

平成 25 年度 博士論文

日本人の無機ヒ素摂取量とその健康リスク

東京大学 大学院新領域創成科学研究科

環境システム学専攻 環境健康システム学研究室

47-107646 小栗 朋子

指導教官 吉永 淳 准教授

## 目次

## 略語表

## 第1章 緒言

1.1 はじめに.....	8
1.2 研究全体の目的.....	9
1.3 論文概要.....	9
1.4 iAsについて	
1.4.1 存在形態、用途.....	11
1.4.2 環境中の挙動.....	12
1.4.3 摂取経路および生体内運命.....	13
1.4.4 iAsの毒性影響.....	15
1.4.5 iAsの化学形態別分析.....	16
1.4.6 iAs摂取に関する既往報告.....	18
1.4.7 各機関によるiAsの既往リスク評価.....	19
1.4.8 法規制.....	22

## 第2章 食物中iAs分析法の検討

2.1 はじめに.....	24
2.2 方法	
2.2.1 標準物質の調製.....	25
2.2.2 装置及び測定条件.....	25
2.2.3 試料と前処理操作.....	27
2.2.4 食物中iAs分析に必要な感度の設定.....	27
2.3 結果	
2.3.1 LC1を用いたTJDの分析.....	28
2.3.2 LC2, LC3を用いたTJDの分析とLC1による結果との比較.....	29
2.3.3 LC1を用いた白米、ひじきCRM分析.....	29
2.4 考察.....	34
2.5 まとめ.....	36

## 第3章 非食餌性摂取源からの寄与

3.1 はじめに.....	38
---------------	----

3.2	試料と方法	
3.2.1	土壌・室内塵試料とT-As及びiAs分析	38
3.2.2	土壌・室内塵摂取食量の推定	39
3.2.3	大気中濃度	39
3.2.4	換気率	40
3.3	結果と考察	
3.3.1	土壌・室内塵のT-As分析	41
3.3.2	土壌・室内塵中T-As濃度	42
3.3.3	土壌・室内塵中ヒ素化合物濃度	43
3.3.4	他の摂取源との比較	45
3.4	まとめ	46
第4章	日本人の一日 iAs 摂取量の見積もり	
4.1	はじめに	48
4.2	陰膳経由一日iAs摂取量	
4.2.1	対象と方法	
4.2.1.1	対象とサンプリング	49
4.2.1.2	分析方法	50
4.2.1.3	一日iAs摂取量の推定	50
4.2.2	結果と考察	51
4.3	尿中代謝産物濃度からの一日iAs摂取量の推定	
4.3.1	陰膳経由iAs摂取量と尿中代謝産物濃度の関連	
4.3.1.1	対象と方法	
4.3.1.1.1	試料とサンプリング	57
4.3.1.1.2	分析方法	58
4.3.1.1.3	精度管理	58
4.3.1.2	結果と考察	60
4.3.2	尿中濃度からの一日iAs摂取量の推定	
4.3.2.1	対象と方法	
4.3.2.1.1	対象とサンプリング	64
4.3.2.1.2	分析方法	65
4.3.2.2	結果と考察	65
4.4	各集団における一日iAs摂取量の比較	67
4.5	まとめ	69

## 第5章 食物中iAs摂取源の探索

5.1 はじめに.....	71
5.2 試料と方法	
5.2.1 研究デザインと食品の収集.....	71
5.2.2 試料の前処理.....	73
5.2.3 分析方法.....	80
5.2.4 精度管理.....	81
5.2.5 一日iAs摂取量の推定 .....	81
5.3 結果	
5.3.1 各食品群における iAs 濃度 .....	81
5.3.2 一日 iAs 摂取量と各食品群の寄与 .....	82
5.4 考察	
5.4.1 総一日 iAs 摂取量と各食品群の寄与 .....	86
5.4.2 本調査結果の代表性.....	89
5.5 まとめ.....	89

## 第6章 日本人の一日iAs摂取量分布とリスクの推定

6.1 はじめに.....	91
6.2 米及びひじき中iAs濃度	
6.2.1 試料と方法	
6.2.1.1 試料とサンプリング .....	91
6.2.1.2 試料の前処理.....	96
6.2.1.3 米研ぎ及び炊飯による米中iAs濃度への影響.....	97
6.2.1.4 米及びひじき中ヒ素化合物濃度.....	97
6.2.2 結果と考察	
6.2.2.1 米中iAs濃度 .....	98
6.2.2.2 米研ぎ及び炊飯による影響 .....	100
6.2.2.3 米中iAsの可給態率 .....	102
6.2.2.4 ひじき中iAs濃度 .....	102
6.3 一日iAs摂取量分布の推定	
6.3.1 方法.....	105
6.3.2 結果と考察.....	109
6.4 健康リスクの評価	
6.4.1 方法.....	114

6.4.2 結果と考察	
6.4.2.1 リスク推定	115
6.4.2.2 リスクの評価の蓋然性	117
6.5 まとめ	118
第7章 iAs摂取量低減対策の検討	
7.1 はじめに	120
7.2 食品を介したリスク低減に関する基本的考え方	120
7.3 米のiAs低減対策	120
7.3.1 消費段階における対策	121
7.3.2 加工段階における対策	122
7.3.2.1 方法	122
7.3.2.2 結果と考察	123
7.3.3 生産段階における対策	124
7.4 ひじきのiAs低減対策	125
7.4.1 消費段階における対策（摂食制限した場合）	126
7.4.2 消費段階における対策（下ゆでの実施）	128
7.4.2.1 方法	128
7.4.2.2 結果と考察	128
7.4.3 加工段階における対策	130
7.4.4 生産段階における対策	131
7.5 低減対策のまとめと今後の課題	132
第8章 結言及び今後の展望	135
謝辞	137
参考文献	138
Appendix	160

## 略語表

略語	用語 英語	用語 日本語
AB	arsenobetaine	アルセノベタイン
AsC	arsenocholine	アルセノコリン
ACGIH	American Conference of Industrial Hygienists	米国産業衛生専門家会議
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry	米国有害物質・疾病登録局
BCR	Community Bureau of Reference	欧州共同体標準局
BMDL	Bench Mark Dose Lower	ベンチマーク用量低濃度側信頼限界
BMI	Body Mass Index	ボディマス指数
Cal/EPA	California Environmental Protection Agency	カリフォルニア環境保護局
CCA	chromated copper arsenate-treated wood	クロム・銅・ヒ素化合物系木材防腐剤
CCFAC	Codex Committee on Food Additives and Contaminants	コーデックス食品添加物・汚染物質部会
CERI	Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan	化学物質評価研究機構
CRM	Certified Reference Material	認証標準物質
D.L.	detection limit	検出下限値
DMA	dimethylarsinic acid	ジメチルアルシン酸
EFSA	European Food Safety Authority	欧州食品安全機関
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations	国連食糧農業機関
UK-FSA	Food Standards Agency	英国食品基準庁
HG	hydride generation	水素化物発生
LC	high-performance liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
IARC	International Agency for Research on Cancer	国際がん研究機構

iAs	inorganic arsenic	無機ヒ素
ICP-MS	inductive coupled plasma mass spectrometry	誘導結合プラズマ質量分析法
IRIS	Integrated Risk Information System	統合リスク情報システム
IPCS	International Programme on Chemical Safety	国際化学物質安全性計画
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MMA	methylarsonic acid	メチルアルソン酸
MOE	margin of exposure	曝露マージン
NEDO	New Energy and Industrial Technology Development Organization	新エネルギー・産業技術総合開発機構
NIES	National Institute of Environmental Studies	国立環境研究所
NIST	National Institute of Standards and Technology	米国国立標準技術研究所
NITE	National Institute of Technology and Evaluation	製品評価技術基盤機構
NMIJ	National Metrology Institute of Japan	産業技術総合研究所 計量標準総合センター
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
PRTR	Pollutant Release and Transfer Register	化学物質排出移動量届出制度
PTWI	Provisional tolerable weekly intake	暫定耐容週間摂取量
T-As	total arsenic	総ヒ素
TJD	NIES CRM No.27 Typical Japanese Diet	認証標準物質 No.27 日本の食事
TMA <sub>s</sub>	Tetramethylarsonium	テトラメチルアルソニウム
TMA <sub>s</sub> O	Trimethylarsine oxide	トリメチルアルシンオキシド
US EPA	U.S. Environmental Protection Agency	米国環境保護庁
WHO	World Health Organization	世界保健機構

# 第 1 章

## 緒言



## 第1章 緒言

### 1.1 はじめに

ヒ素は海洋、河川や土壌、大気中など環境中天然に存在するメタロイドの1つであり、無機ヒ素 (iAs) や様々な有機ヒ素化合物の存在が知られる。ヒ素はあらゆる生物体に普遍的に存在し、特に海洋動植物は陸上のものに比べて高レベルのヒ素を有しているが、そのほとんどは有機ヒ素である。魚介類には主としてアルセノベタイン (AB) が、わかめ、昆布、のりなどの海藻類にはヒ素糖が存在しており、これらの有機ヒ素は毒性が低いことがよく知られる。共に海水中に微量に溶けている iAs を起源とし、海藻類は海水から直接吸収して体内でヒ素糖を合成しており、魚介類は海水から取り込んだ iAs を元に AB を合成した動物プランクトンを捕食することにより蓄積している。そのほかにメチルアルソン酸 (MMA)、ジメチルアルシン酸 (DMA)、トリメチルアルシンオキシド (TMA<sub>2</sub>O)、テトラメチルアルソニウム (TMA<sub>3</sub>), アルセノコリン (AsC) など多様な形態の有機ヒ素が存在することが知られている。

iAs は有機ヒ素と比べて、急性、慢性ともに極めて高い毒性を有する。iAs 摂取による慢性影響として最も深刻なものに発がんがあり、皮膚、肺、肝臓、膀胱における発がんの事例が多数報告されている。このような発がんの事例の大部分は、汚染された地下水の長期経口摂取によるものである。国際がん研究機構 (International Agency Research on Cancer, IARC) は、地下水汚染地域における多くの疫学的調査研究をとりまとめ、iAs を「グループ 1; ヒトに対して発がん性を示す」と結論付けており、皮膚、肺、肝臓、腎臓、膀胱にがんを引き起こす十分な証拠があるとしている (IARC, 2012)。

その一方で、日常的に摂取している食物中にも iAs は天然に含まれることから、特別な汚染がなくとも iAs の健康リスクに対する懸念はある。わが国は海に囲まれていることから、古来日常の食事には海産物を多く利用しており、そのため日本人は、日常的に他国に比べ高レベルのヒ素を摂取している。こうした食物中のヒ素のほとんどが、アルセノベタインやヒ素糖などの毒性の低い有機ヒ素であると考えられていたために、食物中に微量に含まれる可能性のある iAs を摂取することによる健康リスクについて認識されてこなかった。しかしながら iAs は微量であっても発がん物質である以上、その摂取量を把握し、健康リスクを定量化することは重要である。

しかしこれまで、iAs の健康リスクは地下水汚染地域における問題であると認識されてきたために、食物中の微量な iAs 分析に適した分析法の整備が十分ではない。そのため、日本人の iAs 摂取量に関する調査は極めて限られている。iAs は食物中で微量であること、また日本人の食物中には海産物由来の多種多様な有機ヒ素が存在することから、食物中の iAs 分析法には、高感度で、化学形態別分離能が高い手法が求められる。こうした条件を満足する分析法がなかったために、過去におけるいくつかの iAs の摂取量推

定に関する報告では、食物中の総ヒ素（T-As）濃度に対する iAs の割合を仮定することで行われていた（Yost et al., 1998; Tao et al, 1999; Sirot et al., 2009）。しかしこのような推定方法で得られた摂取量には不確実性が伴い、分析的手法に基づいて推定された摂取量と同等に扱うことはできない。このような iAs の分析法に関する問題は、iAs のリスク評価を行う上で大きな障壁となっており、EFSA（2009）のリスク評価や、72 回 JECFA 会合（2011）において指摘されていることから、食物中の微量な iAs 分析に適した分析法を確立した上で、食物を介した iAs 摂取量を調査する必要性は高いと考えられる。

## 1.2 研究全体の目的

われわれの身近な環境には多種多様な化学物質が存在し、その中にはヒトの健康に有害な影響を与えるものも含まれる。一般に、有害化学物質によるヒトの健康に及ぼす影響を未然に防ぎ、適切な対策を打ち出すには、健康リスクを定量化することが重要であり、そのためには信頼性のある摂取量を把握する必要がある。

本研究では、われわれ日本人が日常食を介して摂取している iAs の量を推定し、それに伴う健康リスクを定量化することを第一の目的とする。さらに日本人の iAs 摂取量に大きく寄与する食品を特定したうえで、摂取量低減対策の検討を行い、リスク低減化に資する情報を提供することを第二の目的とした。

本研究は、健康リスクの評価に加えて、リスク低減対策に必要な知見を提供することで、リスク管理も視野にいたした研究デザインとした。これにより、今後国や各機関が行うリスク管理において、本研究の成果が活用されることが期待される。

## 1.3 論文概要

本研究の構成を図 1.1 に示す。本研究は、①日本人の日常的な iAs 摂取量の把握と発がんリスクの推定（第 2 - 4, 6 章）、②日本人の iAs 摂取量に大きく寄与する食品の特定（第 5 章）と摂取量低減対策の検討（第 7 章）、の 2 つのテーマから構成される。

第 1 章では iAs の環境中の挙動、代謝、健康影響に関することや iAs の分析方法、iAs のリスク評価に関して、既往文献に基づいて論じ、本研究の目的を述べた。第 2 章では、食物中 iAs の分析方法としての液体クロマトグラフ-水素化物発生-ICP 質量分析法について検討を行った。第 3 章では、食物以外の摂取源として土壌や室内塵など非食餌性経口摂取源に着目して非食餌性経口一日 iAs 摂取量を見積もり、これと食物からの摂取量との比較を行った。さらに大気からの経気道摂取についても考察を加えた。

第 4 章では、第 2 章で検討した分析法を用いて、日本人の iAs 摂取量の見積もりを行った。摂取量調査は、陰膳法による調査と、本研究で新たに提唱した尿中濃度から推定する方法の二つのアプローチを実施した。第 5 章ではマーケットバスケット法を用いて、主な iAs 摂取源となりうる食品の探索を行った。第 6 章では、日本人の主要な iAs 源であることが明らかとなった食品に着目し、それら食品摂取量の変動と iAs 濃度分布を掛

け合わせることで、日本人全体の一日 iAs 摂取量分布を確率論的に推計した。続いて第 7 章では、健康リスクの評価結果を踏まえて摂取量低減対策の検討を行い、リスク低減化対策の検討を行った。第 8 章では第 2-7 章の結果を総括するとともに、今後の展望について述べた。

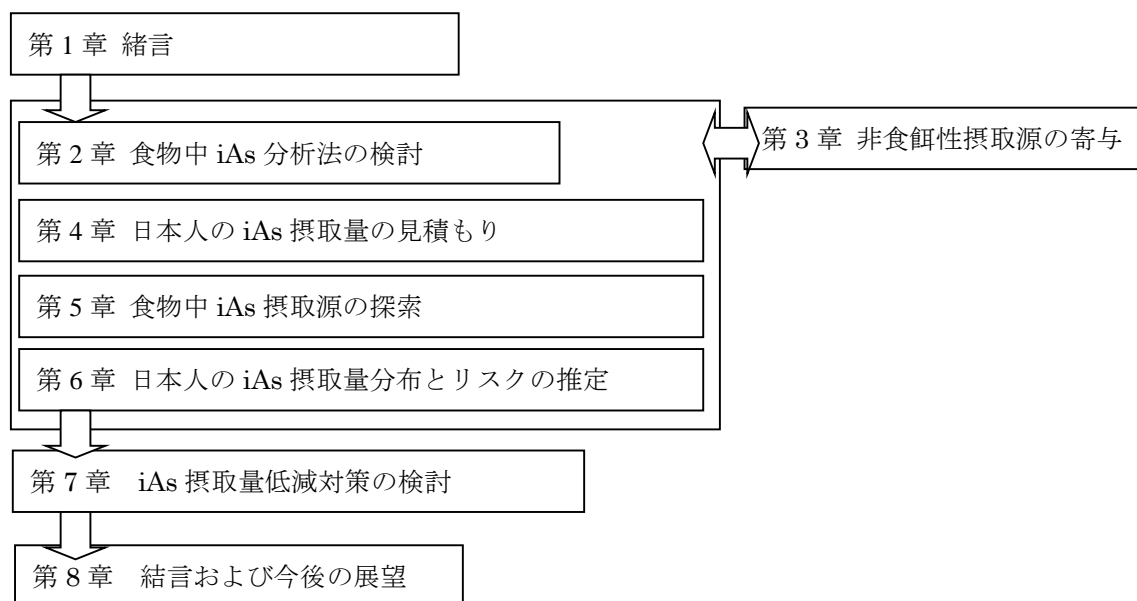


図 1.1 本研究の構成

## 1.4 iAsについて

### 1.4.1 存在形態、用途

#### 存在形態

ヒ素は原子番号33、原子量 74.92 の元素で半金属の性質がある。ヒ素には質量数68-80の同位体が存在するが、天然で安定な同位体は<sup>75</sup>As 1つのみである（ATSDR, 2007）。

ヒ素化合物は無機及び有機態で自然界に存在する。主なiAsとして、3価の三酸化二ヒ素（亜ヒ酸）、5価のヒ酸がある。有機ヒ素化合物には、生物体で合成されて生体試料に存在するMMA、DMA、TMA<sub>2</sub>O、TMA<sub>2</sub>S、AsC、海産生物に多いABやヒ素糖がある。主なiAsおよび有機ヒ素化合物の構造式を図1.2に示した。

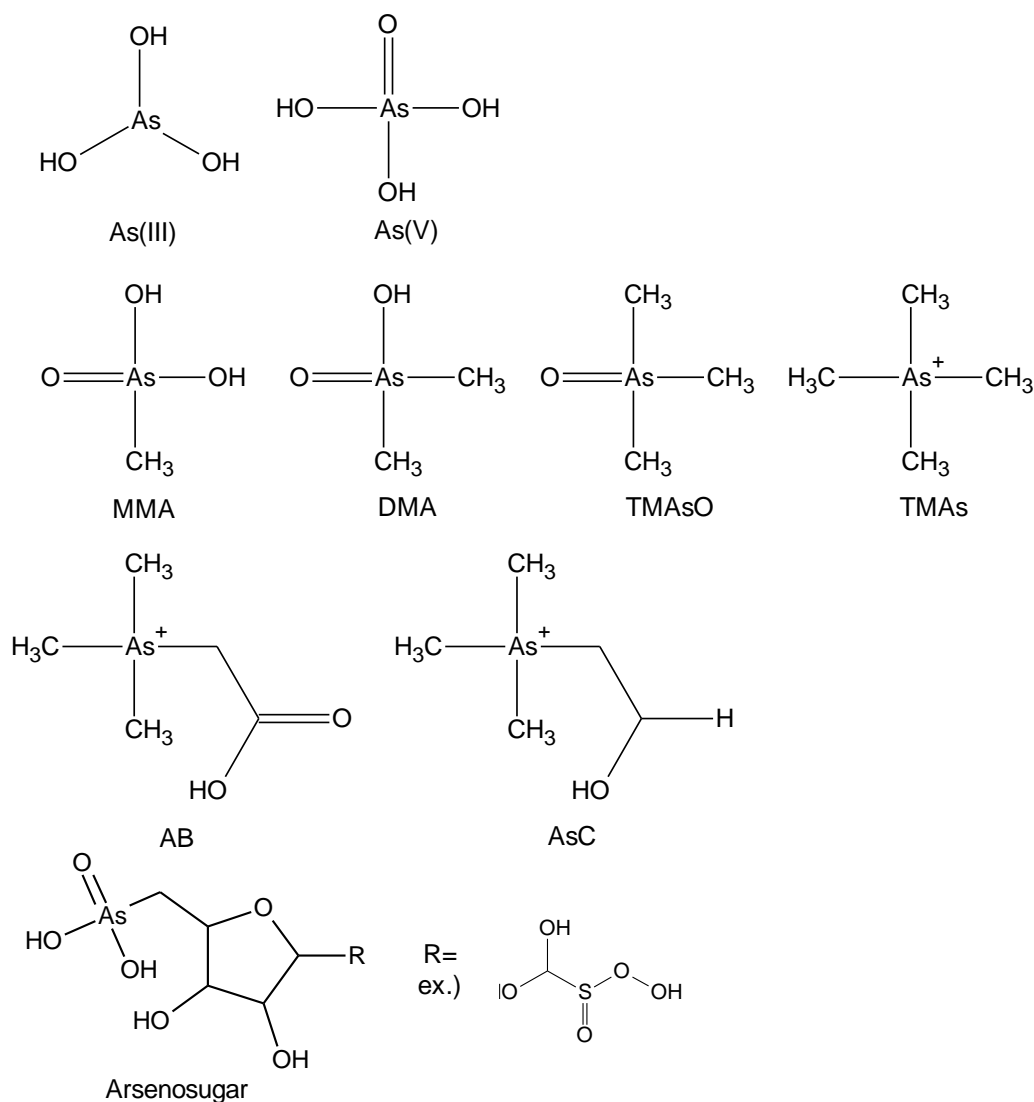


図 1.2 ヒ素化合物の構造式

## 用途

ヒ素はその生物毒性から、農薬や殺鼠剤、木材防腐剤、医薬品として利用されてきた。かつてヒ酸鉛やヒ酸カルシウム、ヒ酸銅は殺虫剤として、メタンアルソン酸塩などの有機ヒ素剤は殺菌剤として果樹園や野菜の農薬に使用されていたが、ヒ素の有害性から1998年までに全てのヒ素系農薬は登録が失効している。またクロム・銅・ヒ素化合物木材防腐剤（CCA）は、国内では1960年代ごろから使用されていたが、ヒ素や六価クロムが環境中へ放出されるおそれから、20世紀末までにその使用を終了している（岩崎, 2003）。

現在でも使用されているものに、三酸化二ヒ素は液晶ガラス製造時の脱色剤として、ヒ化インジウム、ヒ化ガリウムおよびヒ化リン化ガリウムは半導体デバイス用に利用されている（Considine et al., 2011）。また限定された分野であるが、三酸化二ヒ素は急性骨髄性白血病治療薬として利用されている（Soignet et al., 2001）。

### 1.4.2 環境中の挙動

#### 大気中におけるヒ素

大気中ヒ素の自然起源は、岩石や鉱物の風化や火山活動などであるとされる。海水中にも含まれており、海塩粒子の巻き上げによって大気中に放出される（ATSDR, 2007; Matschullat, 2000）。その一方で人為起源には、主に火力発電や金属精錬、廃棄物焼却などがある。化学物質排出把握管理促進法（PRTR法）に基づく報告によると、2008年度の排出量データで、大気中への排出量は5.1 tである（経済産業省, 2010）。平成22年度有害大気汚染物質モニタリング調査によると、大気中のヒ素濃度は発生源周辺で0.1～130 ng/m<sup>3</sup>、一般環境で0.1～11 ng/m<sup>3</sup>と報告されている（環境省, 2012）。

大気中ヒ素はほとんどが無機態であり、メチル化はされたものは少なく（Pacyna, 1987）、大気中ではAs(III)とAs(V)が混在していると考えられている（Monahan- Pendergast et al., 2008）。

#### 土壌中におけるヒ素

ヒ素は地殻中に広く存在し、その濃度は約 2 mg As/kg（Wedepohl, 1995; Taylor and McLennan., 1995）である。岩石中のヒ素濃度はそれぞれ花崗岩 1.5、玄武岩 1.5、頁岩 13、石灰岩 1、砂岩 1 mg As/kgである（Bowen 1983）。ヒ素を主成分として含む鉱物には、鶏冠石（AsS）や硫化鉄鉱（FeAsS）、硫砒銅鉱（Cu<sub>3</sub>AsS<sub>4</sub>）などの硫化鉱物や、スコロド石（FeAsO<sub>4</sub>・2H<sub>2</sub>O）などのヒ酸塩鉱物がある（木股と宮野, 2003）。土壌中のヒ素はこのような岩石や鉱物が起源と考えられており、土壌中ヒ素濃度として、河川堆積物中ヒ素濃度の中央値で6.9 mg/kg（n=3,024）（今井ら, 2010）、農地土壌の平均濃度で 11

mg/kg（範囲: 0.4-70）（n=356）（果実園を除く）、水田土壌のヒ素濃度で 9 mg As/kg（範囲: 1.2-38.2）（n=97）と報告されている（Iimura, 1981）。

土壌中ヒ素の化学形態は、酸化還元電位とpHにより決定される（Sadiq, 1997）。酸化土壌条件では主にAs(V)であり、土壌中の鉄やアルミニウム、マンガンと結合して難溶解性となって地表面に長く留まるが、酸化還元電位が低くなるかpHが中性からアルカリ性側に傾くとAs(V)からAs(III)へ還元されて土壌中鉄等の化合物から遊離し、土壌間隙水や地下水へ浸透する（荒尾ら, 2009）。

#### 水環境におけるヒ素

環境水中ヒ素濃度は、海水中で 2 ng As/g 前後（Andreae, 1978）、淡水中で 0.2 ng As/g（範囲: 0.2 – 230）（Bowen, 1983）と報告されている。海水や河川、地下水中ヒ素の起源は、鉱物の風化作用や火山活動、土壌からの流入によるものと考えられている（ATSDR, 2007）。

地下水のヒ素汚染はバングラデシュ、インド（西ベンガル）、カナダ、ハンガリー、アメリカ（特に南西部）、アルゼンチン、メキシコ、台湾、チリ、中国など世界各地で報告されている（Rahmen et al, 2006a）。このような地下水汚染は、ヒ素を主成分とする黄鉄鉱や硫砒鉄鉱中のヒ素が地下水へ溶出したか、もしくは鉄水酸化物の還元により土壌粒子に吸着していたヒ素が地下水中へ遊離したために生じたものと説明されている（吉村と赤井, 2003）。

日本国内における環境水中ヒ素レベルとして、利根川水系水域29箇所では採水した河川水中濃度で平均 2.4 ng/g（田中ら, 1986）、温泉や鉱山からの排水が問題となっている地域の河川水中濃度で2~390 ng As/g と報告されている（辰巳ら, 2005）。

#### 1.4.3 摂取経路および生体内運命

一般環境におけるiAsの摂取経路は食物や飲料水、土壌、室内塵等環境媒体を介した経口摂取と、大気からの経気道摂取が考えられる。

ヒ素の吸収は、主に消化管や呼吸器系から生じる（WHO, 2001）。飲料水中のiAsは摂取後、そのほとんど（約95%）が速やかに体内へ吸収される（Zheng et al., 2002; Fowler et al., 2004）。一方で、呼吸器系からの吸収はヒ素の溶解性と粒子径に依存する。

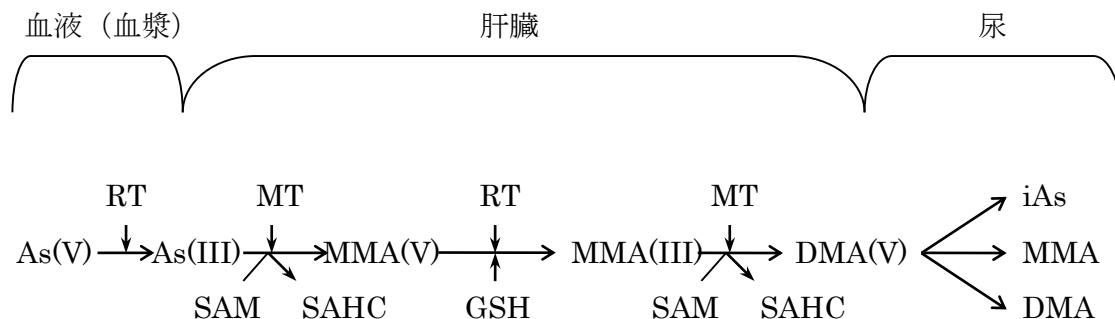
粒子径が大きなものは再度口腔内へ戻って嚥下され、消化管から吸収される場合もある（吉川, 1973）。肺や消化管から吸収されたヒ素は、血液を介して体内を速やかに輸送される。iAsはまず肝臓、腎臓、肺に到達し、その後、皮膚や頭髮、爪に分布しやすい傾向にある（Fowler et al., 2004）。

iAsは血流によって肝臓に運ばれ、肝臓内でメチル化代謝を受ける。図1.3にiAsの生体内メチル化機構を示す。メチル化機構は、一般的にはAs(III)からAs(V)へ酸化されるにともなってメチル基の供与を受ける酸化的メチル化機構（Mandal et al. 2001）が提唱されているが、グルタチオン複合体（GSH）の形成を介したメチル化機構も報告されてい

る (Hayakawa et al. 2005)。いずれの代謝機構も、S-アデノシルメチオニン (GSH) をメチル基供与基とし、arsenic (III) methyltransferase (AS3MT) をはじめとしたメチル基転移酵素による触媒反応である。

iAsの代謝産物であるMMA(V)やDMA(V)は生体内で安定であり、iAsへ分解されることはないことから、従来iAsのメチル化代謝は解毒の機構であると考えられてきた。しかし最近になって、*in vitro*試験において、メチル化反応の中間生成物であるMMA(III)の毒性がメチル化代謝過程に存在するその他のヒ素化合物に比べて最も高い (Petrick et al., 2000) とする報告や、代謝の過程で生じる活性酸素は、酸化ストレスを誘発する (Hu et al. 2002) という報告がなされるなど、メチル化代謝機構に対する従来の認識に疑問が提示されており、iAsの代謝過程で生成される中間生成物は、iAsの毒性に関与する可能性がある。さらにメチル化代謝には遺伝的要因やiAs摂取量、年齢、性別や栄養状態が関与する可能性がある (Tseng, 2009)。

代謝されたiAsは主に尿へ排泄される。ヒト尿中ヒ素の化学形態は、主にDMAであり、その他iAs、MMA(V)がわずかに排泄される (Vahter, 2002)。iAsは生体内で速やかな代謝が行われると考えられ、成人男性に対してiAsを経口投与したところ、投与後3～4日で投与した量の45～75%が排泄された (山内 山村 1979; Buchet et al. 1981) と報告されている。



RT, 還元酵素; MT, メチル基転移酵素; SAM, S-アデノシルメチオニン;  
GSH, グルタチオン; SAHC, S-アデノシルメチオニン

図 1.3 推定される生体内ヒ素のメチル化機構 (Chen et al., 2003)

#### 1.4.4 iAsの毒性影響

##### 急性毒性

齧歯類における経口LD<sub>50</sub>は三酸化二ヒ素（亜ヒ酸）で 26～39 mg As/kg（マウス）、15 mg As/kg（ラット）、ヒ酸カルシウムで53 mg As/kg（ラット）であり、As(III)の毒性（LD<sub>50</sub>）はAs(V)の3～4倍である（WHO, 2001）。ヒトの経口致死量は70～180 mgとされる（Klaassen et al., 2004）。急性ヒ素中毒は経口摂取による事例が大部分であり、多量のヒ素を摂取した場合、まず悪心やおう吐などの初期症状が出現する。その後の症状は摂取量に依存的であり、腹痛、下痢、血圧低下、心電図異常、咽頭部乾燥感、白血球減少などが生じ、重症者では肝機能障害、末梢神経炎が認められる（山内, 2003）。

経気道摂取による急性中毒は、職業性曝露のような高濃度のヒ素化合物を含む粉塵を吸入した場合において認められ、呼吸器もしくは消化管からヒ素を吸収して中毒を起こす。高濃度の三酸化二ヒ素を吸入した場合、鼻粘膜刺激症状や咳、呼吸困難などが生じ、肺水腫をきたして死に至ることもある（井上, 1987）。

##### 慢性毒性

慢性ヒ素中毒は、iAsに汚染された地下水の長期経口摂取による事例が大部分である。中毒症状の最も特徴的な所見は皮膚に見られる。まず腹部・躯幹部の色素沈着と色素脱色が認められ、次に手掌や足底部の角化症、ボーエン病、皮膚がん（基底細胞がん、有棘細胞がん）が生じる（Clayton et al., 2000; Klaassen et al., 2004）。皮膚以外にも肺、腎臓、膀胱、肝臓における発がんの事例が報告されている（WHO, 2001）。また非発がん性の慢性影響に心血管疾患（Tseng et al. 1996）や高血圧（Rahman et al., 1999）、糖尿病（Rahman et al., 1998; Tsai et al., 1999）の関連が指摘されている。

経気道摂取による慢性ヒ素中毒は、銅精錬所、亜ヒ酸精錬、農薬工場などにおける職業性曝露の事例が主である（WHO, 2001）。中毒症状としては、皮膚症状に加えて呼吸器、鼻咽頭、神経症状が高率に認められ、鼻中隔穿孔や慢性気管支炎、末梢神経障害が報告されている（圓藤, 1999）。

##### 生殖・胎児毒性

iAsは胎盤を容易に通過するため、妊娠中に摂取すれば速やかに胎児に移行する。脳一血液関門が未熟な状態では、脳組織への分布が高くなる傾向にある（WHO, 2001）。地下水iAs汚染地域住民に対する疫学調査では、流産や、死産、早産の誘発（Rahman et al., 2007; Milton et al., 2005; Von Ehrenstein et al., 2006）、出生時体重の低下（Rahman et al., 2009; Hopenhayn et al., 2003; Huyck et al., 2007）、知能発達への影響（Wasserman et al., 2004）が指摘されている。



## 遺伝毒性

iAsの遺伝毒性は、変異原性試験で非常に弱いか恐らくは陰性であり、染色体異常試験（染色体異常試験や姉妹染色分体交換試験）では陽性である（Fowler et al., 2004）。ヒトに対する試験ではリンパ球の染色体異常や小核形成の誘発（Beckman et al. 1977; Vuyyuri et al. 2006）、細菌や実験動物の細胞に対する試験では遺伝子損傷性や、単一の遺伝子座で弱い変異原性、染色体異常を示すことが報告されている（Rossman, 2003; ATSDR, 2007）。

## 発がん性

iAsに汚染された地下水の長期経口摂取による健康影響について、台湾、米国、チリで多数の疫学調査がなされており、皮膚がんや膀胱がん、腎臓がん、肺がんの有意な増加が報告されている（Tseng et al. 1968; Chen et al. 1985; Smith et al. 1998）。IARC (2012) はこれらの疫学調査をとりまとめ、ヒトへの発がん性を示す十分な証拠があると結論づけており、いずれのがんに対しても用量依存性が示されている（IARC, 2012）。

実験動物では、マウスに対する亜ヒ酸の飲水投与で、肺腺がん、肝臓がん、胆嚢腫瘍、子宮腫瘍および卵巣腫瘍の有意な増加（Tokar et al., 2011）、マウスに対するヒ酸の飲水投与で肺腺腫の有意な増加（Cui et al., 2006）が報告されている。

一方で、発がん作用機構は十分明らかになっていない。現在考えられている遺伝毒性も含めた発がん作用機構として、メチル化代謝により誘発された酸化ストレスやDNA修復の抑制による遺伝子損傷、細胞増殖を制御するシグナルの改変（Hughes, 2006）があり、実験動物においても、iAsの投与ががん遺伝子シグナル伝達経路を活性化させる可能性（Fei et al. 2010）や、がん抑制遺伝子であるp53（Huang et al. 2008）、p16<sup>INK4a</sup>、RASSF1A（Cui et al., 2006）の活性を抑制することが示唆されている。

### 1.4.5 iAsの化学形態別分析

ヒ素は化学形態によって毒性が大きく異なるため、環境中濃度や摂取量の把握には化学形態別分析が必要となる。

ヒ素の化学形態別分析法として古くから用いられていたものに、Braman et al. (1977) による水素化物発生－低温捕集－原子吸光光度法がある。これは水素化物に変換可能なヒ素化合物を対象とする方法であり、各水素化物の沸点の違いを利用する。各ヒ素化合物を揮発性の水素化物に還元後、それらを低温捕集し、水素化物が沸点の順に気化することを利用して原子吸光法で測定する。但しこの方法では、As(V)とAs(III)、ABとTMAAsOの分別をすることはできない。

近年、生体試料や海産物中の有機ヒ素化合物への汎用性が高いことから、液体クロマトグラフィー（LC）による化学形態別分析が広く行われている。検出器には、高感度分析が可能な誘導プラズマ質量分析計（ICP-MS）を用い、LC-ICP-MSとすることが多い。LC-ICP-MSの検出下限は1 ng/g 前後である（Francesconi and Kuehnelt, 2004）。

LC-ICP-MSによるヒ素の化学形態別分析は、イオンペア逆相クロマトグラフィーやイオン交換クロマトグラフィーによる分離が主流である。ヒ素化合物はpHによって、陰イオン性、陽イオン性、両性化合物として存在するため（表1.1）、多数のヒ素化合物を一斉に分析することは難しく、複数の分離原理を組み合わせた分離定量が行われることが多い。Shibata and Morita (1989)は陰イオンペア逆相クロマトグラフィー、陽イオンペア逆相クロマトグラフィーおよびゲルろ過クロマトグラフィーを用いることで、15種類のヒ素化合物の分離定量を達成しており、Larsen et al.(1993)は陰イオン交換カラムを用いることでAs(V), As(III), MMA, DMAの、陽イオン交換カラムでAB, TMA<sub>2</sub>O, TMA<sub>3</sub>, AsCの分離定量を行っている。

環境試料や生体試料中のヒ素化合物はごく微量なレベルで問題になることがある。より高感度な分析が求められる場合には、LC-ICP-MSに水素化物発生装置（HG）を組み合わせたLC-HG-ICP-MS法を用いられる。各ヒ素化合物を水素化物とすることで、試料中のマトリックス成分からの分離が可能であり、ICP-MSへの導入効率も向上することから、LC-ICP-MS法よりも高感度な分析が可能である（Nakazato et al., 2000）。

このような微量分析の際には、得られた分析値の信頼性を評価することが必須となる。日常の精度管理や新規な分析方法の評価に使用されることを目的とした環境標準物質の中には、ヒ素の化学形態別分析に適用することを目的としたものがいくつか生産・頒布されるようになってきており（ヒト尿, Yoshinaga et al., 2000, Lee et al., 2011; 白米粉末, Narukawa et al., 2008; ひじき粉末, Narukawa et al., 2012）、これらは環境試料や生体試料中iAs分析を行う際に有用であるものの、その種類はまだ少ない。

なお、ヒ素の化学形態別分析は分離特性に依存した分析方法であるため、目的対象とするヒ素化合物の標準物質が入手できない場合には、対象物質の定量を行うことができない。現在、海藻類に含まれるヒ素糖類や魚介類に含まれる脂溶性ヒ素化合物の市販標準物質がなく、確実な分析ができない状況にある。

表 1.1 ヒ素化合物の化学形態と酸解離定数

	化学式	酸解離定数 (pKa)
As(III)	OH-As(OH) <sub>2</sub>	9.4, 13.2 <sup>a</sup>
As(V)	O=As(OH) <sub>3</sub>	2.22, 6.98, 11.53 <sup>a</sup>
MMA	CH <sub>3</sub> AsO(OH) <sub>2</sub>	2.6, 8.2 <sup>b</sup>
DMA	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> AsO(OH)	6.3 <sup>b</sup>
AB	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> As-CH <sub>2</sub> -COOH	2.18 <sup>c</sup>
TMA <sub>3</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> AsO	3.6 <sup>d</sup>
TMA <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> As <sup>+</sup>	
AsC	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> As-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	

化学式は McSheehy et al.(2003)、酸解離定数は a 化学便覧基礎編 改訂 2 版 (1975) , b Liu et al.(1993), c Hansen et al.(1992), d Šlejkovec et al.(1999)によった。

#### 1.4.6 iAs 摂取に関する既往報告

ヒ素は魚介類や海藻類に多く含まれており、日本人はこれらの食品を日常的に摂取しているために、諸外国に比べて多くのヒ素を食物から摂取している。食物中のヒ素は iAs と有機ヒ素であり、飲料水中のヒ素は主に iAs である。

##### 海産物中の iAs

海水中のヒ素はほとんどが iAs であり、濃度レベルとしては約 2 ng As/g 前後 (Andreae, 1978) である。プランクトンや海藻類は、海水から iAs を取り込んでおり、魚介類はこれらを捕食するため、iAs は生物濃縮される。そのような食物連鎖の結果、魚介類中のヒ素は 5～300 ng As/g (Mandal et al., 2002) に達しているが、そのほとんどがアルセノベタインであり、iAs はそのうち 0.1～4% であると考えられる (Borak and Hosgood, 2007)。Li et al. (2003) は多数の魚介類中ヒ素化合物濃度を報告している。iAs 濃度は魚 8 種類で 3～14 ng As/g であり、いか 2～3 ng As/g、えび・かに 5～73 ng As/g、二枚貝 <LOD～14 ng As/g (湿重量あたり) であった。また Lorenzana et al.(2009)は、魚の iAs 濃度を 3～490 ng As/g、甲殻類中 iAs 濃度を 1～2430 ng As/g (湿重量あたり) と報告している。

海藻類中のヒ素濃度は 19～1170 ng As/g (乾燥重量あたり) (Lorenzana et al., 2009) と報告されている。わかめやこんぶ中のヒ素は主としてヒ素糖であり (Shibata et al.,

1990; Llorente-Mirandes et al, 2011; Shinagawa et al., 1983)、一方ひじき中ヒ素の半量以上が iAs であり、その濃度は 42~150 µg As/g と報告されている (Hanaoka et al., 2001; Almela et al., 2006; Rose et al., 2007; Hamana-Nagaoka et al., 2008A)。そのため、英国ではひじきを摂取しないよう勧告がなされている (UK-FSA, 2010)。

#### 飲料水中の iAs

わが国の水道水質基準は 0.01 mg/L と定められており、通常、これを超過するヒ素を含む水道水を摂取することはないと考えられる。首都圏在住の 37 世帯における水道水中ヒ素濃度は 0.4 ng As/g (範囲: <0.1 – 1.7) (n=37) と報告されており (高久ら, 1994)、飲料水の摂取量を一日あたり 2 L と仮定すると、飲料水からの iAs 摂取量は 0.8 µg/日と見積もられた。

わが国のミネラルウォーター摂取量はここ 10 年で 2 倍以上に増加しており、一日一人あたり 67.4 g である (日本ミネラルウォーター協会, 2013)。佐々木ら (2011) は国内で販売されているミネラルウォーター 61 試料についてヒ素濃度の測定を行い、不検出の 20 試料を除いた 41 試料の平均濃度を 2.5 ng As/g (範囲: 0.32 – 10) と報告している。これらの報告から、ミネラルウォーター経由の iAs 摂取量は 0.17 µg/日と見積もられた。

#### 一日 iAs 摂取量の推定

日本人の食物経由 iAs 摂取量に関する報告は数少なく、これまでに陰膳法による調査が 2 例報告されているに過ぎない。Mohri et al. (1990) は成人 4 名 (男女各 2 名) について連続した 7 日間について調査を行い、一日 iAs 摂取量は  $10.3 \pm 5.5$  µg/日であったと報告している。また Yamauchi et al. (1992) によると成人 35 名 (男性 12 名、女性 23 名) について一日分の陰膳試料を収集して測定を行ったところ、一日 iAs 摂取量は  $33.7 \pm 25.1$  µg/日であった。これらの報告には、30 年ほど前の報告であるために化学形態別分離能の面で十分ではない古い分析方法を使用していること、測定値の精度管理に関する検討が行われていないこと、などの欠点がある。このように日本人は iAs を日常的に摂取していると予測されるものにもかかわらず、これまで iAs 摂取量に関する調査は十分に行われていないことから、今後調査を行う必要があると考えられる。

#### 1.4.7 各機関による iAs の既往リスク評価

iAs は環境中天然に広く存在しており、古くからその毒性について認識されていたため、これまでに複数の機関により健康リスク評価が行われている。ただし、そのような評価の多くは有害性評価や曝露評価のみにとどまり、リスクの判定まで行われたものは少ない。

そこで本研究ではリスクの判定まで行われた、国内の初期リスク評価 (NEDO, CERL, NITE, 2008) と、EFSA のリスク評価 (EFSA, 2009) についてとりまとめた。なお現在、

日本国内において食品安全委員会によるヒ素のリスク評価が進行中である（食品安全委員会, 2009）。

#### 初期リスク評価

新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）は化学物質管理プログラムの一環で、化学物質評価研究機構（CERI）と製品評価技術基盤機構（NITE）に委託し、「ヒ素及びその無機化合物」の初期リスク評価を行った。この評価は、ヒト健康および生態系に対する化学物質のリスクについてスクリーニングを行うことを目的としたものである（NEDO, CERI, NITE, 2008）。

