking water. In: *Arsenic Exposure and Health Effects*. Elsevier Science, 217-223.
- Nihlen A, Sumner SC, Lof A, Johanson G. (1999) ¹³C(2)-Labeled methyl tert-butyl ether: toxicokinetics and characterization of urinary metabolites in humans. *Chem Res Toxicol*;12:822-30.
- Nihlen, A., Walinder, R., Lof, A. and Johanson, G. (1998) Experimental exposure to methyl-butyl ether. II. Acute effects in humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 148: 281-287.
- Nishikawa A, Furukawa F, Lee I S, Kasahara K, Tanakamaru Z, Nakamura H, et al. Promoting effects of 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone [MX] on rat glandular stomach carcinogenesis initiated with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosouanidine. *Cancer Res* 1999; 56: 2045-2049.
- Nishikawa A, Kinae N, Furukawa F, Mitsui M, Enami T, Hasegawa T, Takahashi M. Enhancing effects of 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX) on cell proliferation and lipid peroxidation in the rat gastric mucosa. *Cancer Lett* 1994; 85: 151-157.
- Obone, E., Chakrabarti, S.K., Bai, C., Lamontagne, L. and Subramanian, K.S. (1999) Toxicity and bioaccumulation of nickel sulfate in Sprague-Dawley rats following 13 weeks of subchronic exposure. *J. Toxicol. Environ. Health, Part A* 57: 379-401.
- Ott, M.G., B.B. Holder and H.L. Gordon. (1974) Respiratory cancer and occupational exposure to arsenicals. *Arch. Environ. Health.* 29: 250-255.
- Pershagen G, Bjorklund NE. On the pulmonary tumorigenicity of arsenic trisulfide and calcium arsenate in hamsters. *Cancer Lett* 27: 99-104, 1985.
- Platzek, T. and Pauli B. (1998) Teratogenicity studies with textile related chemicals in mice. *Teratology*, 58: 24A.
- Plewa, M.J. and Gentile, J.M. (1976) Mutagenicity of atrazine: a maize-microbe bioassay. *Mutat. Res.* 38: 287-292.
- Plewa, M.J., Wagner, E.D., Gentile, G.J. and Gentile, J.M. An evaluation of the genotoxic properties of herbicides following plant and animal activation. (1984) *Mutat. Res.* 136:233-245.
- Poon R, Chu I, Lecavalier P, Valli VE, Foster W, Gupta S, Thomas B. Effects of antimony on rats following 90-day exposure via

- drinking water. *Food Chem Toxic.* 36: 21-35, 1998.
- Rencher, A.C., M.W. Carter and D.W. McKee. (1977) A retrospective epidemiological study of mortality at a large western copper smelter. *J. Occup. Med.* 19(11): 754-758.
- Ribas, G., Surrallés, J., Carbonell, E., Creus, A., Xamena, N., and Marcos, R. (1998) Lack of genotoxicity of the herbicide atrazine in cultured human lymphocytes. *Mutat. Res.* 416: 93-99.
- Ringhand HP, Kaylor WH, Miller RG, Kopfler FC. Synthesis of 3-14C-3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone and its use in a tissue distribution study in the rat. *Chemosphere* 1989; 18: 2229-2236.
- Robinson M, Bruner RH, Olson GR. Fourteen- and ninety-day oral toxicity studies of methyl tert-butyl ether in Sprague-Dawley rats. *J Am Coll Toxicol* 9: 525-539, 1990.
- Rudel R., Slayton T.M., Beck B.D.. Implications of arsenic genotoxicity for dose response of carcinogenic effects, *Regul.Toxicol.Pharmacol.*, 23, (1996) 87-105.
- Ruiz, M.J. and Marzin, D. Genotoxicity of six pesticides by *Salmonella* mutagenicity test and SOS chromotest. (1997) *Mutat. Res.* 390: 245-255.
- Santa-Maria-C; Vilas-MG; Muriana-FG; Relimpio-A (1986) Subacute atrazine treatment effects on rat renal functions. *Bull-Environ-Contam-Toxicol.* 36(3): 325-31.
- Sasaki YF, Nishidate E, Izumiyama F, Watanabe-Akanuma M, Kinai N, Matsusaka N, Tsuda S. Detection of in vivo genotoxicity of 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2[5H]-furanone (MX) by the alkaline single cell gel electrophoresis (Comet) assay in multiple mouse organs. *Mutat Res* 1997; 393: 47-53.
- Sasaki YF. Kinai N. Co-clastogenic effects of water pollutants. *Environ Mut Res Commun* 1995; 17: 65-74.
- Sathiakumar-N; Delzell-E (1997) A review of epidemiologic studies of triazine herbicides and cancer. *Crit-Rev-Toxicol.* 27(6): 599-612.
- Shirachi,D.Y. et al. (1986) Carcinogenic potential of arsenic compounds in drinking water. Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, (EPA-600/SI-86/003).
- Simic, B., Kniewald, J. and Kniewald, Z. (1994) Effects of atrazine on reproductive performance in the rat. *J. Appl. Toxicol.*, 14: 401-404.
- Sofuni T., Honma M., Hayashi M., Shimada H., Tanaka N., Wakuri S., Awogi T., Yamamoto K.I., Nishi Y., Nakadate M.. Detection of in vitro clastogens and spindle poisons by the mouse lymphoma assay using the microwell method: interim report of an international collaborative study, *Mutagenesis*, 11, (1996) 349-355.
- Southwick, J., A. Western, M. Beck, et al. 1981. Community health associated with arsenic in drinking water in Millard