ヒト健康に対しては摂取経路を経口と経気道に分けたうえで、摂取量推定が行われた。食物からのiAs摂取量は、実測データに基づくものではなく、T-As摂取量に対するiAsの割合を仮定することで推定された。その結果、体重あたりiAs摂取量は0.73  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であり、体重50kgと仮定すると、iAs摂取量は36.5  $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。使用されたT-As摂取量は、国立医薬品食品衛生研究所によって継続的に行われている全国10箇所において行われたトータルダイエツトスタディによる2003年度の値 186  $\mu\text{g As}/\text{日}$ （玉那覇ら, 2004）が用いられた。T-As摂取量は10年間で、それほど変動がないことが確認された。一方、iAsの割合は、Yamauchi et al.(1992) による35名の成人男女に対する陰膳調査の結果をもとに、T-As摂取量 195  $\mu\text{g As}/\text{日}$ に対するiAs摂取量 33.7  $\mu\text{g As}/\text{日}$ の割合17%に基づいている。この摂取量推定では、iAsの割合を比較的小規模な単一の調査の値のみを根拠としており、日本人の場合、魚介類や海藻摂取量の変動によって容易に食物中iAsの割合は変化することが予測されることから、この仮定に基づく摂取量推定値は不確実性が高いと考えられる。より詳細なリスク評価を行う際には、実測値に基づいた摂取量を推定することが重要である。

リスクの判定は、曝露マージン（margin of exposure, MOE）を用いて行われた。MOEはNOAEL（無毒性量）やそれに相当する用量（ベンチマーク用量信頼下限値、BMDL）を摂取量で除した値であり、どれだけ安全側に余裕があるかを示す指標である。初期リスク評価では、台湾におけるヒ素汚染井戸水を摂取した住民における横断研究（Tseng et al. 1968; Tseng, 1977）に基づき、皮膚病変に対するNOAEL値を用いてMOEを求めており、その結果、MOEは1.1であった。このMOE値は不確実係数積10（個人差）より小さかったことから、現時点で健康影響が強く懸念され、今後詳細な評価を行う必要があると判定された。

しかし、この皮膚病変に対するNOAELを用いたリスク判定は、US-EPA (2005) やEFSA (2009) が危険視している発がんに対しては適切なものではない。遺伝毒性の可能性のある発がん物質のiAsに対しては、発がんリスクの評価を行う必要があると考えられる。

### EFSAによる食品中ヒ素のリスク評価

EFSAのCOMTAMパネルは、2009年食品中のiAsに関する評価を行った。この評価においても、食品中のiAs濃度に関するデータが入手できなかったことから、多数の食品中のT-As濃度データをもとに、魚介類以外の食品に含まれるヒ素のうちのiAsの割合を70%、魚中のiAs濃度を0.03 mg/kg、海藻 0.1 mg/kgと仮定することで、ヨーロッパ人のiAs摂取量を推定した。その結果、体重あたり一日iAs摂取量は50%値で0.13~0.56µg/kg/日、95%値で0.37~1.22 µg/kg/日と推定された。体重70kgと仮定すると、iAs摂取量は50%値で9.1~39 µg/日、95%値で26~85 µg/日となる。

EFSAの評価では、皮膚、肺、膀胱に対する発がんの発症と皮膚病変に対するヒト疫学データをもとに、摂取群において発がん等の影響を1%増加させる用量 BMDL<sub>01</sub> 0.3 - 8 µg/kg/日が採用し、MOEを用いたリスク推定が行われた。その結果、ヨーロッパ人の平均的iAs摂取量であってもMOEは1を切る場合があることが示されたため、EFSAはiAs摂取による健康リスクを無視することはできず、食品からのiAs摂取量をなるべく低く保つべきであるとした。

### 既往リスク評価のまとめ

食品中ヒ素に関するモニタリングデータは多数報告されているものの、その大部分が容易に測定できる T-As のデータであって iAs のデータは数少なかったため、これまでのリスク評価では T-As に対する iAs の割合を仮定することで摂取量の推定が行われていた。しかし日本人の場合、魚介類や海藻類摂取量の変動によりその割合は容易に変化することが推測され、この仮定に基づく摂取量推定は不確実性が高いと考えられる。このことから、本研究においては iAs の分析方法を整備したうえで、実測値に基づいた摂取量推定を行うことで、より信頼性の高いリスク推定を行うこととした。

さらに初期リスク評価では非発がん性影響（皮膚病変）をエンドポイントとしていたが、iAsは遺伝毒性の可能性がある発がん物質であり、US-EPA（2005）やEFSA（2009）が懸念している発がんに対しては適切な評価ではないと考えられることから、本研究では、発がんリスクについての評価を行う。

既往リスク評価においてはともに MOE を用いた判定を行っていた。1.4.4 項に述べたように iAs は遺伝毒性の可能性がある発がん物質であり、iAs の毒性が遺伝子に直接作用する物質であるか否かについては、現在議論が分かれるところである。そこで、本研究では、iAs による発がん機構には閾値はないものとみなして生涯発がんリスクの推定を行うとともに、iAs の毒性が遺伝子に直接作用する物質ではないとする立場から MOE の算出を行うこととする。

#### 1.4.8 法規制

日本国内において行われているヒ素およびiAsにかかわる基準値を表1.2に示す。

表1.2 ヒ素およびiAsにかかわる法律

媒体	基準値	法律名・法律区分名
大気	6 ng As/m <sup>3</sup> (年平均値)	有害大気汚染物質指針値／大気汚染防止法
公共用水域	0.01 mg/L	水質環境基準／環境基本法
地下水	0.01 mg/L	地下水環境基準 (環境基本法)
排水	0.1 mg/L	排水基準 (水質汚染防止法)
下水	0.1 mg/L	排除基準 (下水道法)
水道水	0.01 mg/L	水道水質基準 (水道法)
土壌	0.01 mg/L (検液中)	土壌環境基準 (環境基本法)
農用地土壌 (水田)	15 mg/kg (土壌中)	農用地土壌基準 (環境基本法)
土壌	0.01 mg/L	土壌溶出量基準 (土壌汚染対策法)
土壌	150 mg/kg	土壌含有量基準 (土壌汚染対策法)
廃棄物 (廃酸、廃塩基)	1 mg /L (検液中)	判定基準 (廃棄物処理法)
廃棄物 (汚泥等)	0.3 mg/L (検液中)	判定基準 (廃棄物処理法)
汚泥肥料	50 mg/kg (肥料中)	許容値 (肥料取締法)
食品	1.0～3.5 µg/g <sup>1)</sup>	残留農薬基準 (食品衛生法)
清涼飲料水	検出されないこと	成分規格 (食品衛生法)
ミネラルウォーター		
類	0.05 mg/L	成分規格 (食品衛生法)
媒体	基準値	法律名・法律区分名
おもちゃ <sup>2)</sup>	0.1 mg/L	おもちゃの規格基準 (食品衛生法)
金属缶	0.2, 0.1 mg/L	容器包装の規格基準、材質基準 (食品衛生法)

1) ばれいしょ、トマト、きゅうり、ほうれんそう、なつみかん、もも、いちご、ぶどう 1.0 µg/g、なつみかんの外果皮、りんご、日本なし 3.5 µg/g

2) うつし絵、折り紙

## 第 2 章

### 食物中 iAs 分析法の検討



## 第2章 食物中 iAs 分析法の検討

### 2.1 はじめに

日本人のiAs摂取量調査が限られている要因の1つとして、食物中iAs分析に適した分析法の整備が不十分であったことが挙げられる。ヒ素の化学形態別分析には、生体試料や海産物中の有機ヒ素への汎用性が高いことから、LC-ICP-MS法が適用され、既にいくつかの分析法が確立しているものの（Shibata and Morita, 1989; Demesmay et al., 1994）、海産物由来の多種多様な有機ヒ素を含有する食物中の、微量なiAsのみを分析するのに適した分析法が整備されているとはいえない。

食物試料中iAs濃度はごく微量（試料中濃度で湿重量あたり1 ppb 程度）であるため、食物中iAs濃度を測定するには分析法の高感度化を図る必要がある。LC-ICP-MSの高感度化には、バックグラウンドレベルを下げるか、ICP-MSへの試料溶液の導入効率を上げる方法が考えられる。ICP-MSへの導入効率を向上させる試みの中でヒ素分析において注目されたのが、従来原子吸光法でも用いられていたHG法である。HG法では溶液中のヒ素を還元して水素化物に変換後、溶液中から揮発性水素化物ヒ素として直接にプラズマ内へ導入することから、溶液をミスト状にしてプラズマ内へ導入する従来の方法よりも導入効率が上昇し、高感度分析が可能である（Francesconi and Kuehnelt 2004）。

一方で、新規な分析法の信頼性評価には、実際に分析を行う試料と同じマトリックスを持つ認証標準物質（CRM）を使用する方法が一般的であり、CRMを使用することで、分析操作を包括した測定値の信頼性を評価することが可能となる。しかしながら、これまでにiAsの認証値が付与された食物マトリックスを持つCRMは整備されていない。最近になって、ヒ素の化学形態別分析に適用することを目的とした食品CRMとして、白米粉末やひじき粉末が生産・頒布されるようになったものの、これらは個別の食品CRMであり、日本人の食物のような、海藻類や魚介類に由来する多種多様なヒ素化合物を含む試料中iAs分析法の評価には必ずしも適していない。

そこで本章では、高感度なヒ素の化学形態別分析方法として開発され、海水や尿試料分析に適用されたLC-HG-ICP-MS法（Nakazato and Tao, 2006）を食物試料中iAs分析に適用可能か検討を行うことを目的とした。検証用試料はに日本人の食物マトリックスをもつ認証標準物質（NIES CRM No.27 Typical Japanese Diet, 以降TJDとする）を用い、分析法の評価は、感度（検出下限値）、精度（併行精度）の確認をするとともに、真度の評価として、検出されたTJD抽出液中ヒ素化合物の総和とTJDのT-As含有量が一致するか、クロマトグラフィー分離原理の異なる3条件による分析値が一致するか、ややマトリックスは異なるが、iAsの認証値が付与されているNMIJ CRM 7503-a 白米粉末、NMIJ CRM 7405-a ひじき粉末の分析値と認証値が一致するか、の確認を行った。

## 2.2 方法

### 2.2.1 標準物質の調製

本研究では日本人の食物に含まれる代表的なヒ素化合物として、As(V) As(III)、メチルアルソン酸 (MMA)、ジメチルアルシン酸 (DMA)、アルセノベタイン (AB)、トリメチルアルシンオキシサイド (TMA<sub>3</sub>SO) の計 6 種類を分析対象とした。As(V)はヒ酸水素二ナトリウム七水和物 (純度 99.0%、関東化学、東京)、As(III)は JCSS 規格ヒ素標準液 (関東化学)、DMA はカコジル酸ナトリウム三水和物 (関東化学製、純度 97.0%)、MMA はメチルアルソン酸 (トリケミカル研究所、山梨)、TMA<sub>3</sub>SO はトリメチルアルシンオキシド (トリケミカル研究所)、AB は AB の認証標準物質 (NMIJ CRM 7901-a、つくば) を使用した。各ヒ素化合物の保存用標準液 (1000 µg As/g) は、上記の試薬を純水に溶解して調製した。検量線作成用 working standard は、これらの保存用標準液を測定毎に純水に希釈・混合して調製した。

T-As の定量には標準液として XSTC-13A (SPEX CertiPrep, U.S.) を用いた。標準液の調製に用いた純水は Mili-Q (Milli-Q integral System, メルク、東京) により精製したものであり、以下本研究では全てこの純水を使用した。

### 2.2.2 装置及び測定条件

本章において主に用いる LC-HG-ICP-MS 法のクロマトグラフ条件を LC1 とし、分離原理の異なる他 2 種類の LC-HG-ICP-MS 及び LC-ICP-MS 法のクロマトグラフ条件を LC2、LC3 として各条件の詳細を表 2.1 に示した。

LC1 (Nakazato and Tao, 2006) における分離モードはイオン排除及びイオン交換であり、クロマトグラフで分離したヒ素化合物を、HG 法で水素化物とした後、ICP-MS (Agilent 7500a, Agilent、東京) で検出した。HPLC は送液ポンプ (Micro twin intelligent micro pump, Moleh、東京) とオートサンプラー (Model 920, Spark Holland B.V.、オランダ) を用いた。HG 法では反応溶液として 1.4 mol/L 硝酸、還元剤としてテトラヒドロホウ酸ナトリウムを 1% 含有する 0.1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を各々 2.1 mL/min で導入した。測定は  $m/z=75$  で行った。

LC2 (Nakazato et al., 2000) の分離モードはイオン排除であり、送液・試料導入システム及び検出器は LC1 と同様とし、LC 分離後、直接 HG 法で水素化物としたヒ素化合物を ICP-MS で検出した。

LC3 (Narukawa et al., 2006) はイオンペアによる逆相分離であり、HPLC システムは LC-2000 シリーズ (送液ポンプ PU-2080i Plus, オートサンプラー As-2055i Plus, JASCO、東京) を使用した。検出器には ICP-MS (Agilent 7500ce, Agilent) を用い、試料溶液中に共存する塩素によるスペクトル干渉を除去するためリアクションガスとして  $H_2$  を 2.0 mL/min で流した。測定は  $m/z=75$  と同時に 77 もモニタリングし、 $^{40}Ar^{37}Cl^+$  が検出されないことを確認した。

表 2.1 LC 分析条件

**LC1**

カラム	Tosoh OA-pak A (7.8 mm I.D. × 300 mm)
ガードカラム	Tosoh OA-pak A (4.6 mm I.D. × 50 mm)
溶離液	0.27 mmol/L Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (pH 3.5)
流速	1.0 mL/min
試料導入量	10 µL

**LC2**

カラム	Shim-pack SCR-102H (8.0 mm I.D. × 300 mm)
ガードカラム	Shim-pack SCR-102HG (6.0 mm I.D. × 50 mm)
溶離液	0.01 mol/L HNO <sub>3</sub> at 10 mg/L Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (pH 2.1)
流速	1.5 mL/min
試料導入量	100 µL

**LC3**

カラム	CAPCELL PAK C18 MG S3 (4.6 mm I.D. × 150 mm)
溶離液	10 mmol/L 1-ブタンサルホン酸- 4 mmol/L マロン酸 - 4 mmol L <sup>-1</sup> テトラメチルアンモニウムヒドロキシド - 0.05% メタノール (pH3.0)
流速	0.5 mL/min
試料導入量	10 µL

### 2.2.3 試料と前処理操作

本章では分析法の検討用試料として TJD とともに、NMIJ CRM 7503-a 白米粉末 (White Rice Flour, 産業技術総合研究所) (以下、白米 CRM とする)、NMIJ CRM 7405-a ひじき粉末 (Hijiki Powder, 産業技術総合研究所) (以下、ひじき CRM とする) を使用した。TJD は日本人の 141 食分の陰膳を混合・凍結乾燥・均一化したものである (Yoshinaga et al., 2001)。

CRM 中 iAs 分析にあたり、試料中から As(V), As(III) を抽出する必要がある。本研究では、ヒトの消化管内で溶出する可給態 (Bioaccessible) ヒ素について測定することとし、Nakamura et al. (2008) による抽出法を採用して、以下のように操作した。TJD 1g を 50 mL ポリプロピレン製遠沈管に精秤後、20 g の抽出液を加え、振とう式恒温水槽 (T-25, トーマス科学器械、東京) を用いて 37°C で 2 時間振とう抽出を行った。用いた抽出液は、超高純度塩酸 (AA-100, 多摩化学、川崎) から調製した 0.07 mol/L 塩酸に 10% (w/v) ペプシン (From Porcine Stomach Mucosa, Sigma-Aldrich, U.S.) 20  $\mu$ L を加えたものである。抽出液は遠心分離後、酢酸セルロース製メンブランフィルター (ミニザルト、孔径 0.45  $\mu$ m, Sartorius Stedim Japan、東京) でろ過し、適宜純水にて希釈したものを検液とした。

TJD についてはさらに同じ試料に対して上記の抽出操作を繰り返し、抽出液中ヒ素化合物が全て LC1 により不検出となるまで繰り返し抽出を行った。各回の抽出液中 T-As 濃度は抽出液を酸分解後 ICP-MS で測定し、各回の抽出液中に検出されたヒ素化合物の総和と酸分解 T-As 濃度、及び各回のヒ素化合物総和の合計と TJD の T-As 認証値の比較をした。抽出液中 T-As の定量は抽出液 10 g を石英ビーカーに分取後、硝酸 (AA-100, 多摩化学)、硫酸 (超高純度、関東化学) を加え、300°C のホットプレート上で硫酸白煙まで分解を行った (Narukawa et al., 2005)。分解液は 5 倍希釈後、ICP-MS (Agilent 7500ce) により標準添加法にて T-As の定量を行った。測定時にはリアクションガスとして H<sub>2</sub> を 2.0 mL/min を流した。一方、1 回目の抽出で得られた抽出液中 iAs 濃度は LC2, LC3 の条件でも測定を行った。

白米 CRM およびひじき CRM についても TJD と同様に、同じ試料に対して上記の抽出操作を繰り返し、LC1 にて検出された As(V), As(III) 濃度の合計値と認証値の比較を行った。

### 2.2.4 食物中 iAs 濃度分析に必要な感度の設定

食物試料中 iAs 分析法の検討を行うにあたり、まず分析法に求められる感度を設定した。大気環境基準では、生涯リスクレベル  $10^{-5}$  (10 万人に 1 人) をリスク管理目標とし、環境基準をそのときの濃度に設定している (環境省, 1997, 2010)。この考え方を適用すれば、食物中 iAs 分析には、生涯リスクが  $10^{-5}$  となる時の食物中濃度を測定できる感度が必要となる。iAs の生涯リスクは、体重当たりの一日 iAs 摂取量 ( $\mu$ g/kg/日) と、単

位摂取量あたりの発がんリスク Oral Slope Factor  $1.5 (\mu\text{g/kg/日})^{-1}$  (US-EPA, 2005) の積で表される。iAs は全て食物より摂取するとし、食物中 iAs 分析に必要な検出下限値を  $C (\text{ng/g})$  (食物試料中濃度)、一日食物摂取量を  $1500\text{g/日}$ 、体重  $60 \text{ kg}$  とすると、 $C (\text{ng/g}) \times 1500\text{g/日} \div 60\text{kg} \times 10^{-6} \times 1.5 (\text{mg/kg/日})^{-1} = 10^{-5}$  により、 $C (\text{ng/g})$  は  $0.3 \text{ ng As/g}$  となる。この値を本章で検討する分析方法に必要な感度 (検出下限値) として設定した。

## 2.3 結果

### 2.3.1 LC1を用いたTJDの分析

LC1による  $1 \text{ ng As/g}$  標準液と TJD の1回目抽出液のクロマトグラムを図2.1 (a, b) に示す。Nakazato and Tao (2006) の溶離液条件 ( $0.35 \text{ mmol/L Na}_2\text{SO}_4$ , pH 3.8) より、pH と硫酸ナトリウム濃度を段階的に低下させていくと、pH 3.5,  $0.27 \text{ mmol/L}$  のときに、本研究で標準物質として用意した6種類のヒ素化合物について、もっとも良好なピーク分離が得られた。この溶離液条件下で、TJD 抽出液から6種類のヒ素化合物に加え、未同定化合物に由来するピークが検出された。

$0.1 \text{ ng As/g}$  標準液のクロマトグラムをもとに  $S/N=3$  に相当する濃度から算出した検出下限は As(V), As(III) で  $0.061, 0.035 \text{ ng As/g}$  (検液中濃度) であり、本研究で使用した前処理法 (凍結乾燥された状態で頒布されている試料  $1 \text{ g}$  を  $20 \text{ g}$  の溶媒で抽出、LC1 では抽出液を純水で3倍希釈) を考慮すると、試料中濃度の検出下限は As(V), As(III) で湿重量あたり  $0.92, 0.52 \text{ ng As/g}$  (水分含量を85%と仮定) であった。また HG 法を使用しない場合 (LC-ICP-MS)、検出下限は As(V), As(III) でともに  $3.7 \text{ ng As/g}$  であった。

As(V), As(III) の検量線は  $0.1 - 5 \text{ ng As/g}$  で良好な直線性を示した ( $r>0.99$ )。併行精度は同一の試料についてくり返し分析を行い、得られた結果の相対標準偏差(RSD)とした。TJD からの抽出操作を含め3回繰り返し測定したときの相対標準偏差 (RSD) は As(V), As(III) でそれぞれ 1.8, 12.1% であった。抽出液に含まれる iAs 濃度 ( $0.5 - 2 \text{ ng As/g}$ ) が約2倍となるように標準液を添加したときの回収率は As(V)  $103 \pm 7.9$ , As(III)  $101 \pm 7.9\%$  であった。

表 2.2 に TJD について抽出操作を繰り返し行った際のヒ素化合物の分析値を示した。なお、未同定化合物 (U1) の濃度は As(V) の検量線を用いて求めることとした。AB については LC3 を用いて測定を行った。1 回目の抽出液に検出されたヒ素化合物の総和は  $460 \pm 20 \text{ ng As/g}$  であり、1 回目の抽出液を酸分解後 ICP-MS を用いて得た T-As の値  $460 \pm 10 \text{ ng As/g}$  と一致した。1 回目以降の抽出では全てのヒ素化合物が抽出4回目で検出下限以下となった。抽出 1, 2, 3 回目に検出されたヒ素化合物総和の合計は  $560 \pm 20 \text{ ng As/g}$  であり、この値は TJD の T-As 認証値  $600 \pm 40 \text{ ng As/g}$  (TJD 中 T-As 含有量) と比較するとやや低値であった。

### 2.3.2 LC2, LC3 を用いた TJD の分析と LC1 による結果との比較

LC2, LC3 による TJD の 1 回目抽出液のクロマトグラムを図 2.2 に示す。iAs は両条件で良好な分離が得られた。両条件による試料中濃度の検出下限は LC2, LC3 でそれぞれ湿重量あたり As(V) 0.13, 0.43 ng As/g、As(III) 0.047, 0.60 ng As/g (検液中濃度 As(V) 0.0088, 0.14 ng As/g、As(III) 0.0031, 0.20 ng As/g) であった。また併行精度は LC2, LC3 でそれぞれ As(V) 7.5, 4.9%, As(III) 5.6, 5.0%, 添加回収率は As(V)  $106 \pm 6.7$ ,  $102 \pm 5.7\%$ , As(III)  $102 \pm 3.6$ ,  $101 \pm 3.2\%$  であった。

LC1、LC2、LC3 による TJD の 1 回目抽出液中 iAs の分析値を表 2.3 に示す。iAs の分析値は LC2、LC3 では測定の際のばらつきの範囲内で一致し、LC1 については若干差があったもののその差は小さかった。

### 2.3.3 LC1 を用いた白米、ひじき CRM 分析

LC1 による白米 CRM、ひじき CRM の 1 回目抽出液のクロマトグラムを図 2.3 に示す。白米 CRM からは 3 種類のヒ素化合物 (As(V), DMA, As(III))、ひじき CRM からは As(V)に加え、7 種類の未同定化合物に由来するピークが検出された。白米 CRM、ひじき CRM について抽出操作を繰り返し行った際のヒ素化合物の分析値を表 2.4 に示す。なお、未同定化合物 (U1) の濃度は As(V)の検量線を用いて求めた。ヒ素化合物は、ひじき CRM で抽出 4 回まで、白米 CRM は抽出 2 回まで検出された。白米 CRM の分析値は、認証値に比べて As(V)は高く As(III)は低く外れた。しかし iAs 合計値としては  $82.1 \pm 2.4$  ng As/g となり、認証値 As(V), As(III)の合計値  $84.1 \pm 3.0$  ng As/g と不確かさの範囲内で一致した。またひじき CRM 中 As(V)濃度も認証値の不確かさの範囲内で一致した (表 2.4)。

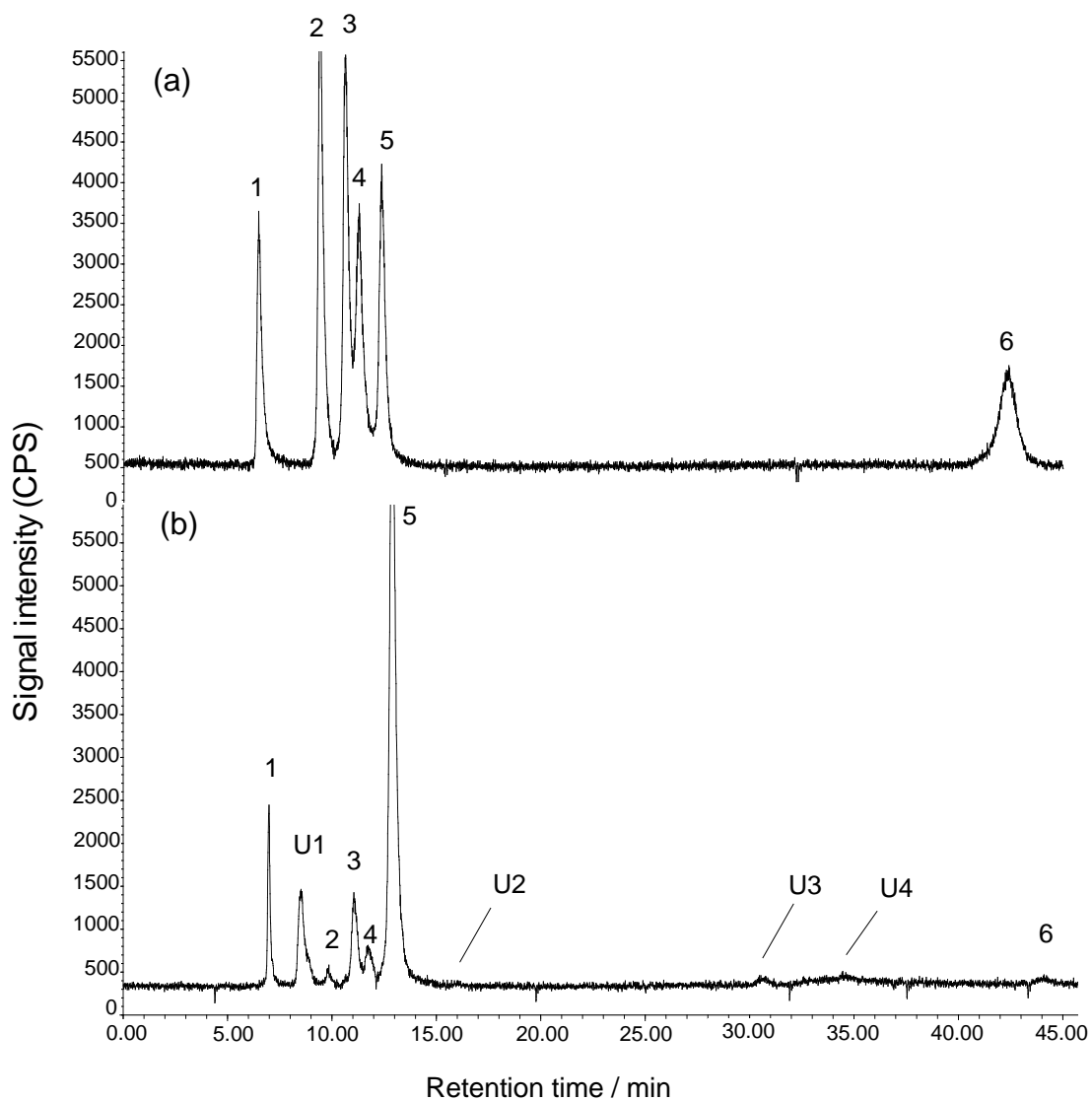


図 2.1 LC1 による (a) 1 ng As/g 標準液、(b) NIES CRM No. 27 Typical Japanese Diet の抽出液中ヒ素化合物のクロマトグラム

ピーク: 1 As(V), 2 MMA, 3 DMA, 4 As(III), 5 AB, 6 TMA<sub>2</sub>AsO, U1 - U4 未同定化合物

抽出液: 0.07 mol/L 塩酸+0.01% ペプシン

表 2.2 LC1 による NIES CRM No. 27 Typical Japanese Diet のヒ素化合物濃度

	濃度 (ng As/g 乾燥重量あたり)					認証値
	1 回抽出量	2 回抽出量	3 回抽出量	4 回抽出量	計 1-4 <sup>*4</sup>	
As(V)	48 ± 1	17 ± 2	<6.1	<6.1	65 ± 2	なし
As(III)	13 ± 2	5.0 ± 1.3	<3.5	<3.5	18 ± 2	なし
MMA	8.8 ± 0.5	6.9 ± 0.4	<4.5	<4.5	16 ± 1	
DMA	26 ± 2	14 ± 1	<6.8	<6.8	40 ± 2	
AB <sup>*1</sup>	310 ± 20	23 ± 2	<7.8	<7.8	340 ± 20	
TMAAsO	13 ± 1	<12	<12	<12	13 ± 1	
U1 <sup>*2</sup>	64 ± 4	18 ± 1	14 ± 2	<6.1	95 ± 5	
iAs	61 ± 1	22 ± 1	<D.L. <sup>*3</sup>	<D.L.	83 ± 0	
Sum-As <sup>*5</sup>	460 ± 20	85 ± 5	14 ± 2	<D.L.	560 ± 20	
酸分解 T-As	460 ± 10	100 ± 0	24 ± 1	4.0 ± 1.7	590 ± 10	600 ± 40

値は算術平均 ± 標準偏差

\*1 AB 濃度は LC3 にて測定した。\*2 U1 濃度は As(V) の検量線の傾きから定量した。\*3 D.L. 検出下限値 \*4 検出下限値未満の値はゼロとして合計値を算出した。\*5 各ヒ素化合物濃度の合計値



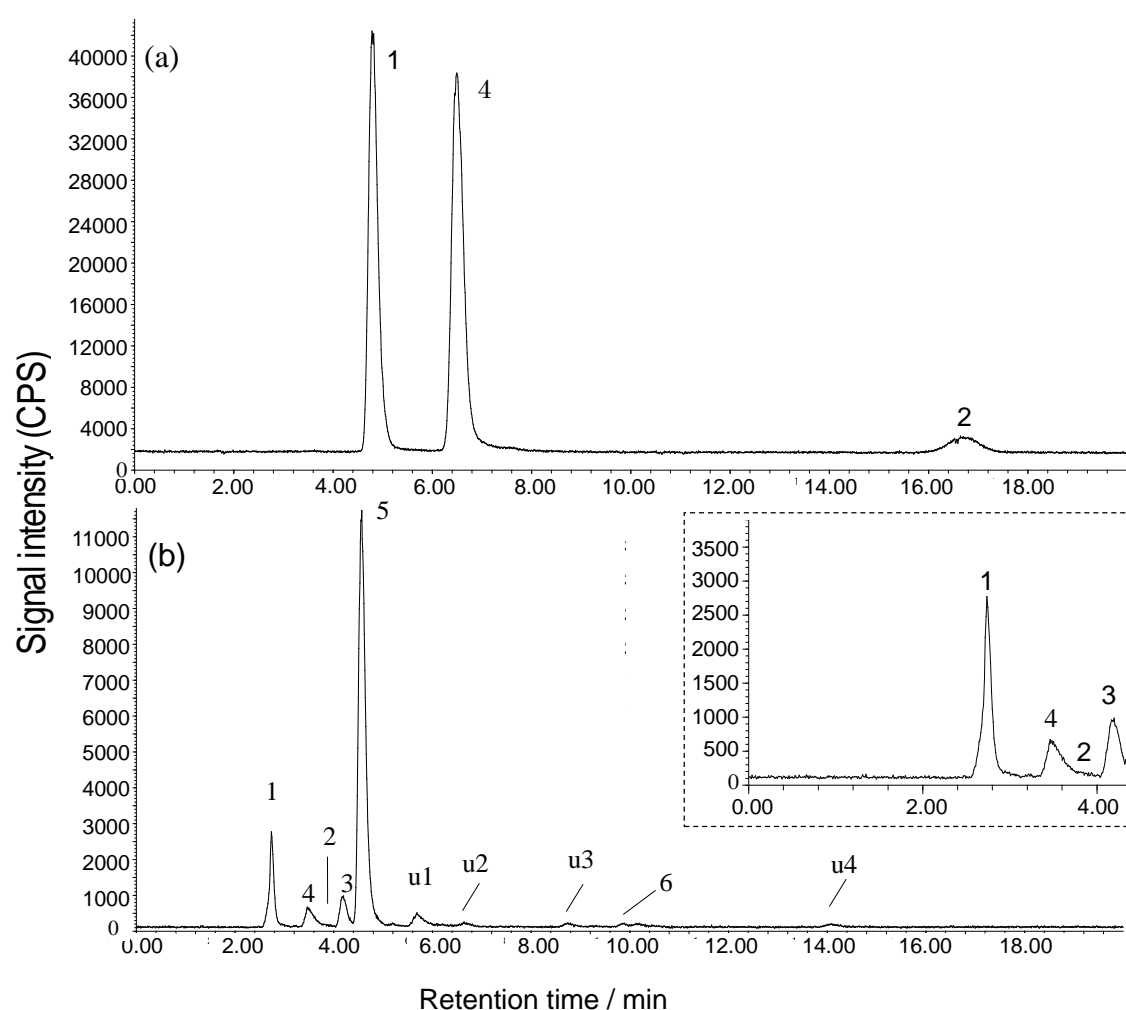


図 2.2 LC2, LC3 による NIES CRM No. 27 Typical Japanese Diet のクロマトグラム  
(a) は LC2 による分析結果、(b) LC3 による分析結果である。LC 条件の詳細は表 2.1、  
抽出条件は図 2.1 の脚注に示した。クロマトグラムの一部を拡大し破線内に示した。  
ピーク: 1 As(V), 2 MMA, 3 DMA, 4 As(III), 5 AB, 6 TMA<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, u1 - u4 未同定ピーク

表 2.3 LC1, LC2, LC3 による NIES CRM No. 27 Typical Japanese Diet 中ヒ素化合物濃度

	測定濃度 (ng As/g 乾燥重量あたり)		
	LC 1	LC 2	LC 3
As(V)	48 ± 1	40 ± 3	41 ± 2
As(III)	13 ± 2	18 ± 1	20 ± 1
Sum-iAs	61 ± 1	57 ± 8	62 ± 3

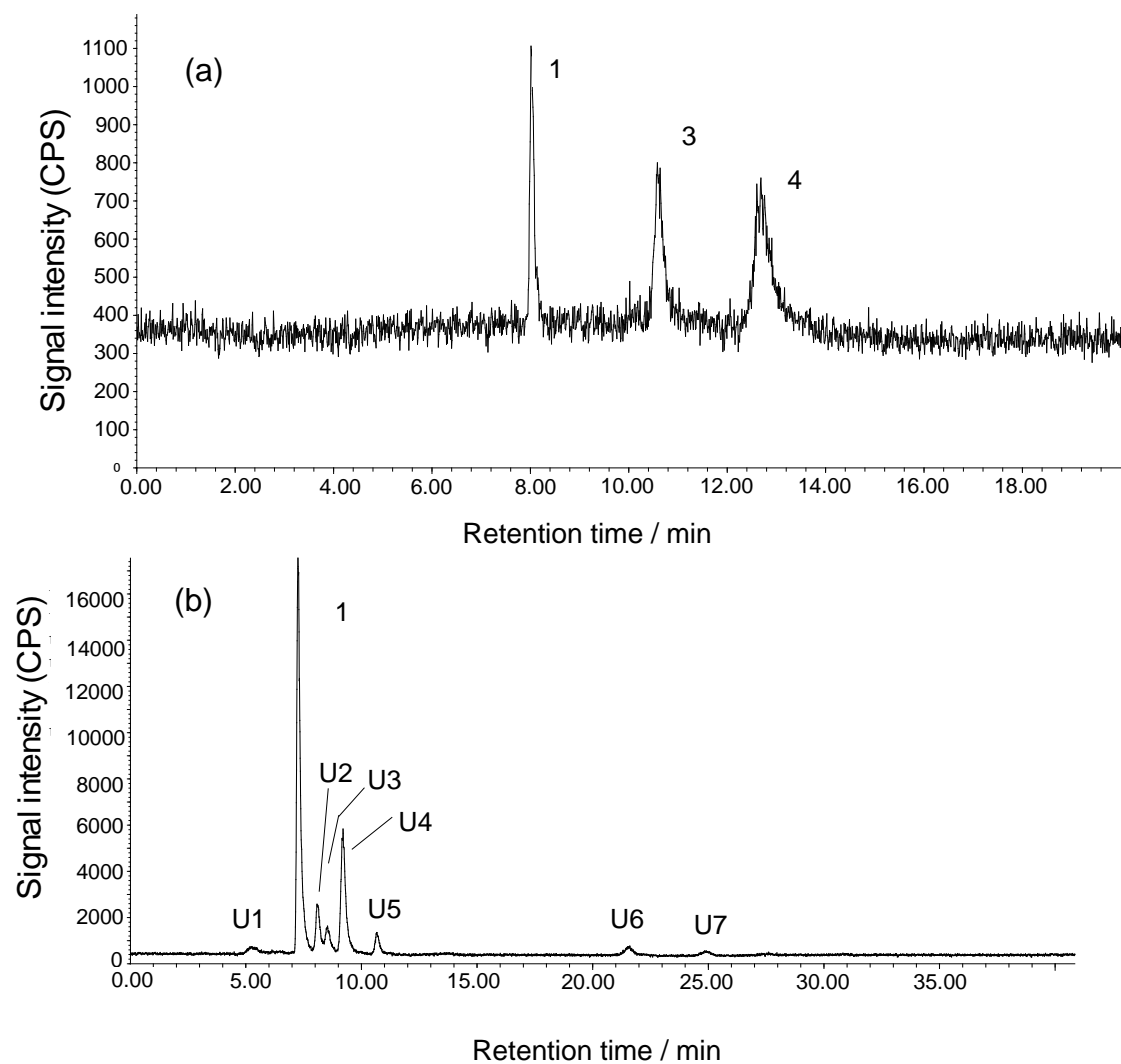


図 2.3 LC1 による 認証標準物質 (a) NMIJ CRM 7503-a 白米粉末、(b) NMIJ CRM 7405-a ひじき粉末の抽出液中ヒ素化合物のクロマトグラム

ピーク : 1 As(V), 3 DMA, 4 As(III), 5AB U1 - U7, 未同定化合物

抽出液: 0.07 mol/L 塩酸+0.01% ペプシン

表 2.4 認証標準物質（白米粉末、ひじき粉末）中ヒ素化合物濃度（n=3）

	NMIJ CRM 7503-a 白米粉末		NMIJ CRM 7405-a ひじき粉末	
	測定値	認証値	測定値	認証値
iAs	82.1 ± 2.4	84.1 ± 3.0 <sup>a</sup>	10,200 ± 100	— <sup>b</sup>
As(V)	22.6 ± 0.4	13.0 ± 0.9	10,200 ± 100	10,100 ± 500
As(III)	59.4 ± 2.8	71.1 ± 2.9	<7.7	— <sup>b</sup>
MMA	1.7 ± 0.9	— <sup>b</sup>	<4.3	— <sup>b</sup>
DMA	14.1 ± 0.2	13.3 ± 0.9	<5.4	— <sup>b</sup>
AB	<10	— <sup>b</sup>	<5.0	— <sup>b</sup>
未同定ヒ素	ND <sup>c</sup>	— <sup>b</sup>	10,400 ± 200	— <sup>b</sup>
計	97.8 ± 3.0	98 ± 7	20,600 ± 200	35,800 ± 900

認証値は含有量に付与されているため、抽出液中ヒ素化合物が LC1 により不検出となるまで繰り返し抽出を行い、検出されたヒ素化合物の総和と認証値を比較した。NMIJ CRM 7405-a ひじき粉末は抽出 4 回まで、NMIJ CRM 7503-a 白米粉末は抽出 2 回まで iAs が検出された。

a iAs 濃度は As(V)および As(III)の合計値±その不確かさの合計値の平方根, b 認証されず, c 検出されず

## 2.4 考察

分析法の評価は、感度（検出下限値）、精度（併行精度）の確認をするとともに、真度については(1) LC1 により検出された TJD 抽出液中ヒ素化合物の総和と TJD の T-As 含有量の一致の確認、(2) クロマトグラフィー分離原理の異なる 3 条件による分析値の一致の確認、(3) iAs の認証値が付与されている NMIJ CRM 7503-a 白米粉末、NMIJ CRM 7405-a ひじき粉末の利用、の 3 つのアプローチで行った。

本分析法（LC1）の検出下限は HG 法を使用しない場合と比べて 1/4 から 1/7 まで低下した。得られた検出下限は 2.2.4 項で設定した食物中 iAs 分析法に必要とされる検出下限 0.3 ng As/g と同オーダーであり、本分析法の感度は食物試料中 iAs 分析に適したものであると判断された。併行精度は As(V), As(III)でそれぞれ 1.8, 12.1%であり、微量な

As(III)で 10%を超えたものの、許容できるものであった。

次に TJD について抽出操作を繰り返し、各抽出液に検出されたヒ素化合物濃度と各抽出液の酸分解 T-As、TJD の T-As 含有量（認証値）を表 2.3 に示した。抽出 1, 2, 3 回目に検出されたヒ素化合物総和の合計 ( $560 \pm 20$  ng As/g) は TJD の T-As 認証値 ( $600 \pm 40$  ng As/g) (TJD 中 T-As 含有量) と比較するとやや低値であった。この理由として、ヒ素化合物毎、抽出液毎に分割して定量したことにより感度不足となって検出できなかった可能性や、食品中に含まれる脂溶性ヒ素が本研究の抽出法では抽出されなかったためである可能性が挙げられる。塩見 (1992) によれば、海産物中に含まれる T-As のうち約 0 - 33%が脂溶性ヒ素であるとされ、海産物が多く含まれる TJD 中にも脂溶性ヒ素が一定割合で含まれている可能性がある。しかしながら、抽出液中に検出されたヒ素化合物の総和が、TJD の T-As の認証値と不確かさの範囲内で一致したという結果は、LC1 による分析値の信頼性の一面を示す結果であると考えられる。

LC1, LC2, LC3 による TJD の 1 回目抽出液の iAs 分析値の比較を表 2.3 に示した。LC1 については LC2, LC3 の値と若干差があったもののその差は小さく、LC2, LC3 は測定のはらつきの範囲内で一致した (表 2.3)。日本人の食物試料中にはヒ素糖類や脂溶性ヒ素化合物などの多種多様なヒ素化合物が含まれると考えられ、LC1 による TJD の分析においても標準物質として用意した 6 種類のヒ素化合物に加え、未同定化合物に由来する 4 つのピークが検出された。しかし 1 種類の LC 条件による測定では、目的物質である As(V), As(III)にヒ素糖類や脂溶性ヒ素がオーバーラップしていたとしても、TJD には iAs の認証値が付与されていないためにそれを確認することができない。そこで LC1 とは分離原理の異なる LC2, LC3 にて分析することで、TJD 中 iAs 濃度を相互に確認した。ヒ素化合物はそれぞれで酸解離定数が異なるため、LC 分離に用いる溶離液の組成、pH により各ヒ素化合物の保持時間は変化する。LC1, 2, 3 による結果は比較的良好一致を示したことから、LC1 による As(V), As(III)の分析値に有機ヒ素のオーバーラップはないことが示唆された。

さらに iAs の認証値が付与された白米 CRM、ひじき CRM を分析することで、真度の確認を行った。白米 CRM、ひじき CRM について抽出操作を繰り返し、検出されたヒ素化合物の合計値と認証値との比較を表 2.4 に示す。白米 CRM より抽出された iAs は認証値に比べて As(V)は高く As(III)は低く外れた。これは抽出操作の過程において As(V)と As(III)が形態変化を起こしたためであると考えられた。同様のことが TJD でも生じている可能性があるため、以降 As(V), As(III)の分別をせず、iAs として定量することとした。白米 CRM およびひじき CRM の iAs 分析値は認証値と不確かさの範囲内で一致したことから、真度についても良好であると判断した。

以上、LC1 による食物試料中 iAs 分析の感度、精度、真度について評価した結果、本法は食物試料中 iAs 分析に適用可能なことが示されたことから、iAs 摂取量推定に本法を用いることとした。

## 2.5 まとめ

本章では高感度なヒ素の化学形態別分析法である LC-HG-ICP-MS 法が、食物試料中 iAs 分析法へ適用可能かについて検討を行った。

食物試料中濃度で湿重量あたり 0.9 ng As/g 以上の測定が可能であることが確認できた。この検出下限は、iAs の生涯リスクレベル  $10^{-5}$  まで定量するのに必要とされる、食物試料中濃度の検出下限と同オーダーであったため、食物試料中 iAs 分析を行うのに十分であると判断した。抽出操作を含めた併行精度は As(V), As(III) でそれぞれ 1.8, 12.1% であり、微量な As(III) で 10% を超えたものの、受け入れられるものであった。TJD 抽出液中に検出されたヒ素化合物の総和は TJD の T-As の認証値と不確かさの範囲内で一致し、LC 分離原理の異なる 3 条件による分析値は若干差があったもののその差は小さかった。さらに白米 CRM、ひじき CRM の分析値は認証値と不確かさの範囲内で一致したことから、真度についても良好であると判断した。

以上により、感度、精度、真度について確認したところ、本法は食物試料中 iAs 分析に適用可能な分析法であると判断されたため、iAs 摂取量推定に本法を使用していくこととした。

第 2 章 出典 小栗ら (2011) 分析化学, 60, 653-658

## 第3章

### 非食餌性摂取源からの寄与

## 第3章 非食餌性摂取源からの寄与

### 3.1 はじめに

日本人のヒ素摂取源は主に食物であると認識されているが、一般に化学物質の摂取源には食物以外にも、土壌や室内塵などの経口摂取源や大気などの経気道摂取源が存在する。従来、有害化学物質の摂取経路として飲料水や食物が考えられてきたが、平成14年に制定された土壌汚染対策法において、初めて土壌粒子の直接摂取による有害化学物質摂取が想定された（環境省, 2001）。さらに最近になって、室内塵も経口摂取媒体の1つとして注目されつつある（高木と吉永, 2009）。しかしこれまで国内では、室内塵のヒ素に関する調査がまったく行われておらず、ヒ素の非食餌性摂取に関して実測に基づいた包括的な摂取量の見積もりは不十分である。

そこで本章では、国内41軒の一般家庭から収集した室内塵と住居周辺土壌の T-As および iAs 濃度を測定して非食餌性経口 iAs 摂取量を見積もり、これと食物からの摂取量との比較を行った。また大気からの経気道摂取についても考察を加えた。

### 3.2 試料と方法

#### 3.2.1 土壌・室内塵試料と T-As 及び iAs 分析

日本各地の一般家庭41軒から収集した掃除機ごみ (n=40) と住居から20 m以内の土壌 (n=38) を試料とした (Ishibashi et al., 2008)。土壌は風乾後、掃除機ごみはそのままステンレス製のふるいにかけて、 $<250\ \mu\text{m}$ の画分を分析用試料とした。以下、粒径 $<250\ \mu\text{m}$ の掃除機ごみを室内塵とよぶ。

室内塵および土壌試料は硝酸（電子工学用、関東化学）・過塩素酸（原子吸光用、関東化学）・フッ化水素酸（超高純度、多摩化学）による混酸分解を開放系で行った (Ishibashi et al., 2008)。分解した土壌及び室内塵の認証標準物質 (CRM、NIST SRM 2709 San Joiquin Soil, SRM 2583 Trace Elements in Indoor Dust) 中 T-As を、As(V)の標準液 (SPEX XTC-662) を使用して ICP-MS (Agilent7500ce、Agilent, 東京) で定量した。測定時にはリアクションガスとして  $\text{H}_2$  を  $2.0\ \text{mL/min}$  を流した。測定は  $m/z=75$  と同時に 77 もモニタリングし、 $^{40}\text{Ar}^{37}\text{Cl}^+$ が検出されないことを確認した。しかし室内塵 CRM 分解溶液については未分解の有機物に由来すると考えられるヒ素の感度増大が観察され、認証値 ( $7.0\pm 1.6\ \text{mg/kg}$ ) より高めに外れた。稲垣ら (2009) を参考に、試料と標準液に酢酸（超高純度、多摩化学製）を添加することで過剰の炭素を導入して干渉をキャンセルして定量することとし、適切な酢酸濃度に関する条件検討を行った。

室内塵および土壌試料の一部（それぞれ 20 試料）については、試料 1g に対して 20 倍量の  $0.07\text{mol/L}$  塩酸+ペプシン 0.01%を加えて  $37^\circ\text{C}$ 2 時間振とうすることで、可給態ヒ素化合物 (Nakamura et al., 2008) の抽出を行った。2.2.2 項に示した LC3 (Narukawa et al.,

2006) を用いて LC-ICP-MS による抽出液中ヒ素化合物の分析を行った。検量線作成には As(V), As(III), MMA, DMA, AB の計 5 種類の標準液を用いた。各形態のヒ素標準液の作製方法は 2.2.1 項と同様である。土壌等試料の検出下限値は As(V) で 0.02 mg/kg であり、その他のヒ素化合物では 0.01 mg/kg であった。

### 3.2.2 土壌・室内塵摂取量の推定

室内塵および土壌一日摂取量は、平成12年度環境省土壌摂取量調査の再評価（国立環境研究所, 2005）に基づき、高木と吉永（2009）の方法にしたがって算出した。

この土壌摂取量調査ではマーカ元素（Al, Ti）の全排泄量と飲食物からの摂取量の差分がすべて土壌摂取に由来すると仮定し、土壌中AlおよびTi濃度から、成人の土壌一日摂取量をそれぞれ11, 53 mg/日（中央値）と推定している。Alをマーカ元素とした場合、土壌中Al含有量を7 %（応用地質, 2001）と仮定すると、土壌摂取量 11 mg/日 は 0.77 Al mg/日 に相当する。ただしこの摂取量には室内塵・土壌の両方が含まれると考えられるので、Alを室内塵および土壌より1:1の割合で摂取した（Stanek and Calabrese, 1992）と仮定すると、室内塵および土壌に由来するAl摂取量はそれぞれ0.39 mg/日 となる。さらに室内塵中Al含有量を2.4 %（中村ら, 2008）と仮定すると、室内塵および土壌摂取量はそれぞれ 16.0 mg/日 (0.385/0.024), 5.5 mg/日 (0.385/0.07)となる。同様にマーカ元素にTiを用いた場合、室内塵中Ti含有量、土壌中Ti含有量をそれぞれ 0.17 %（中村ら, 2008）、0.4 %（応用地質, 2001）と仮定すると、室内塵・土壌摂取量は62.4 mg/日 (0.106/0.0017)、26.5 mg/日 (0.106/0.004)となる。以上の推定から、マーカ元素それぞれから算定した摂取量の平均値をとり、一日摂取量を室内塵 39 mg/日、土壌 16 mg/日と設定した。

### 3.2.3 大気中濃度

大気中濃度は、環境省の有害大気汚染物質モニタリング調査結果（以下、大気モニタリング調査とする）（環境省, 2012）を用いた。この調査における調査地点は一般環境、固定発生源、沿道の3区分より選定されており、各地点において、原則として月1回以上の頻度で測定が実施されている。平成9年度から平成22年度までのモニタリング調査結果における全国年平均値は図3.1のとおりである。大気中ヒ素濃度はここ4年間で大きな濃度変化はみられない。

有機ヒ素系農薬散布周辺（Mukai and Ambe, 1987）を除くと、大気中のヒ素の化学形態はそのほとんどは無機態（Lewis et al, 2012）であると推定されることから、大気モニタリング調査結果の値はiAs濃度であるとみなすことができる。そこで摂取量の見積もりには、最新の値である平成22年度の全国年平均値1.4 ng As/m<sup>3</sup>を用いた。



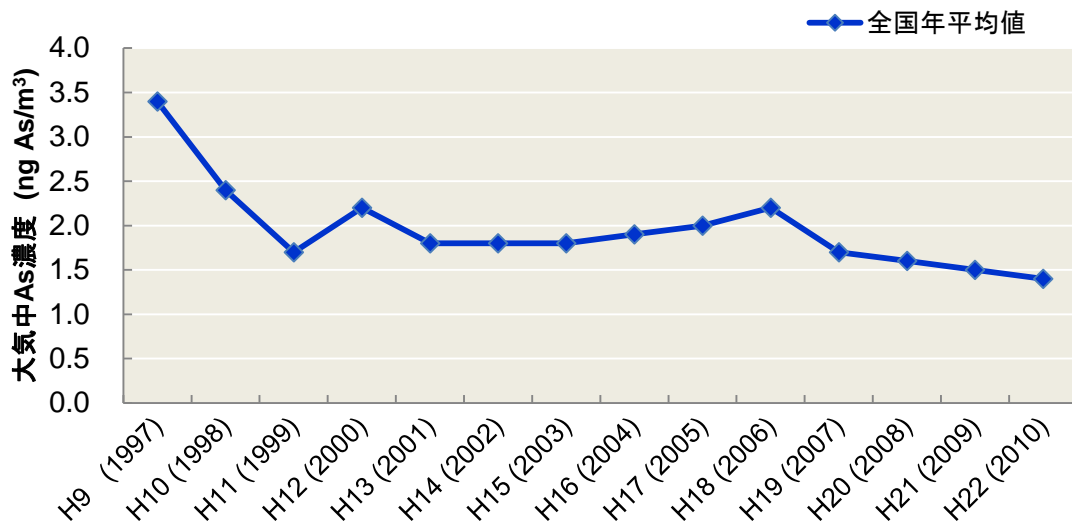


図3.1 有害大気モニタリング調査結果（ヒ素およびその化合物、全国年平均値）

### 3.2.4 換気率

換気率（Ventilation ratio）は、一回の呼吸で換気される肺胞内の空気の割合で示される呼吸量の指標である。Tanaka and Kawamura（1998）は放射性核種の線量評価に用いるパラメータの1つとして、行動強度別の日本人男女平均換気率を示している。これによると日本人成人の換気率は、成人男性で休息時 0.0051, 軽い活動時 0.0102, 激しい活動時 0.087 m³/min、成人女性（20-50歳）で同様に0.0042, 0.0084, 0.0525 m³/minと推定している。

一方、NHK放送文化研究所は「国民生活時間調査」を実施しており、日本人の生活時間に関するデータを示している。これによると、国民1人あたり1日の睡眠時間は平日7時間14分、土曜日7時間37分、日曜7時間59分であった（小林ら, 2011）。1週間を平日5日、土曜日曜それぞれ1日とすると一日平均睡眠時間は約7時間30分となり、この時間帯は上記の換気率の区分で休息時に該当する。同様にスポーツをした人の平均時間は平日1時間44分、土曜2時間38分、日曜2時間40分であった。睡眠時間と同様に求めると平均スポーツ時間は2時間であり、この時間帯は上記換気率区分の激しい活動時に該当する。残りの時間を軽活動の時間とすると、1日の生活時間は休息7.5時間、軽い活動14.5時間、激しい活動2時間と区分された。

この生活時間で換気率を重みづけると、換気率は成人男性で21.6 m³/日、成人女性で15.5 m³/日となったため、本研究では換気率をその平均値18.6 m³/日と設定した。

### 3.3 結果と考察

#### 3.3.1 土壌・室内塵の T-As 分析

土壌、室内塵 CRM を用いた予備分析の段階で、混酸分解した室内塵 CRM の T-As 分析値が認証値よりも高く外れた。これは、試料中に未分解で存在した有機物由来の炭素からの charge transfer による、ヒ素、セレンなどのイオン化効率の低い元素に見られる感度の増大 (Larsen and Sturup 1994) であると考えられた。室内塵は有機物濃度が比較的高く、開放系での混酸分解では必ずしも十分に有機物の分解ができていなかったため、ヒ素の感度の増大がみられたものと考えられる。

そこでこの非スペクトル干渉の補正法として、標準液と試料双方に酢酸を添加して過剰量の炭素を導入したマトリクスマッチングを行い、この干渉をキャンセルする方法を検討した。この方法は、試料溶液への酢酸添加によるセレンの感度増加 (稲垣ら, 2009) を参考にしたもので、最近粉乳の T-As 分析に適用された (藤崎ら, 2012)。As(V)標準液 (0.1 mol/L 硝酸) への酢酸添加量を横軸に、ヒ素及び内部標準としたロジウムのイオンカウント相対値 (酢酸濃度 0% のときを 1.0) を縦軸にして図 3.2 に示した。その結果、酢酸濃度が 3% 程度までは干渉により、濃度上昇に伴いヒ素のイオンカウントが約 1.5 倍に増大したが、それ以降はほぼ一定となり、酢酸濃度 10% では低下した。この傾向は藤崎らとほぼ同じである。一方ロジウムのイオンカウントは酢酸濃度とともに一様に減少した。したがって、未分解の有機物が含まれる試料では、ヒ素の感度が増大するだけでなく、内部標準の感度が減少するために、内部標準補正したヒ素の濃度はますます高い値に偏ることとなる。

この結果を基に、試料溶液と標準液に最終濃度として 3% になるよう酢酸を添加し、感度の時系列変化等をロジウム内部標準で補正しながら測定することとした。なお土壌試料も試料ごとに分解後に残存する有機物量がばらつく可能性があるので、酢酸添加して測定することとした。その結果、室内塵および土壌 CRM の測定結果はそれぞれ  $7.6 \pm 0.2$  mg/kg (認証値  $7.0 \pm 1.6$  mg/kg)、 $18.3 \pm 0.3$  mg/kg (認証値  $17.7 \pm 0.8$  mg/kg) となり、認証値の不確かさの範囲に入った。

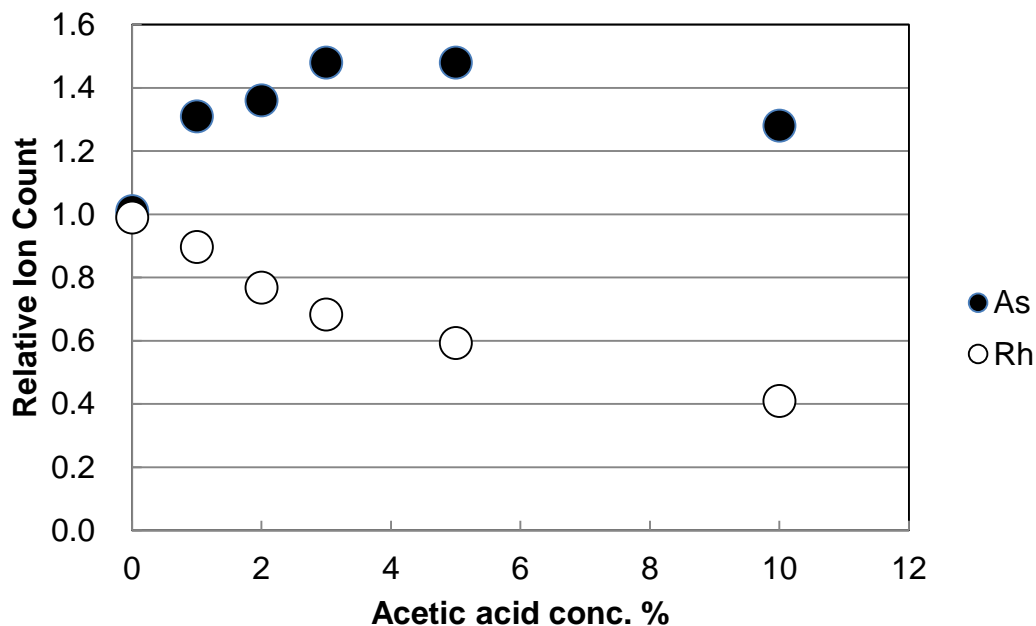


図 3.2 酢酸添加量とイオンカウント

### 3.3.2 土壌・室内塵中T-As濃度

表3.1に室内塵および土壌中T-As濃度を示した。土壌中のT-As濃度の中央値は、Iimura (1981) がとりまとめた日本の非汚染土壌の値 11 mg/kg (算術平均値,  $n=358$ ) とほぼ同じであった。一方、室内塵中T-As濃度については、国内の報告値がないことから、国外の報告値との比較を行った。ドイツの一般家庭の報告値 ( $N=3900$ , 中央値 2.1 mg/kg) は本調査の中央値 (2.5 mg/kg) と同レベルであったが (Seifert et al., 2000)、そのほかはこれまでの報告値よりも低かった。たとえばカナダの一般家庭の室内塵中T-As濃度は幾何平均値4.9 mg/kgと報告されている (Rasmussen et al., 2001)。

対象家庭毎の室内塵および土壌中T-As濃度について相関分析を行うと、有意な正の相関がみられた (スピアマンの順位相関,  $r=0.433$ ,  $p<0.01$ ; 図3.3)。これは室内塵中T-Asが土壌起源である、もしくは室内塵や土壌中T-Asの起源が同一のものであることを示唆する。既往報告においては室内塵と土壌中T-As濃度の関連について、関連がみられている場合 (Keegan et al., 2002; Wolz et al., 2003) と、見られていない場合 (Rasmussen et al., 2001; Tsuji et al., 2005) が報告されている。Layton and Beamer (2009) によると、室内塵中T-Asのうち60%が室外空气中ヒ素に由来し、残りのヒ素は靴に付着して持ち込まれた土壌由来であるとしている。これらのことから室内塵中T-Asレベルを引き上げる要因として、室外から持ち込まれた土壌が直接汚染している場合と、室外空气中的粉塵などが表層土壌と室内塵の両方を汚染している場合の2つの可能性が考えられた。

### 3.3.3 土壌・室内塵中ヒ素化合物濃度

土壌・室内塵試料の土壌、室内塵のLC-ICP-MSクロマトグラム例を図3.4, 3.5に、ヒ素化合物濃度の中央値を表3.1に示した。

土壌試料中可給態ヒ素化合物濃度は全体として低く、iAs以外のヒ素化合物はほとんど検出されなかった。一方で室内塵試料中ヒ素化合物の検出率は土壌に比べると高く、iAsはすべての試料で検出され、DMAも半数以上の試料で検出された。なおABについては保持時間が一致するピークが室内塵で13試料、土壌で1試料検出された。一般にABは魚介類由来と考えられるが、これらピークについて本当にABであるか確実な同定を行っていないため、表3.1からは外した。

室内塵および土壌20試料から抽出された可給態iAs濃度の中央値は、それぞれ0.24 mg/kg, <0.02 mg/kgであった。試料中T-As含有量に対するT-AsおよびiAsの可給態率は室内塵で15.4%, 13.7%、土壌で0.5%, 0.4%であり、土壌中ヒ素は体内へほとんど吸収されないことが示唆された。Rieuwerts et al. (2006) は、イギリス南西部の閉山した非鉄鉱山周辺住居における室内塵と庭土中T-Asの可給態率(胃条件)を16.9%, 8.5% (室内塵)、18.6%, 10.2% (土壌)と報告している。これらの報告値は抽出方法が本研究と異なること、試料の粒径がより細かいこと (<180 $\mu$ m)、そして媒体中濃度が10-100倍高いことから(室内塵464 mg/kg, 76 mg/kg, 庭土423 mg/kg, 182 mg/kg)直接比べることはできないが、土壌の可給態率が大きく異なった。

表 3.1 国内一般家庭から収集した室内塵および住居周辺土壌中T-Asおよびヒ素化合物濃度

	単位		室内塵	N	土壌
			中央値 (最小-最大)		中央値 (最小-最大)
T-As	mg/kg	40	2.5 (0.3-7.8)	38	10 (4.6-36)
iAs [As(V)+As(III)]#	mg/kg	20	0.24 (0.08-1.24)	20	<0.02 (<0.02-0.33)
MMA	mg/kg	20	<0.01	20	<0.01
DMA	mg/kg	20	0.02 (<0.01-0.05)	20	<0.01 (<0.01-0.12)
Bioaccessible As#	%	20	15.4 (3.7-32.1)	20	0.5 (0.2-1.6)
Bioaccessible iAs#	%	20	13.7 (2.3-28.5)	20	0.4 (0.1-1.5)

\*T-As は酸分解 T-As の値、ヒ素化合物は模擬胃液による可給態 As を示した。

#検出下限値未満の値については検出下限の 1/2 の値を代入した。

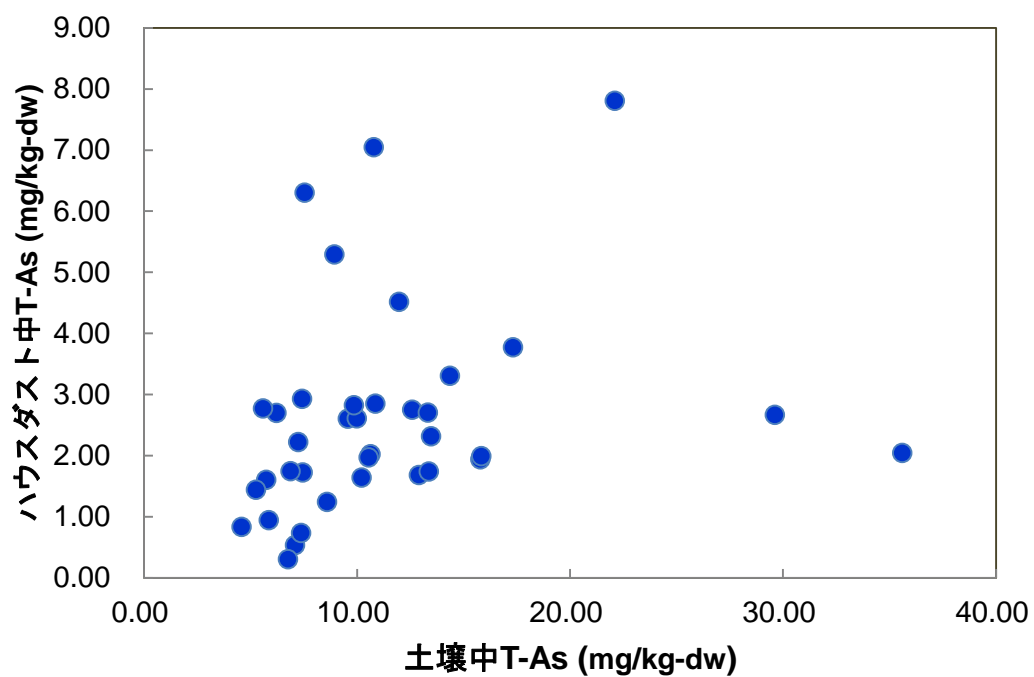


図3.3 土壌中と室内塵中T-Asの関連（スピアマンの順位相関,  $r=0.433$ ,  $p<0.01$ ）

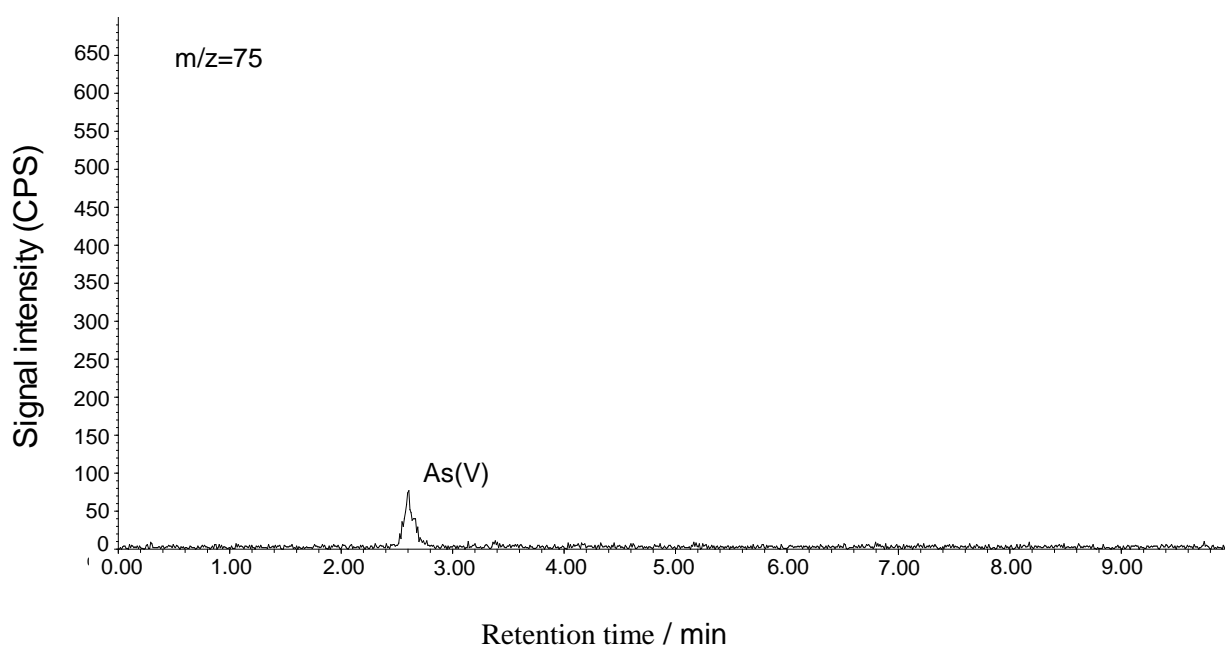


図 3.4 土壌抽出液のクロマトグラムの例（抽出液：0.07 mol/L 塩酸+0.01% ペプシン）

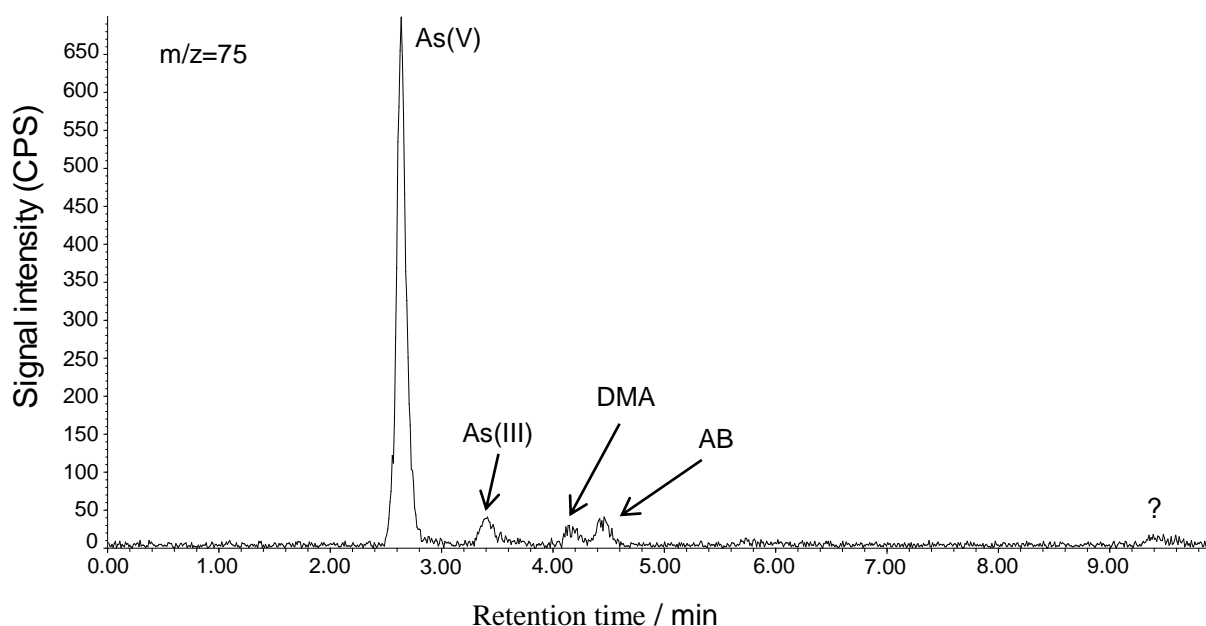


図 3.5 室内塵抽出液のクロマトグラムの例（抽出液：0.07 mol/L 塩酸+0.01%ペプシン）

### 3.3.4 他の摂取源との比較

本調査では非食餌性一日iAs摂取量を、経口摂取については土壌と室内塵経由、経気道摂取については大気経由の摂取を想定した。

3.3.3項で求めた室内塵および土壌中の可給態iAs濃度の中央値（土壌については検出下限値以下であったため、検出下限の1/2の値 0.01 mg/kgを用いた）と、室内塵および土壌摂取量を掛け合わせることで土壌と室内塵からの一日経口摂取量を求めると、室内塵から一日あたり0.0094  $\mu\text{g}$ 、土壌から0.00016  $\mu\text{g}$ と推定された。

食物からの摂取量は、第2章において食物中 iAs 分析法の検討に用いた NIES CRM No.27 Typical Japanese Diet (TJD) の iAs 濃度をもとに推定した。TJD は日本各地の一般家庭から収集した食物試料 141 日分を材料に作成されていることから、国内の一般的な家庭における食物中 iAs 濃度を反映しているものと考えられる。TJD の材料すべてを凍結乾燥したものの重量が 62.6 kg (NIES, 私信) であったことから、その食事一人一日分の摂取重量は 444.0 g と算出され、これと TJD 中 iAs 濃度 60 ng As/g を掛け合わせると、食物からの一日摂取量は 27  $\mu\text{g}$ /日と推定された。これと室内塵、土壌からの摂取量の中央値を合計した総一日経口摂取量は 27  $\mu\text{g}$ /日であり、非食餌性摂取の占める割合は室内塵から 0.03%、土壌から 0.0006%、それぞれの媒体中濃度の最大値をもとに推計したとしても、室内塵から 0.2%、土壌から 0.02%であり、食物からの摂取量と比べて最大で 1%に満たなかった。川辺ら (2003) は国内で報告されている各種環境媒体中の T-As 濃度の代表値と分布に基づき、モンテカルロ法による日本人の iAs 摂取量とその内

訳に関する推計を報告している。それによると、水道水を利用する世帯の総一日 iAs 摂取量は  $0.42 \mu\text{g/kg/日}$  であり、そのうち、食物から 94.3%、土壌の直接摂食によるものが 1.3%、と推定された。川辺ら（2003）は iAs 含有量の推定値、本調査は可給態 iAs の実測値と異なるものの、各種媒体からの摂取内訳は本調査の結果と一致した。

一方、大気モニタリング調査結果の平成 22 年度全国平均値  $1.4 \text{ ng As/m}^3$  から推計した一日経気道ヒ素摂取量は、換気率  $18.6 \text{ m}^3/\text{日}$ （3.2.4 項）と仮定すると、 $0.026 \mu\text{g/日}$  である。大気中ヒ素のほとんどが無機態（Lewis et al, 2012）であると推定されるため、この値を iAs 摂取量とみなすことができる。iAs の経気道摂取レベルは経口摂取レベルの 0.1%程度であった。よって、日本人の一日摂取量のほとんどが食物経由であり、その他の媒体からの寄与はわずかであることが示唆された。

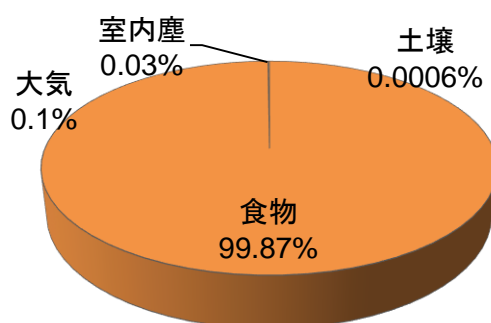


図3.6 一日iAs摂取量に対する各媒体の寄与

### 3.4 まとめ

本章では、国内 41 軒の室内塵と住居周辺土壌中濃度より、一日 iAs 摂取量を見積った。一日経口摂取量は室内塵から  $0.0094 \mu\text{g/日}$ 、土壌から  $0.00016 \mu\text{g/日}$  であり、非食餌性一日経口摂取量は  $0.0096 \mu\text{g/日}$  と推定された。この値は食物からの摂取量の推定値  $27 \mu\text{g/日}$  と比較してごくわずかであり、媒体中濃度を大きめに見積ったとしても、1%に満たなかった。環境省有害大気モニタリングデータをもとに推定した一日経気道摂取量は  $0.0026 \mu\text{g/日}$  であり、大気からの経気道摂取も食物からの摂取量に対して 0.1%程度と推定された。よって、日本人の iAs 摂取は主に食物を介するものであり、その他の摂取源からの寄与は無視できるということが定量的な手法により確認された。

## 第 4 章

日本人の一日 iAs 摂取量の見積もり



## 第4章 日本人の一日 iAs 摂取量の見積もり

### 4.1 はじめに

日本人は食物を介してヒ素を多く摂取する国民であるが、その大部分が毒性の低い有機ヒ素であると考えられてきたために、日本人の iAs 摂取量に関する見積もりがこれまでほとんどされてこなかった。食物中 iAs に関する日本人を対象とした調査はこれまでに少数報告されているに過ぎず (Mohri et al., 1990; Yamauchi et al., 1992)、これらの調査は比較的サンプルサイズも小さいことから、日本人の代表的な値とは言い難い。発がんリスク推定のもとになる、日本人の代表的な摂取量を得る方法として、まず様々な属性をもつ集団を対象に、同様の調査を積み上げることでデータを蓄積する方法が考えられる。

食物経由の化学物質量を推定する調査方法の1つに陰膳法があり、国内における既往報告 (Mohri et al., 1990; Yamauchi et al., 1992) では、この方法に基づく調査が行われている。陰膳法は、調査対象者が食べた食事と全く同じものをもう一食分用意してもらってその全量をを収集混合し、一日分の飲食物中に含まれる化学物質の総量を測定する方法である。この方法では調査対象者が食べた物を分析するため、実際に対象者が摂取した化学物質の量を知ることができ (農林水産省, 2005)、個人における化学物質摂取量を最も正確に測定することができる。しかしながら、サンプリングが煩雑である等、対象者に負担が大きいために、調査対象者の人数は限られる。

一方、陰膳法と比較して比較的容易にサンプリングすることができる、尿試料を用いた生物学的モニタリングが考えられる。摂取した iAs はその大部分が速やかに尿中へ排泄されること (Cal-EPA, 2004)、iAs 摂取量と尿中濃度には相関があること (Landrigan et al., 1982.; Calderon et al., 1999) から、健康影響評価における摂取量のバイオマーカーとして尿中 iAs 代謝産物濃度は有力な候補であり、実際にこれまで職業曝露や地下水汚染地域における疫学調査などの環境曝露の評価において用いられている (Orloff et al., 2009)。さらに、尿中代謝産物濃度から摂取レベルを推定するだけでなく、尿中代謝産物濃度と食物からの iAs 摂取量を関連付けることで、一日 iAs 摂取量を推定する手法が考えられるものの、これまで尿中 iAs 代謝産物濃度から iAs 摂取量を推定することは行われていない。

そこで本章では、複数の集団を対象とした一日 iAs 摂取量調査を行うことで、日本人の一日摂取量を見積もることを目的とした。摂取量調査は、陰膳法による調査と、本研究で新たに提唱する、尿中濃度から推定する方法の二つのアプローチを実施した。後者については、あらかじめ食物経由の iAs 摂取量と尿中濃度の関連について検討したうえで、複数の集団の尿中 iAs 代謝産物濃度から一日 iAs 摂取量を推定した。

## 4.2 陰膳経由一日 iAs 摂取量

### 4.2.1 対象と方法

#### 4.2.1.1 対象とサンプリング

陰膳調査の対象者は、首都圏在住 19 歳から 58 歳の成人女性 25 名（以降、DD-a とする）、首都圏在住 21 歳から 67 歳の成人男女 39 名（DD-b）、環境省化学物質蓄積量調査の一環でリクルートされた広島県・佐賀県在住 43 歳から 59 歳の成人男女 15 名（DD-c）である（表 4.1）。DD-a には 2009 年 8 月～9 月、DD-b には 2011 年 8 月～9 月、2012 年 8 月～10 月の 1 日間に摂取したすべての飲食物と同じものをもう 1 人分多く用意してもらい、それを採取した。対象者には、採取した食事のメニュー表、年齢・身長・体重などの基本的情報に関する質問票への回答を依頼した。対象者には事前に飲食物採取用の 2L ポリエチレン製ボトル、質問票を配布しておき、調査日当日に飲食したものすべてを採取してもらい、質問票とともに冷蔵状態を保ったまま宅配便を用いて東京大学宛に発送してもらった。

回収した陰膳試料は対象者ごとに秤量後、フードプロセッサー（DLC-7JS, Cuisinart San-ei、東京）を用いて 5 分間均質化を行った。あらかじめフードプロセッサーからヒ素が溶出しないことを確認した。50 mL ポリプロピレン製遠沈管に均質化した陰膳試料の一部（30g）を入れ、5 日間凍結乾燥機（FDU-830, 東京理化工機、東京）により凍結乾燥を行ったのち、分析時まで 4°C で冷蔵保存をした。凍結乾燥操作前後の水分量変化は測定しておき、陰膳試料中水分量とした。

DD-c については、環境省化学物質蓄積量調査の一環で 2011 年 11 月の連続する 3 日間に採取された陰膳試料を提供してもらった。第 2 章において食物中 iAs 分析法の検討に用いた認証標準物質 NIES CRM No.27 Typical Japanese Diet (TJD)（国立環境研究所、つくば）は日本各地の一般家庭から収集した食物試料 141 日分を材料に作成された試料であり、日本人の食物中 iAs 濃度を反映しているものと考えられることから、TJD も摂取量測定用試料として加えた。

表 4.1 に対象者の属性および飲食物摂取量を示した。DD-a の食物摂取量は平均 1976.0 g（湿重量あたり）であり、国民健康栄養調査における成人女性の値（1808 ± 636.1 g/日, 30-39 歳女性, 2010）（厚生労働省, 2013）と比べて同レベルであった。また DD-b の食物摂取量は平均 2393.4 g、DD-c は平均 2533.6 g であり、国民健康栄養調査における成人男女の値（2043.0 ± 677.4 g/日, 40-49 歳男女; 2204.6 ± 722.4 g/日, 50-59 歳男女, 2010）と比べて高めではあるが、変動の範囲内であったことから、食物摂取量は日本の一般公衆の平均的なレベルであると判断した。

表 4.1 陰膳調査対象者の属性および飲食物摂取量

	DD-a	DD-b	DD-c	TJD
N	25 名 (女 25)	39 名 (男 20、女 19)	15 名 (男 6、女 9)	29 名 141 日分 (男 11、女 18)
調査日数	1 日間	1 日間	3 日間	3 日間×春・秋
年齢 (歳)	38±13	40±12	51 ± 6	46±12
体重 (kg)	48±4	59±11	67±8	
食物摂取量 (g/日)	1976.0 (944.5-3133.4)	2393.4 (1189.5-5102.7)	2533.6 (1719.3-3775.7)	
居住地	首都圏	首都圏	広島県・佐賀県	全国 (23 都道府県)

#### 4.2.1.2 分析方法

陰膳試料 1g に対して 20 倍量の 0.07mol/L 塩酸+ペプシン 0.01%を加えて 37℃2 時間振とうすることで、可給態 iAs (Nakamura et al., 2008) の抽出を行った。抽出液は遠心分離後、適宜希釈したものを検液とした。抽出液中ヒ素化合物の分析は、第 2 章において評価した LC1 を用いた LC-ICP-MS による分析を行った。なお食物中の As(V), As(III)は、2.4 節において抽出過程で形態変化を起こす可能性が指摘されたため、As(V)および As(III)の分別はせず、それらの合計値である iAs の値を示した。使用した遠沈管などの容器はすべてあらかじめ酸洗浄を行ったものを使用した。

#### 4.2.1.3 一日 iAs 摂取量の推定

一日 iAs 摂取量は、抽出液中 iAs 濃度に対象者ごとの 1 日分の食物摂取量（陰膳試料を 3 日間採取した集団については 3 日分の平均値）を掛け合わせることで推定した。TJD については 3.3.2 項に示したように、TJD 中 iAs 濃度に、TJD 材料の食事一人一日分重量 444.0 g/日 (NIES, 私信) を掛け合わせて推定した。

統計解析には SPSS ver. 12J および R 2.15.3 を用いた。各測定項目における分布の正規性の検定にはコルモゴロフ-スミルノフ検定を用いた。DD-b は 2 回に分けてサンプリングを行ったため、サンプリング回と対象者の年齢、身長、体重、BMI については 2 標本 t-検定を用い、対象者の家族の人数については  $\chi^2$  検定を用いた。ひじき摂食の有無と iAs 摂取量についてはマン・ホイットニーの U 検定を行った。各集団の iAs 摂取量の比較については、分布型からノンパラメトリックな検定法を適用することとし、クラスカル・

ウォリス検定および多重比較（スティーラー・ドゥワース法）を用いた。

#### 4.2.2 結果と考察

一日 iAs 摂取量は対象者毎の陰膳試料中濃度に、食物摂取量を掛け合わせることで推定した。陰膳法では対象者の食事全量を混合してから測定するので、通常は個々の食品の寄与はわからない。本調査では、対象者から陰膳とともに回収した食事メニュー表をもとに iAs 摂取源を推定し、iAs 摂取量の集団内、集団間変動の要因を推定した。

一日 iAs 摂取量を表 4.2 に示す。DD-a、DD-b、DD-c はそれぞれ、摂取量の中央値、範囲（最小値-最大値）、幾何平均（幾何標準偏差）を示した。なお DD-b は 2 回（2011 年、2012 年）に分けてサンプリングを行ったため、あらかじめサンプリング年毎に対象者の年齢、身長、体重、BMI について 2 標本の t 検定、家族の人数について  $\chi^2$  検定を行い、有意な差がないことを確認している（ $p \geq 0.05$ ）。また TJD は、日本人の多数の食物を混合均質化して 1 つにまとめた試料であることから、この試料からの摂取量見積もりについては、TJD を繰り返し 3 回測定して得られた濃度の平均値と、食事摂取量の積を、TJD の iAs 摂取量の代表値とした。

一日 iAs 摂取量（ $\mu\text{g}/\text{日}$ ）の既往報告値との比較を表 4.3 に示した。本調査結果と既往報告値を比較するために、DD-a、DD-b、DD-c の値を算術平均 $\pm$ 標準偏差を示した。日本国内においてはこれまでに 2 つの陰膳法による調査が行われている。これらの調査では、本研究とは異なる前処理法（アルカリ熱分解法）を採用しており、食物中 iAs 含有量から iAs 摂取量を算出している。Mohri et al. (1990) によると、成人男女 4 名から連続した 7 日間の陰膳試料を収集して調査したところ、iAs 摂取量は  $10.3 \mu\text{g As}/\text{日}$ （範囲:  $1.8 - 22.6 \mu\text{g As}/\text{日}$ ）であった。また Yamauchi et al. (1992) は 35 名の対象者に対して 1 日間陰膳調査を行ったところ、iAs 摂取量は  $33.7 \mu\text{g As}/\text{日}$ （範囲:  $8.3 - 101 \mu\text{g As}/\text{日}$ ）であったと報告している（表 4.3）。

DD-c および TJD の iAs 摂取量は、Yamauchi et al. (1992) の報告値に比較的近く  $21 - 34 \mu\text{g As}/\text{日}$  の範囲であり、DD-a、DD-b では Mohri et al. (1990) に近い値で  $6.5 - 10.3 \mu\text{g As}/\text{日}$  の範囲と、iAs 摂取量は集団間で大きく 2 つにわかれた。但し集団内でも比較的大きな変動を示しており、日本人の iAs 摂取量は集団間および集団内で比較的大きな変動を示すものと考えられた。

次に、各集団における一日 iAs 摂取量のヒストグラムを図 4.1 に示した。DD-a、DD-b、DD-c の一日 iAs 摂取量の範囲はそれぞれ  $2.0 - 57$ 、 $<1.6 - 32$ 、 $5.8 - 135 \mu\text{g As}/\text{日}$ （最小-最大）であった（表 4.2）。DD-a、b、c の一日 iAs 摂取量分布では、それぞれ 1 名の外れ値（算術平均 $\pm 3$ 標準偏差の範囲外）が観察された。DD-a における外れ値は  $57 \mu\text{g As}/\text{日}$  であり（外れ値を除いた範囲:  $2.0 - 11 \mu\text{g As}/\text{日}$ ）、DD-b では  $32 \mu\text{g As}/\text{日}$ （外れ値を除いた範囲:  $<1.6 - 20 \mu\text{g As}/\text{日}$ ）、DD-c では  $135 \mu\text{g As}/\text{日}$ （外れ値を除いた範囲:  $5.8 - 22 \mu\text{g As}/\text{日}$ ）であった。この 3 名の対象者の食事メニューを確認すると、陰膳採取日にひじきの煮物を摂取してい

た。

ひじきには高濃度の As(V) が含まれることがよく知られており (Hanaoka et al., 2001)、Nakamura et al. (2008) はひじきの煮物 1 食分で  $98.0 \mu\text{g As}$  (中央値) の iAs を摂取すると推定している。そこで、iAs 摂取量を引き上げる要因としてひじきの摂食に着目し、調査日にひじきを 3 名以上が食べていた DD-c について、マン・ホイットニーの *U* 検定を行ったところ、ひじき摂食の有無で iAs 摂取量に有意な差があり、ひじきを摂取すると iAs 摂取量が高くなる傾向が見られた (ひじき有り 4 名、ひじき無し 12 名、 $p < 0.01$ )。

次に集団間 (DD-a, DD-b, DD-c) の変動について、クラスカル・ウォリス検定を行ったところ、集団間に有意な差が見られた ( $p < 0.01$ , 図 4.2)。さらに多重比較 (スティーブル・ドゥワス法) を行ったところ、DD-c の摂取量が他の 2 つの集団に比べて高い傾向が見られた (DD-c vs DD-a, DD-b,  $p < 0.01$ , 図 4.2, 表 4.3)。この理由として、集団に占めるひじき摂取者の人数の違いが考えられた (ひじき DD-a, 25 名中 1 名、4%、DD-b 39 名中 2 名 5%、DD-c, 15 名中 4 名 27%)。日本においてひじきは副菜として摂取されるものであり、食品の選択には個人の嗜好などが反映されることから、ひじき摂取の有無も個人によって異なるものと考えられる。よって、iAs 摂取量を引き上げる要因の 1 つとして、ひじきの摂取が関与することが示唆された。

さらに DD-a, DD-b, DD-c ではひじき摂取者を除いた場合でも、各集団内で比較的大きな変動を示した (図 4.2)。そこで食事メニュー表をもとに、ひじき以外の食品についてその出現頻度を確認したが特異的な傾向は見られず、iAs 摂取量の違いを説明する要因は見つからなかった。

この iAs 摂取量の変動要因を明らかにするには、主な iAs 摂取源となりうる食品の探索を行う必要があると考えられる。先に示したひじき以外には、米 (Schoof et al., 1999) や魚介類 (Siroty et al., 2009) が iAs 摂取源となりうるものがアメリカやフランスにおける摂取量調査から指摘されている。米や魚介類は日本人が日常的に摂取する食品であることから、今後はこのような食品からの iAs 摂取に対する寄与について定量的に見積もる必要があると考えられる。

第 4 章 2 項の出典 Oguri et al. (2012) Food Chem. Toxicol., 50, 2663-2667.