- County, Utah. Health Effects Research Laboratory, Cincinnati, OH.
EPA-600/1-81-064.
- Stevens JT, Breckenridge CB, Wetzel L. A risk characterization for atrazine: oncogenicity profile. *J Toxicol Environ Health* 56: 69-109, 1999.
- Thorgeirsson UP, Dalgard DW, Reeves J, Adamson RH. Tumor incidence in a chemical carcinogenesis study of nonhuman primates. *Regul Toxicol Pharmacol* 19: 130-51, 1994.
- Tikkanen L, Kronberg L. Genotoxic effects of various chlorinated butenoic acids identified in chlorinated drinking water. *Mutat Res* 1990; 240: 109-116.
- Timchalk C, Dryzga MD, Langvardt PW, Kastl PE, Osborne DW. (1990) Determination of the effect of tridiphane on the pharmacokinetics of [14C]-atrazine following oral administration to male Fischer 344 rats. *Toxicology*. 61(1):27-40.
- Tokudome, S. and M. Kuratsune. (1976) A cohort study on mortality from cancer and other causes among workers at a metal refinery. *Int. J. Cancer*. 17: 310-317.
- Tseng, W.P. (1977) Effects of dose-response relationship of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ. Health Perspect.* 19:109.
- Vahter M. (1999) Methylation of inorganic arsenic in different mammalian species and population groups. *Sci Prog.* 1999;82 (Pt 1):69-88. Review.
- Vahtinen SL, Komulainen H, Kosma VM, Julkunen A, Mäki-Paakkanen J, Jansson K, Vartiainen T, Tuomisto J. Subchronic toxicity of 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX) in Wistar rats. *Food Chem Toxicol* 1995; 33: 1027-1037.
- de Veer, I., Moriske, H.J. and Ruden, H. Photochemical decomposition of organic compounds in water after UV-irradiation: investigation of positive mutagenic effects. (1994) *Toxicol. Lett.* 72: 113-119.
- WHO/IPCS (1998) Environmental Health Criteria Monograph. Methyl-tertiary-butyl ether. EHC 206, 1998.
- Wanibuchi H, Yamamoto S, Chen H, Yoshida K, Endo G, Hori T, Fukushima S. Promoting effects of dimethylarsinic acid on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced urinary bladder carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis* 17: 2435-9, 1996.
- Ward, J. B., Au, W. W., Whorton, E. B. and Legator, M. S. (1994) Genetic toxicology of methyl tertiary butyl ether. Galveston, Texas, University of Texas, pp. 57-134 (Final Report to the Agency for Toxic Substances and Disease Registry)
- Watanabe M, Kobayashi H, Ohta T. Rapid inactivation of 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX), a potent mutagen in chlorinated drinking water, by sulfhydryl compounds. *Mutat Res* 1994; 312: 131-138.
- Watanabe-Akanuma M, Shimoi K, Kinai N, Ohta T. Food-derived heterocyclic amines potentiate the mutagenicity of a drinking water mutagen 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX) in Wistar rats. *Food Chem Toxicol* 1995; 33: 1027-1037.

- H)-furanone (MX). *Mutat Res* 1997; 377: 225-229.
- Wei M, Wanibuchi H, Yamamoto S, Li W, Fukushima S. Urinary bladder carcinogenicity of dimethylarsinic acid in male F344 rats. *Carcinogenesis* 20: 1873-6, 1999.
- Wetzel LT, Luempert LG 3rd, Breckenridge CB, Tisdell MO, Stevens JT, Thakur AK, Extrom PJ, Eldridge JC. Chronic effects of atrazine on estrus and mammary tumor formation in female Sprague-Dawley and Fischer 344 rats. *J Toxicol Environ Health* 43: 169-82, 1994.
- Williams-Hill D., Spears C.P., Prakash S., Olah G.A., Shamma T., T Moin., Kim L.Y., Hill C.K.. Mutagenicity studies of methyl-tert-butylether using the Ames tester strain TA102, *Mutat.Res.*, 446, (1999) 15-21.
- Wu, M-M., T-L. Kuo, Y-H Hwang and C-J. Chen. (1989) Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular diseases. *Am. J. Epidemiol.* 130(6): 1123-1132.
- Yamamoto A, Hisanaga A, Ishinishi N. Tumorigenicity of inorganic arsenic compounds following intratracheal instillations to the lungs of hamsters. *Int J Cancer* 40: 220-3, 1987.
- Yamamoto S, Konishi Y, Matsuda T, Murai T, Shibata MA, Matsui-Yuasa I, Otani S, Kuroda K, Endo G, Fukushima S. Cancer induction by an organic arsenic compound, dimethylarsinic acid (cacodylic acid), in F344/DuCrj rats after pretreatment with five carcinogens. *Cancer Res* 55: 1271-6, 1995.
- Yamanaka K, Ohtsubo K, Hasegawa A, Hayashi H, Ohji H, Kanisawa M, Okada S. Exposure to dimethylarsinic acid, a main metabolite of inorganic arsenics, strongly promotes tumorigenesis initiated by 4-nitroquinoline 1-oxide in the lungs of mice. *Carcinogenesis* 17: 767-70, 1996.

5. 研究業績

- 長谷川隆一、広瀬明彦、西川秋佳、紅林秀雄、江馬 眞、黒川雄二(1999) ジクロロ酢酸の毒性評価と経口摂取による耐容 1 日摂取量の算定. *水環境学会誌.* 22: 821-826.
- Hirose, A., Nishikawa, A., Kinase, N. and Hasegawa R. (2000) 3-Chloro-4-(Dichloromethyl)-5-Hydroxy-2 (5H)-Furanone (MX): Toxicological Properties and Risk Assessment in Drinking Water. *Reviews On Environmental Health* 15: 103-120.