表 4.2 陰膳經由一日 iAs および有機ヒ素化合物摂取量 (μg/日)

	DD-a	DD-b	DD-c	TJD
iAs				27*
中央値	3.8	5.7	13	
範囲	2.0-57	<1.6-32	5.8-135	
幾何平均 (幾何標準偏差)	4.4 (2.0)	5.0 (2.3)	14 (2.0)	
MMA				3.9*
中央値	<0.21	<0.21	<0.20	
範囲	<0.21-0.39	<0.21-3.6	<0.21-2.5	
幾何平均 (幾何標準偏差)	<0.21	<0.21	<0.20	
DMA				11*
中央値	1.1	1.6	6.3	
範囲	0.3-12	<0.34-23	1.5-15	
幾何平均 (幾何標準偏差)	1.2 (2.3)	1.4 (3.3)	5.9 (1.9)	
TMAOs				5.9*
中央値	<1.5	<1.5	<1.5	
範囲	<1.5-2.4	<1.5-4.2	<1.5	
幾何平均 (幾何標準偏差)	<1.5	<1.5	<1.5	

\*TJDは日本人の多数の食物を混合均質化して1つにまとめた試料であることから、TJDを繰り返し3回測定したときの濃度の平均値と食事摂取量の積よりヒ素化合物摂取量を算出し、この値をTJDの代表値とした。

表 4.3 陰膳経由一日 iAs 摂取量および有機ヒ素摂取量 (μg/日) の既往文献値との比較

	本調査				Mohri et al. (1990)	Yamauchi et al. (1992)
	DD-a	DD-b	DD-c	TJD		
<b>InAs</b>						
平均±標準偏差	6.5 ± 11	6.9 ± 6.1	21 ± 32	27	10.3 ± 5.5	33.7 ± 25.1
範囲	2.0 - 57	<1.6 - 32	5.8 - 135		1.8 - 22.6	8.34 - 101
<b>MMA</b>						
平均±標準偏差	<0.21	<0.21	<0.21	3.9	6.5 ± 4.6	2.25 ± 2.50
範囲	<0.2 - 0.39	<0.21 - 3.6	<0.21 - 2.5		0.6 - 19.0	0.16 - 9.63
<b>DMA</b>						
平均±標準偏差	1.8 ± 2.4	2.7 ± 4.1	7.0 ± 4.2	12	49.9 ± 49.8	12.9 ± 11.1
範囲	0.35 - 12	<0.34 - 23	1.5 - 15		2.8 - 183.6	0.36 - 38.0
<b>AB</b>						
平均±標準偏差	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>		
範囲					87.3 ± 76.8 <sup>c</sup> 10 - 271.4 <sup>c</sup>	148 ± 226 <sup>c</sup> 1.95 - 946 <sup>c</sup>
<b>TMA<sub>5</sub>O</b>						
平均±標準偏差	<1.5	<1.5	<1.5	5.9		
範囲	<1.5 - 2.4	<1.5 - 4.2				
<b>Total-As</b>						
平均±標準偏差	- <sup>b</sup>			270 <sup>d</sup>	182.3 ± 114.0 <sup>e</sup>	195 ± 235 <sup>f</sup>
範囲					27.0 - 376.0 <sup>e</sup>	15.8 - 1039 <sup>f</sup>

a 既往報告値と比較するために、算術平均値を示した。b 定量せず、c 総トリメチルヒ素、d TJD の T-As 認証値を元に推定した摂取量、e As 含有量、f 個々のヒ素種の合計値

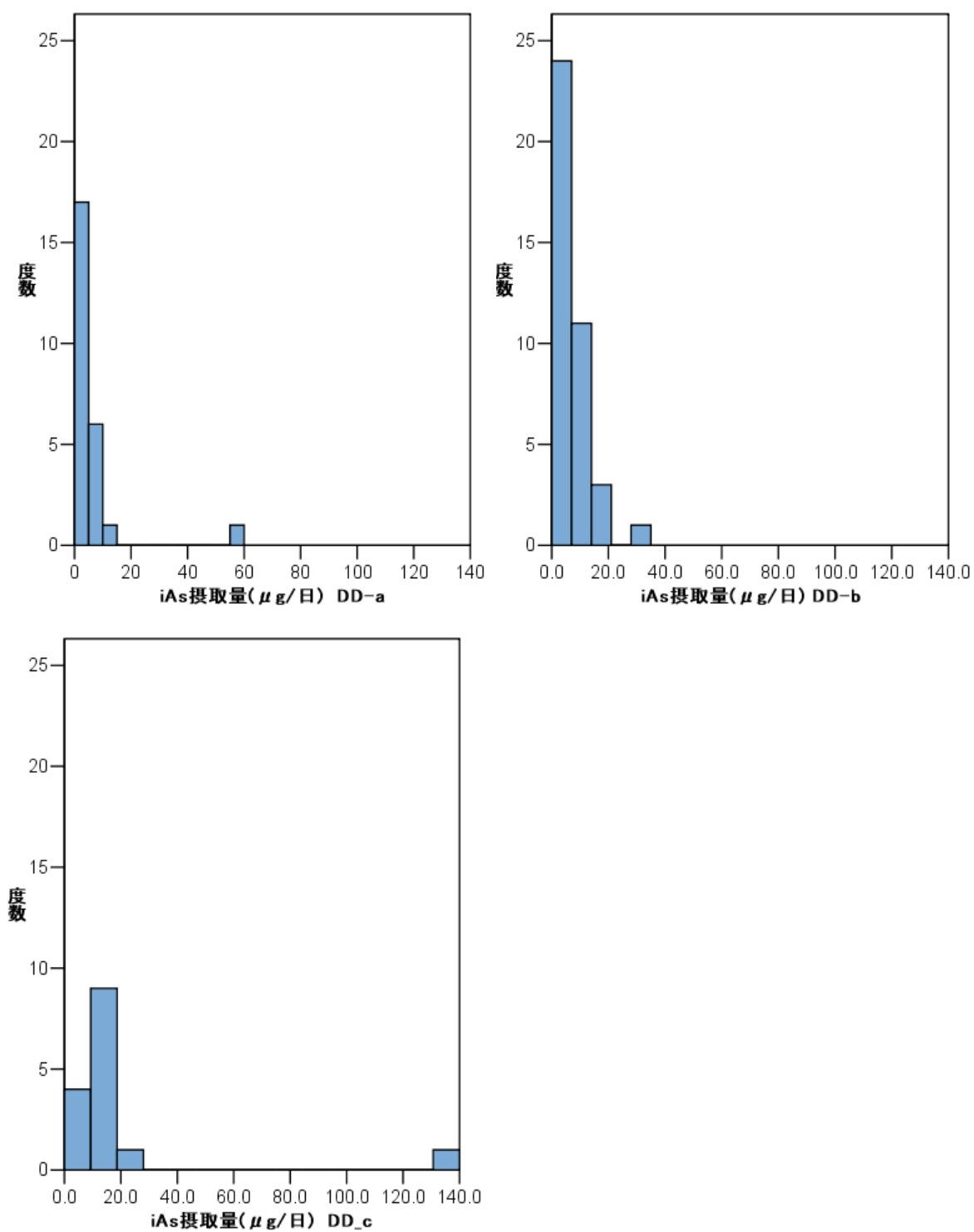


図 4.1 一日 iAs 摂取量 (μg/日) のヒストグラム  
(上左、DD-a, 上右、DD-b, 下左、DD-c)



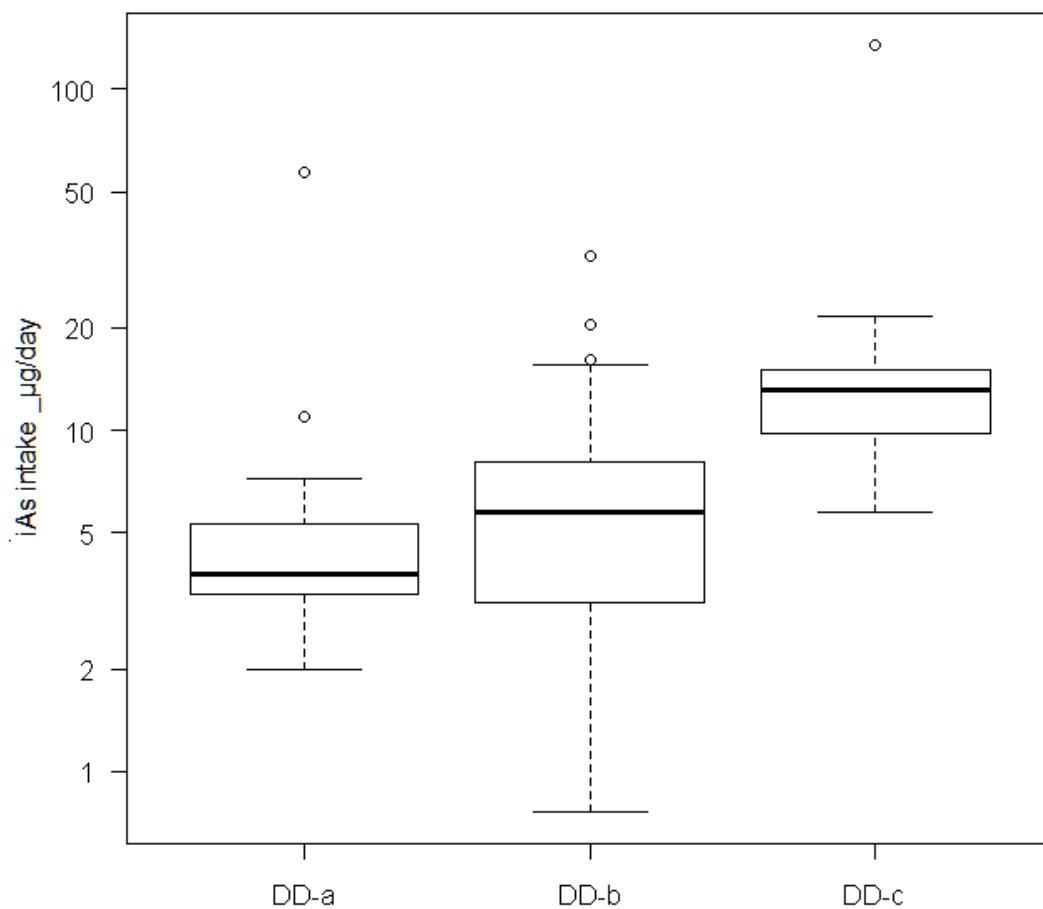


図 4.2 一日 iAs 摂取量 (μg/日) の比較 (DD-a, DD-b, DD-c)  
(クラスカル・ウォリス検定,  $p < 0.01$ )

表 4.4 一日 iAs 摂取量 (μg/日) の多重比較 (スティーラー・ドゥワース法)  
(DD-a, DD-b, DD-c)

	p
DD-a vs DD-b	0.40
DD-a vs DD-c	<0.01
DD-b vs DD-c	<0.01

### 4.3 尿中代謝産物濃度からの一日子As摂取量の推定

#### 4.3.1 陰膳経路iAs摂取量と尿中代謝産物濃度の関連

##### 4.3.1.1 対象と方法

##### 4.3.1.1.1 試料とサンプリング

本調査では、4.2 節の陰膳調査の対象者のうち、陰膳採取日翌日の尿試料も採取することができた首都圏在住21歳から67歳の成人男女（40±12歳）39名（DD-b）を対象とし、陰膳経路iAs摂取量と尿中iAs代謝産物濃度の関連について回帰式を求めた。DD-bは、性別・年齢についてなるべくかたよりにないようにリクルートを行った（表 4.5）。

尿試料は、事前に配布したサンプリング用の採尿カップとポリエチレン製ボトルを用いて、陰膳試料を採取した翌朝の早朝尿を、陰膳試料および質問票とともに冷蔵状態を保ったまま宅配便を用いて東京大学宛に発送してもらった。到着した尿試料は直ちに15mL 遠沈管に分取し、-30℃ で凍結保存した。なお調査対象者には、事前に本研究の調査内容に関する説明資料を配布し、書面による同意を得た。DD-b の調査は東京大学における倫理審査を受け、承認されたものである。

DD-b から求めた回帰式の蓋然性は、環境省化学物質蓄積量調査の提供試料（DD-c）を用いて検証した。環境省化学物質蓄積量調査は、人の体内中に化学物質がどの程度蓄積されているか調査する目的で行われているものであり、対象者から陰膳や生体試料の採取が行われている。尿と陰膳試料は重ならない日程で採取したものを提供してもらい、この尿中代謝産物濃度を回帰式に代入して求めた推定摂取量と、この集団の陰膳経路iAs 摂取量が一致するかを確認した。

表 4.5 DD-bの年齢度数分布（人数）

年齢	DD-b	
	男性	女性
20-29	4	5
30-39	6	6
40-49	3	4
50-59	6	4
60-69	1	0
計	20	19

#### 4.3.1.1.2 分析方法

尿試料は 5 °C にて解凍し、純水を用いて 5 倍希釈後、0.45 µm メンブランフィルターでろ過したものを分析に供した。尿中 iAs 代謝産物濃度は 2.2.2 項に示した LC3 の条件に、HG 法を組み合わせた LC-HG-ICP-MS にて定量を行った。試料注入量は 20 µL とした。LC で分離したヒ素化合物は、オンラインで HG 法にて水素化物とした後、ICP-MS (Agilent 7500ce, Agilent、東京) で検出した。HG 法では 0.49 mol/L 塩酸 (TAMAPURE-AA-100, 多摩化学、川崎) をキャリアとし、1% テトラヒドロホウ酸ナトリウム (原子吸光分析用, 純度>98.0%, 関東化学、東京) の 0.1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液 (Ultrapure, 関東化学、東京) を還元剤として用いて、各々流速 1.8 mL/min とした。ICP-MS によるヒ素イオンの検出は  $m/z = 75$  を、ArCl による妨害の有無を検出するために  $m/z = 77$  を、それぞれモニタリングした。(小栗ら, 2012)。測定対象ヒ素化合物は As(V), As(III), MMA, DMA とし、各ヒ素化合物の保存用標準液 (1000 µg As/g) は、2.2.1 項に従って調製した。用いた純水は Mili-Q Academic (日本ミリポア製) により精製したものであり、以下本調査では全てこの純水を使用した。尿中 iAs 代謝産物濃度はクレアチニン濃度を用いて尿量補正を行った。クレアチニン濃度測定はクレアチニンテストワコー (和光純薬、大阪) を用いて Jaffe 法に基づいて行い、尿中 iAs 代謝産物濃度はすべて ng As/mg-cre 単位で求めた。また尿中 iAs 代謝産物濃度の指標として、尿中 iAs + MMA 濃度の合計値を用いた (Hata et al., 2007)。

統計解析には SPSS ver. 12J および R 2.15.3 を用いた。各測定項目の分布の正規性の検定にはコルモゴロフ-スミルノフ検定を用いた。DD-b の体重あたり陰膳経由 iAs 摂取量と尿中代謝産物濃度は、対数変換した値について共分散分析を行った。従属変数に DD-b の尿中 iAs+MMA 濃度、固定因子に性別、共変量に体重あたり陰膳経由一日 iAs 摂取量とした。また体重あたり陰膳経由 iAs 摂取量と尿中代謝産物濃度について回帰分析を行った。DD-c の各尿試料中 iAs 代謝産物濃度をそれぞれ回帰式に代入して得られた推定摂取量と、陰膳経由一日 iAs 摂取量の差の検定には、陰膳経由一日摂取量の分布型からノンパラメトリックな検定法を適用することとし、ウィルコクソンの符号付順位検定を用いた。

#### 4.3.1.1.3 精度管理

本分析系において S/N = 3 より算出した As(V), As(III), MMA, DMA の検出下限は尿試料中濃度に換算すると 0.39, 0.19, 0.15, 0.22 ng As/g であった。各ヒ素化合物標準液により作成した検量線は 1 - 10 ng As/g の濃度範囲で良好な直線性を示した ( $r > 0.999$ )。1 ng As/g 標準液の繰り返し測定による併行精度は各ヒ素化合物によって 2.0 - 2.7 % と良好であった。尿中ヒ素分析の精度管理には認証標準物質 NIES CRM No.18 Human Urine (尿 CRM) を用いた。

尿 CRM 中ヒ素化合物の測定結果を表 4.6 に示す。尿 CRM 中ヒ素化合物の測定精度は 2.6 - 5.8% と良好であった。尿 CRM 中 DMA 濃度は  $34.8 \pm 1.4$  ng/mL であり、認証値  $36 \pm 9$  ng/mL と不確かさの範囲内で一致した。その他の各ヒ素化合物濃度は、既往文献値 (Nakazato et al., 2000; Sloth et al., 2004; Yoshinaga et al., 2000) のばらつきの範囲内であったため、本測定系における測定の精度・真度は良好であると判断した。

表 4.6 NIES CRM No.18 Human Urine 中ヒ素化合物濃度 (ng/mL)

条件 No.	As(V)	As(III)	MMA	DMA	AB	TMA <sub>2</sub> O	文献
1	$0.720 \pm 0.035$	$2.08 \pm 0.12$	$2.41 \pm 0.06$	$34.8 \pm 1.4$	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	1)
2-1	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	$2.0 \pm 0.4$	$35.0 \pm 0.3$	$74 \pm 1$	- <sup>b</sup>	
2-2	$0.62 \pm 0.03$	$2.32 \pm 0.09$	$2.95 \pm 0.06$	$38 \pm 1$	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	2)
2-3	$0.66 \pm 0.03$	$2.50 \pm 0.05$	$2.8 \pm 0.1$	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	
3-1	$0.91 \pm 0.02$	$2.2 \pm 0.1$	$2.6 \pm 0.1$	$39 \pm 2$	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	3)
3-2	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	$35 \pm 1$	$68 \pm 4$	$0.27 \pm 0.02$	
共同 分析	0.6 - 11.4	2.3 - 7.1	2.2 - 5.4	<b><math>36 \pm 9^c</math></b>	<b><math>69 \pm 12^c</math></b>	- <sup>b</sup>	4)

a この分析条件では定量できず, b 検出下限値に近似であったために定量せず, c 認証値

1) 本調査, 2) Nakazato et al. (2000), 3) Sloth et al. (2004), 3) Yoshinaga et al. (2000)

#### 4.3.1.2 結果と考察

DD-b (男性 20 名、女性 19 名) の体重当たり陰膳経由一日 iAs 摂取量、尿中 iAs+MMA のヒストグラムを図 4.3 に示した。陰膳経由摂取量および尿中濃度は、正規性の検定から、ともに対数正規分布をしていた。よって統計解析には、対数変換した値を用いた。DD-b の体重当たり陰膳経由一日 iAs 摂取量は 0.086 (2.4)  $\mu\text{g/kg/日}$  (幾何平均、幾何標準偏差) であり、尿中 iAs+MMA 濃度は 2.67 (2.18)  $\text{ng/mg\_cre}$  (クレアチニン補正值) であった。

4.1 節に述べたように、尿中 iAs 代謝産物濃度は健康影響評価における iAs 摂取のバイオマーカーとして有力な候補であり、実際にこれまで職業曝露や地下水汚染地域における疫学調査において広く用いられている (Orloff et al., 2009)。摂取された iAs は生体内でメチル化代謝を受け、尿中へ iAs, MMA および DMA (Vahtar, 2002) として排泄される。そのため ACGIH (米国産業衛生専門家会議) をはじめ、多くの生物学的モニタリングでは、iAs 摂取レベルの指標として尿中 iAs + MMA + DMA 合計値が使用されている。しかし日本人のように海藻類を日常的に多く摂取する地域では、海藻中ヒ素糖の代謝産物である DMA の尿への排出も観察される (Francesconi et al., 2002)。こうした集団における摂取量の指標として、尿中 iAs + MMA 濃度合計値の利用が有用であることが示されており (Hata et al., 2007)、本調査においても尿中 iAs + MMA 濃度合計値を適用した。

食事量および体重は一般に男性の方が多いこと、iAs の代謝には性差がある (Lindberg et al., 2008) という報告があることから、性差が尿中 iAs+MMA 濃度に及ぼす影響について検討を行った。従属変数に DD-b の尿中 iAs+MMA 濃度、固定因子に性別、共変数に、体重あたり陰膳経由一日 iAs 摂取量として共分散分析を行ったところ、性別による有意な差はみられなかった ( $p=0.80$ )。そこで、対象者 39 名全体の体重あたり陰膳経由一日 iAs 摂取量と尿中 iAs+MMA 濃度について回帰分析を行ったところ、有意な正の関連があり回帰式  $y = 0.561x + 1.023$  ( $p<0.01$ ) (図 4.4) を得た。

次に、DD-b から求めた回帰式より推定される iAs 摂取量の信頼性を検証するため、DD-c の尿試料を用い、尿中 iAs 代謝産物濃度の平均値を回帰式に代入して推定摂取量を求め、尿試料とは重ならない日程で採取した DD-c の陰膳試料から見積った iAs 摂取量の平均値が一致するかを確認した。DD-c の尿中 iAs+MMA 濃度の平均値 (5.15  $\text{ng/mg\_cre}$ ) を回帰式に代入して求めた推定摂取量は 19  $\mu\text{g/日}$  であり、陰膳試料から見積った一日 iAs 摂取量は 21  $\mu\text{g/日}$  (平均値) であり、両者は非常に良い一致を示した (表 4.7)。

さらに DD-c の尿中 iAs+MMA 濃度 15 名分をそれぞれ回帰式に代入して求めた推定 iAs 摂取量と、陰膳経由 iAs 摂取量について比較した。DD-c の陰膳経由一日摂取量の分布型からノンパラメトリックな検定法を適用することとし、ウィルコクソンの符号付順位検定を行ったところ、両者に有意な差はなかった ( $p=0.39$ , 図 4.5)。よって、尿中 iAs

代謝産物濃度から回帰式を用いることで、前日の iAs 摂取量を推定することが可能であることが示唆された。

陰膳法による調査は、実際に対象者が摂取した iAs 摂取量を把握することができ、個人における実際の摂取量を最も正確に測定することができる。しかし、陰膳の採取は煩雑であるために、調査対象者の人数は限られる。そこで本調査では、尿中 iAs 代謝産物濃度と iAs 摂取量を関連付けることで、一日 iAs 摂取量を推定する方法の検討を行った。

これまでに行われた iAs 摂取量と尿中代謝産物濃度の関連についての報告では、アメリカの酸化鉛バッテリー工場における室内環境中アルシンと尿中 T-As 濃度に関する報告 (Landrigan et al., 1982.) や、アメリカ・ユタ州における 20 ppb 以上のヒ素が検出されている井戸水を飲用としている住民を対象とした井戸水中 T-As 濃度と飲水量から推定した T-As 摂取量と、尿中 T-As 濃度に関する報告 (Calderon et al., 1999) があり、いずれも有意な正の相関が認められている。さらに本調査において、陰膳経由一日 iAs 摂取量と翌日の尿中代謝産物濃度について有意な正の関連があることが明らかとなった。iAs の代謝には、性別や年齢のほか、遺伝的要因による個人差があることが指摘されている (Tseng, 2009)。そこで本調査においては、年齢についてなるべくかたよりがないようにリクルートした成人 39 名から採取した尿試料を用い、陰膳経由一日摂取量と尿中濃度の関連について、あらかじめ性別による傾きの違いがないことを確認した。

本調査において回帰式を使用して求めた推定 iAs 摂取量の平均値は、対象者の人数を増やすことで、集団としての推定 iAs 摂取量の平均値に近似すると考えられる。本調査により、iAs 摂取量を求めるために対象者の受容性が低い陰膳法ではなく、尿中濃度から iAs 摂取量を推定する方法を利用できることが示された。

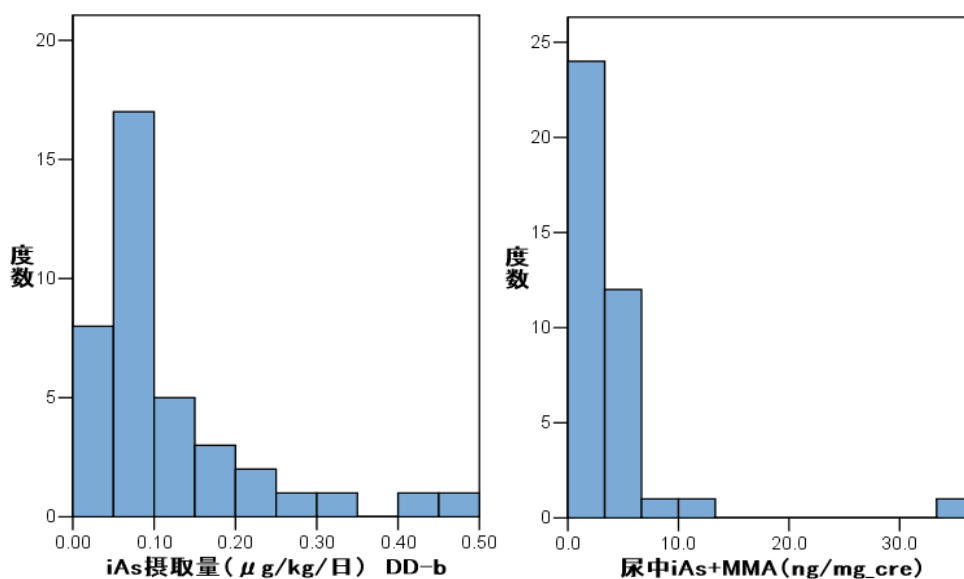


図 4.3 DD-b の体重あたり陰膳経由一日 iAs 摂取量 ( $\mu\text{g/kg/day}$ ) (左) と尿中 iAs+MMA 濃度 ( $\text{ng/mg\_cre}$ ) (右) のヒストグラム

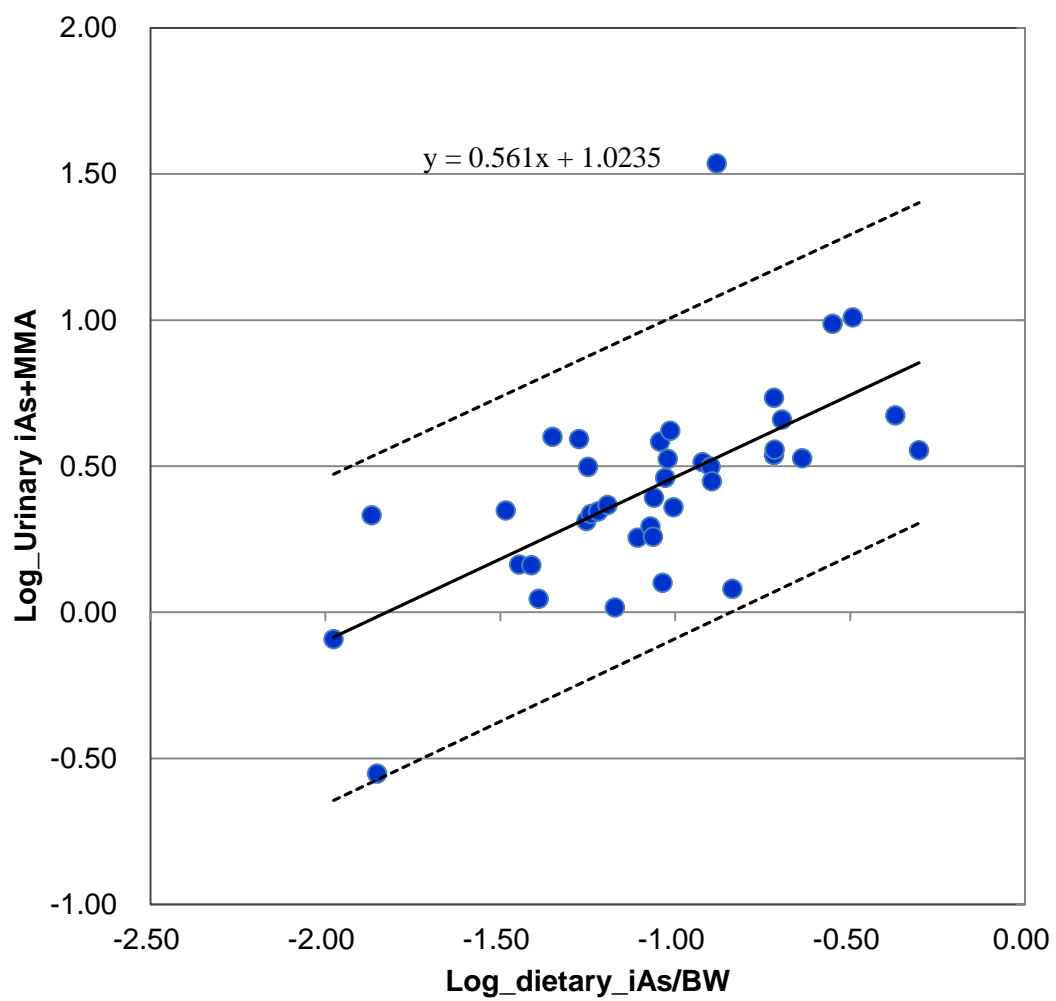


図 4.4 体重あたり陰膳經由一日 iAs 摂取量と尿中 iAs+MMA 濃度  
(実線は  $y=0.561x+1.023$ , 点線は 95% 予測範囲) ( $p<0.01$ )

表 4.7 尿中濃度からの推定 iAs 摂取量と陰膳經由 iAs 摂取量の比較

	尿中濃度からの推定摂取量	陰膳經由摂取量
算術平均値 (μg/日)	19	21

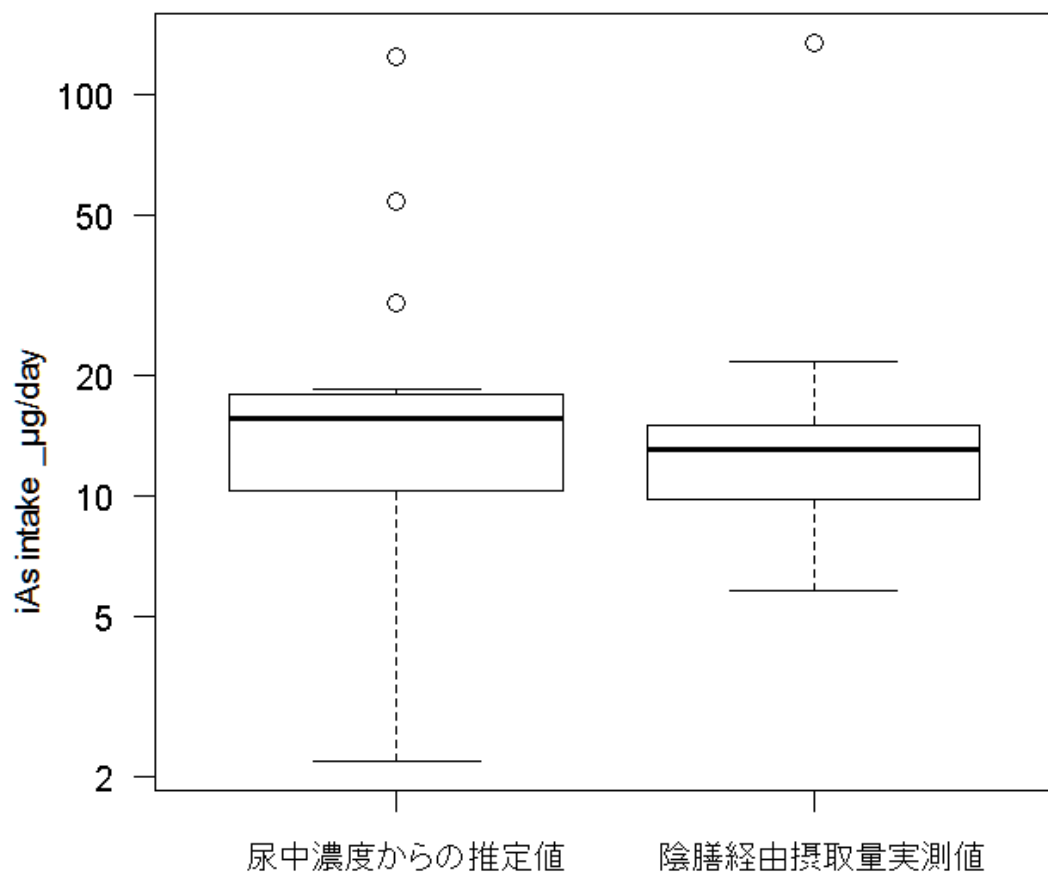


図 4.5 尿中濃度から求めた推定 iAs 摂取量と陰膳經由 iAs 摂取量の比較  
(ウィルコクソンの符号付順位検定,  $p=0.39$ )



#### 4.3.2 尿中濃度からの一日子As摂取量の推定

##### 4.3.2.1 対象と方法

###### 4.3.2.1.1 対象とサンプリング

本調査では、2010 年 1 月から 6 月の間に都内 T 産婦人科を不妊相談のために受診した 29 歳から 58 歳の成人男性 42 名 (Toshima et al., 2012) (以降、Urine-M とした) と、関東甲信越地方 (1 都 5 県) および岐阜県在住 20 歳から 37 歳の成人女性 14 名 (小栗ら, 2012) (以降、Urine-W) (表 4.8) を対象とし、4.3.1 項で求めた回帰式を用いて尿中濃度から一日子As 摂取量の推定を行った。

Urine-M には都内 T 産婦人科来院日の当日の午前中に、事前に配布しておいたサンプリング用の採尿カップに対象者自身により採尿してもらい、ポリエチレン製ボトルに移し替えて T 産婦人科へ提出された。尿試料は T 産婦人科にて一旦 -20°C で冷凍保管されたのちに当研究室に移送された。当研究室に到着した尿試料は解凍し、ポリエチレン製遠沈管に分注した。分注された尿試料は分析時まで -20°C で保管した。別途対象者についての基本的情報 (身長、体重、年齢など) を得た (Toshima et al., 2012)。対象者 42 名のうち、1 名で体重が得られなかったため、本調査の対象者から除いた。

Urine-W には 2009 年 7 月から 2010 年 1 月までの調査期間中、約 3 週間ごと ( $20.3 \pm 7.3$  日) に 5 回、早朝尿のサンプリングと、年齢・身長・体重などの基本的情報に関する質問票への回答を依頼した。対象者には事前にサンプリング用の採尿カップとポリエチレン製ボトル、質問票を配布しておき、調査当日に朝起きて最初の尿を採取してもらい、質問票とともに冷蔵状態を保ったまま宅配便を用いて東京大学宛に発送してもらった。回収した尿試料は直ちに 15 mL ポリエチレン製遠沈管に分取し、-20°C で冷凍保存した (小栗ら, 2012)。

調査対象者には、事前に本研究の調査内容に関する説明資料を配布し、書面による同意を得た。本調査は東京大学における倫理審査を受け、承認されたものである。

表 4.8 尿中濃度からの一日子As摂取量推定調査 対象者の属性

	Urine-M	Urine-W
N	41 名	14 名×5 回=70
年齢 (歳)	$37 \pm 5$	$40 \pm 12$
身長 (cm)	$173 \pm 5$	$159 \pm 6$
体重 (kg)	$70 \pm 8$	$50 \pm 5$
BMI	$23 \pm 3$	$20 \pm 1$

#### 4.3.2.1.2 分析方法

尿中iAs代謝産物濃度の分析方法は4.3.1.2項と同様とした。

尿中ヒ素化合物濃度は解凍による影響が懸念されたため、凍結解凍を繰り返した際に尿中濃度が変化しないかを確認した。別途採取した尿試料について凍結解凍を繰り返し3回行い、尿中ヒ素化合物濃度の測定をそれぞれについて3回行った。その結果、尿中As(V), As(III), MMA, DMA濃度について、凍結解凍間の変動は繰り返し測定精度に比べて有意に大きいとはいえず（一元配置分散分析、 $p \geq 0.05$ ）（表4.9）、3回までの解凍凍結による影響はないと判断した。

表4.9 尿中濃度の凍結解凍による影響

	As(V)	As(III)	MMA	DMA
平均濃度 (ng As/g)	0.554	3.26	3.62	41.8
解凍による変動 (%)	1.0	4.7	4.9	1.4
併行精度 (%)	9.1	7.7	9.7	4.3
F	2.117	1.208	0.239	0.641
p	0.202	0.362	0.795	0.560

#### 4.3.2.2 結果と考察

Urine-M（男性 41 名）、Urine-W（女性 14 名）の尿中 iAs+MMA 濃度のヒストグラムを図 4.6 に、尿中 iAs+MMA 濃度の中央値および範囲（最小値－最大値）を表 4.10 に示した。一日 iAs 摂取量は、4.3.1.4 項にて求めた回帰式  $y=0.561x+1.023$  (x: Log\_体重当たり陰膳経路一日 iAs 摂取量、y: Log\_尿中 iAs+MMA 濃度 (クレアチニン補正值)) に、対象者 (Urine-M, Urine-W) 毎の尿中 iAs+MMA 濃度を代入して算出した。

一日 iAs 摂取量推定値の中央値、範囲（最小値-最大値）、幾何平均（幾何標準偏差）を表 4.11 に示す。Urine-M, Urine-W の一日 iAs 摂取量も集団内、集団間で比較的大きな変動が見られた。

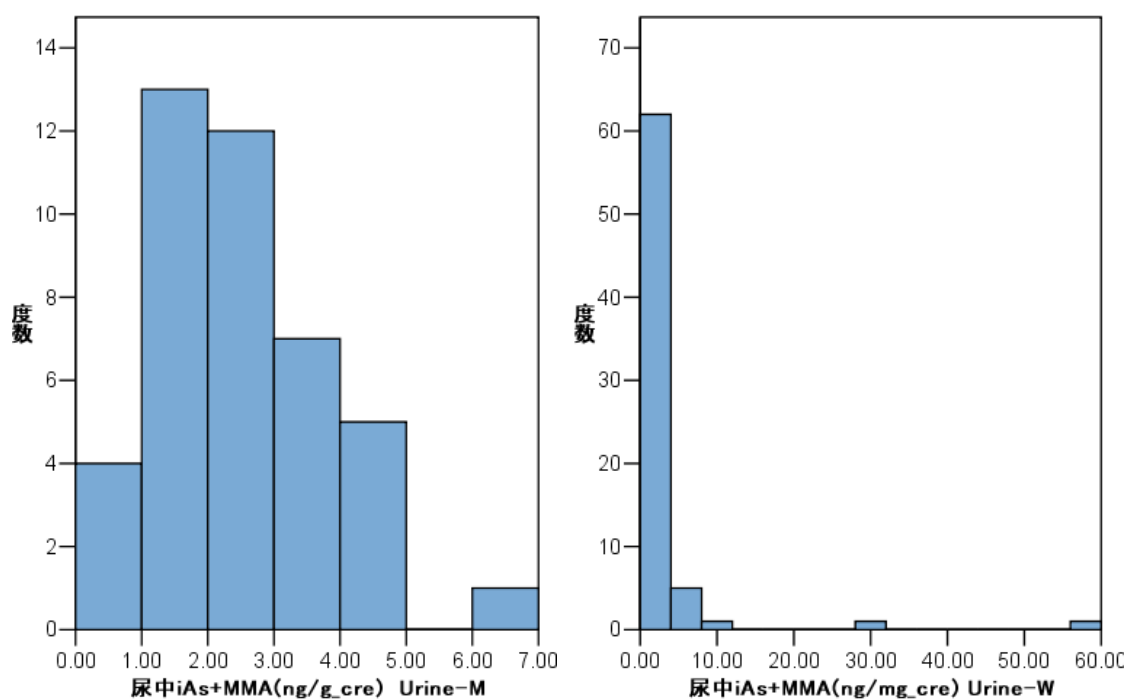


図 4.6 尿中 iAs+MMA 濃度のヒストグラム (左 : Urine-M , n=41, 右 : Urine-W, n=70)

表 4.10 Urine-M および Urine-W の尿中 iAs 代謝産物濃度 (ng/mg\_cre)

	Urine-M	Urine-W
中央値	2.46	1.90
範囲	<0.23 - 6.52	<0.47 - 58.3

表 4.11 尿中濃度から推定した一日 iAs 摂取量 (μg/日)

	Urine-M	Urine-W
平均 ± 標準偏差	6.3 ± 5.4	25 ± 130
中央値	5.1	2.3
範囲	<1.0 - 28	<0.20 - 1100
幾何平均 (幾何標準偏差)	4.2 (3.2)	2.3 (5.7)

#### 4.4 各集団における一日iAs摂取量の比較

表 4.12 に、本章における陰膳法および尿中濃度から推定した一日 iAs 摂取量を示す (DD-a, DD-b, DD-c, TJD, Urine-M, Urine-W)。なお統計解析には SPSS ver. 12J および R 2.15.3 を用いた。各測定項目の分布の正規性の検定にはコルモゴロフ-スミルノフ検定を用いた。各集団の iAs 摂取量の比較については、分布型からノンパラメトリックな検定法を適用することとし、クラスカル・ウォリス検定および多重比較 (スティーラー・ドゥワース法) を用いた。

各集団の平均的な一日摂取量は6 - 7 $\mu$ g/日と、21 - 27 $\mu$ g/日の大きく2つのグループにわかれた。ただし、各集団内でも大きな変動を示した (図4.7)。このうち分布が得られた5つの集団 (DD-a, DD-b, DD-cおよびUrine-M, Urine-W) についてクラスカル・ウォリス検定を行ったところ、有意な差が見られた ( $p<0.01$ )。そこで次に、多重比較 (スティーラー・ドゥワース法) を行ったところ、DD-cの摂取量が他の4つの集団に比べて高い傾向が見られた ( $p<0.01$ , 図 4.7, 表 4.13)。またその他の集団間でも有意な差が見られた (表 4.13)。

以上により、6つの集団の平均的な一日iAs摂取量は6 - 27  $\mu$ g/日の範囲であった。各集団における摂取量の平均値についての分布が対数正規分布であると仮定したとき、幾何平均は13  $\mu$ g/日であった。分布が得られた5つの集団から見積った一日摂取量は、集団内および集団間で比較的大きな変動が見られた。この変動要因を明らかにするには、今後どのような食品がiAs摂取に寄与しているかについて調査する必要がある。

表 4.12 各集団における一日iAs摂取量 ( $\mu$ g/日)

	DD-a	DD-b	DD-c	TJD	Urine-M	Urine-W
				27*		
平均 $\pm$ 標準偏差	6.5 $\pm$ 11	6.9 $\pm$ 6.1	21 $\pm$ 32		6.3 $\pm$ 5.4	25 $\pm$ 130
中央値	3.8	5.7	13		5.1	2.3
範囲	2.0 - 57	<1.6 - 32	5.8 - 135		<1.0-27.6	<0.20 - 1100

\*TJDは日本人の多数の食物を混合均質化して1つにまとめた試料であることから、TJDのiAs摂取量はTJDを繰り返し3回測定した濃度の平均値と食事摂取量の積より算出し、この値を代表値とした。

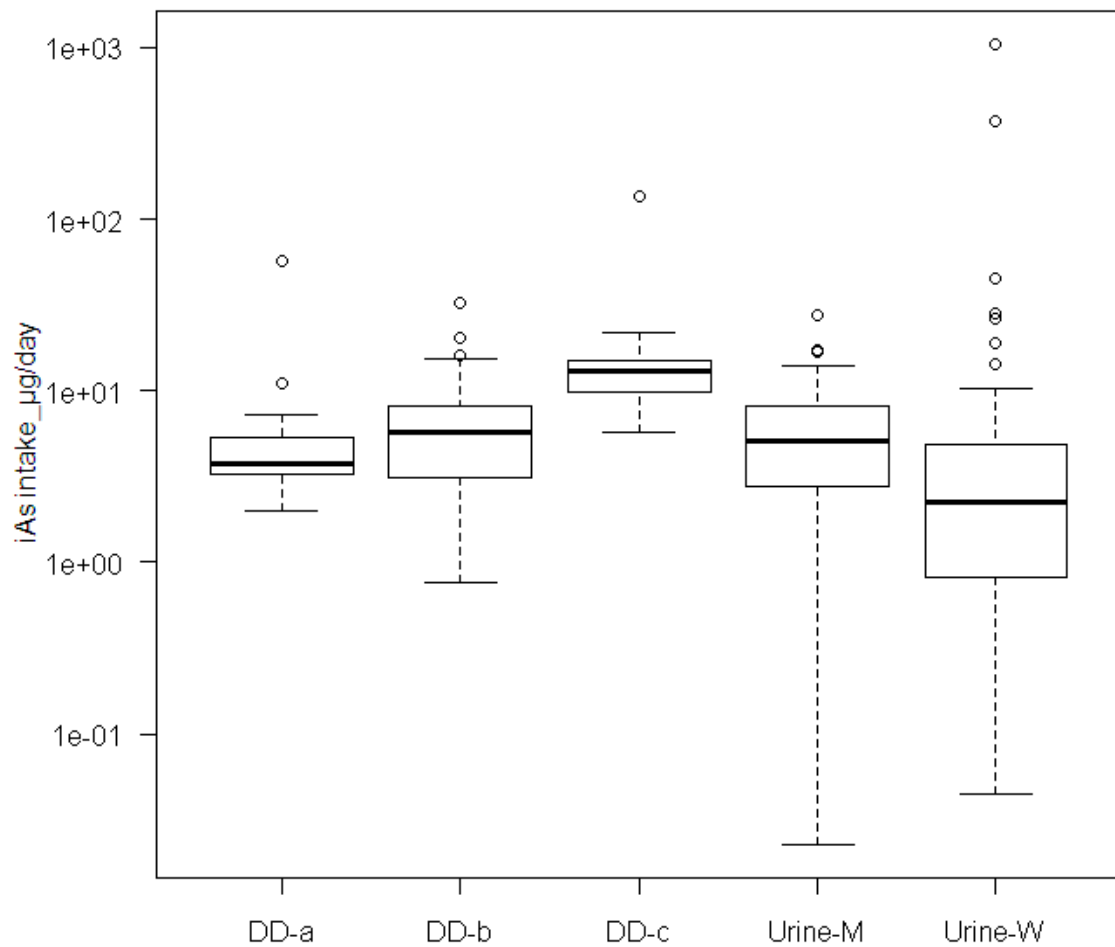


図 4.7 一日iAs摂取量 (μg/日) の比較 (DD-a, DD-b, DD-c, Urine-M, Urine-W)  
(クラスカル・ウォリス検定,  $p<0.01$ )

表 4.13 一日 iAs 摂取量 (μg/日) の多重比較 (スティーラー・ドゥワース法)  
(DD-a, DD-b, DD-c, Urine-M, Urine-W)

	p
DD-c > DD-a	$p<0.01$
DD-c > DD-b	$p<0.01$
DD-c > Urine-M	$p<0.01$
DD-c > Urine-W	$p<0.01$
DD-b > Urine W	$p<0.01$
Urine-M > Urine-W	$p<0.05$

#### 4.5 まとめ

本章では、日本人の一日摂取量を見積もるために、複数の集団を対象とした一日 iAs 摂取量調査を行った。摂取量調査は、陰膳法による調査と、本研究で新たに提唱した、尿中代謝産物濃度から一日 iAs 摂取量を推定する方法を試みた。

比較的小規模な 3 つの集団から収集した陰膳試料と、日本人の食事を材料に作成された標準物質から見積った一日 iAs 摂取量は 6.5 - 27  $\mu\text{g}/\text{日}$  であった。

尿中濃度から摂取量を推定する方法については、陰膳経由一日摂取量と尿中濃度の関連について回帰式を求め、その回帰式の蓋然性を別の集団の尿中濃度と、尿試料とは別の日程で採取した陰膳経由 iAs 摂取量を用いて確認した。この回帰式を用いて、別の 2 つの集団の尿中濃度から摂取量を見積もった一日 iAs 摂取量は 6.3, 25  $\mu\text{g}/\text{日}$  であった。

以上の調査により、6 つの日本人集団における平均的な一日 iAs 摂取量は 6.3 - 27  $\mu\text{g}/\text{日}$  であった。一日 iAs 摂取量はそれぞれ集団内や集団間において比較的大きな変動を示しており、「日本人の健康リスク」を考えるうえで日本人の代表的な iAs 摂取量を得るためには、多数の対象者や対象集団のデータを得る必要があると考えられる。

## 第5章

### 食物中iAs摂取源の探索

## 第5章 食物中 iAs 摂取源の探索

### 5.1 はじめに

本章では、日本人の食物中 iAs 摂取源を探索するため、マーケットバスケット調査を行った。

第4章において、日本人の一日 iAs 摂取量は、集団間及び集団内において大きな変動を示すことが明らかとなった。この変動は対象集団の食習慣に由来することが予測されるものの、これまでどのような食品が主な iAs 源となりうるか把握されていないために、変動要因を明らかとすることはできない。これまでに行ってきた陰膳調査では、個々の食品からの摂取量に関する情報を得ることはできず、既往報告においても iAs 摂取源に関する報告は数少ない。

食物中化学物質の摂取源を探索する方法の1つに、マーケットバスケット法による調査がある。マーケットバスケット調査は、広範囲の食品を小売店で購入し、必要に応じて実際に食べる状態に加工・調理したのちに分析し、食品群ごとの化学物質の平均含有濃度を測定する。これに、対象とする集団における食品群ごとの平均的な食物摂取量の統計値を乗じることで、食品群ごとの化学物質の平均的な摂取量を推定する。これにより、対象とする化学物質をどの食品群から多く摂取しているか推定することができる。さらに食品群ごとの化学物質摂取量を全食品群について足し合わせることで、この集団における化学物質の平均的な一日摂取量を推定することも可能である（農林水産省、2005）。

これまでに、スペインと香港において、iAs 摂取に関するマーケットバスケット調査が行われている。Fontcuberta et al. (2011) はスペインのカタロニア地方において、Wong et al. (2013) は香港において、多数の食品を購入して食品中の iAs 濃度を実際に測定し、iAs 摂取量を見積もっている。一方、日本国内においては同様の調査は行われておらず、iAs 摂取源に関する情報が得られていない。そこで本章では、マーケットバスケット法に基づいて多数の食品を収集し、調理された食品について作成した食品群ごとの混合試料中 iAs 濃度の測定を行い、得られた iAs 濃度について、総一日 iAs 摂取量および食品群別の寄与を見積むことで、主要な iAs 摂取源となりうる食品を特定することを目的とした。

### 5.2 試料と方法

#### 5.2.1 研究デザインと食品の収集

本マーケットバスケット調査では、食品を厚生労働省の「平成22年度国民健康・栄養調査」（厚生労働省、2012）の食品群別表に従った18分類と、水道水を新たに加えた19の食品群に分類した。購入する食品は「平成18年度詳細環境調査 食事（マーケットバ



スケット方式) (関東)」(環境省, 2007) を参考に決定した。

平成22年度年国民健康・栄養調査(厚生労働省, 2012)の食品群別摂取量を図5.1に示す。食品試料は、2011年11月のある1日に静岡県静岡市のスーパーマーケット4箇所にて購入した。国民健康・栄養調査における東海ブロック(岐阜県・愛知県・三重県・静岡県)の食品群別一日摂取量が全国平均値に近いこと、静岡県静岡市は東海地方の代表的な都市の1つであることから、食品試料の購入場所を静岡県静岡市とした。

選定食品数は159品目であり、その内訳は、1) 穀類(選定した食品品目数=16)、2) いも類(6)、3) 砂糖・甘味料類(1)、4) 豆類(7)、5) 種実類(2)、6) 野菜類(22)、7) 果実類(10)、8) きのこと類(3)、9) 藻類(6)、10) 魚介類(26)、11) 肉類(9)、12) 卵類(1)、13) 乳類(6)、14) 油脂類(6)、15) 菓子類(8)、16) 嗜好飲料類(8)、17) 調味料・香辛料類(16)、18) 補助栄養素・特定保健用食品(4) および19) 水道水(2) であった。19食品群と159品目の詳細を表 5.1に示した。選定した食品のうち、静岡市内のスーパーマーケットにおいて入手できなかったものは、国民健康栄養調査の食品群別表に挙げられた食品より、同一の小分類から類似した食品を選択した。なお入手できなかった食品は159品目中14品目だった。購入した食品試料は、クール便にて当研究室まで輸送し、前処理を行うまで冷蔵保管した。

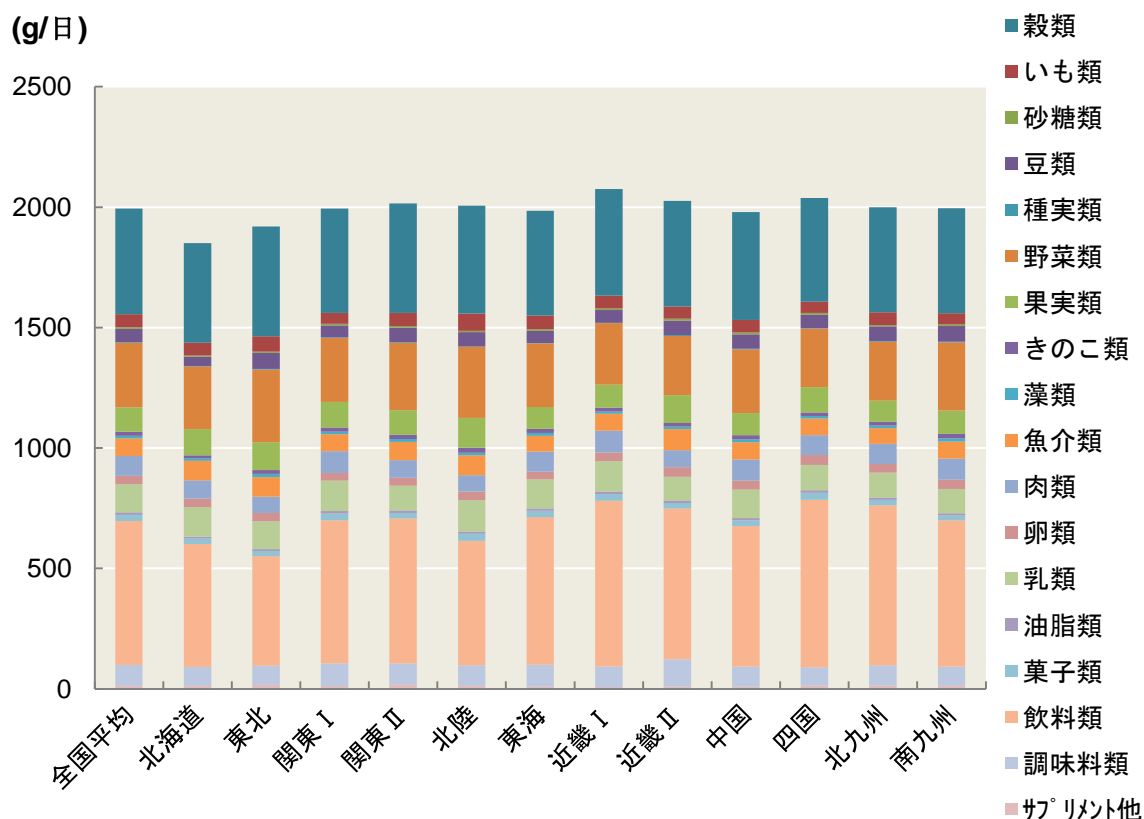


図5.1 食品群別摂取量・地域ブロック別 (厚生労働省, 平成22年国民健康・栄養調査)

### 5.2.2 試料の前処理

購入した食品は、一般的に日本の家庭で行われている調理法を模して、水洗い、炊き、ゆで、焼付け等の加工・調理を行った（環境省, 2007）。調理方法の詳細は表 5.1に示した。加工・調理後の食品は、食品群ごとに混合、均質化を行った。混合の際の各食品の重量は、2006年国民健康栄養調査の東海地域における食品摂取量（厚生労働省, 2007）の5人分の食品量とした。各食品群に属する食品はまとめてフードプロセッサー

（DLC-7JS、クイジナートサンエイ、東京）に入れて5分間ホモジナイズし、食品群ごとの混合試料を作製した。均質化した混合試料は100 mLのポリプロピレン（PP）製ボトルに約80 g入れ、凍結乾燥器（FDU-830、東京理化器械製、東京）を用いて、-80℃で5日間凍結乾燥を行った。凍結乾燥試料は分析時まで4℃で冷蔵保存した。凍結乾燥前後の水分減量を測定しておき、混合試料中水分量とした。なお砂糖・甘味料類、種実類、油脂類、調味料・香辛料類、嗜好飲料類、水道水の6群については、凍結乾燥をしなかった。本調査では食品群中濃度を湿重量あたりで表した。

表 5.1 食品分類、購入した食品、東海地方在住成人の食品摂取量

食品分類	購入食品	調理方法	食品摂取量 (g/日)
穀類			424.0
米・米加工品			(312.5)
	精白米 (2)	水で3回研いだ後に、水を切り、所定量の水を加えて電気炊飯器で炊いた。	
	もち	フッ素加工フライパンを用いて適度に焼いた。	
その他の穀類			(104.6)
	薄力粉	薄力粉 16.8g に水 6.2g を加えて団子をつくり、ステンレス鍋を用いて3分間ゆでた。	
	食パン		
	ロールパン		
	あんぱん		
	干うどん	ステンレス鍋に水 500 mL を入れ、沸騰したらうどんを入れて5分間ゆでた。	
	中華めん	ステンレス鍋に水 1L を入れ、沸騰したらめんを入れて2分間ゆでた。	
	乾そうめん	ステンレス鍋に水 1L を入れ、沸騰したらめんを入れて5分間ゆでたのちに、水で冷やした。	

その他の穀類 (つづき)	インスタントラーメン	ステンレス鍋に水 600mL を入れ、沸騰したらめんを入れて 1.5 分間ゆでた。
	スパゲッティ	ステンレス鍋に水 1L を入れ、沸騰したらめんを入れて 11 分間ゆでた。
	乾燥パン粉	
	干しそば	ステンレス鍋に水 1L を入れ、沸騰したらめんを入れて 5 分間ゆでたのちに、水で冷やした。
	コーンフレーク	
	雑穀	水で 3 回研いだ後に、水を切り、所定量の水を加えて電気炊飯器で炊いた。
いも類		62.2
	さつまいも	輪切りにし、ステンレス鍋に水 300mL を入れ、沸騰したら、さつまいもを入れて 5 分間ゆでた。
	じゃがいも	ステンレス鍋に水 500 mL を入れ、沸騰したら皮をむいたじゃがいもを入れて 10 分間ゆでた。
	さといも	ステンレス鍋に水 400 mL を入れ、沸騰したら皮をむいたさといもを入れて 10 分間ゆでた。
	ながいも	ながいもは皮をむいたのち、ポリプロピレン製おろし金ですりおろした。
	板こんにゃく	ステンレス鍋に水 400 mL を入れ、沸騰したらこんにゃくを入れて 2 分間ゆでた。
	くずきり	ステンレス鍋に水 400 mL を入れ、沸騰したらくずきりを入れて 2 分間ゆでた。
砂糖・甘味料類		7.2
豆類		50.4
	ゆで大豆	
	木綿豆腐	
	油揚げ	200 mL の沸騰水で湯通しした。
	がんもどき	ステンレス鍋に水 600 mL を入れ、沸騰したらがんもどきを入れ 3 分間ゆでた。
	糸引き納豆	
	豆乳	
	乾燥小豆	ステンレス鍋に水 500 mL を入れ、沸騰したら水戻しした小豆を入れて 10 分間ゆでた。

## 種実類

3.0

ごま	すり鉢を用いてすりつぶした。
ピーナッツ	殻をむいたのち、すり鉢を用いてすりつぶした。

## 野菜類

276.3

春菊	
キャベツ	
にんじん	ステンレス鍋に水 1 L を入れ、沸騰したら皮をむいたのちに輪切りにしたにんじんを入れて、5 分間ゆでた。
ほうれん草	ステンレス鍋に水 1 L を入れ、沸騰したらほうれんそうを入れて、2 分間ゆでた。
青ピーマン	あらかじめ水洗いしたのちにへたと種をとり除いたピーマンは、フッ素加工フライパンを用いて 3 分間焼いた。
ブロッコリー	ステンレス鍋に水 1 L を入れ、沸騰したらブロッコリーを入れて、3 分間ゆでた。
西洋カボチャ	カボチャはあらかじめ種をとり、3cm 幅に切る。ステンレス鍋に水 1 L を入れ、沸騰したらカボチャを入れて 5 分間ゆでた。
きゅうり	
大根	ステンレス鍋に水 1 L を入れ、沸騰したら皮をむいたのちに輪切りにした大根を入れて、5 分間ゆでた。
玉ねぎ	玉ねぎはあらかじめ薄皮をむいて輪切りにしておく。ステンレス鍋に水 1 L を入れ、沸騰したら玉ねぎを入れて、3 分間ゆでた。
白菜	ステンレス鍋に水 1.5 L を入れ、沸騰したら白菜を入れて、4 分間ゆでた。ゆでた白菜は湯を切り軽くしぼった。
たけのこ (ゆで)	
緑豆もやし	ステンレス鍋に水 1 L を入れ、沸騰したらもやしを入れて、3 分間ゆでた。
セロリ	
レンコン	レンコンはあらかじめ水洗い後、皮をむいた。ステンレス鍋に水 1 L を入れ、沸騰したらレンコンを入れて、15 分間ゆでた。
レタス	
野菜ジュース	
野沢菜漬け	

野菜類（つづき）	白菜漬け	
	たくわん漬	
	梅干し	
果実類		110.9
	みかん	みかんは外皮をむいた。
	グレープフルーツ	グレープフルーツは外皮および内皮むいた。
	バナナ	バナナは皮をむいた。
	りんご	りんごは皮をむいてしんを取った。
	柿	柿は皮をむいたのちに、種もとった。
	もも（缶詰）	
	パインアップル（缶詰）	
	いちごジャム	
	オレンジジュース	
	りんごジュース	
きのこ類		16.6
	生しいたけ	しいたけは水洗い後、軸を除いた。フッ素加工フライパンを用いて3分間焼いた。
	えのきたけ	えのきたけは根元を除いた。ステンレス鍋に水1Lを入れ、沸騰したらえのきたけを入れて、3分間ゆでた。
	ぶなしめじ	ぶなしめじは根元を除いた。ステンレス鍋に水1Lを入れ、沸騰したらえのきたけを入れて、3分間ゆでた。
藻類		12.7
	のり（乾燥）	
	こんぶ（乾燥）	ステンレス鍋に水1Lを入れ、沸騰したらこんぶを入れて、15分間ゆでた。
	生わかめ	
	ひじき	乾燥ひじき5gを室温にて40倍量の水(200mL)に30分間浸した。その後、同量の水で2回すすいだ
魚介類		74.6
	まあじ	
	まいわし	
	まさば	フッ素加工フライパンを用いて5分間焼いた。

魚介類（つづき）	さんま	フッ素加工フライパンを用いて 4 分間焼いた。
	赤かれい	フッ素加工フライパンを用いて 4 分間焼いた。
	きんめだい	
	めばちまぐろ	
	ぶり	フッ素加工フライパンを用いて 5 分間焼いた。
	うなぎ（かば焼き）	
	生かき	
	ホタテ貝	
	あおりいか	
	ゆでたこ	
	ブラックタイガー	フッ素加工フライパンを用いて 3 分間焼いた。
	塩さけ	フッ素加工フライパンを用いて 6 分間焼いた。
	たらこ	フッ素加工フライパンを用いて 3 分間焼いた。
	あじ（開き干し）	フッ素加工フライパンを用いて 6 分間焼いた。
	さば水煮缶詰	
	まぐろ味付け缶詰	
	あさり佃煮	
	かまぼこ	
	焼き竹輪	
	はんぺん	フッ素加工フライパンを用いて 2 分間焼いた。
	カニ風味かまぼこ	
	魚肉ソーセージ	
肉類		80.3
	牛もも	薄くのばしてからフッ素加工フライパンを用いて 2.5 分間焼いた。
	牛肩切り落とし	フッ素加工フライパンを用いて 1.5 分間焼いた。

肉類（つづき）	豚ロース	薄くのばしてからフッ素加工フライパンを用いて4分間焼いた。	
	ロースハム		
	ベーコン	フッ素加工フライパンを用いて1分間焼いた。	
	ウインナーソーセージ	フッ素加工フライパンを用いて2分間焼いた。	
	ラム肉	フッ素加工フライパンを用いて1分間焼いた。	
	鶏ささみ	フッ素加工フライパンを用いて4分間焼いた。	
	牛肝臓	フッ素加工フライパンを用いて2分間焼いた。	
卵類	鶏卵		36.2
乳類			129.5
	普通牛乳		
	プロセスチーズ		
	プレーンヨーグルト		
	乳酸菌飲料		
	加糖練乳		
	コーヒーホワイトナー		
油脂類			10.0
	有塩バター	電子レンジで1分間加熱した。	
	マーガリン	電子レンジで1分間加熱した。	
	サラダ油		
	オリーブ油		
	ごま油		
	ラード	電子レンジで1分間加熱した。	
菓子類			27.5
	ようかん		
	しょうゆせんべい		
	ショートケーキ		
	シュークリーム		

菓子類（つづき）	ソフトビスケット	
	ラムネ菓子	
	ミルクチョコレート	
	ポテトチップス	
嗜好飲料類		626.8
	日本酒	
	ビール	
	赤ワイン	
	煎茶（浸出液）	
	紅茶（浸出液）	
	インスタントコーヒー	規定量の湯に溶かした。
	コーラ	
	スポーツ飲料	
調味料・香辛料類		98.5
	中濃ソース	
	しょうゆ	
	食塩	
	マヨネーズ	
	味噌	
	穀物酢	
	フレンチドレッシング	
	トマトケチャップ	
	焼き肉のたれ	
	だしの素（顆粒）	沸騰した水 100 mL に溶かした。
	固形コンソメ	沸騰した水 100 mL に溶かした。
	カレールウ	沸騰した水 100 mL に溶かした。
	ハヤシルウ	沸騰した水 100 mL に溶かした。



調味料・香辛料類（つづき）	練りしょうが 練りワサビ	
補助栄養素・ 特定保健用食品	マルチビタ ミン・ミネラル キトサン デキストリン入り飲料 乳酸菌入り飲料	16.5
水道水	水道水	600

食品摂取量は「平成 18 年度国民健康栄養調査特別集計 地域ブロック別（東海地方）」（厚生労働省, 2007）、飲水量は「トータルダイエツト試料を用いた食品汚染物の 1 日摂取量調査 1997-2007 年度」（国立医薬品食品衛生研究所, 2008）に従った。

### 5.2.3 分析方法

混合試料 1g に対し、20 倍量の 0.07mol/L 塩酸+ペプシン 0.01%を加えて 37℃2 時間振とうすることで、可給態ヒ素化合物（Nakamura et al., 2008）の抽出を行った。「藻類」は純水を用いて 10 倍希釈、「嗜好飲料類」「水道水」はそのまま、それ以外の食品群については 2 倍希釈した抽出液を分析に供した。さらに同じ混合試料に対して上記の抽出操作を繰り返し、抽出液中ヒ素化合物が全て不検出となるまで繰り返し抽出を行った。本調査では、抽出されたヒ素化合物濃度の合計値を混合試料中ヒ素化合物の含有量とみなした。用いた純水は Milli-Q system（Milli-Q integral, 日本ミリポア製）により精製したものであり、以下本調査では全てこの純水を使用した。

混合試料中ヒ素化合物の定量は、2.2.2 項に述べた分析条件 LC1（Nakazato and Tao, 2006）に一部改良を加えた方法を用いた。分離カラム TSKgel Super IC A/C（7.8 mm I.D. × 150+150 mm, Tosoh 製）、ガードカラムに TSK guard column Super IC A/C（6.0 mm I.D. × 40 mm, Tosoh 製）に変更し、移動相として 0.35 mmol/L Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>（pH 3.1）を流速 1.0mL/min で流した。

各形態のヒ素標準液は 2.2.1 項に述べた 6 種類に加え、テトラメチルアルソニウム（TMAs）、アセチルコリン（AsC）を加えた計 8 種類を分析対象とした。TMAs はヨウ化テトラメチルアルソニウム（トリケミカル研究所、山梨）、AsC は臭化アルセノコリン（トリケミカル研究所）を使用した。各ヒ素化合物の保存用標準液（1000 µg As/g）は、上記の試薬を純水に溶解して調製した。検量線作成用 working standard は、これら

の保存用標準液を測定毎に純水で希釈・混合して調製した。

1 ng/g 標準液のクロマトグラムをもとに S/N=3 に相当する濃度から算出した検出下限値は、食物試料中濃度で湿重量あたり As(V) 0.1 - 3, As(III) 0.1 - 3, MMA 0.07 - 2, DMA 0.08 - 2, AB 0.01 - 18, TMAOs 0.1 - 3, TMAOs 0.06 - 1, AsC 0.07 - 2 ng As/g であった（試料導入手量 20  $\mu$ L）。混合試料中水分量及び希釈倍率に応じて、試料中検出下限値は食品群毎に変動した。液体試料の検出下限値はそれぞれ As(V) 0.09, As(III) 0.08, MMA 0.04, DMA 0.05, AB 0.01, TMAOs 0.07, TMAOs 0.04, AsC 0.05 ng As/g であった。8 種類のヒ素化合物標準液の保持時間と一致しないピークは「未同定ヒ素」とし、それらの濃度は As(V) の検量線の傾きを用いて定量した。

#### 5.2.4 精度管理

混合試料中ヒ素化合物分析の精度管理には、NMIJ CRM 7503-a 白米粉末（White Rice Flour, 産業技術総合研究所）、NMIJ CRM 7405-a ひじき粉末（Hijiki Power）、BCR-627 Tuna fish Tissue（Community Bureau of Reference; BCR, Geel, Belgium）の計3種類の認証標準物質を、試料と同様の抽出操作を繰り返し行い、抽出液中ヒ素化合物の合計値と認証値を比較することで、混合試料中ヒ素化合物測定 of 精度の確認をした。精度管理結果の一部は2.3節に示した。白米、ひじきおよびTuna fish Tissue CRMの測定結果は、それぞれ iAs  $84.1 \pm 3.0$  ng As/g（認証値  $84.1 \pm 3.0$  ng As/g）、As(V)  $10,200 \pm 100$  ng As/g（認証値  $10,100 \pm 500$  ng/g）、DMA  $171 \pm 3$  ng As/g（認証値  $150 \pm 28$  ng As/g）であった。認証値の不確かさの範囲内で一致したことから、本分析系による分析値は精度、真度ともに良好であると判断した。

#### 5.2.5 一日 iAs 摂取量の推定

食品群ごとの一日 iAs 摂取量は、湿重量当たりで求めた濃度に、その食品群の摂取量（厚生労働省, 2007）を掛けあわせることで推算した。水道水の飲水量はデフォルト値 600 g/日（国立医薬品食品衛生研究所, 2008）を用いた。総一日 iAs 摂取量は、19 食品群から得られた iAs 摂取量の合計値とした。

食品群ごとの混合試料中ヒ素化合物濃度が検出下限値未満のものについては、検出下限の 1/2 の値を代入して一日摂取量を算出した。さらに本調査で算出した、総一日摂取量および食品群毎の寄与の推定に関する不確かさを示す目的で、上部信頼限界の推定として検出下限値そのものを、下部信頼限界の推定としてゼロを代入して一日摂取量を推算した（WHO/FAO, 2005）。

### 5.3 結果

#### 5.3.1 各食品群における iAs 濃度

19 食品群中 9 つの食品群（「穀類」、「いも類」、「きのこ類」、「藻類」、「魚介類」、「菓子類」、「嗜好飲料類」、「補助栄養素・特定保健用食品」「水道水」）で iAs が検出された

(表 5.3)。iAs が検出された食品群のうち、「穀類」「いも類」「藻類」では 2 回目以降の抽出液にも検出されたが、6 食品群では検出されなかった。1 回目以降の抽出では、「藻類」では抽出 7 回目に、「穀類」「いも類」では抽出 3 回目に全てのヒ素化合物が検出下限値未満となった。本調査で用いた抽出操作 (0.07 mol/L 塩酸+0.01%ペプシンによる 37°C 2 時間振とう) により、「藻類」を除く固形混合試料において iAs 含有量の 95%以上が 1 回の抽出操作で抽出され、「藻類」についても 65%が 1 回の操作で抽出された。

最も iAs 濃度が高かった食品群は「藻類」(450 ng/g-fresh, 抽出 1 回; 653 ng/g-fresh, 抽出 1-6 回計) であり、2 番目に高かった食品群は「穀類」(30.3 ng/g-fresh, 抽出 1 回; 31.8 ng/g-fresh, 抽出 1-2 回計) であった。その他の食品群に関しては、約 10 ng/g-fresh かそれ以下であった (表 5.2)。

### 5.3.2 一日 iAs 摂取量と各食品群の寄与

食品群ごとの一日 iAs 摂取量を表 5.3 に示した。各食品群の一日摂取量は 0.0030 - 13 µg/日であった。表 5.3 では、検出下限値未満の食品群は検出下限の 1/2 の値を用いて摂取量を算出したものを括弧内に示した。

総一日 iAs 摂取量は 19 食品群から得られた iAs 摂取量の合計値とし、検出下限値未満の値をゼロもしくは検出下限値そのものを代入して算出した摂取量を上限および下限推定値とした。本調査で得られた総一日 iAs 摂取量は 21 µg/日 (上限および下限推定値: 20-21) であり、含有量ベースで 24 (24-24) µg/日であった。

総一日 iAs 摂取量に対する各食品群の寄与率を推計したものを図 5.2 に示した。iAs 摂取に寄与している主な食品群は「穀類」で 62% (13 µg/日)、「藻類」で 28% (5.7 µg/日) であり、この 2 つの食品群からの摂取で、90%の iAs 摂取に対する寄与があった。また含有量ベースで総一日摂取量を算出した場合も主な食品群は変わらず、「穀類」から 57% (13 µg/日)、「藻類」から 35% (8.3 µg/日) であった。寄与の大きい食品群についてその内訳を確認するため、混合試料に含まれる個々の食品中 iAs 濃度について追加で分析を行い、個々の食品からの寄与を求めたところ、「穀類」「藻類」のほぼすべてを「米・米加工品」(97%, 39.9 ng As/g-fresh)「ひじき」(100%, 1790 ng As/g-fresh) が占めていた (図 5.3)。よって iAs 摂取量の 90%以上を、米とひじきから摂取していることが示唆された。

表 5.2 各食品群におけるヒ素化合物濃度 (ng As/g-fresh)

	1 回抽出量							総抽出量 (計 1-6 回) <sup>a</sup>	
	iAs	MMA	DMA	AB	TMA <sub>5</sub> O	TMA <sub>5</sub> s	AsC	Unidentified <sup>b</sup>	Total As
穀類	30.3	<0.4	7.68	<5	<0.7	<0.3	<0.4	4.49 (1)	45.2
いも類	8.44	<0.2	0.648	<2	<0.3	<0.1	<0.2	14.5 (2)	23.8
砂糖及び甘味料類	<2	<0.9	<1	<10	<2	<0.7	<0.9		<2
豆類	<0.3	<0.1	<0.2	<2	<0.2	<0.1	<0.1		<0.3
種実類	<2	<0.9	<1	<10	<2	<0.7	<0.9		<2
野菜類	<0.1	<0.07	<0.08	<0.9	<0.1	<0.06	<0.08	2.31 (2)	2.31
果実類	<0.3	0.754	0.739	<2	<0.2	<0.1	<0.1		1.49
きのこ類	4.71	0.0610	3.05	<0.8	<0.1	<0.06	<0.07		7.82
藻類	450	0.950	31.5	<18	<3	<1	<2	7092 (6)	8120
魚介類	2.72	0.182	16.7	955	57.2	9.49	10.6	17.7 (8)	1100
肉類	<0.7	<0.4	<0.5	<4	<0.6	<0.3	<0.4		<0.7
卵類	<0.4	<0.2	1.59	1.44	<0.3	<0.2	<0.2		3.03
乳類	<0.3	<0.1	<0.2	<2	<0.2	<0.1	<0.1		<0.3
油脂類	<2	<0.9	<1	<10	<2	<0.7	<0.9		<2
菓子類	11.4	<0.7	12.2	<8	<1	<0.6	<0.7		23.5
嗜好飲料類	0.423	<0.04	<0.05	<0.01	<0.07	<0.04	<0.05		0.423
調味料及び香辛料類	<0.4	<0.2	3.68	<2	<0.3	<0.2	<0.2	2.48 (2)	6.16
補助栄養素・特定保健用食品	12.9	<0.6	<0.8	<8	<1	<0.6	<0.7		12.9
水道水	0.483	<0.04	<0.05	<0.01	<0.07	<0.04	<0.05		0.483

<sup>a</sup> 抽出液中 iAs 及びその他のヒ素化合物濃度の合計値 (計 1-6 回抽出量)

<sup>b</sup> 8 種類のヒ素化合物標準液の保持時間と一致しないピークの合計値 (未同定ヒ素)。未同定ヒ素濃度は各ピーク面積を As(V)の検量線の傾きを用いて定量した値の合計値。検出された未同定ヒ素のピーク数を括弧内に示した。

表 5.3 各食品群經由一日ヒ素化合物摂取量 (μg/日)

	1 回抽出量							総抽出量 (計 1-6 回) <sup>a</sup>	
	iAs	MMA	DMA	AB	TMA <sub>5</sub> O	TMA <sub>5</sub>	AsC	Unidentified <sup>b</sup>	Total
穀類	13	(0.085)	3.3	(1.1)	(0.15)	(0.064)	(0.085)	1.9	21
いも類	0.53	(0.0062)	0.040	(0.062)	(0.0093)	(0.0031)	(0.0062)	0.90	1.6
砂糖及び甘味料類	(0.0072)	(0.0032)	(0.0036)	(0.0036)	(0.0072)	(0.0025)	(0.0032)	-	(0.037)
豆類	(0.0076)	(0.0025)	(0.0050)	(0.050)	(0.0050)	(0.0025)	(0.0025)	-	(0.083)
種実類	(0.0030)	(0.0014)	(0.0015)	(0.0015)	(0.0030)	(0.0011)	(0.0014)	-	(0.015)
野菜類	(0.014)	(0.0097)	(0.011)	(0.12)	(0.014)	(0.0083)	(0.011)	0.64	0.83
果実類	(0.017)	0.084	0.082	(0.11)	(0.011)	(0.0055)	(0.0055)	-	0.33
きのこ類	0.078	0.0010	0.051	(0.0066)	(0.00083)	(0.00050)	(0.00058)	-	0.14
藻類	5.7	0.012	0.40	(0.0074)	(0.019)	(0.0064)	(0.013)	90	103
魚介類	0.20	0.014	1.2	71	4.3	0.71	0.79	1.3	82
肉類	(0.028)	(0.016)	(0.020)	(0.16)	(0.024)	(0.012)	(0.016)	-	0.31
卵類	(0.0072)	(0.0036)	0.058	0.052	(0.0054)	(0.0036)	(0.0036)	-	0.14
乳類	(0.019)	(0.0065)	(0.013)	(0.13)	(0.013)	(0.0065)	(0.0065)	-	0.21
油脂類	(0.010)	(0.0045)	(0.0050)	(0.0050)	(0.010)	(0.0035)	(0.0045)	-	(0.052)
菓子類	0.31	(0.0096)	0.34	(0.11)	(0.014)	(0.0083)	(0.0096)	-	0.82
嗜好飲料類	0.27	(0.013)	(0.016)	(0.0031)	(0.022)	(0.013)	(0.016)	-	0.37
調味料及び香辛料類	(0.020)	(0.0099)	0.36	(0.099)	(0.015)	(0.0099)	(0.0099)	0.24	0.77
補助栄養素・特定保健用食品	0.21	(0.0050)	(0.0066)	(0.066)	(0.0083)	(0.0050)	(0.0058)	-	0.32
水道水	0.29	(0.012)	(0.015)	(0.0030)	(0.021)	(0.012)	(0.015)	-	0.39
計	21	0.30	5.9	73	4.6	0.87	1.0	95	212

検出下限値未満の値については、検出下限値の 1/2 を代入して摂取量を算出し、その摂取量を括弧内に示した。

a 抽出液中の iAs およびその他のヒ素化合物濃度の合計値 (計 1-6 回抽出量)

b ヒ素化合物標準液の保持時間では同定できなかったヒ素化合物の摂取量

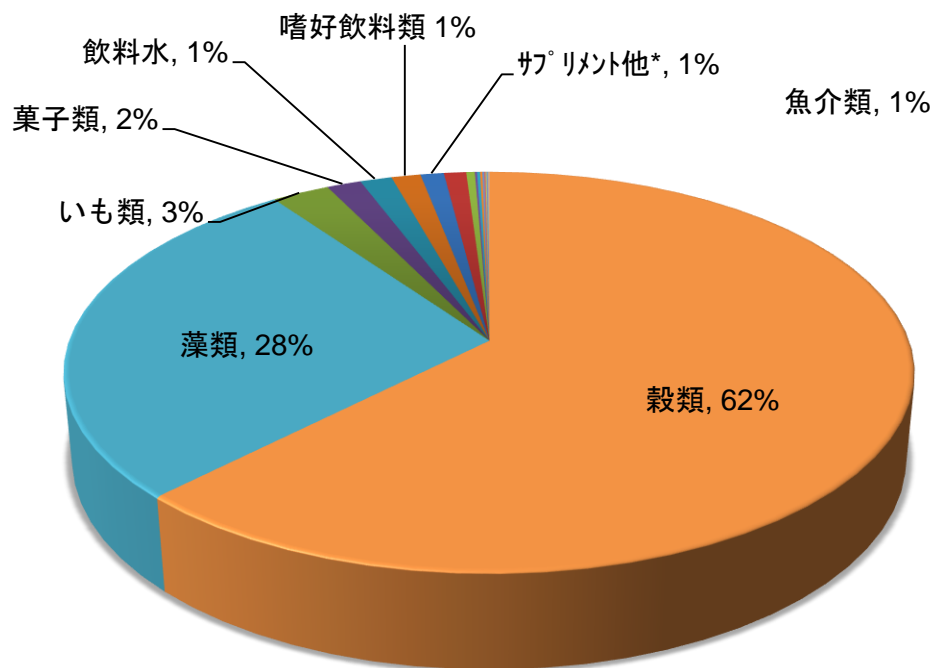


図 5.2 総一日 iAs 摂取量に対する各食品群の寄与 (%)  
 (検出下限値未満の値については検出下限値の 1/2 を代入して摂取量を算出した)  
 \* 補助栄養素・特定保健用食品

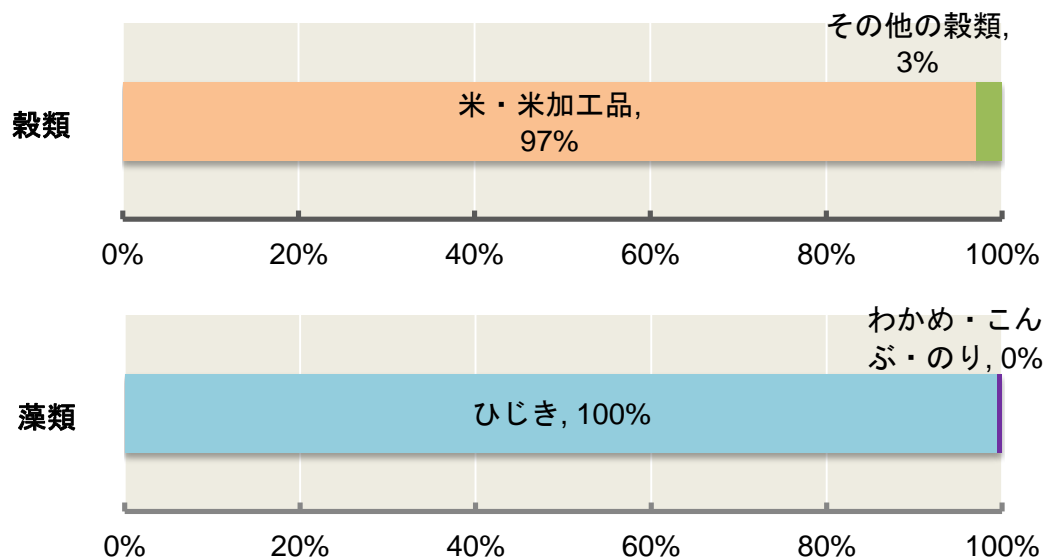


図 5.3 「穀類」「藻類」における iAs 摂取に対する各食品からの寄与 (%)

## 5.4 考察

### 5.4.1 総一日 iAs 摂取量と各食品群の寄与

本調査において、日本人の主な iAs 摂取源は「米」と「ひじき」であることが明らかとなった。本調査により推定された総一日 iAs 摂取量は 21  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、含有量ベースで 24  $\mu\text{g}/\text{日}$  であり、第 4 章における陰膳調査結果や既往報告値とよい一致を示した。

国内においてはこれまでに第 4 章における陰膳調査と 2 つの既往報告がある。第 4 章では比較的小規模な 3 つの集団 (DD-a, b, c) から収集した陰膳試料と、日本人の食事を材料に作成された標準物質 (TJD) から一日 iAs 摂取量を見積もったところ、それぞれ 6.5, 6.9, 21, 27  $\mu\text{g}/\text{日}$  であった。また既往報告ではすべて含有量ベースの見積もりで、Yamauchi et al. (1992) は 33.7  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、Mohri et al. (1990) は 10.3  $\mu\text{g}/\text{日}$  であったと報告している。本マーケットバスケット調査の結果 (21  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、含有量ベース 24  $\mu\text{g}/\text{日}$ ) は、DD-c, TJD および Yamauchi et al. の報告値に近い値であり、その他の報告値と比べると、各集団内における変動の範囲内であった。第 4 章と既往報告は陰膳法による調査、本調査ではマーケットバスケット法による調査と、調査方法が異なるにもかかわらず得られた一日 iAs 摂取量が一致したという事実は、日本人の一日 iAs 摂取量が 6 - 34  $\mu\text{g}/\text{日}$  の範囲に推移することを示す結果であると考えられた。

日本において iAs 摂取に寄与する主な食品群は「穀類」及び「藻類」であり、特に「米」と「ひじき」から iAs を摂取しているということが示された (図 5.2)。米はすべての食品のなかで最もその寄与が大きく (13  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、総一日摂取量に対して 62% の寄与)、続いてひじきの寄与が大きかった (5.7  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、28%)。

米食による iAs 摂取が多いのは、米は日本人の主食であるために、一日あたりの食品摂取量が 312.5 g/日 (表 5.1) と多く、米中の iAs 濃度がその他の混合試料中濃度と比べて、やや高いためであると考えられる (表 5.3)。水稻は、他の穀類に比べて土壌や農業用水中のヒ素を吸収しやすく、葉脈や茎、種実にはヒ素を蓄積することが指摘されており (Takahashi et al., 2004; Ma et al., 2008)、このため米の iAs 濃度が高くなっている可能性がある。

一方で、ひじき摂取量そのものは一日あたり 3.18 g/日 (表 5.1) と少ないものの、ひじき中に含まれる iAs の濃度が非常に高いために (表 5.3)、ひじきからの iAs 摂取が多いと考えられる。ひじきには非常に高レベルの As(V) が含まれることはよく知られており、これまでに多くの調査が行われている (Hanaoka et al., 2001; Almela et al., 2002; Rose et al., 2007; Almela et al., 2006; Laparra et al., 2003)。ひじきは一般に乾物の状態で市販されており、購入後、水戻しをしてから煮る等の調理をしてから食べられることが多い。Hamano-Nagaoka et al. (2008) は 5 種類の水戻しひじき中 iAs 含有量を報告しており、平均で  $44.9 \pm 13.6 \mu\text{g As/g-dry}$  (範囲: 32.3-64.9) であったと報告している。また Ichikawa et

al. (2006) は12種類のひじきのiAs濃度を報告しており、それぞれ平均値でAs(V)  $42.0 \pm 15.6 \mu\text{g As/g-dry}$ 、As(III)  $5.1 \pm 5.1 \mu\text{g As/g-dry}$ であったとしている。これらの調査では、ひじきからのiAsの抽出を希硝酸抽出 (Hamano-Nagaoka et al., 2008) や超音波抽出 (Ichikawa et al., 2006) により行っており、いずれも含有量ベースでの報告値である。水戻しひじき中の水分量を90% (本調査による実測値) と仮定して、これら報告値を湿重量あたり換算すると、ひじき中のiAs濃度はそれぞれ  $4,490 \pm 1,360 \text{ ng As/g-fresh}$  (Hamano-Nagaoka et al., 2008)、 $3,410 \pm 1,430 \text{ ng As/g-fresh}$  (Ichikawa et al., 2006) となる。本調査における水戻しひじき中濃度は含有量ベースで  $2,480 \pm 542 \text{ ng As/g-fresh}$  であり、既往報告値と比べて本調査結果はやや低めであるものの、Ichikawa et al. (2006) の報告値のばらつきの範囲内であることから、国内における平均的なひじき中濃度と考えると差し支えないと考えられる。

国内における米中iAsに関する既往報告はこれまで数少なく、Nishimura et al. (2010) は精白米2種類中のiAs濃度を報告しそれぞれ  $200, 120 \text{ ng As/g-dry}$  であった。また Narukawa et al. (2012) は精白米20試料について測定を行い、 $102 \pm 37 \text{ ng As/g-dry}$  (範囲: 56-196) と報告している。本調査で測定した2種類のめし中iAs濃度は47.2, 29.4 ng As/g-freshであった。米研ぎによるiAsの流出分23% (6.2.2.2項にて詳細を述べた) を考慮して、本調査で測定しためしの結果を精白米中濃度に換算するとそれぞれ153, 95.5 ng As/g-dryとなった。本調査の結果は、Narukawa et al. (2012) よりも高めであり、Nishimura et al. (2010) の2つの値の範囲内であったことから、本調査において購入して分析を行った米のiAsのレベルは、国内に流通するおける米のiAsレベルを逸脱したものではないと考えられる。

したがって、日本人の主なiAs摂取源は米とひじきである、という本調査の結果は、分析を行った米とひじき試料の選択バイアスによる過大評価ではないと結論付けられた。

さらに、陰膳調査により見積った一日 iAs 摂取量 (Yamauchi et al., 1988; Mohri et al., 1990) の比較的大きな集団内および集団間変動は、主な iAs 摂取源であった米とひじきの摂取量の変動によって、説明することができる。日本においてひじきは副菜として間欠的に摂取されるものであることから、その一日摂取量は個人内で変動しているものと考えられる。さらに食品の選択には個人の嗜好などが反映されることから、個人間での変動も大きいことが予測される。Nakamura et al. (2008) はひじきの煮物の平均的な摂取頻度を月に2~3回としており、ひじきの煮物一食分で、最大  $200 \mu\text{g As}$  の iAs を摂取する可能性があると報告している。一方で、めしの摂取量は個人内、個人間でそれほど大きく変動しない ( $332.0 \pm 185.4 \text{ g/日}$ ,  $n=8,815$ ) (厚生労働省, 2012)。よって、第4章の陰膳調査において見られた iAs 摂取量の集団内、集団間変動は、米やひじき中の iAs 濃度の変動とともに、それら食品摂取量の変動により生じている可能性が推測された。



調査対象とした 19 食品群中約半数の食品群で iAs が検出された。「穀類」、「藻類」以外にも、「いも類」、「きのこ類」、「魚介類」、「菓子類」および「嗜好飲料類」で iAs が検出された（表 5.3, 図 5.2）。「いも類」にはこんにゃくが含まれているが、こんにゃくには着色剤としてひじき粉末が使用されており（日本こんにゃく協会 HP）、そのため「いも類」から iAs が検出されたと考えられた。また「菓子類」や「嗜好飲料類」にはそれぞれ米製品であるせんべいや日本酒が含まれているために、iAs が検出されたと考えられる。米製品（みそ、甘酒等）には iAs が含まれていることはこれまでに報告されている（Signes-Pastor et al., 2009; Sun et al., 2009）。また、「きのこ類」に含まれる数種類のきのこにも比較的高レベルの iAs が含まれることが報告されている（Larsen et al., 1998）。「魚介類」については、Sirot et al. (2009) が多数の魚介類中の iAs 濃度を 2 - 253 ng As/g-fresh であったと報告しており、本調査の結果 (2.72 ng As/g fresh) よりも高い値を示しているが、その理由は明らかではない。Sirot et al. (2009) はさらに、この結果に基づいてフランスの沿岸地域在住成人男性の魚介類摂取による一日 iAs 摂取量を 0.682  $\mu\text{g/kg/週}$ 、成人女性では 0.537  $\mu\text{g/kg/週}$  を推定しており、体重 70kg と仮定すると、それぞれ 6.8, 5.4  $\mu\text{g/日}$  と推算される。この値は、本調査の魚介類摂取による一日 iAs 摂取量の値 (0.20  $\mu\text{g/日}$ , 表 5.4) と比べて 30 倍高い値であった。

Fontcuberta et al. (2011) はスペインのカタロニア地方においてマーケットバスケット調査を行い、総一日 iAs 摂取量を 6.1  $\mu\text{g/日}$  および 18.5  $\mu\text{g/日}$  と報告した。前者は検出下限値未満の濃度をゼロとして摂取量を見積った場合であり、後者は検出下限値の 1/2 とした場合である。摂取量推定方法によって、推定 iAs 摂取量が約 3 倍異なった。これは多数の食品において検出下限値未満となったために、iAs の摂取量推定法に依存して、推定摂取量の値の不確かさが大きくなったものと考えられた。

Fontcuberta et al. (2011) の調査における iAs の検出下限値は 40 ng/g であり、本調査 (0.1 - 3 ng As/g-fresh) に比べて 10 倍以上高く、分析法の感度として 10 分の 1 しか得られていなかった。また Wong et al. (2013) の香港の調査における検出下限値は 3 - 10 ng As/g-fresh であり、本調査の検出下限値と比べて 4 倍高かった。これらの調査では、iAs 摂取量を推定するのに必要な感度が得られていなかった可能性がある。食品中 iAs の分析法に関する問題は、EFSA(2009)のリスク評価においても指摘されており、iAs のリスク評価を行う上での障壁となっている。このため、従来の iAs 摂取量に関する報告では、T-As 濃度に対する iAs の割合を仮定することで、摂取量推定が行われていた (Yost et al., 1998; Tao et al, 1999; Sirot et al., 2009)。しかしこのような評価方法によって推定された摂取量には不確かさが伴い、分析的手法に基づいて推定された摂取量と同等に扱うことはできない。この点において、高感度な iAs 分析法を用いた本調査結果は、有用であるといえる。

#### 5.4.2 本調査結果の代表性

本調査の iAs 摂取量推定に用いた東海地方在住者の食物摂取量は、多数の対象者 (n=1142) に対して行われた国民健康栄養調査 (厚生労働省, 2006) の値を用いており、この値は東海地方在住者の食物摂取量として代表性があると考えられる。さらに東海地方在住者の食物摂取量は、日本全国における食物摂取量平均値とよい一致を示していることから、本調査結果は、日本人の一日摂取量の代表値から大きなかたよりはないと考えられる。

一方で食品中 iAs 濃度については地域や季節による変動が生じている可能性があるが、本調査は一都市 (静岡県静岡市)、一季節 (秋) のみの調査であるために、各食品群の混合試料中 iAs 濃度の代表性は明らかではない。しかし主な iAs 摂取源であることが明らかとなった米とひじき中濃度については、日本国内の既往報告値と同程度であることを確認している。本調査結果の更なる妥当性を確認するためには、今後国内の他の地域を対象としたマーケットバスケット調査を実施する必要があると考えられる。

#### 5.5 まとめ

本章では、マーケットバスケット法に基づき、静岡市内で購入・収集した 159 種類の食品を実際にわれわれが食べる状態に調理したうえで 19 食品群に分類し、食品群ごとの混合試料中 iAs 濃度を分析した。得られた iAs 濃度について、総一日 iAs 摂取量および食品群別の寄与を見積った。本調査結果の総一日摂取量 (21  $\mu\text{g}/\text{日}$ ) は、国内で行われた陰膳調査による既往報告値と類似の値であり、日本人の iAs 摂取量の代表値の 1 つとしてみなすことができると考えられた。

食品群別にみると「穀類」と「藻類」からの iAs 摂取により、総一日摂取量の 90% の寄与を示していた。寄与の大きい食品群についてその内訳を確認したところ、「穀類」「藻類」のほぼすべてをそれぞれ「米・米加工品」「ひじき」が占めていた。米とひじき中 iAs 濃度は国内の既往報告値の同程度の値であり、それぞれの食品摂取量は日本人の代表値とみなすことができることから、日本人の主な iAs 摂取源は米とひじきであることが明らかとなった。さらにこれら 2 つの食品を介した iAs 摂取量で、日本人の総一日 iAs 摂取量の約 90% を占めていた。この結果は、この 2 つの食品を介した iAs 摂取量を見積もることで、日本人の総一日 iAs 摂取量を推定できることを示している。

そこで次章では、日本人の主な iAs 摂取源であることが明らかとなった米とひじきに着目し、確率的手法を用いることにより、日本人全体の一日摂取量分布を推定することを目指す。

## 第6章

# 日本人の一日iAs摂取量分布と リスクの推定

## 第6章 日本人の一日iAs摂取量分布とリスクの推定

### 6.1 はじめに

第4章における摂取量調査は、個人レベルで摂取量を見積もり、それを積み重ねることとで、日本人全体のiAs摂取量の代表値を得る試みであった。このアプローチは個人のある時点の摂取量を正確に把握しうる手法であるが、一方で日本人全体の平均的な摂取量を把握してそのリスクを推定するには、多数の対象者に対して調査を行う必要がある。しかしこの方法は対象者に対する負担が大きいために、対象者数や対象集団数を増やすことは現実的ではないという問題があった。

そこで、もう一つの摂取量推定方法として、摂取量推計に関するパラメータである媒体中の濃度と媒体摂取量をそれぞれ確率分布として扱うことによって、摂取量分布を得る方法がある。一般には、各パラメータについてモンテカルロ法を適用させることにより、確率論的摂取量推計が行われる。この方法において各パラメータの分布に関する情報が入手できれば、摂取量の分布を推定することができる（蒲生, 2003）。第5章において、日本人の主なiAs摂取源は米とひじきであり、この2つの食品の摂取により一日iAs摂取量の約90%を占めることが明らかとなった。この結果は、これら2つの食品を介した摂取量を見積もることで、日本人全体の一日摂取量を推定できることを示している。

そこで本章では、日本人の主要なiAs摂取源であることが明らかとなった米とひじきに着目し、それら食品摂取量の変動とiAs濃度分布を掛け合わせることにより、日本人全体の一日iAs摂取量分布を確率論的に推計し、得られた摂取量分布から発がんリスクの推定を行うことを目的とした。

### 6.2 米及びひじき中iAs濃度

#### 6.2.1 試料と方法

##### 6.2.1.1 試料とサンプリング

日本人のiAs摂取によるリスクを推定するには、わが国の米やひじき中iAs濃度の代表値を得る必要があるが、これまで国内における米中iAsに関する調査は限定的であり（Nishimura et al., 2010; Narukawa et al., 2012）、ひじきについては既に多くの調査が報告がされているものの、調理の影響を考慮した報告は数が少ない（Hamano-Nagaoka et al., 2008; Ichikawa et al., 2006）。そこで本調査では、国内で消費されている米やひじき中のiAs濃度を実測により求めることとした。

米中iAs濃度が変動する要因として、産地および品種の違いによる変動が考えられるため、なるべく多くの産地や品種の米を収集した。農林水産省の平成22年度食糧需給表によると、水稻の収穫量のうち国産米の輸出量は全体の2%、政府買取米は3%で、純食糧としては96%であり、生産された米のほとんどが日本国内で消費されていた（図6.1）。

これらのことから国内水稻の生産量は米の消費量を反映していると考えた。なお、平成22年度の収穫量は平成21、23年度の水稲の収穫量とほとんど変動はない。

本調査では、農林水産省が発表している平成23年度産水稻の収穫量（農林水産省, 2012）をもとに、全国割合を累計して6割を超えた上位15県（表6.1）で生産された米を優先的に収集し、平成22年～24年に生産、収穫された精白米46試料を収集した。さらに平成23年度産精白米について、その他の県で生産された10試料を追加し、国内22県で生産された計56試料の精白米を分析対象とした。収集した精白米の産地、県別収穫量順位、品種、収穫年の一覧を表6.2に示した。収集した精白米の品種は22品種であり、うち5品種が平成21年度全国品種別収穫量の多い上位5品種（全体の68%）（農林水産省大臣官房統計部, 2010）に該当した。なお、これらの統計資料は入手できた最新のものを使用した。

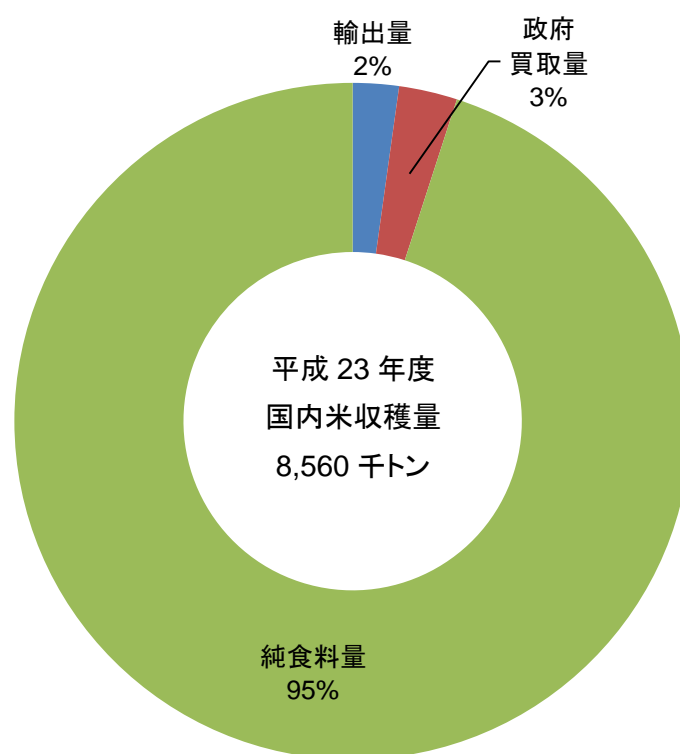


図6.1 米の国内収穫量の内訳（農林水産省、平成23年度食糧需給表）

表6.1 平成23年度 水稻収穫量が多い都道府県（全国水稻収穫量 計8,397,000 t）

県別収穫量順位	産地	H23 年産 水稻収穫量 (t)	全国割合 (%)	累積 (%)
1	北海道	634,500	7.6	7.6
2	新潟	631,600	7.4	15.0
3	秋田	512,100	6.0	21.0
4	茨城	393,400	4.6	25.6
5	山形	392,200	4.6	30.2
6	宮城	363,200	4.3	34.5
7	福島	353,600	4.2	38.6
8	栃木	350,100	4.1	42.7
9	千葉	321,900	3.8	46.5
10	岩手	297,600	3.5	50.0
11	青森	280,500	3.3	53.3
12	富山	214,300	2.5	55.8
13	長野	206,600	2.4	58.2
14	熊本	196,700	2.3	60.5
15	福岡	194,700	2.3	62.8

参考文献：平成23年度産水稻の収穫量（作物統計、農林水産省、2012）

表6.2 収集した精白米試料（計56試料、22県、22品種）

県別収穫量順位	産地	品種	年度産
1	新潟	コシヒカリ	22
	新潟	コシヒカリ	22
	新潟	コシヒカリ	23
	新潟	コシヒカリ	24
2	北海道	ななつぼし	22
	北海道	月の夢	22
	北海道	ななつぼし	23
	北海道	きらら397	23
3	秋田	ミルキープリンセス	22
	秋田	あきたこまち	22
	秋田	あきたこまち	23
	秋田	あきたこまち	24

3 (つづき)	秋田	ミルキークイーン	24
4	茨城	コシヒカリ	22
	茨城	コシヒカリ	22
	茨城	ミルキークイーン	24
5	山形	つくば SD1 号	22
	山形	はえぬき	22
	山形	つや姫	23
	山形	つや姫	24
	山形	はえぬき	23
6	宮城	ひとめぼれ	22
	宮城	ひとめぼれ	22
	宮城	ひとめぼれ	23
7	福島	葵米	22
	福島	コシヒカリ	22
	福島	ミルキークイーン	23
8	栃木	コシヒカリ	22
	栃木	コシヒカリ	22
	栃木	コシヒカリ	23
9	千葉	コシヒカリ	22
	千葉	コシヒカリ	22
10	岩手	ひとめぼれ	22
	岩手	ひとめぼれ	22
11	青森	まっしぐら	22
	青森	つがるロマン	22
12	富山	てんたかく	22
	富山	コシヒカリ	22
	富山	コシヒカリ	23
	富山	てんこもり	23
13	長野	コシヒカリ	22
	長野	コシヒカリ	22
14	熊本	コシヒカリ	22
	熊本	ヒノヒカリ	22
15	福岡	夢つくし	22
	福岡	ヒノヒカリ	22
18	埼玉	コシヒカリ	23

18 (つづき)	埼玉	彩りかがやき	23
25	広島	コシヒカリ	23
26	岐阜	みつひかり	23
	岐阜	ハツシモ	23
31	宮崎	ヒノヒカリ	23
32	静岡	コシヒカリ	23
	静岡	キヌヒカリ	23
41	奈良	ヒノヒカリ	23
43	山梨	コシヒカリ	23

平成23年度産水稻の収穫量（作物統計、農林水産省、2012）に基づいて、県別収穫量順位を示した。上位15県で総収穫量の63%を占めた。

平成21年産水稻の全国品種別収穫量は農林水産統計（農林水産省大臣官房統計部、2010）に基づいて、生産量が多い上位5品種に色付けをした（1位コシヒカリ、2位ひとめぼれ、3位ヒノヒカリ、4位あきたこまち、5位はえぬき）。上位5品種で全国収穫量の67%を占めた。

ひじきは大きく「芽ひじき」と「長ひじき」の2つに分けることができる。「芽ひじき」はひじきの葉の部分であり、「長ひじき」は茎の部分である。ひじきはほとんどが食用として生産、消費される（村田, 2002）。国内で販売されているひじきの産地は国内産が8%のほか、韓国産が78%、中国産が14%（2001年データ、佐藤, 2002）である。国内における主要な産地は長崎県（対馬、壱岐）、千葉県（房総）、三重県（伊勢）であり、主要な3県の漁獲量は国内漁獲量の58%を占める（農林水産統計, 2006）。収穫されたひじきは加工後、乾燥ひじきとして流通する。ひじきの加工方法は主に2つに分けられる。1つ目は伊勢方式と呼ばれる加工方法であり、収穫されたひじきを一旦天日乾燥されたのちに、再度水戻しし、水洗いして汚れを落とした後、釜の中で長時間蒸煮後、乾燥する方法である。2つ目は、房州方式と呼ばれる方法であり、ひじきをそのまま釜ゆでする方法である。一般的には蒸煮加工の伊勢方式を用いられることが多く、韓国産、中国産も主にこの手法により加工されている（日本ひじき協議会HP, 山城ら, 2004）。房州方式は主に千葉県（房総）で行われている手法である。

本調査では、ひじきの購入形態として一般的である乾燥ひじき（日本海藻協会HP）を収集することとし、「芽ひじき」「長ひじき」について、韓国、中国産および、国内産では長崎、千葉（房総）、三重（伊勢）産のものを計16試料収集した。収集した乾燥ひじきの一覧を表6.3に示した。



表6.3 収集した乾燥ひじき試料（計16試料）

No.	産地	品種
1	伊勢	芽ひじき
2	伊勢	芽ひじき
3	伊勢	芽ひじき
4	房総	長ひじき
5	房総	芽ひじき
6	長崎	長ひじき
7	長崎	長ひじき
8	長崎	芽ひじき
9	長崎	芽ひじき
10	韓国	長ひじき
11	韓国	長ひじき
12	韓国	長ひじき
13	韓国	芽ひじき
14	韓国	芽ひじき
15	中国	芽ひじき
16	中国	芽ひじき

#### 6.2.1.2 試料の前処理

電動コーヒーマル（セレクトグラインドCG-II，メリタ社製）に精白米試料を適量入れて粉砕し、粉末化した試料を150 $\mu$ mのステンレス製ふるいにかけて、<150 $\mu$ mの画分を分析用試料とした。この分析用試料はジップ付きポリ袋に入れて分析時まで2°Cで冷蔵保存した。あらかじめ使用したコーヒーマルからiAs溶出による汚染が起きない事を確認した。

乾燥ひじき試料は、一般的に日本の家庭で行われている調理法を模して、水戻しを行った。乾燥ひじき5 gを室温にて40倍量の水（200 mL）に30分間浸した。その後、同量の水で2回すすいだ（Hamano-Nagaoka et al., 2008）。水戻ししたひじきは株式会社日本凍結乾燥研究所に依頼して凍結乾燥を行った。凍結乾燥された試料は、分析前にブレンダー（オスターブレンダー ST-1，大阪ケミカル、大阪）を用いて粉末化した。

#### 6.2.1.3 米研ぎ及び炊飯による米中iAs濃度への影響

精白米は通常「米研ぎ」を行ったものを「炊飯」して、実際に摂取する。精白米試料のうち5試料について、「米研ぎ」および「炊飯」を行うことによる米中iAs濃度への影響を確認した。

米研ぎ有りの試料は、以下のように調製した。米の研ぎ方は米の品質を保つ研ぎ方(深井と塚田, 2006)を参考にした。粉碎前の精白米試料180 gを洗米ボール(PP製)に入れ、MQを容器の500 mLの線まで加えて直ちに排水した。米と残水を手の平で掴み取るように5回研いだのち、MQを容器の500 mL線まで入れ直ちに排水した。これを3回繰り返した。研いだ米はざる(PP製)に移して水気を切った。研いだ米は市販されている炊飯器に移し、炊飯器の指示に従って炊飯を行った。炊き上がっためしは、フードプロセッサー(DLC-7JS, Cuisinart San-ei社製)に移し、適宜MQを加えて5分間均質化を行った。均質化しためしはステンレス製バットに移し、株式会社日本凍結乾燥研究所に依頼して凍結乾燥を行った。凍結乾燥操作前後の水分量変化を測定し、めし中水分量とした。米研ぎ無しの試料は、粉碎前の精白米をそのまま炊飯したのちに凍結乾燥を行ったものとした。

#### 6.2.1.4 米及びひじき中ヒ素化合物濃度

本調査では食品中の可給態 iAs について摂取量の推定を行うこととしており、米については試料中含有量を測定し、別途見積った可給態率を掛け合わせることで、米の可給態 iAs 濃度を求めた。ひじきについては、直接試料中の可給態 iAs の測定を行った。

50mL ポリプロピレン製遠沈管に精白米粉及びめし試料 0.5 g を分取し、0.15 mol/L 硝酸を 2 mL 加え、電気オーブン(DO-450, 井内盛栄堂、大阪)を用いて 100 °C 2 時間加熱した。室温まで冷却後、10 mL の純水を加えてよく攪拌した上で、3500 rpm で 10 分間遠心分離を行った。上澄み液を 0.45 µm メンブランフィルターでろ過して分析に供した(Hamano-Nagaoka et al., 2008)。

可給態 iAs 抽出は、めし及びひじき試料 1g に対して 20 倍量の 0.07mol/L 塩酸+ペプシン 0.01%を加えて 37 °C 2 時間振とう抽出を行い、上澄み液を 0.45 µm メンブランフィルターでろ過したものを分析に供した(Nakamura et al., 2008)。

ヒ素化合物の分析は 2.2.2 項に示した LC3 を用いて LC-ICP-MS による分析を行った(Narukawa et al., 2006)。

## 6.2.2 結果と考察

### 6.2.2.1 米中iAs濃度

精白米中iAs濃度結果を表6.4に示す。精白米中iAs濃度は乾燥重量あたりで示した。As(III), DMAはほとんどの試料で検出された。As(V)は一部の試料で検出されたが、MMAとともに多くの試料で検出下限値未満であった。検出下限値未満の濃度については、検出下限値の1/2を代入して統計解析を行った。また、精白米中iAsのヒストグラムを図6.2に示した。精白米56試料におけるiAs濃度範囲は0.0340 - 0.198  $\mu\text{g As/g-dw}$ であり、精白米中iAs濃度分布は正規性の検定から、正規分布していると考えられた。精白米56試料におけるiAs濃度は平均で $0.100 \pm 0.030 \mu\text{g As/g-dw}$ 、中央値で0.101  $\mu\text{g As/g-dw}$ であった。

精白米中iAs濃度結果の平均及び濃度範囲は、Narukawa et al.(2011)の精白米20試料中iAs濃度（平均  $0.102 \pm 0.037 \mu\text{g As/g-dw}$ 、範囲0.056 - 0.196  $\mu\text{g As/g-dw}$ ）と非常に良い一致を示した。またNishimura et al. (2010)の精白米2検体の濃度 0.200, 0.120  $\mu\text{g As/g-dw}$ のうち、前者は本調査結果よりも高めであり、後者は比較的近い値であった。Nishimura et al. (2010) は本研究と同じ希硝酸加熱抽出、Narukawa et al. (2011) は熱水抽出法と、抽出方法は異なるものの、ともに精白米中iAs含有量をターゲットとした抽出法である。さらに本調査で得られた精白米中iAs濃度の変動係数は30%であり、Narukawara et al. (2011)の変動係数36%とともに、濃度の変動はともに小さかった。

本調査では、水稻の収穫量に関する統計データをもとに、全国収穫量の6割を超えた県（表6.1）で生産された米を優先的に収集した。その点で、本調査で測定した米のiAsレベルは日本の主要な産地で生産された米のiAsレベルであると考えることができる。本調査で測定を行った精白米中iAsレベルは、国内における精白米中iAsレベルと大きな差はなく、Narukawa et al. (2011)の20試料の平均値と一致したことも考慮すると、本調査で得られた精白米中iAs濃度の平均値は、日本における精白米中iAs濃度の代表的な値に近い値である可能性が示唆された。

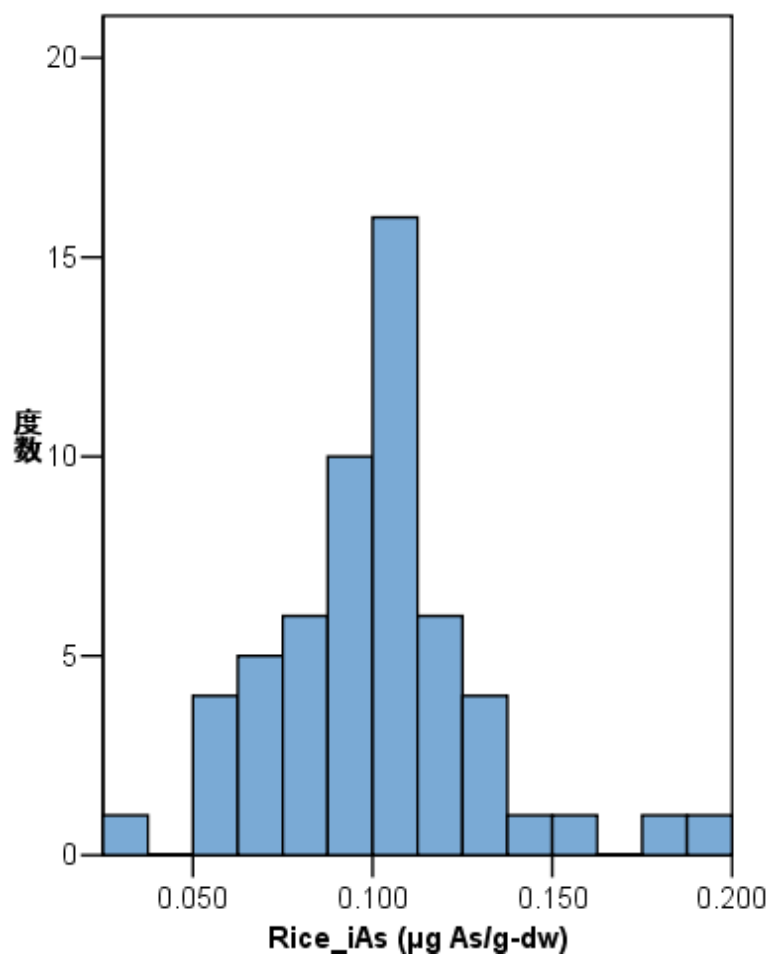


図 6.2 精白米中iAs濃度のヒストグラム（単位：乾燥重量あたり）

表 6.4 精白米56試料中ヒ素化合物濃度 単位はμg As/g-乾燥重量あたり

	平均 ± 標準偏差	最小	中央値	最大
iAs	0.100 ± 0.030	0.0340	0.101	0.198
As(V)	<0.0079	<0.0079	<0.0079	0.0131
As(III)	0.0956 ± 0.0293	0.0301	0.0966	0.189
MMA	<0.0030	<0.0030	<0.0030	<0.0030
DMA	0.0318 ± 0.0211	<0.0058	0.0263	0.102

### 6.2.2.2 米研ぎ及び炊飯による影響

精白米試料のうち5試料について、「米研ぎ」、「炊飯」による米中iAs濃度への影響を確認した。

精白米56試料から5試料を選択して、米研ぎの有無でiAs濃度に違いが生じるかを比較した。米の研ぎ方は6.2.1.3項に従い、ともに炊飯を行っためし中iAs濃度の測定を行った。その結果を表6.5に示す。5試料全てで、米研ぎ有りのめし中iAs濃度が低かった。米研ぎを行ったことによるめし中iAs濃度の減少分を米研ぎ無しのiAs濃度で除して百分率で表したものを、米研ぎによるiAsの減少分とした。米研ぎを行うことで平均23.2%（範囲：12.1-31.6%）の減少がみられた（表 6.5）。これら5試料について、米研ぎの有無でのめし中iAs濃度について対応のあるt検定を行ったところ、有意な差が見られた（ $p<0.01$ ,  $n=5$ ）（図 6.3）。続いて、炊飯により米中iAs濃度に影響あるかについて確認した。精白米粉末中iAs濃度と、米研ぎ無しで炊飯しためし中iAs濃度を比較し、両者について対応のあるt検定を行ったところ、有意な差はなかった（ $p=0.39$ ,  $n=5$ ）（図6.4）。

Meharg et al. (2010) は玄米45試料、精白米39試料について蛍光X線分析を行い、精白米よりも玄米でT-As濃度が高く、米粒の外側の糠や胚乳部分にヒ素が多く存在することを指摘している。米研ぎによりiAsが低下したのは、「米研ぎ」の際、糠と共にiAsも流出したためであると考えられ、米の研ぎ方による個人差を考慮したとしても、「米研ぎ」によりiAs濃度が減少することが明らかとなった。さらに「炊飯」程度の加熱では米中DMAの分解が生じないことも明らかとなったことから、今後米食によるiAs摂取量を見積もる際に、「めし」ではなく「精白米」中濃度を測定すればよいことがわかった。

表 6.5 米研ぎの有無によるめし中iAs濃度の比較 単位は $\mu\text{g As/g}$ -乾燥重量あたり

No.	めし中 iAs 濃度 米研ぎ無	めし中 iAs 濃度 米研ぎ有	米研ぎによる iAs 減少分(%)
71	0.0962	0.0723	24.8
72	0.104	0.0912	12.1
73	0.110	0.0856	22.4
74	0.134	0.100	25.2
75	0.145	0.0991	31.6
平均 ± 標準偏差			23.2 ± 7.1

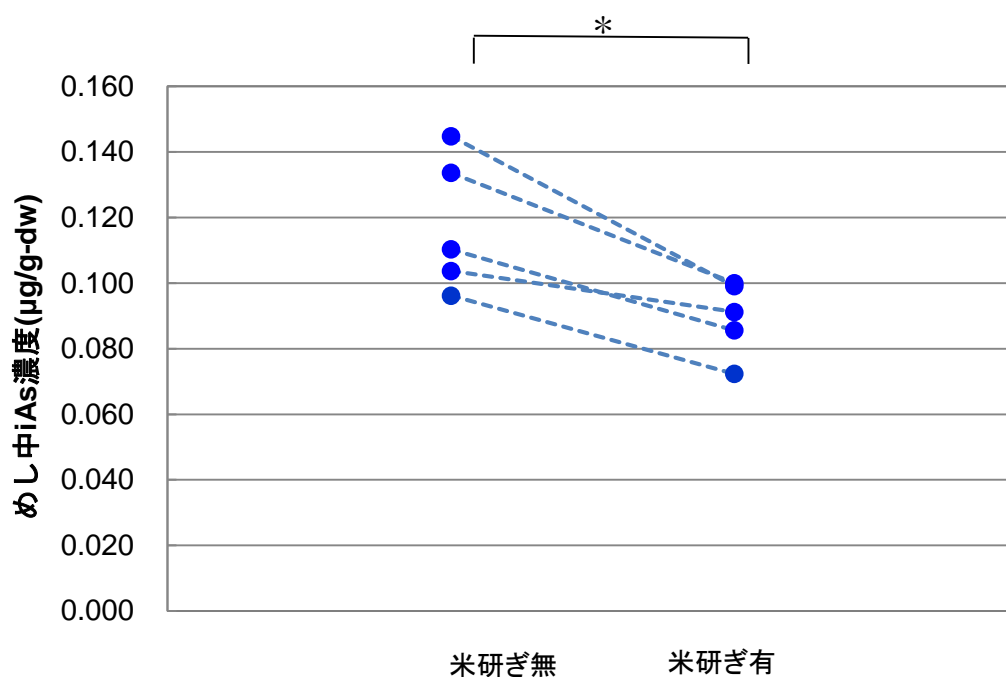


図 6.3 米研ぎの有無によるめし中iAs含有量の比較  
 単位はμg As/g-乾燥重量あたり（対応のあるt-検定、 $p < 0.01$ 、 $n = 5$ ）

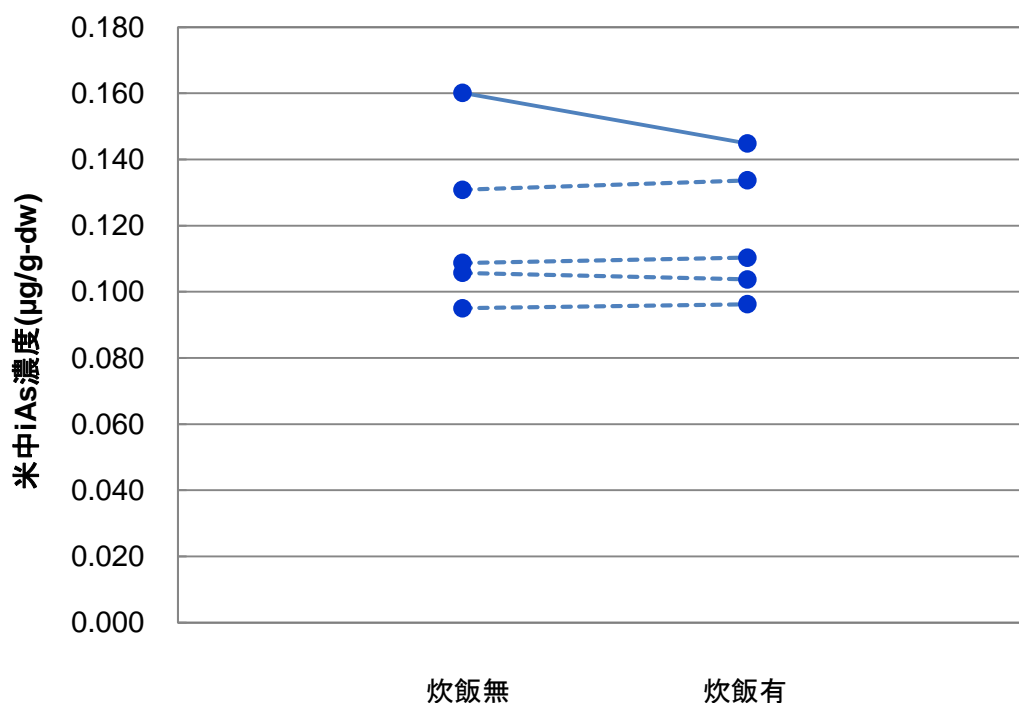


図 6.4 炊飯の有無による米中iAs濃度の比較  
 単位はμg As/g-乾燥重量あたり（対応のあるt-検定、 $p = 0.39$ 、 $n = 5$ ）

### 6.2.2.3 米中 iAs の可給態率

米研ぎ及び炊飯によるiAs濃度への影響を見積った5試料について、めし中iAsの可給態率を見積った。めし中可給態iAsの抽出は、6.2.1.5項に示した方法に従った。めし中iAsの可給態率は、めし中可給態iAs濃度（米とぎなし）を精白米中iAs含有量で除した値とし、百分率で示した（表 6.6）。めし中iAsの可給態率は平均で95%であった。この値は第5章において測定した、めし2試料中iAsの可給態率94%（5.4.1項）と良い一致を示した。

次節にて推定する生涯発がんリスクは、一日iAs摂取量とSlope Factorを掛け合わせるによって計算される値である。本調査において、米やひじき中iAs含有量ではなく可給態iAs濃度を見積ったのは、US-EPAのOral Slope Factorが飲料水中ヒ素濃度をベースに求めた値であることから（EPA, 2005）、同じOral Slope Factorを用いるには含有量ではなく、消化管内で溶出する可給態iAs量を把握する必要があったためである。こうした理由により米中iAs濃度として、精白米中iAs含有量にめし中iAsの可給態率結果の平均値 95%を掛けあわせることで求めた、可給態iAs濃度を用いた。

表 6.6 めし中iAsの可給態率

No.	精白米中 iAs 濃度 ( $\mu\text{g As/g-dw}$ )	めし中可給態 iAs ( $\mu\text{g As/g-dw}$ )	可給態率(%)
71	0.0950	0.0895	94.2
72	0.106	0.100	94.6
73	0.109	0.110	101
74	0.131	0.133	102
75	0.160	0.134	83.7
平均 $\pm$ 標準偏差			95.1 $\pm$ 7.4

#### 6.2.2.4 ひじき中iAs濃度

表 6.7 にひじき中可給態ヒ素化合物濃度結果を示す。ひじき中濃度は乾燥重量あたりで示した。ひじきのヒ素化合物濃度は、水戻した試料中の可給態ヒ素化合物について抽出、測定を行った。

ひじき中可給態 iAs 濃度のヒストグラムを図 6.5 に示した。As(V)は全ての試料で検出された。その他のヒ素化合物の検出率はわずかで、As(III)は 3 試料、DMA は 1 試料で検出されたのみであり、多くの試料で検出下限値未満であった。検出下限値未満の濃度については、検出下限値の 1/2 を代入して統計解析を行った。

ひじき 16 試料における iAs 濃度の幅は乾燥重量あたり 11.3 - 110  $\mu\text{g As/g-dry}$  であった。正規性の検定から、ひじき中 iAs 濃度分布は対数正規分布していると考えられたことから、摂取量の推定には対数変換した値を用いた。ひじき 16 試料における iAs 濃度の幾何平均は 42.7  $\mu\text{g As/g-dry}$  であった。

これまでに 2 つの水戻しひじきに関する報告がある。Hamano-Nagaoka et al. (2008) は 5 種類の水戻しひじき中 iAs 濃度を報告しており、平均で  $44.9 \pm 13.6 \mu\text{g As/g-dry}$  (範囲: 32.3-64.9) であったとしている。また Ichikawa et al. (2006)は 12 種類の水戻しひじき中濃度を報告しており、平均値でそれぞれ As(V)  $33.5 \pm 14.9 \mu\text{g As/g-dry}$ 、As(III)  $1.0 \pm 1.5 \mu\text{g As/g-dry}$  であった。既往報告では、ひじきからの iAs の抽出を希硝酸抽出 (Hamano-Nagaoka et al., 2008)、超音波抽出 (Ichikawa et al., 2006) によって行っており、ともに含有量ベースでの報告値である。ひじき中 iAs の可給態率は 94% (ひじき CRM 測定の実測値) であることから、本調査結果もほぼ含有量と近似であると考えられる。本調査結果は既往報告値と比較して同程度の濃度であり、日本の平均的なひじき中 iAs 濃度の代表値として大きなかたよりはないものと考えられる。



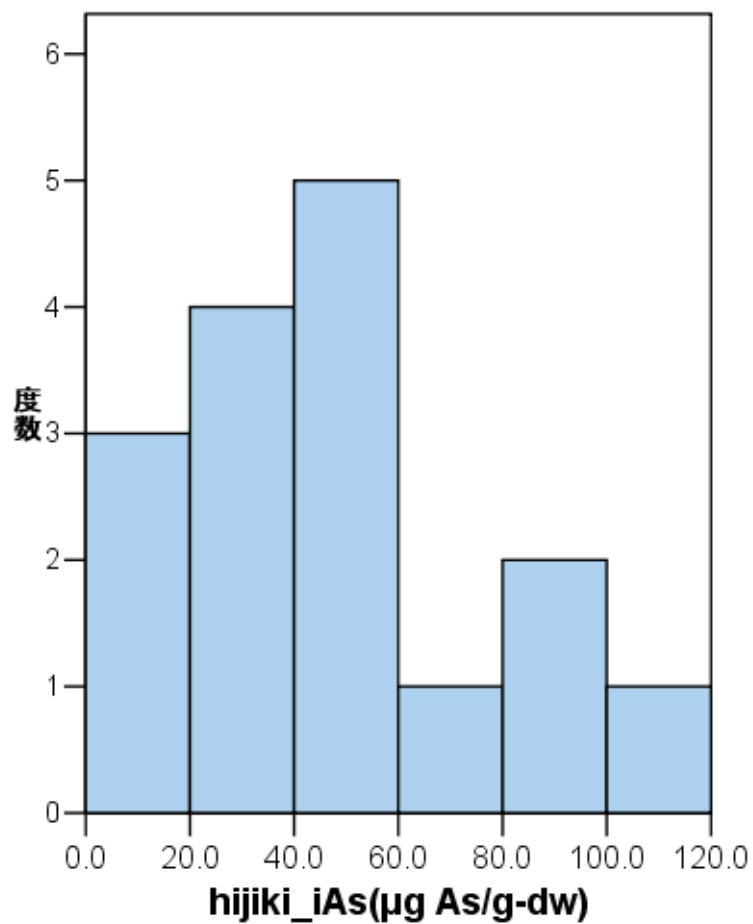


図 6.5 ひじき中可給態iAs濃度のヒストグラム  
(μg As/g-乾燥重量あたり)

表 6.7 ひじき16試料中可給態ヒ素化合物濃度 単位：μg As/g-乾燥重量あたり

	平均±標準偏差	幾何平均（幾何標準偏差）	最小	最大
iAs	50.5 ± 27.6	42.7 (1.9)	11.3	110
As(V)	50.2 ± 27.4	42.4 (1.9)	11.1	106
As(III)	0.350 ± 0.372	<0.29	<0.29	1.23
MMA	<0.23	<0.23	<0.23	<0.23
DMA	<0.82	<0.82	<0.82	1.08

### 6.3 一日iAs摂取量分布の推定

6.2節の米及びひじき中iAs濃度結果を基に、モンテカルロシミュレーションを用いた確率論的摂取量推計を行うことで日本人全体の一日子As摂取量分布の推定を行った。モンテカルロシミュレーションは、パラメータの不確実性や変動を確率分布で表現し、その分布に従って無作為抽出と抽出した値を用いた計算をコンピュータで何度も繰り返すことによって、求めたい計算値の分布を得る方法である（宮本, 2005）。

#### 6.3.1 方法

表 6.8に日本人の一日子As摂取量分布推計に用いたパラメータを示した。日本人の一日子As摂取量分布は、米及びひじき摂食による一日子As摂取量分布の合計値として推計した。

米食による一日子As 摂取量は式 1 に基づいて推定した。

$$Intake_{Rice}(\mu/day) = C_{Rice} \times (1 - D) \times Bioaccessibility \times IR_{Rice} \times (1 - M_{Rice}) \quad (1)$$

ここで、 $Intake_{Rice}$  は米食による一日子As 摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{日}$ )、 $C_{Rice}$  は乾燥重量あたり精白米中 iAs 濃度 ( $\mu\text{g As/g-dw}$ )、 $D$  は米研ぎによる減少分、 $Bioaccessibility$  はめし中 iAs の可給態率、 $IR_{Rice}$  はめしの摂取量 ( $\text{g}/\text{日}$ )、 $M_{Rice}$  はめし中水分量である。

$C_{Rice}$  は精白米 56 試料中 iAs 濃度の実測値 ( $0.100 \pm 0.030 \mu\text{g As/g}$ , 算術平均 $\pm$ 標準偏差) (6.2.2.1 項) を用い、精白米 56 試料中 iAs 濃度分布は正規分布であると考えられたことから、 $C_{Rice}$  の濃度分布は正規分布を仮定した。 $D$ : 米研ぎによる減少分 (0.232、6.2.2.2 項)、 $Bioaccessibility$  (0.951、6.2.2.3 項) は 5 試料から求めた算術平均値を定数として用いた。

$IR_{Rice}$  は環境省により実施された平成 14 - 22 年度化学物質曝露量モニタリング調査（環境省, 2013）により得られた、めしの摂取量 ( $305.7 (1.6) \text{ g}/\text{日}$ , 幾何平均、幾何標準偏差) を用いた。この調査では、環境省が日本各地の一般的な環境に居住する住民 2264 名の生体試料中化学物質濃度測定を行うとともに、うち 6255 名に対し食事調査（陰膳）を実施している。食事調査では回収した食材の重量を実際に測定して食品群別の摂取重量も調査しており、そのうち 624 名分のめし摂取量データを得た。米食による iAs 摂取量はこのデータを用いて解析を行った。624 名分の一日子あたりのめしの摂取量分布は正規性の検定から、対数正規分布していると考えられた。めしの摂取量 ( $n=624$ ) は  $305.7 (1.6) \text{ g}/\text{日}$ （幾何平均、幾何標準偏差）であった。このめし摂取量の算術平均 $\pm$ 標準偏差は  $335.2 \pm 138.2 \text{ g}/\text{日}$ であり、平成 23 年度国民健康栄養調査の成人男女のめし摂取量  $326.1 \pm 183.5 \text{ g}/\text{日}$ （算術平均 $\pm$ 標準偏差）（厚生労働省, 2013）と比べて平均値は同程度であり、標準偏差は低めであった。しかし本調査では、めし摂取量の分布型が得られてい

ることを優先して環境省の値を使用することとし、 $IR_{Rice}$  は 305.7 (1.6) g/日 (幾何平均、幾何標準偏差)、 $IR_{Rice}$  の分布型は対数正規分布を仮定した。

$M_{Rice}$  : めし中水分量 (0.593) は 5 試料から求めた算術平均値を定数として用いた。

ひじき摂食による一日 iAs 摂取量は式 2 に基づいて推定した。

$$Intake_{Hijiki}(\mu g/day) = C_{Hijiki} \times IR_{Hijiki} \times (1 - M_{Hijiki}) \quad (2)$$

ここで、 $Intake_{Hijiki}$  はひじき摂食による一日 iAs 摂取量 ( $\mu g$ /日)、 $C_{Hijiki}$  は水戻しひじき中 iAs 濃度 ( $\mu g$  As/g-dry)、 $IR_{Hijiki}$  はひじき摂取量 (g/日) である。 $C_{Hijiki}$  はひじき 16 試料中 iAs 濃度 (42.7 (1.9)  $\mu g$  As/g, 幾何平均、幾何標準偏差) (6.2.2.5 項) を用い、ひじき 16 試料中 iAs 濃度分布が対数正規分布であると考えられたことから、 $C_{Hijiki}$  の濃度分布は対数正規分布を仮定した。

$IR_{Hijiki}$  は Nakamura et al. (2008) によるひじき摂取量 (g/日) を用いた。国内におけるひじきの摂取量については、これまでにいくつかの推算がある。

厚生労働省 (2004) は、2004 年の国民健康栄養調査の海藻類における国民一人あたりの摂取量 14.6 g/日とひじきの流通割合 6.1% から、ひじきの摂取量を約 0.9 (g/日、湿重量) としている。

三菱化学安全科学研究所 (2007) は食品安全委員会からの委託事業として「ひじきに含まれるヒ素の評価基礎試料調査」報告書を取りまとめ、その中でアンケート調査結果からの推算を行っている。三重県伊勢市で開催されたひじき祭り会場の来場者に対して行ったアンケート調査 3 年分 (2002 - 2004 年) (回答者数は約 1300 名) を基に、月にひじきを食べる頻度の中央値 2~3 回より、1 ヶ月にひじきを食べる回数を 2.5 回/月と仮定した。一方で 1 回に食べるひじきの量については、ウェブサイトに掲載されているひじきの調理法から一人前のひじきの使用量を調査したところ、乾燥ひじき換算で一人前量の中央値は約 3 g であった。ひじきを食べる頻度を 2.5 回/月、1 回に食べるひじきの量を 3g/回 (乾燥品の重量) とすると、一日あたり 0.25 g (乾燥重量あたり) となる。さらに乾燥ひじきを水戻しすると、水戻し前の 10 倍の重量になることを考慮して、一日当たりのひじき摂取量を 2.5 (g/日、湿重量) と見積った。

国立健康・栄養研究所 (2011) は、平成 17 年から 19 年にかけて全国 25 地域において食品摂取頻度・摂取量調査を行っている。調査は連続しない 12 日間行い、調査方法は世帯に対する秤量記録により行った。その結果、一日あたりのひじき摂取量を平均摂取量で 2.13 (g/日, n=40394) と報告した。

Nakamura et al. (2008) は、わが国におけるひじきの食べ方として一般的なひじきの煮

物について調査を行い、実際に首都圏の 14 家庭から収集した。さらに各家庭でのひじきの煮物の摂食頻度を質問票によって調査した。得られた煮物 1 食分の重さ (g/食)、ひじきの占める割合 (%)、1 ヶ月の摂食頻度 (食/月) を用いて推算した 1 日あたりのひじき摂取量は、2.5 (2.5) (g/日) (幾何平均 (幾何標準偏差)) であった。

以上、4 つの調査による推算により、日本人の平均的なひじき摂取量は一日あたりおよそ 0.9-3.5g/日の範囲であると考えられた。このうち本調査では、実際にひじきの摂取量を秤量し、摂取量の変動が得られている Nakamura et al. (2008) の値 2.5 (2.5) (g/日) (幾何平均 (幾何標準偏差)) を用いることとし、ひじき摂取量分布は対数正規分布を仮定した。

$M_{Hijiki}$  : ひじき中水分量 (0.918) は 16 試料から求めた算術平均値を定数として用いた。

日本人の一日 iAs 摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{日}$ )、体重当たり一日 iAs 摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ) は式 3、式 4 に基づいて推定した。日本人の総一日 iAs 摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{日}$ ) は、米及びひじき摂食による一日 iAs 摂取量の合計値として推算することとし、式(1) + 式(2)の合計値とした (式 3)。体重当たり一日 iAs 摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ) は、総一日 iAs 摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{日}$ ) を成人男女の平均体重 BW (kg) で除した値とした (式 4)。BW (kg) は平成 23 年国民健康栄養調査 (2013) における 20 歳以上男女の体重 ( $59.4 \pm 10.2\text{kg}$ , 算術平均  $\pm$  標準偏差) を用い、分布型は正規分布を仮定した。

表 6.8 に示した各パラメータのうち、精白米中 iAs 濃度、めし摂取量、水戻しひじき中可給態 iAs 濃度、ひじき摂取量、体重にはそれぞれ分布を与え、Crystal Ball (Decisoneering Inc.) を用いたモンテカルロシミュレーションを行い、一日 iAs 摂取量を分布として推定した。サンプリング方法はモンテカルロ法を用い、試行回数は 10,000 回とした。

$$Intake_{total}(\mu\text{g}/\text{day}) = Intake_{Rice} + Intake_{Hijiki} \quad (3)$$

$$Intake_{total}(\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}) = \frac{Intake_{Hijiki} + Intake_{Hijiki}}{BW} \quad (4)$$

表 6.8 日本人の一日iAs摂取量分布推算に用いたパラメータ

パラメータ	単位	N	分布型	分布のパラメータ	参考文献
精白米中 iAs 濃度	μg As/g <sup>1*</sup>	56	正規分布	平均 0.100, 標準偏差 0.030	本調査
米研ぎによる iAs 減少分		5	定数	平均 0.232	本調査
めし中 iAs の可給態率		5	定数	平均 0.951	本調査
めし摂取量	g/日 <sup>2*</sup>	624	対数正規分布	幾何平均 305.7, 幾何標準偏差 1.6	環境省(2013)をもとに算出
めし水分量		5	定数	0.593	本調査
ひじき中可給態 iAs 濃度	μg As/g <sup>1*</sup>	16	対数正規分布	幾何平均 42.7, 幾何標準偏差 1.9	本調査
ひじき水分量		16	定数	0.918	本調査
ひじき摂取量	g/日 <sup>2*</sup>	14	対数正規分布	幾何平均 2.5, 幾何標準偏差 2.5	Nakamura et al.(2008)
体重 (成人男女)	kg	8881	正規分布	平均 59.4, 標準偏差 10.2	厚生労働省(2013)

1\* 精白米・ひじき中 iAs 濃度は乾燥重量あたりの値、2\* めしおよびひじき摂取量は湿重量あたりの値

### 6.3.2 結果と考察

表 6.9 に、モンテカルロシミュレーションによる一日 iAs 摂取量、体重当たりの一日 iAs 摂取量の 50% 値、95% 値を示す。一日 iAs 摂取量の 50% 値は 19  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、95% 値は 65  $\mu\text{g}/\text{日}$  であった。

総一日 iAs 摂取量 (50% 値) に対する米食の寄与は 51%、ひじき摂食の寄与は 49% であり、第 5 章におけるマーケットバスケット調査結果 (米食により 13  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、62% の寄与、ひじき摂食により 5.7  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、28% の寄与) とは寄与率が異なった。この理由として、マーケットバスケット調査において測定した米の iAs 濃度が、本章の米の濃度に比べて約 20% 高いこと、マーケットバスケットのひじきの濃度が本章において測定したひじきの濃度と比べて 2 分の 1 であったことが挙げられる。

マーケットバスケット調査において測定した 2 種類の米試料中 iAs 濃度は、精白米中濃度換算で平均 0.12  $\mu\text{g As/g}$  (乾燥重量あたり) である。本章において測定した 56 試料の精白米中濃度は平均で  $0.100 \pm 0.030 \mu\text{g As/g}$  であり、本調査の結果と比べて第 5 章の米の濃度は約 20% 高く、この米を摂取したときの iAs 摂取量は約 3  $\mu\text{g}/\text{日}$  高くなることから (めし摂取量を 330g/日、めし水分量を 60% と仮定)、米研ぎによる減少分のかたよりやばらつきも考慮すると、マーケットバスケット調査時の米食による iAs 摂取量が本章の結果と比べて高値であった説明がつく。

国内において報告されている精白米中 iAs 濃度の既往報告値 (Narukawa et al.(2011),  $0.102 \pm 0.037 \mu\text{g As/g-dry}$ ; Nishimura et al. (2010), 0.200, 0.120  $\mu\text{g As/g-dry}$ ) を考慮すると、日本における平均的な精白米中 iAs 濃度は 0.1  $\mu\text{g As/g}$  程度であると推測される。第 5 章の結果では米のサンプル数が少なかったために、iAs 濃度としてはやや高めに偏った可能性がある。またこの結果は、米は摂取量そのものが多いために、濃度のわずかな変動が iAs 摂取量の変動につながることを示しており、信頼性の高い iAs の分析方法を用いて精白米試料の測定を行った本調査結果は、有用であるといえる。

マーケットバスケット調査で測定した 3 種類のひじきの濃度は  $2.48 \pm 0.54 \mu\text{g As/g-fresh}$  であり、本章の 16 試料中ひじき濃度 ( $4.13 \pm 2.82 \mu\text{g As/g-fresh}$ 、水分量 91.8% としたとき) と比べて、約 40% 低値であった。また 2 つの既往報告値 (Hamano-Nagaoka et al., 2008; Ichikawa et al., 2006) と比べてやや低めの傾向を示した。マーケットバスケット調査におけるひじきの結果はサンプル数の少なさから iAs 濃度にかたよりが生じていた可能性が考えられる。

本章において測定したひじき中 iAs 濃度はサンプル間でばらつきが大きかった (変動係数 56%)。また既往報告値においても (Hamano-Nagaoka et al., 2008; Ichikawa et al., 2006) 同様の傾向が見られている。さらに、一日あたりひじき摂取量についても変動が大きいため (一日あたり 2-3g)、シミュレーションにより推計されたひじき摂食による一日 iAs 摂取量分布は (図 6.7)、米食のもの (図 6.6) に比べて分布の変動幅が大きくなった。

第5章において、陰膳調査により推定した一日 iAs 摂取量の比較的大きな集団内および集団間変動は、ひじき中 iAs 濃度やひじき摂取量の変動によって生じている可能性があることを指摘したが、本章におけるこの結果は、その変動を分布幅として定量的に示したものであると考えられる。

次に、本章の結果と、第4章、5章で求めた一日 iAs 摂取量の比較を図 6.9-1、2 に示した。グラフは、向かって左から、本章の結果（50%値）、DD-a～DD-c（中央値）及び TJD（代表値）は陰膳調査結果であり、Urine M, W は尿中濃度からの摂取量推定値（中央値）、MB はマーケットバスケット調査から推定された摂取量である。上記グラフ（a）のエラーバーは 25 - 75% タイル値（図 6.9-1）、下記グラフ（b）のエラーバーは 5 - 95% タイル値を示した（図 6.9-2）。

一日 iAs 摂取量の 25% - 75% タイル値では、陰膳および尿中濃度から推定した一日摂取量の変動幅（0.8 - 16  $\mu\text{g}/\text{日}$ ）よりも、本章のシミュレーション結果（13 - 30  $\mu\text{g}/\text{日}$ ）の変動幅の方が大きく、5%-95% タイル値の範囲では、本章の結果（7.5 - 65  $\mu\text{g}/\text{日}$ ）よりも、陰膳および尿中濃度から推定した一日摂取量の変動幅（<2 - 140  $\mu\text{g}/\text{日}$ ）の方が大きかった。本章における確率論的摂取量推計では、米およびひじきの摂取量やその濃度について分布を仮定して推計することで、日本人全体の一日摂取量の変動を考慮したモデルを構築している。そのため、本章の iAs 摂取量分布の結果は、陰膳や尿中試料を用いた摂取量推定のような、比較的小規模な個人を対象とした調査結果の変動幅よりも、分布の変動幅が多いと予測していた。しかし、5%-95% タイル値の範囲では、陰膳や尿中濃度からの推定した一日摂取量の変動幅の方が大きかった。この理由として、陰膳や尿中試料を用いた摂取量推定では、短期間だけの調査であるために、ひじきのような高濃度で iAs を含むが摂取頻度（摂取量）が低い食品からの iAs 摂取量については、日間変動が大きいために、適切に反映されにくいことが挙げられる。Nakamura et al. (2008) はひじきの煮物の平均的な摂取頻度を月に 2～3 回としており、ひじきの煮物一食分で、最大 200  $\mu\text{g}$  As の iAs を摂取する可能性があると報告している。一般に集団における摂取量分布を評価する際には、摂取量の日間変動のために、調査期間が短いほど調査から得られる分布曲線の幅が広くなることが知られる（厚生労働省, 2009）。同様に、陰膳調査などの iAs 摂取量見積もりにおいても、ある程度の期間の調査を実施したときの各個人の摂取量平均値をもとにした対象集団における分布曲線は、iAs を高濃度に含む食品の間欠的摂取についても平均化されるために、分布幅は狭くなる。

iAs 摂取による健康影響は長期間の摂取を経て発症することから、理想的には長期間の摂取量分布を推定することが望ましい。本章では、一食分のひじき摂取量を、一日あたりの摂取量に平均化したものをパラメータとすることで、陰膳調査や尿中排泄量からの推定値に比べて、より習慣的な摂取量が推定できたものと考えられる。またここで求めた一日 iAs 摂取量分布は主に個人間の変動を表していると考えることができ、日本人全体の長期間の平均的な一日 iAs 摂取量分布として適切な結果であったといえる。

これまでの摂取量調査（陰膳調査、尿中代謝産物濃度からの推定、マーケットバスケット調査、確率論的摂取量推計）から得られた平均的な一日 iAs 摂取量について比較すると、陰膳調査及び尿中濃度からの摂取量推定値で一部低い値が見られるが、全体的には、調査手法が異なるにも関わらず比較的良好な一致を示した（図 6.9）。陰膳調査及び尿中濃度からの平均的摂取量で低い値がみられたのは、調査期間が短期間であるために、ひじきのような高濃度で iAs を含むが摂取頻度（摂取量）が低い食品からの iAs 摂取量は日間変動が大きいため反映されにくく、その結果、低めに偏った可能性が考えられた。

以上により、本章において得られた一日 iAs 摂取量は、陰膳調査や尿中濃度からの推定に比べて、より長期間の平均的な日本人の一日 iAs 摂取量が推定されたといえる。よって、iAs 摂取によるリスク推定には、本章の調査結果を用いることとし、表 6.9 に示した体重あたり一日 iAs 摂取量を用いて、次に述べるリスクの推定を行った。

表 6.9 確率論的手法を用いた日本人の総一日 iAs 摂取量

	一日 iAs 摂取量 (μg/日)		体重当たり 一日 iAs 摂取量 (μg/kg/日)	
	P50	P95	P50	P95
計	19	65	0.33	1.1

P50は摂取量分布における50%値、P95は95%値



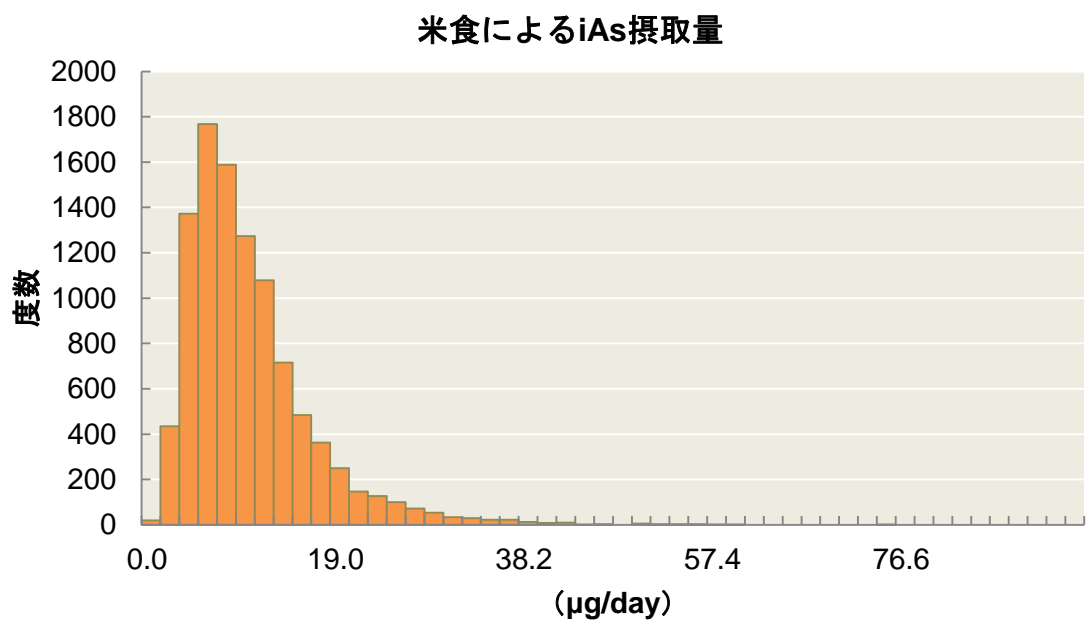


図 6.6 米食による一日iAs摂取量分布 (µg/日)

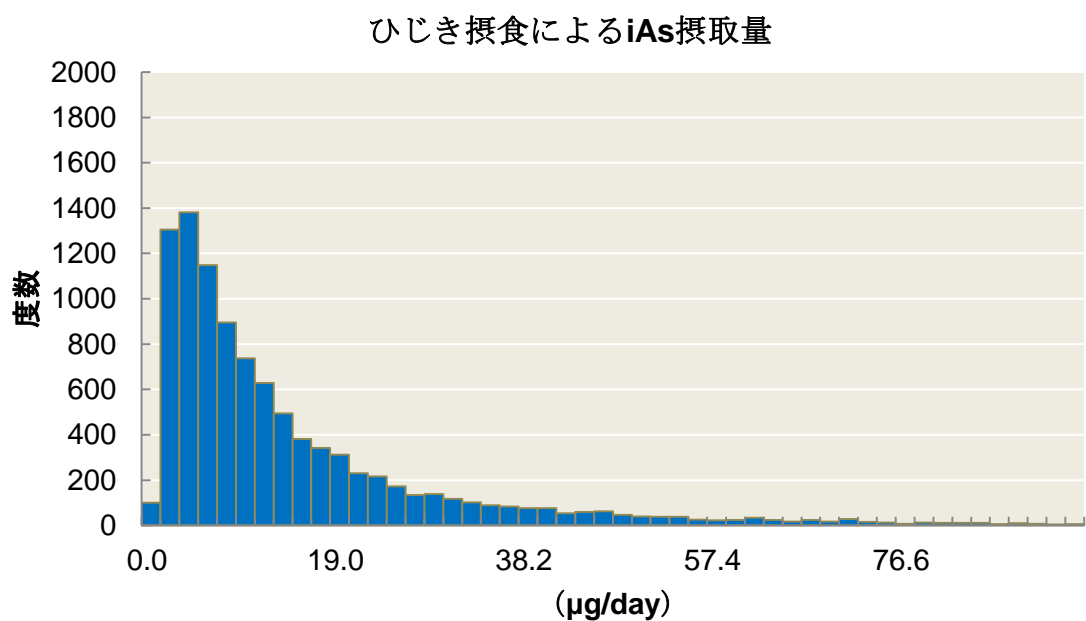


図 6.7 ひじき摂食による一日iAs摂取量分布 (µg/日)

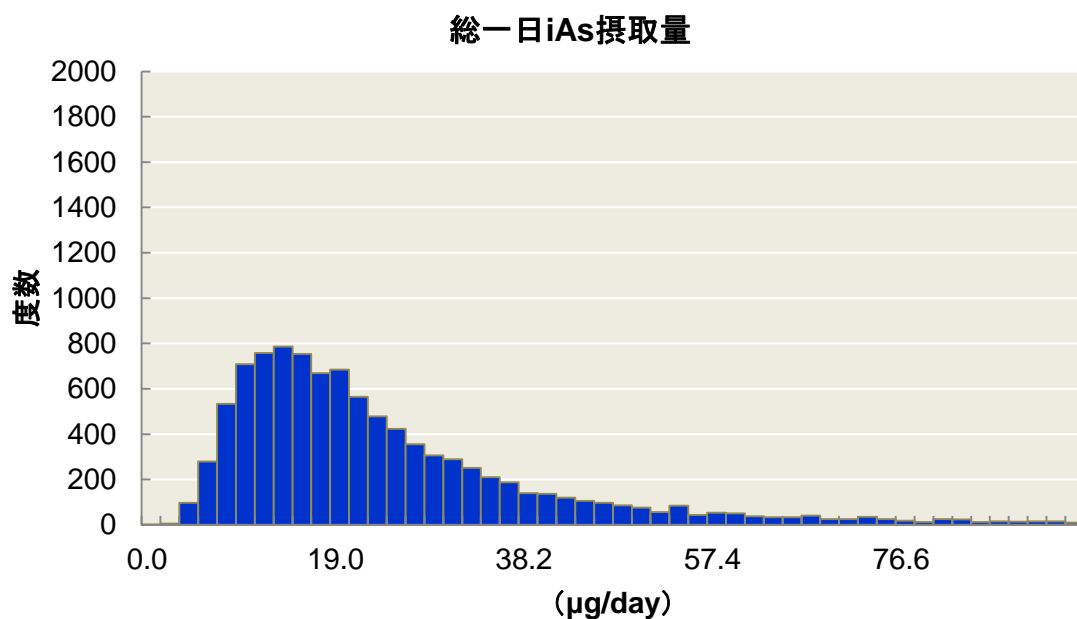


図 6.8 総一日iAs摂取量分布 (μg/日)

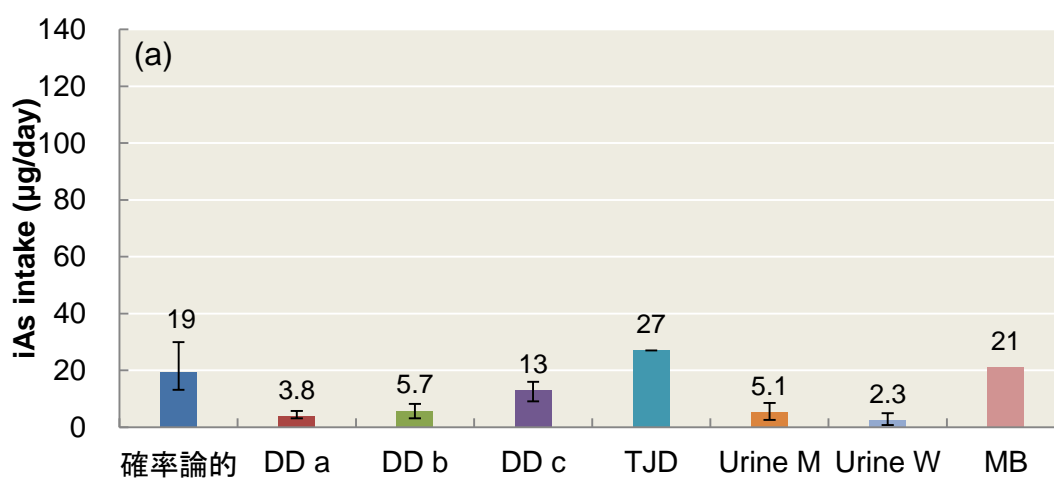


図 6.9-1 日本人の一日 iAs 摂取量 (μg/日) の比較  
(棒グラフは中央値もしくは代表値、エラーバーは 25% - 75% 値)

グラフは、確率論的は本章の結果（中央値）、DD-a～DD-c（中央値）及び TJD（代表値）は陰膳調査結果（4.2.2 項）、Urine M, W は尿中濃度からの推定値（中央値）（4.3.2.2 項）、MB はマーケットバスケット調査から得た代表値（5.4 節）

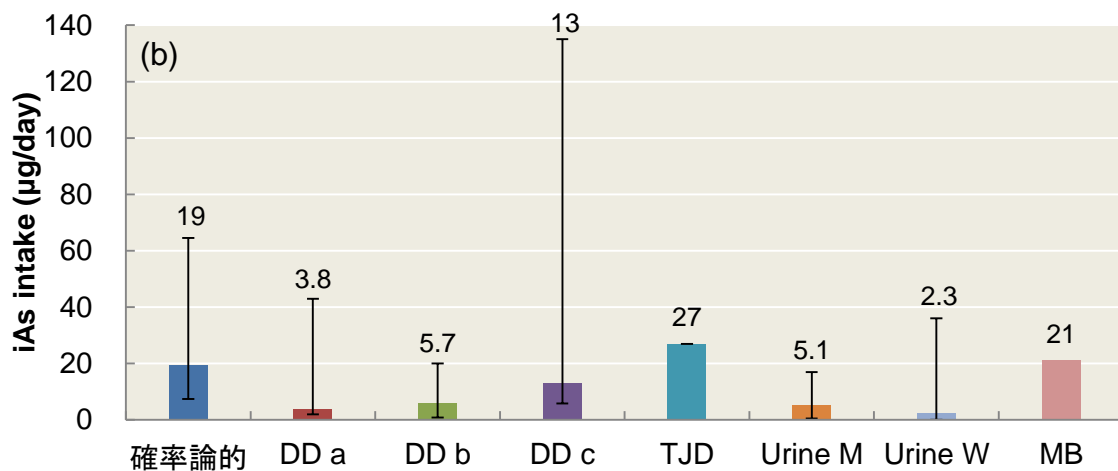


図 6.9-2 日本人の一日 iAs 摂取量 (μg/日) の比較  
(棒グラフは中央値もしくは代表値、エラーバーは 5% - 95% 値)

グラフは、確率論的は本章の結果（中央値）、DD-a～DD-c（中央値）及び TJD（代表値）は陰膳調査結果（4.2.2 項）、Urine M, W は尿中代謝産物濃度からの推定値（中央値）（4.3.2.2 項）、MB はマーケットバスケット調査から得た代表値（5.4 節）

## 6.4 健康リスクの評価

### 6.4.1 方法

iAs の遺伝毒性の有無については現在議論が分かれているため、本研究では iAs の発がん性は閾値のない発がんメカニズムであるとして US-EPA の Oral Slope Factor や Health Canada のユニットリスクによる生涯発がんリスクの推定をするとともに、iAs は遺伝子損傷性を有しないとする立場から MOE を算出した。

#### Slope Factor による生涯発がんリスクの推定

モンテカルロシミュレーションにより推計された体重当たり一日 iAs 摂取量（6.3.2 項、表 6.9）の 50% 値、95% 値に、Slope Factor を掛け合わせることで、生涯発がんリスクを推定した（式 5）。

$$\text{Cancer Risk} = \text{Intake}_{\text{total}} (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}) \times \text{Slope Factor} \quad (5)$$

式5において、Cancer Riskは生涯発がんリスクである。発がんのSlope Factorとして、US-EPAで設定されている皮膚がんの発症に対するOral Slope Factor 1.5 (per mg/kg/日)

(US-EPA, 2005) と、Health Canadaの肝臓がん、肺がんの発症に対するユニットリスク  $6.49 \times 10^{-6}$ 、 $4.64 \times 10^{-5} (\mu\text{g/L})^{-1}$  (Health Canada, 2006) を用いた。Health Canadaのユニットリスクは、体重70 kgのヒトが1  $\mu\text{g As/L}$ の飲料水を毎日1.5 L、生涯にわたり摂取し続けると仮定したときに、予測される発がんリスク確率の95%信頼上限値である。この値を一日あたりの摂取量に換算したSlope Factorは、0.303, 2.17 (mg/kg/日)<sup>-1</sup>であり、リスクの推定にはこの値を用いた。

### MOE の算出

MOEは、用量-反応評価の結果から導き出したNOAELやそれに相当する用量 (BMDL) と摂取量の大きさの違いを表す指標であり、両者の比として求められる。現在の摂取量がどれだけ安全側に余裕があるか表す。以下に式6を示す。

$$\text{MOE} = \frac{\text{BMDL}(\mu\text{g/kg/day})}{\text{Intake}_{\text{total}}(\mu\text{g/kg/day})} \quad (6)$$

BMDLには、EFSA (2010) のヒト疫学データの皮膚、肺、膀胱に対する発がんの発症に対するBMDL<sub>01</sub> 0.3 - 8  $\mu\text{g/kg/日}$  (EFSA, 2010) を採用し、その値を推定された体重当たり一日iAs摂取量 (6.3.2項、表6.9) の50%値、95%値で除し、MOEを算出した (式6)。

## 6.4.2 結果と考察

### 6.4.2.1 リスク推定

#### Slope Factorによる生涯発がんリスクの推定

US-EPA (US-EPA, 1998) の Oral Slope Factor 及び Health Canada (1993) のユニットリスクを用いて、生涯発がんリスクの推定を行った。表 6.10 に、皮膚がん、肝臓がん、肺がんの生涯発がんリスクを示す。肺がんに対する生涯発がんリスクが最も大きく、摂取量 50%値で発がんリスクは  $10^{-4}$  の後半、摂取量 95%値では  $10^{-3}$  に達した (表 6.10)。摂取量 50%値で部位により発がんリスクは  $1 \times 10^{-4} \sim 7 \times 10^{-4}$  であり、一般に発がんの許容レベルとされる  $10^{-5}$  を超過した。

許容レベル  $10^{-5}$  (10 万分の 1) はヒトが生涯にわたって摂取したときの発がん確率 (10 万人に 1 人) を示しており、WHO の飲料水質ガイドライン (1993, 2004, 2011) や日本の大気環境基準 (1996, 2011) で生涯リスクレベルとして目標とされている数字であることから、今回の健康リスクの評価の目安として用いた。

### 曝露マージン (MOE) の算出

EFSA (2010) のBMDL<sub>01</sub>を用いてMOEを算出した。表6.11にMOEの結果を示す。摂取量50%値のとき0.9 - 24、摂取量95%値のときに0.3 - 7であった。

MOEの大きさに対する判断基準について、EFSAはMOE 10,000以上で、「ヒト健康への懸念は低く、リスク管理の優先順位は低い」としており、JECFAもMOE 10,000以上で「ヒト健康への懸念は低い」としている (Barlow et al., 2006)。EFSA、JECFAの基準に従うならば、本調査結果における摂取量50%値は、BMDL<sub>01</sub>の範囲内に該当してMOEはきわめて小さく、現状の摂取レベルでリスクの可能性を排除できないという結果となった。

iAsは遺伝毒性の可能性のある発がん物質である。遺伝毒性発がん物質は遺伝子に直接作用して発がん性を引き起こすために、遺伝子に一つでも傷がつけば将来がんになる可能性はゼロではないと考えられている。その考え方に基づくと、摂取量がゼロにならなければ発がんの可能性もゼロではなく、閾値は存在しないと考えられる。US-EPAは遺伝毒性がないという信頼できるデータが得られるまでは、安全側に立った観点から閾値がない発がん物質として扱うとしている (US-EPA, 2005)。このような考え方に基づき EPA や Health Canada は iAs に対し、Slope Factor やユニットリスクを設定している。Slope Factor は体重 1kg あたりの 1mg の有害物質を毎日生涯にわたって経口摂取しつづけたときの過剰発がんリスク推定値である。閾値のない物質のリスクの評価には、発がんのリスクが十分に低いとみなすことができる場合の発がんリスクは受け入れようとする考え方に基づき、許容リスクとして  $10^{-5}$  が広く用いられている。

一方で近年、iAsの毒性発現機構として指摘されるのは発がんプロモーターとしての作用である。iAsの代謝過程において生成される多様な中間生成物はiAsの毒性を発現させる可能性があり、活性酸素が生じ酸化ストレスを誘発する (Hu et al. 2002) といった報告やその中間生成物であるMMA(III)の毒性が他のメチル化代謝過程に存在するヒ素化合物に比べ最も高いという報告 (Petrick et al., 2000) がなされ、iAsはヒトの遺伝子に直接作用する物質ではないという考え方もされるようになってきている。遺伝子に直接作用しない物質の場合、その物質がなくなれば遺伝子に作用することで引き起こされていた細胞の異常な増殖は弱まることから、閾値があると考えられる。そのような閾値の存在が指摘される物質のリスクの評価方法として、MOEによる方法がある。

本章における発がんリスクの評価により、日本人のiAs摂取量の50%値に相当する生涯発がんリスクは部位により  $1.0 \times 10^{-4}$  ~  $7.1 \times 10^{-4}$  と推定され、MOEも1を切る場合があり安全側に対する余裕が極めて少ないことが示された (表6.10, 6.11)。日本人の日常的なiAs摂取量でも発がんリスクは無視できないことが示唆され、摂取量低減対策を検討していく必要性が高いことが示された。

これまでに日本国内で行われた初期リスク評価 (NEDO, CERI, NITE, 2008) と比べて、

本調査では実測値に基づく推定摂取量からリスク推定を行っており、エンドポイントとして初期リスク評価の皮膚病変ではなく、US-EPA（2005）やEFSA（2009）が危険視している発がんリスクの評価を行った点で本研究結果は有用であるといえる。

表 6.10 生涯発がんリスク

	皮膚がん		肝臓がん		肺がん	
	P50	P95	P50	P95	P50	P95
リスク	$5.0 \times 10^{-4}$	$1.7 \times 10^{-3}$	$1.0 \times 10^{-4}$	$3.3 \times 10^{-4}$	$7.1 \times 10^{-4}$	$2.4 \times 10^{-3}$

P50は摂取量50%値のとき、P95は95%値のとき

表 6.11 曝露マージン（MOE）

	P50	P95
MOE	0.9 - 24	0.3 - 7

P50は摂取量50%値のとき、P95は95%値のとき

#### 6.4.2.2 リスクの評価の蓋然性

リスク推定に用いたパラメータ「米及びひじき摂取量」、「Slope Factor, BMDL」の不確実性について検討した。

#### 米及びひじきの一日摂取量

本調査で用いためし摂取量は、日本各地において環境省が行った、10年間に渡る大規模な陰膳調査より得た値である。多数の対象者（n=624）から回収した食材の重量を実際に測定して得た食品群別の摂取重量データをもとにしていること、国民健康栄養調査（厚生労働省, 2013）のめし摂取量（n=6753）の平均値と同程度であったことから、推定された摂取量の50%タイル値については代表性があると考えられる。しかし本調査で使用した環境省の標準偏差は、国民健康栄養調査の値よりも小さかった。よって環境省のデータの変動が実際のめし摂取量より小さかった場合、推定された摂取量の95%タイル値については、過小評価の可能性はある。

一方、ひじきの摂取量は、めしと同様の大規模調査から標準偏差を得ることができなかったために、14軒のひじきの煮物摂取量より算出した。そのためサンプル数が少なく、摂取量の平均値について代表性が不足している可能性がある。今後、ひじきの摂取量について、平均的摂取量やその変動に関する情報を得ることができれば、iAs摂取量の推

定の精度を向上させることができる。

また本章では、ひじきの摂取量を、一食分のひじき摂取量から一日あたりの摂取量に平均化したものをパラメータとすることで、長期間の平均的な iAs 摂取量を推定した。摂取した iAs の生物学的半減期は約 3～4 日であり、ひじきの摂取頻度は月に 2～3 回と考えると、ほとんどの日でひじき由来の iAs が体内に存在するものと考えられる。体内の iAs は体内に存在する期間とその濃度に依存して毒性を発現すると考えられることから、ひじき経路による iAs 摂取が毎日続くと仮定した本研究のリスク推定方法は、過大評価および過小評価のいずれの可能性もある。

### Slope Factor, BMDL

生涯発がんリスクの推定に用いたUS-EPAのOral Slope FactorやHealth Canadaのユニットリスクは、台湾におけるヒ素汚染井戸水を摂取した住民についての疫学データ（Chen et al. 1985; Wu et al. 1989）を、MOE算出に用いたEFSAのBMDL<sub>01</sub>は、複数の地下水汚染地域におけるヒト疫学データ（Ahsan et al., 2006; Rahman et al. 2006b, Xia et al., 2009; Ferreccio et al., 2000; Chiou et al., 2001）を根拠としている。iAsの場合、実験動物による毒性試験結果ではなく直接ヒトのデータを使用していることから、種間差に由来する不確実性は存在しない。

一方でiAsの毒性を遺伝毒性のない発がん物質であると仮定した場合、その毒性発現には、遺伝的要因による感受性の違いが指摘されており（Huang et al., 2007）、用量－影響関係の傾きに不確実性が存在する可能性がある。今後iAsに対する感受性を考慮した用量－影響関係が明らかとなれば、iAsに対する感受性の違いに由来する不確実性が低減されることが考えられる。

## 6.5 まとめ

本章では、日本人の主要なiAs摂取源であることが明らかとなった米とひじきに着目し、それら食品摂取量の変動とiAs濃度分布を掛け合わせることで、日本人全体の一日iAs摂取量分布を確率論的に推計し、得られた摂取量分布から発がんリスクの推定を行った。

日本人全体の一日iAs摂取量は50%値で19 µg/日、95%値で65 µg/日であった。摂取量50%値に相当する生涯発がんリスクは許容レベル $10^{-5}$ を超過し、部位により $1 \times 10^{-4} \sim 7 \times 10^{-4}$ に達した。また、MOEもきわめて小さく、安全側に余裕がないことが示されたことから、日本人の日常的なiAs摂取量であっても発がんリスクは無視できないことが示唆されたことから、今後、摂取量低減対策を検討していく必要があることが明らかとなった。

## 第 7 章

### iAs 摂取量低減対策の検討



## 第7章 iAs 摂取量低減対策の検討

### 7.1 はじめに

第6章における発がんリスクの評価を行った結果、日本人の日常的なiAs摂取量でも発がんリスクは無視できないことが示唆され、摂取量低減対策を検討していく必要性が高いことが示された。

そこで本章ではiAs摂取量低減対策の検討を行い、リスク低減化に資する情報を提供することを目的とする。第5章において、日本人の主なiAs摂取源は米とひじきであることが判明したことから、具体的にはこの2つの食品について検討を行う。

### 7.2 食品を介したリスク低減に関する基本的考え方

食品を介したリスクを低減するためには、摂取源となる食品中有害化学物質濃度を低減するか、もしくは摂取源である食品の摂食を制限する方法が考えられる。

天然由来の有害物質の場合、人為的汚染物質のように使用量を削減することはできないために、食品の生産環境における有害化学物質濃度を下げることは容易ではなく、それ以外に、食品の生産、加工、調理方法を改良するといった対策が考えられる。

一方で、食品の摂食を制限する場合、高濃度に有害化学物質を含む食品を食べることを避け、その食品から得ている栄養素等を他の食品により代替する方法が考えられる。摂食制限を行なっている事例としては、厚生労働省による妊婦に対する魚介類の摂食制限に関する勧告（厚生労働省, 2005）がある。この方法は、栄養素や食品そのものの機能と類似の食品がある場合にのみ有効である。

摂取量低減対策を検討するにあたり、リスク管理目標を設定する必要がある。本調査では大気環境基準（1996、2011）等にしたがって、リスク管理目標を生涯発がんレベル $10^{-5}$ に設定した。この目標を達成するには、食品中濃度か食品摂取量を現状の約100分の1に低減する必要がある。

### 7.3 米のiAs低減対策

食品の生産、加工、消費の各段階において検討可能な低減対策案をまとめた。表7.1に米に関する低減対策の案を示す。このうち、われわれにとって身近な消費段階での対策から順に、対策案の検討を行った。

表7.1 米に関する低減対策（案）

段階	対策
生産	水管理手法の改良、品種改良
加工	搗精法の改良
消費（調理・食習慣）	食べるか否か

### 7.3.1 消費段階における対策

日本人は、米の一日摂取量が多く、エネルギー源としてだけでなくタンパク質や無機質、ビタミンなどを米より摂取している（文部科学省, 2005）。米食によって摂取している栄養素を他の食品で代替可能であれば、摂食を制限することも考えうる。

米食の機能を炭水化物の摂取源であると仮定し、それを他の食品で代替するならば、栄養素の面、機能の面から「小麦・小麦加工品」が候補して挙げられる。

米の摂取を現状の一日三食から一食分控え、残りの穀類摂取量を小麦・小麦加工品で賄うことにしたときの、食品毎のiAs摂取量、穀類（米・小麦合計）経由iAs摂取量（ $\mu\text{g}/\text{日}$ ）、総一日iAs摂取量に対する穀類の寄与（%）を表7.2に示した。同様に、米の摂取を二食控えたときの値も示した。なお、小麦・小麦加工品のiAs濃度を $0.0043 \mu\text{g}/\text{g-fresh}$ （第5章）、米の濃度を $0.1 \mu\text{g}/\text{g-dry}$ 、米研ぎ減少率を23.2%、可給態率を95.1%（第6章）、米の摂取量を一食分で $108.7 \text{ g}$ （厚生労働省, 2013）と仮定し、総一日iAs摂取量を $19 \mu\text{g}/\text{日}$ （50%値、第6章）とした。

米の摂食を一食分控えることにより、一日iAs摂取量は $19 \mu\text{g}/\text{日}$ から $14.2 \mu\text{g}/\text{日}$ まで減少し、一日二食控えることで、 $19 \mu\text{g}/\text{日}$ から $11.5 \mu\text{g}/\text{日}$ まで減少した（表7.2）。

しかし米は日本人が主食としてきた食品であり、日本の食文化を考えると消費を抑えることは容易でないと考えられる。こうした数値化できない価値と、iAsからのリスクのどちらを選択するかは、最終的には個人の判断するところであろう。そのためにも個人が判断する材料として定量的なリスクの見積りを示すことは重要であると考ええる。

表7.2 米の摂取を小麦・小麦加工品で賄うことにしたときの、食品毎のiAs摂取量、穀類経由iAs摂取量（ $\mu\text{g}/\text{日}$ ）、米の摂食制限をしたときの総一日iAs摂取量（ $\mu\text{g}/\text{日}$ ）

シナリオ	食品摂取量 (g/日)	食品中 iAs 濃度 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ ) *	食品毎の iAs 摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{日}$ )	穀類経由 iAs 摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{日}$ )	総一日 iAs 摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{日}$ )
一日米二食					
米	217.4	0.03	6.5	7.4	18
小麦他	221.8	0.0043	0.95		
一日米一食					
米	108.7	0.03	3.2	4.6	15
小麦他	330.5	0.0043	1.4		

\* 湿重量あたり

### 7.3.2 加工段階における対策

米中のiAsは米粒の内側よりも外側の糠や胚乳に多く蓄積している（Mehargら, 2010）ため、糠を取り除くことで、米から摂取するiAsを低減できる可能性がある。一般に市販されている精白米は玄米から表層の糠を8 - 12%取り除いたものであり（文部科学省, 2007）、さらに精白米表面に残存した糠を取り除いて市販されているものに無洗米がある。無洗米では通常の精白米に比べて米糠が少ないためにiAs濃度が低くなる可能性がある。

そこで玄米から精白米、無洗米を作成し、精白米と無洗米中iAs濃度の比較を行った。なおこれ以降、玄米から糠を取り除くことを搗精と呼ぶこととする。

#### 7.3.2.1 方法

玄米5品種を都内米店で購入し、その一部を米店にて精米機（VM-30C, SUPER米伯楽、クボタ、大阪）を使用して、精白米、クリーン精米（無洗米相当、無洗米の濁度基準をみたす）に搗精してもらった。

一般に市販されている無洗米は、媒体や研磨剤などを用いて米粒表面の微粉糠を取り除いたものであり（庄司と加藤, 2003）、クリーン精米とは微粉糠の除去方法が異なるが、本調査ではクリーン精米を無洗米とみなすこととした。

玄米、精白米各5試料、無洗米各3試料は、6.2.1.2項に示した方法で粉末化し、 $<150\mu\text{m}$ の画分を分析用試料とした。米粉中iAsの抽出方法はHamano-Nagaoka et al. (2008) に従った。希硝酸抽出液の分析は2.2.2項に示したLC3を用いてLC-ICP-MSにより、iAs分析を行った（Narukawa et al., 2006）。

### 7.3.2.2 結果と考察

図7.1に玄米、精白米、無洗米中iAs濃度を示した。無洗米中iAs濃度は精白米中濃度と比較して全ての試料で減少していた。しかしその濃度変化はわずかであり（平均で5%の低下）、無洗米中iAs濃度と精白米中濃度について対応のあるt検定を行ったところ、有意な差はみられなかった（ $p=0.10$ ,  $n=3$ ）。また精白米中iAs濃度ももとの玄米と比較して、全ての試料で減少しており（平均で33%の低下）、精白米中iAs濃度と玄米中濃度について、対応のあるt検定を行ったところ、有意な差が見られた（ $p<0.05$ ,  $n=5$ ）。

Narukawa et al. (2012) は玄米から段階的に搗精することで、iAs濃度が低下することを報告しており、玄米から精白米とする（10%の搗精）ことで、iAs濃度は41%低下したとしている。これは本調査結果と同程度の低下であった。一方、本調査において精米処理に加えて無洗米処理を行ったところ、iAs濃度に有意な差はなかった。この理由として、無洗米処理による米粒重量の減少率は精白米と比較して1-2%であり（庄司と加藤, 2003）、この程度の搗精ではiAs濃度にほとんど影響を及ぼさなかったものと考えられた。

一般に販売されている精白米は、玄米から8 - 10%の搗精を行ったものである（文部科学省, 2007）。Narukawa et al (2012)はさらに、30%、50%まで搗精したときの精白米中濃度についても報告しており、搗精を進めることで、iAs濃度の58%、67%まで低下したとしている。50%まで搗精した精白米を摂取したとすると、米食によるiAs摂取量は現状の60%まで低下する。このことから、われわれが通常食べている精白米よりも搗精の度合いを進めれば、米中iAs濃度を低下させることができると推測される。今後この対策を講じるには、あらかじめ搗精が栄養価や食味に及ぼす影響についてもあわせて調査する必要がある。

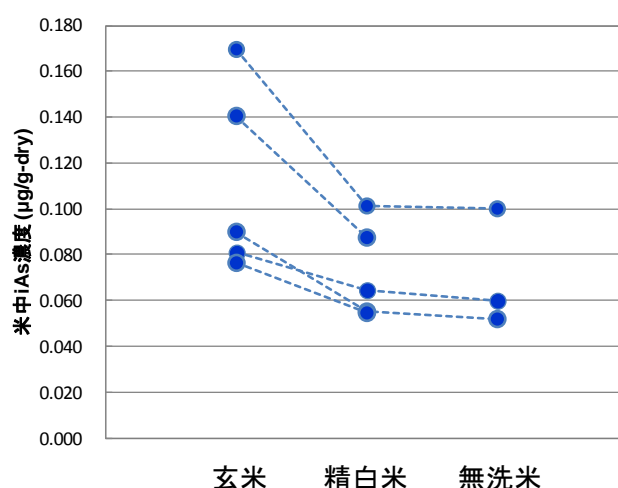


図7.1 搗精による米中iAs濃度の変化

(対応のあるt検定, 玄米 vs 精白米,  $p<0.05$ ,  $n=5$ ; 精白米 vs 無洗米,  $p=0.10$ ,  $n=3$ )

### 7.3.3 生産段階における対策

米中iAs濃度を低減する方法として、稲の生育に関する水管理手法の改良や品種改良が考えられる。

水田土壌のヒ素濃度は9 mg As/kg（範囲: 1.2-38.2）と報告されており（Iimura, 1981）、農地の平均濃度 11 mg/kg（範囲: 0.4-70）（Iimura, 1981）と比較して、水田土壌中ヒ素濃度はその他の農地におけるヒ素濃度とそれほど変わらない。日本国内における環境水中のヒ素レベルとして、利根川水系水域29箇所では採水した河川水中濃度は平均 2.4 ng/gと報告されており（田中ら, 1986）、温泉や鉱山からのヒ素排水が問題となっている地域においては農業用水からの汚染が問題となるが、特別な汚染がない場合、水田中濃度は、農業用水からのヒ素の供給よりはむしろ土壌中濃度に依存すると考えられる。水田土壌に存在するヒ素は、水稻の生育過程で根を通じて吸収され、子実に蓄積する。（山根, 1989）。他の穀物に比べて水稻にヒ素が多く含まれる理由の1つに、その栽培方法が関係すると考えられている。水田では水を張られるために（湛水管理）、土壌への酸素の供給が遮断されて、還元状態になる。還元条件下では、土壌中の鉄と結合していた5価のヒ素が3価に還元されて間隙水へ遊離し、根から吸収されやすくなる（Takahashi et al., 2004）。逆に、水田の水を落とした状態（落水）では、土壌へ酸素が供給されるために土壌は酸化状態となり、酸化状態において土壌中のヒ素は5価の状態では土壌中の鉄と結合して土壌粒子に吸着した状態となり、土壌中の間隙水へ供給は遮断されて、水稻のヒ素吸収は抑制される（Takahashi et al., 2004）。

このような水田における水管理条件を検討することで、ある程度まではヒ素の吸収抑制の実現が可能であると考えられるが、この対策実施には至っていない。それはヒ素吸収を抑制する水管理（節水条件、酸化状態を保つ）にした場合、土壌中のカドミウム（Cd）が間隙水へ移行して稲への吸収が促進され、米へCdの蓄積が生じてしまうためである。Cdの吸収を抑制するには、ヒ素が遊離しやすい湛水管理（還元状態）にする。このとき土壌間隙水中の硫酸イオン（ $\text{SO}_4^{2-}$ ）が還元されて硫化物イオン $\text{S}^{2-}$ へ変化し、硫化物イオンは $\text{S}^{2-}\text{Cd}$ と結合して硫化カドミウム（CdS）となる。CdSは水に溶けにくいために水稻への吸収が抑制される（農林水産省, 2011）。Arao et al. (2009) は水管理期間と水稻の生育のタイミングが、玄米中Cd、ヒ素濃度に及ぼす影響について検討し、Cdとヒ素の両方の吸収をできるだけ抑制する移植から出穂3週前と主穂から3週間の湛水管理を行ったとき、玄米中Cd濃度は0.3mg/kgから0.03mg/kgまで低下し、ヒ素は0.13mg/kgから0.18mg/kgまで上昇するにとどまることを報告している。この方法はCdのみのリスク低減には有効であるが、ヒ素とCdの両方のリスクを考えた時、水管理のみで両方の吸収を抑制するのは難しいことを示した結果であると考えられる。

近年、稲のヒ素吸収には、ケイ酸のトランスポーターが関与することが示された（Zhao et al., 2009）。稲は養分として土壌中から積極的にケイ酸を吸収しており、水耕栽培の培養液中のケイ酸濃度を高めることにより、ヒ素吸収が拮抗されて吸収が抑制されるこ

とが示されている (Guo et al., 2007)。

iAs低吸収性の稲の開発を目指した研究も盛んに行われている。Zavala et al. (2008) によると、品種により主に吸収されるヒ素の化学形態に差異があり、アメリカ、オーストラリア、中国で栽培される品種の稲に含まれるヒ素の化学形態は主にDMAであり、アジア、ヨーロッパで栽培される品種はiAsが主であるとしている。また、Liu et al. (2004) は、稲の部位へのiAs移行には品種差があり、子実への移行率が低い稲の開発も可能だとしている。これらの知見は、iAs低吸収性の稲が開発される可能性を示す結果であると考えられる。

またiAsとCdの吸収を同時に抑制する品種改良と栽培条件の組み合わせについても検討されつつある。Ishikawa et al. (2012) はイオンビーム照射により、Cd低吸収性の稲の突然変異体 (lcd-kmt1) を開発したことを報告した。このlcd-kmt1とともに通常のこしひかりを高Cd土壌で栽培したとき、こしひかりの玄米中Cd濃度は平均で1.73 mg Cd/kgまで上昇して基準値 (0.4 mg Cd/kg) を大幅に超過していたが、lcd-kmt1では検出下限値以下 (<0.05 mg Cd/kg) であった。このlcd-kmt1を節水的な水管理で栽培してもCdをほとんど吸収しない。lcd-kmt1が開発されたことで、水管理方法によるヒ素吸収抑制と、品種改良稲によるCd吸収抑制を同時に行うことができる可能性が示された。

このように、今後、稲の生育に関する水管理手法の改良や稲の品種改良を行うことにより、米のiAs濃度を低減できる可能性がある。しかしながら現時点でこれらの対策は、わが国の水稻栽培に実用化されるまでには至っていない。

#### 7.4 ひじきのiAs低減対策

ひじき (*Hizikia fusiformis*) は、褐藻類ホンダワラ科に属する海藻であり、日本では古くからわかめや昆布などの海藻と共に、保存食として日常の食事に利用されてきた。海水には平均で約2 ng As/g 前後 (Andreae, 1978) のヒ素が存在し、海藻類は、海水からiAsを取り込んでいる。多くの藻類ではヒ素のほとんどがヒ素糖であるのに対し、ホンダワラ科の海藻に含まれるヒ素の半量が無機態として存在させており、海藻におけるヒ素の代謝経路が科によって異なることが示唆されている (田川, 1985)。

As(V)は一般に市販されている乾燥ひじきにも多量に存在する。しかしこの一部は水戻しや熱湯でゆでることにより、濃度が低下することが報告されている (Ichikawa et al., 2006; Hamano-Nagaoka et al., 2007)。

以上の知見から、ひじきに関する低減対策の案を表7.3にまとめた。ひじきについても消費段階から順に対策案の検討を行った。

表7.3 ひじきに関する低減対策（案）

段階	対策
生産	なし
加工	加工方法の改良
消費（調理・食習慣）	下ゆでの実施、食べるか否か

#### 7.4.1 消費段階における対策（摂食制限した場合）

ひじきは日本において副菜として食べられている食品であり、もし他の食品で、その栄養素の摂取や機能が代替可能であれば、摂食を制限することもある。

ひじきは食物繊維やその他の無機成分（鉄、ヨウ素、亜鉛など）を豊富に含み、ひじきを摂取することにより、これらの栄養成分を摂取している。ひじきの機能を食物繊維やその他の無機成分の摂取源と仮定し、それを他の食品で代替するならば、栄養素の面、機能の面から海藻類（こんぶ、のり、わかめ）が候補して挙げられる。

そこでひじきの摂食制限を行った場合、それによって本来ひじきから供給されていた食物繊維と無機成分がどの程度減るか確認した。ひじきの一日摂取量を2.5 g/日（湿重量あたり）（Nakamura et al. 2009）、ひじき中水分量を92%（実測値）と仮定した。ひじき摂食による各種栄養素供給量は、宮下ら（2006）の水戻ししたひじき中の無機成分（K, Ca, Mg, Fe）、菊池ら（2008）のひじき（惣菜）中のヨウ素含量、五訂日本食品標準成分表（食物繊維）に基づいて、ひじき摂食による栄養素摂取量を見積もり、それと日本人成人の一日栄養素等摂取量と比較した。

その結果、日本人成人の栄養素等摂取量に占めるひじきの寄与が大きい栄養素は、ヨウ素で一日栄養素摂取量の17%、次に鉄分が0.96%、食物繊維が0.63%であった（表7.4）。その他の無機成分の摂取は全体の 0.5%以下であった。

ひじきの摂食をゼロにすると、ひじきからこれらの栄養素摂取がされなくなる。そこで、ひじきから供給されていた栄養素を他の海藻を食べることで代替可能かを検討した。表7.5に、こんぶ、わかめ、焼のりに含まれる無機成分（K, Ca, Mg, Fe, I）および食物繊維量を示した。ヨウ素はこんぶに非常に多く含まれていることから、こんぶを通常よりわずかに多く食べれば（乾燥こんぶで 8 mg 程度）、ひじきを食べなくても現状と同じ量のヨウ素を摂取することができる。また鉄分についても、こんぶなら0.6g、焼のりなら1.7g程度、食物繊維についてもこんぶや焼のりを3 - 5g程度多く食べることで代替可能である。その他の無機成分についても同様に、他の海藻類を少し多く食べることで代替可能であった。よって、ひじきの摂食制限は、栄養成分に着目した場合、実施可能であると考えられた。

しかしひじきから得ているベネフィットは栄養成分だけでなく、その味や風味、伝統食品であるという点もある。これらは数値化することができないが、食品の選択する上で非常に重要な視点である。

表7.4 日本人成人の栄養素等一日摂取量に占めるひじき摂食の寄与

	単位	ひじき 1 日摂取量あたり	一日栄養素摂取量	ひじきの寄与 (%)	摂取基準 (推奨量) <sup>b</sup>
カリウム	mg/日	7.2	2,189	0.33	2800 – 3000 <sup>c</sup> 2700 – 3000 <sup>d</sup>
カルシウム	mg/日	2.2	507	0.43	650 – 800 <sup>c</sup> 600 – 650 <sup>d</sup>
マグネシウム	mg/日	0.899	232	0.39	320 – 370 <sup>c</sup> 260 – 290 <sup>d</sup>
鉄	mg/日	0.072	7.5	0.96	7.0 – 7.5 <sup>c</sup> 10.5 – 11.0 <sup>d</sup>
ヨウ素 <sup>a</sup>	μg/日	22.3	130.0	17.1	130
食物繊維総量	g/日	0.087	13.7	0.63	19 <sup>c</sup> 17 <sup>d</sup>

ひじき摂食によるカリウム、カルシウム、マグネシウム、鉄摂取量は、五訂増補日本食品標準成分表（2005）のほしひじき中栄養素量（カリウム、カルシウム、マグネシウム、鉄）に、宮下ら（2006）の水戻しによる減少分（40%, 10%, 27.5%, 7.5%）を考慮し、ひじき一日摂取量を2.5 g/日、水戻しひじきの水分量を92%として算出した。ヨウ素摂取量はひじき惣菜（菊池ら, 2008）中ヨウ素濃度より、ひじき一日摂取量を2.5 g/日として算出した。

a ヨウ素の一日摂取量は、国民健康栄養調査より、摂取量の値が得られなかったため、食事摂取基準（2010）の成人の推奨量 130 μg/日とした。

b 食事摂取基準（2010）推奨量（鉄、ヨウ素、カルシウム、マグネシウム）目標量（カリウム）、c 成人男性、d 成人女性



表7.5 海藻（こんぶ、わかめ、焼きのり）の栄養素含有量

	単位	まこんぶ/素干し	水戻しわかめ	焼きのり
カリウム	mg/g	67.4	26.5	24.6
カルシウム	mg/g	7.8	13.3	2.9
マグネシウム	mg/g	5.6	13.3	3.1
鉄	mg/g	0.043	0.051	0.12
ヨウ素	μg/g	2652	193.9	21.5
食物繊維総量	g/g	0.3	0.6	0.4

単位は乾燥重量あたりで示した。栄養素含有量は五訂日本食品標準成分表によった。

#### 7.4.2 消費段階における対策（下ゆでの実施）

6.2節において収集した乾燥ひじき16試料のうち6試料（長ひじき3種、芽ひじき3種）について、水戻ししたひじきの下ゆでを行い、下ゆでがiAs濃度に及ぼす影響の程度を調べた。

##### 7.4.2.1 方法

6.2.1.2 項において水戻ししたひじき試料の一部を下ゆでした。ステンレス製鍋に水1000 mLを入れて沸騰させ、そこに水戻ししたひじき 50g を入れて5分間ゆでた。その後200mLの水で2回すすいだ（Hamano-Nagaoka et al., 2007）。ゆでたひじきは、株式会社日本凍結乾燥研究所に依頼して凍結乾燥を行った。凍結乾燥された試料は、分析前にブレンダー（オスターブレンダー ST-1, 大阪ケミカル, 大阪）を用いて粉末化した。

ひじき試料中可給態ヒ素化合物抽出は、試料 1g に対して 20 倍量の 0.07mol/L 塩酸+ペプシン 0.01%を加えて 37℃2 時間振とう抽出を行い、上澄み液を 0.45 μm メンブランフィルターでろ過した（Nakamura et al., 2008）。抽出液を遠心分離後、適宜希釈したものを経液とした。iAs 分析は 2.2.2 項に示した LC3 を用いて LC-ICP-MS による分析を行った（Narukawa et al., 2006）。

##### 7.4.2.2 結果と考察

図7.2に、調理操作によるひじき中iAsの減少率を百分率で示した。値は乾燥ひじき中濃度を100としたときの調理操作（水戻し、水戻し+下ゆで）による減少率の百分率とした。

乾燥ひじきから水戻しを行うことで、ひじき中iAs濃度は平均で47%低下し、さらに下ゆでを行うことで、95%低下した。また「水戻しのみ」と「水戻し+下ゆで」を比べると平均で82%の減少をしていた。「水戻しのみ」と「水戻し+下ゆで」を行ったひじき中iAs濃度について、対応のあるt検定を行ったところ、有意な差が見られた ( $p<0.01$ ,  $n=6$ )。Hamano-Nagaoka et al. (2007) は乾物ひじき5種類について水戻しを行ったところ、乾物中の濃度に対して48%減少し、さらに下ゆで処理を行うことで、90%減少したことを報告しており、下ゆでの効果は本調査の結果と同程度であった。本調査ではさらに、長ひじきと芽ひじきで下ゆでの効果に差があるか確認したが、有意な差はなかった (t検定,  $p=0.17$ ,  $n=3$ )。

以上により、iAs摂取量低減にはひじきの下ゆでが有効であり、下ゆでを追加することで、通常のひじきの調理法（水戻し後そのまま加熱調理等を行う）に比べて、ひじきからのiAs摂取量の約80%、総一日iAs摂取量の約40%を低減できることがわかった。

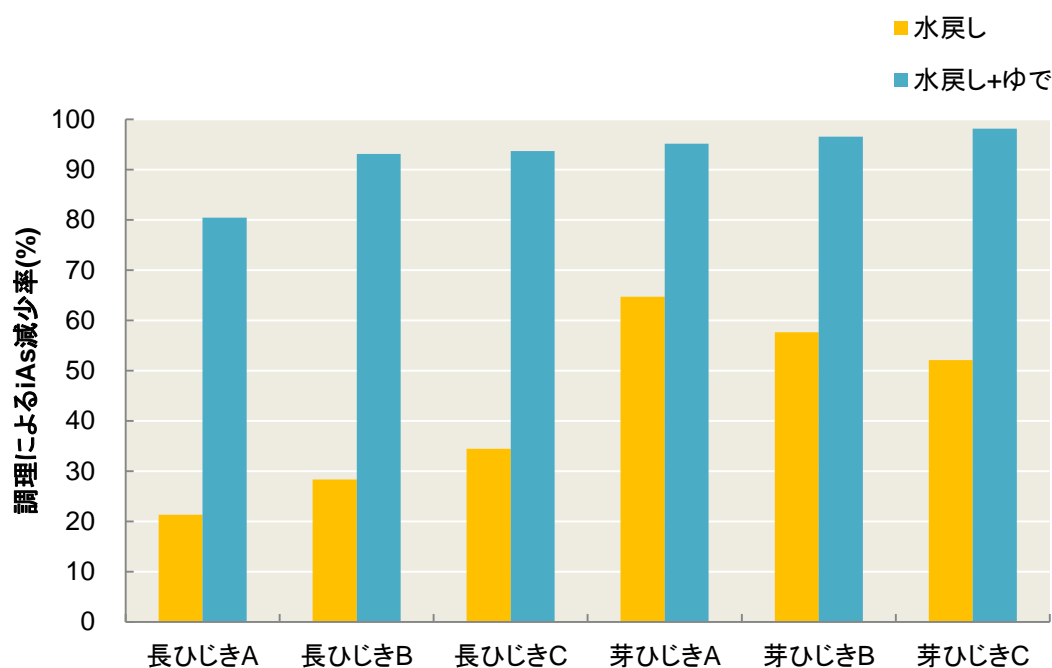


図7.2 調理によるiAs濃度減少率 (%)  
乾物ひじき中濃度を100としたときの調理による減少率

### 7.4.3 加工段階における対策

加工段階における対策として、乾燥ひじきの加工方法の改良が考えられる。ひじき原藻は採取されたのち、加熱処理後乾燥されて、乾燥ひじきとなる。ひじきの加工方法には、主に伊勢方式と呼ばれる蒸煮の方法、房総方式と呼ばれる釜ゆでの方法がある。一般的には蒸煮加工の伊勢方式を用いられることが多く、韓国産、中国産も主にこの手法により加工されている（日本ひじき協議会HP, 山城ら, 2004）。ひじきは特殊な場合を除き、一旦加工をされたものが流通するため、生のひじきが販売されることはない。（日本ひじき協議会HP, 山城ら, 2004）

7.4.2項において、ひじきは下ゆでを行うことで、乾燥ひじき中iAs濃度に比べて95%低下することが明らかとなった。もし下ゆでと同様の処理を、ひじきの加工段階で行うことができれば、ひじきの流通以前にiAsの低減が可能となる。現在行われている加工方法のうち、釜ゆでを行う房総製法は7.4.2項で検討を行った下ゆでと同じ効果があると考えられる。そこで房総産のひじきの濃度と、その他の産地の濃度に差があるかについて、第6章の水戻しひじき中濃度結果を用いて産地ごとに比較した。この試料の内訳は、伊勢産（n=3）、房総産（n=2）、長崎産（n=4）、中国産（n=2）、韓国産（n=4）の計16試料である。

図7.3に各産地内ひじき中iAsの中央値を比較したグラフを示す。房総産のひじき中の濃度は、そのほかの産地のものと比較して低い傾向を示した。ただしこの濃度比較は、サンプル数が少ないこと、また加工方法による濃度差を比べたものとは異なり、水戻しによるiAs濃度の減少率の変動、ひじきの可給態率、生ひじき中濃度の産地差などを含んでいることから、房総製法によるひじきの加工がiAsの低減に有用であることを示した結果ではない。しかし、ひじきの加工方法の違いがひじき中iAs濃度に影響を与える可能性を示したものであると考えられる。ひじきのiAs低減化のためには、製造・加工段階においても、対策が講じられることが望まれる。

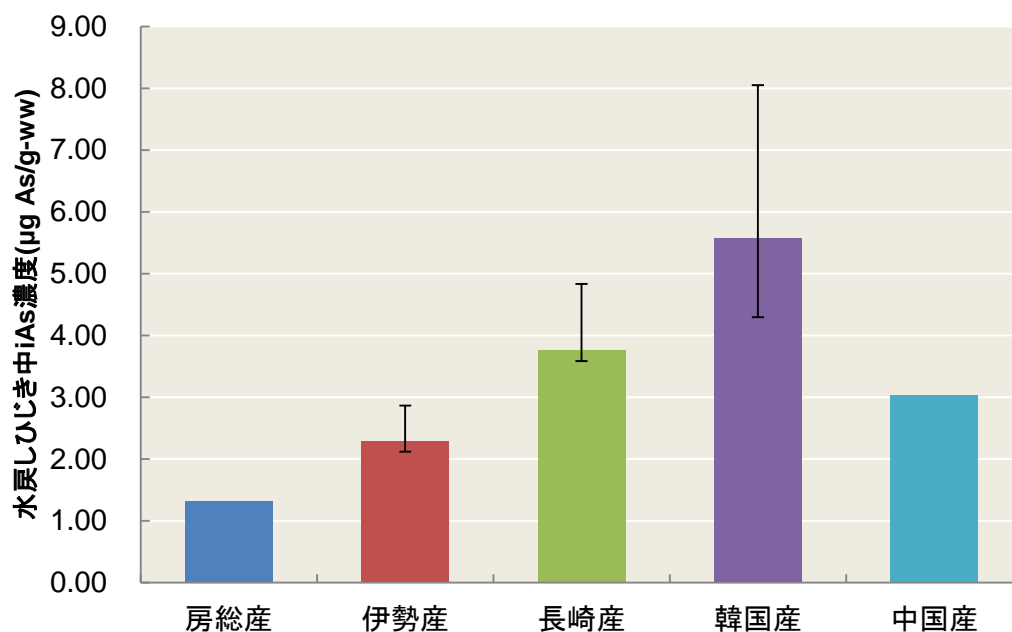


図7.3 産地毎の水戻しひじき中iAs濃度（中央値）（ $\mu\text{g As/g-ww}$ ）  
 伊勢産（n=3）、房総（n=2）、長崎（n=4）、中国産（n=2）、韓国産（n=4）  
 エラーバー（25%-75%値）はサンプル数が3検体以上のものに示した。

#### 7.4.4 生産段階における対策

ひじき中のiAsは海水から取り込んだヒ素が蓄積したものであり、生産段階の低減化は現状では見込めない。

## 7.5 低減対策のまとめと今後の課題

米とひじきに関するiAs低減対策のまとめを表7.6, 7に示す。

主なiAs摂取源であることが明らかとなった米とひじきについて、それぞれ食品の生産、加工、消費の各段階におけるiAs摂取量低減対策を検討した結果、現状で実施できる低減対策にひじきの下ゆでがあり、それによりiAs摂取量全体の約40%が削減可能であった。米については現状で講じられる有効な対策はなかった。現在、米中のiAs低減化技術開発の検討が順次勧められており、これらの対策技術が実用化すれば、摂取量を現状より引き下げる効果が期待される。しかしこれらの対策を講じたとしても、iAsのリスクを管理目標 $10^{-5}$ まで引き下げるには至らなかった。

一方で、iAsは環境中天然に存在する有害物質であるため、人為的汚染物質とは別のリスク管理手法が必要となる可能性がある。これまでに食品中天然に存在する化学物質のリスクについて、どのぐらいなら許容できるかというコンセンサスはない。今後iAsのリスクについて、所与のリスクとして削減対象としない、もしくはどのぐらいのリスクならば許容できるのか、どのぐらいのリスクを目指すべきなのかというところから検討を始める必要がある。

本研究で得られた知見により日本人のiAs摂取によるリスクの大きさが広く認知され、低減化技術の開発などのリスク管理体制の構築とともに、リスク管理目標値に関するコンセンサスを得るための議論が行われることを期待する。

表7.6 米に関するiAs低減対策

段階	対策	実現可能性	摂取量削減幅
生産	iAs 吸収を抑制する稲の開発 低 Cd 吸収稲の節水栽培	△	?
加工	なし	—	—
消費（調理・食習慣）	食べるか否か	—	—

表7.7 ひじきに関するiAs低減対策

段階	対策	実現可能性	摂取量削減幅
生産	なし	—	—
加工	加工方法の改良	△	—
消費（調理・食習慣）	下ゆでの実施	○	約 7 μg/日
	食べるか否か	△	—

## 第 8 章

### 結言及び今後の展望

## 第8章 結言及び今後の展望

本研究ではわれわれ日本人が日常食を介して摂取している可能性があるiAsの健康リスクに着目し、その摂取量を分析的手法に基づいて推定したうえで、それに伴う健康リスクの定量化を行った。

有害化学物質によるヒトの健康に及ぼす影響を未然に防ぎ、適切な対策を打ち出すには、健康リスクを推定することが重要であり、そのためには信頼性のある摂取量を把握する必要がある。特に日本人の食物には、海産物由来の多種多様な有機ヒ素を含むため、そのなかから微量なiAsのみを精確に定量するには、分析法の高感度化と、化学形態別分離能が高い手法が必要となる。

そこでまず第2章において、高感度なヒ素の化学形態別分析法として開発されたLC-HG-ICP-MS法を、食物中iAs分析へ適用できるかについて検討を行った。食物中iAs分析に十分な感度が得られ、測定値の精度、真度ともに良好であったことから、食物中iAs分析に適用可能な分析法が得られたと判断し、本法がiAs摂取量調査に使用可能な分析法であることを示した。

第3章では食物以外の摂取源として土壌や室内塵からの非食餌性摂取源からの経口摂取量を見積もり、これと文献値に基づく大気からの経気道摂取量、2章で予備的に求めた食物からの経口摂取量との比較を行った結果、非食餌性摂取源の寄与はわずかであり、日本人のiAs摂取は主に食物由来であることを定量的に確認した。

第4章では、複数の集団を対象とした一日iAs摂取量調査を行うことで、日本人の一日摂取量の把握を行った。摂取量調査は、陰膳法による調査と、本研究で新たに提唱する、尿中濃度から推定する方法の二つのアプローチを実施した。陰膳調査では、国内の比較的小規模な3つの集団と、日本人の食事を材料に作成された標準物質から一日iAs摂取量を見積ったところ、6.5 - 27  $\mu$ g/日であった。尿中濃度からの摂取量推定については、まず、ある対象集団の陰膳経由iAs摂取量と尿中代謝産物濃度との関連から回帰式を求め、その回帰式の蓋然性を別の集団に当てはめて確認した。この回帰式を用いて、別の2つの集団の尿中濃度から摂取量を見積ったところ、一日iAs摂取量は6.3, 25  $\mu$ g/日であった。以上の調査により、6つの日本人集団における平均的なiAs一日摂取量は6.3 - 27  $\mu$ g/日であり、摂取量はそれぞれ集団内や集団間において比較的大きな変動を示すことを明らかとした。「日本人の健康リスク」を考えるうえで日本人の代表的な一日iAs摂取量を得るためには、多数の対象者や対象集団のデータを得る必要があると考えられた。第5章においては主なiAs摂取源の探索となりうる食品の探索を行った。マーケットバスケット法による調査を行い、日本人の主なiAs摂取源は米とひじきであることを明らかとした。



第6章では日本人の主なiAs摂取源であることが明らかとなった米とひじきに着目し、それら食品摂取量の変動とiAs濃度分布を掛け合わせることで、日本人全体の一日iAs摂取量分布の確率論的推計を行ったところ、日本人の長期間の平均的な一日iAs摂取量は50%値で17  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、95%値で75  $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。摂取量の50%値から推定した生涯発がんリスクは許容レベル $10^{-5}$ を超過し、部位により $1 \times 10^{-4} \sim 7 \times 10^{-4}$ に達した。また、MOEも1を切る場合があるなど、安全側に余裕がないことが示されたことから、日本人の日常的なiAs摂取量であっても発がんリスクは無視できないことが示唆され、今後、摂取量低減対策を検討していく必要があることが示された。

第6章でのリスクの評価結果を踏まえ、第7章では日本人のiAs摂取量低減対策の検討を行った。主なiAs摂取源であることが明らかとなった米とひじきについて、食品の生産、加工、消費の各段階におけるiAs摂取量低減対策を検討した結果、現状で実施できる低減対策にひじきの下ゆでがあり、それによりiAs摂取量全体の約40%が削減可能であった。長期的には米のiAs濃度低減化技術の開発などリスク管理体制の構築やリスク管理目標に関するコンセンサスを得るための議論が行われることが望まれる。

以上の結果を踏まえ、今後より詳細な日本人のiAs摂取量調査を実施する必要があると考える。第4章において、尿中濃度と回帰式を用いることで摂取量を推定できることが示された。しかしこの回帰式を求めるために調査対象とした人数は39名と比較的小規模であった。今後回帰式を用いて引き続きiAs摂取量調査を行なっていくためには、陰膳経路iAs摂取量と尿中濃度の関連についてより対象者数を増やし、回帰式の信頼性を高めることが望ましいと考える。

本研究では、iAsの発がんリスクに着目したリスクの推定を行ったが、iAsの健康影響には発がん以外にも、心血管疾患や高血圧、糖尿病との関連、また胎児期曝露による発達影響との関連が指摘されている。比較的高いiAsを日常的に摂取しているわれわれ日本人にとって、非発がん性の健康影響についても懸念されることから、今後これらの健康影響について量-影響関係の解明を行う必要があると考える。さらにiAsの毒性発現にはiAsの代謝能力が関与する可能性があり、代謝能力と健康影響との関連についても指摘がある。またiAsの代謝能には個人差や民族差が存在し、このような差異は遺伝的要因によって生じることが示唆されている。今後、健康影響を調査するにあたっては、遺伝的要因を考慮した量-影響関係の評価を行うことで、iAs摂取の関与が指摘される疾病発症の原因解明につながると考えられる。

さらに食物中天然に存在する遺伝毒性発がん物質のリスク評価およびリスク管理に関する課題として、どの程度のリスクなら許容出来るのか、どの程度のリスクを目指すべきなのか、コンセンサスを得るための議論が必要であると考え。その際には、本研究で得られた日本人のiAs摂取量のデータや、摂取量低減対策に関する知見が、今後の議論を行ううえで必ずや役立つと考える。

## 謝辞

本研究を遂行するにあたり、研究全般を通じて、丁寧かつ熱心なご指導を賜りました指導教官の吉永淳先生に、深甚なる謝意を表します。

また本研究に関して、東京大学の徳永朋祥先生、吉田好邦先生、多部田茂先生、森口祐一先生、国立環境研究所の滝上英孝先生には、有益なご助言を賜りました。深く感謝申し上げます。

食物中ヒ素化合物分析のご指導、ご協力を賜りました産業技術総合研究所の田尾博明先生、中里哲也先生、後反克典様をはじめとする環境管理技術研究部門計測技術研究グループの皆様には大変にお世話になりました。心より感謝致します。

博士課程在籍中生活費の心配なく研究に打ち込めるように奨学金を与えてくださった双葉電子記念財団の皆様にも心より感謝致します。

環境健康システム学研究室 卒業生の高木麻衣さん、鈴木弥生さん、久田文さんをはじめとする研究室の皆様には、研究のみならず、日々の生活を精神面で支えていただきました。本当にありがとうございました。

本研究のために、サンプルをご提供してくださいました多くの方々に、この場を借りて厚くお礼申し上げます。

2013 年 7 月

小栗 朋子

## 参考文献

- Ahsan, H.; Chen, Y.; Parvez, F.; Zablotska, L.; Argos, M.; Hussain, I.; Momotaj, H.; Levy, D.; Cheng, Z. Q.; Slavkovich, V.; van Geen, A.; Howe, G. R.; Graziano, J. H., Arsenic exposure from drinking water and risk of premalignant skin lesions in Bangladesh: Baseline results from the Health Effects of Arsenic Longitudinal Study. *American Journal of Epidemiology* **2006**, *163*, (12), 1138-1148.
- Almela, C.; Algora, S.; Benito, V.; Clemente, M. J.; Devesa, V.; Suner, M. A.; Velez, D.; Montoro, R., Heavy metal, total arsenic, and inorganic arsenic contents of algae food products. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2002**, *50*, (4), 918-923.
- Almela, C.; Jesús Clemente, M.; Vélez, D.; Montoro, R., Total arsenic, inorganic arsenic, lead and cadmium contents in edible seaweed sold in Spain. *Food and Chemical Toxicology* **2006**, *44*, (11), 1901-1908.
- Andreae, M. O., Distribution and speciation of arsenic in natural waters and some marine algae. *Deep-Sea Research* **1978**, *25*, (4), 391-402.
- Arao, T.; Kawasaki, A.; Baba, K.; Mori, S.; Matsumoto, S., Effects of Water Management on Cadmium and Arsenic Accumulation and Dimethylarsinic Acid Concentrations in Japanese Rice. *Environmental Science and Technology* **2009**, *43*, (24), 9361-9367.
- ATSDR. 2007. Toxicological profile for arsenic. <http://purl.fdlp.gov/GPO/gpo31622> [Accessed 12 June 2013]
- Barlow, S.; Renwick, A. G.; Kleiner, J.; Bridges, J. W.; Busk, L.; Dybing, E.; Edler, L.; Eisenbrand, G.; Fink-Gremmels, J.; Knaap, A.; Kroes, R.; Liem, D.; Muller, D. J. G.; Page, S.; Rolland, V.; Schlatter, J.; Tritscher, A.; Tueting, W.; Wurtzen, G., Risk assessment of substances that are both genotoxic and carcinogenic - Report of an International Conference organized by EFSA and WHO with support of ILSI Europe. *Food and Chemical Toxicology* **2006**, *44*, (10), 1636-1650.
- Beckman, G.; Beckman, L.; Nordenson, I., Chromosome aberrations in workers exposed to arsenic. *Environmental Health Perspectives* **1977**, *19*, 145-146.

- Borak, J.; Hosgood, H. D., Seafood arsenic: Implications for human risk assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **2007**, *47*, (2), 204-212.
- Bowen, H. J. M.; 浅見; 茅野 (訳) , 環境無機化学: 元素の循環と生化学. 博友社: 東京, 1983.
- Braman, R. S.; Johnson, D. L.; Foreback, C. C.; Ammons, J. M.; Bricker, J. L., Separation and determination of nanograms amounts of inorganic arsenic and methylarsenic compounds. *Analytical Chemistry* **1977**, *49*, (4), 621-625.
- Brouce A., F.; C-H.Selene J., C.; Robert L., J.; C.J., C., Arsenic. In *Handbook on the toxicology of metals*, Nordberg, G.; Fowler, B.; Nordberg, M.; Friberg, L., Eds. Elsevier: Amsterdam, 2007; pp pp.367-406.
- Buchet, J. P.; Lauwerys, R.; Roels, H., Comparison of the urinary excretion of arsenic metabolites after a single oral dose of sodium arsenite, monomethylarsonate, or dimethylarsinate in man. *International Archives of Occupational and Environmental Health* **1981**, *48*, (1), 71-79.
- California EPA. 2004. Public health goals for chemicals in drinking water, Arsenic. <http://www.oehha.ca.gov/water/phg/pdf/asfinal.pdf> [Accessed 13 March 2013]
- Calderon, R. L.; Hudgens, E.; Le, X. C.; Schreinemachers, D.; Thomas, D. J., Excretion of arsenic in urine as a function of exposure to arsenic in drinking water. *Environmental Health Perspectives* **1999**, *107*, (8), 663-667.
- Chen, C. J.; Chuang, Y. C.; Lin, T. M.; Wu, H. Y., Malignant neoplasms among residents of a Blackfoot Disease-endemic area in Taiwan: High-arsenic artesian well water and cancers. *Cancer Research* **1985**, *45*, (11), 5895-5899.
- Chiou, H.-Y.; Chiou, S.-T.; Hsu, Y.-H.; Chou, Y.-L.; Tseng, C.-H.; Wei, M.-L.; Chen, C.-J., Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *American Journal of Epidemiology* **2001**, *153*, (5), 411-418.

- Clayton, G. D.; Clayton, F. E.; 内藤, 横手 (訳), 化学物質毒性ハンドブックⅢ 丸善: 東京, 1999; pp 117-122.
- Considine, D. M.; Considine, G. D.; 今井 (訳), 化学大百科. 朝倉書店: 東京, 2011; pp 790-792.
- Cui, X.; Wakai, T.; Shirai, Y.; Hatakeyama, K.; Hirano, S., Chronic oral exposure to inorganic arsenate interferes with methylation status of p16 (INK4a) and RASSF1A and induces lung cancer in A/J mice. *Toxicological Sciences* **2006**, *91*, (2), 372-381.
- Demesmay, C.; Olle, M.; Porthault, M., Arsenic speciation by coupling high-performance liquid chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometry. *Fresenius Journal of Analytical Chemistry* **1994**, *348*, (3), 205-210.
- European Food Safety Authority (EFSA). 2009. Panel on Contaminants in the Food Chain. *Scientific opinion on arsenic in food* Vol. 7: 1351.
- Fei, D. L.; Li, H.; Kozul, C. D.; Black, K. E.; Singh, S.; Gosse, J. A.; DiRenzo, J.; Martin, K. A.; Wang, B.; Hamilton, J. W., Activation of Hedgehog signaling by the environmental toxicant arsenic may contribute to the etiology of arsenic-induced tumors. *Cancer research* **2010**, *70*, (5), 1981-1988.
- Ferreccio, C.; González, C.; Milosavjevic, V.; Marshall, G.; Sancha, A. M.; Smith, A. H., Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology* **2000**, *11*, (6), 673-679.
- Fontcuberta, M.; Calderon, J.; Villabi, J.; Centrich, F.; Portana, S.; Espelt, A.; Duran, J.; Nebot, M., Total and Inorganic Arsenic in Marketed Food and Associated Health Risks for the Catalan (Spain) Population. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2011**, *59*, (18), 10013-10022.
- Francesconi, K. A.; Kuehnelt, D., Determination of arsenic species: A critical review of methods and applications, 2000-2003. *Analyst* **2004**, *129*, (5), 373-395.
- Francesconi, K. A.; Tanggaard, R.; McKenzie, C. J.; Goessler, W., Arsenic metabolites in human urine after ingestion of an arsenosugar. *Clinical Chemistry* **2002**, *48*, (1), 92-101.

- Guo, W.; Zhu, Y. G.; Liu, W. J.; Liang, Y. C.; Geng, C. N.; Wang, S. G., Is the effect of silicon on rice uptake of arsenate (As-v) related to internal silicon concentrations, iron plaque and phosphate nutrition? *Environmental Pollution* **2007**, *148*, (1), 251-257.
- Hamano-Nagaoka, M.; Hanaoka, K.; Usui, M.; Nishimura, T.; Maitani, T., Nitric acid-based partial-digestion method for selective determination of inorganic arsenic in hijiki and application to soaked hijiki. *Journal of the Food Hygienic Society of Japan* **2008a**, *49*, (2), 88-94.
- Hanaoka, K.; Yosida, K.; Tamano, M.; Kuroiwa, T.; Kaise, T.; Maeda, S., Arsenic in the prepared edible brown alga hijiki, *Hizikia fusiforme*. *Applied Organometallic Chemistry* **2001**, *15*, (6), 561-565.
- Hata, A.; Endo, Y.; Nakajima, Y.; Ikebe, M.; Ogawa, M.; Fujitani, N.; Endo, G., HPLC-ICP-MS speciation analysis of arsenic in urine of Japanese subjects without occupational exposure. *Journal of Occupational Health* **2007**, *49*, (3), 217-223.
- Hayakawa, T.; Kobayashi, Y.; Cui, X.; Hirano, S., A new metabolic pathway of arsenite: arsenic-glutathione complexes are substrates for human arsenic methyltransferase Cyt19. *Archives of Toxicology* **2005**, *79*, (4), 183-191.
- Health Canada. 1993. Guidelines for Canadian drinking water quality – technical documents, arsenic, water quality and health bureau.  
[http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1-lsp1/arsenic\\_comp/index-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1-lsp1/arsenic_comp/index-eng.php) [Accessed 13 March 2013]
- Hopenhayn, C.; Ferreccio, C.; Browning, S. R.; Huang, B.; Peralta, C.; Gibb, H.; Hertz-Picciotto, I., Arsenic exposure from drinking water and birth weight. *Epidemiology* **2003**, *14*, (5), 593-602.
- Hu, Y.; Jin, X. M.; Snow, E. T., Effect of arsenic on transcription factor AP-1 and NF-kappa B DNA binding activity and related gene expression. *Toxicology Letters* **2002**, *133*, (1), 33-45.
- Huang, Y. K.; Pu, Y. S.; Chung, C. J.; Shiue, H. S.; Yang, M. H.; Chen, C. J.; Hsueh, Y. M.,

- Plasma folate level, urinary arsenic methylation profiles, and urothelial carcinoma susceptibility. *Food and Chemical Toxicology* **2008**, *46*, (3), 929-938.
- Hughes, M. F., Biomarkers of exposure: a case study with inorganic arsenic. *Environmental health perspectives* **2006**, *114*, (11), 1790.
- Huyck, K. L.; Kile, M. L.; Mahiuddin, G.; Quamruzzaman, Q.; Rahman, M.; Breton, C. V.; Dobson, C. B.; Frelich, J.; Hoffman, E.; Yousuf, J., Maternal arsenic exposure associated with low birth weight in Bangladesh. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* **2007**, *49*, (10), 1097-1104.
- International Agency for Cancer Research (IARC). 2009. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. A Review of Human Carcinogens Part C: Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts: International Agency for Cancer Research: Lyon.
- Ichikawa, S.; Kamoshida, M.; Hanaoka, K.; Hamano, M.; Maitani, T.; Kaise, T., Decrease of arsenic in edible brown algae *Hijikia fusiforme* by the cooking process. *Applied Organometallic Chemistry* **2006**, *20*, (9), 585-590.
- Iimura, K., Background contents of heavy metals in Japanese soils. In *Heavy Metal Pollution in Soils of Japan*, Kitagishi, K.; Yamane, I., Eds. Japan Scientific Societies Press: Tokyo, 1981; pp 19-26.
- Ishibashi, Y.; Yoshinaga, J.; Tanaka, A., Lead and cadmium in indoor dust in Japanese houses: relationship with outdoor sources. *室内環境* **2008**, *11*, (2), 93-101.
- Ishikawa, S.; Ishimaru, Y.; Igura, M.; Kuramata, M.; Abe, T.; Senoura, T.; Hase, Y.; Arao, T.; Nishizawa, N. K.; Nakanishi, H., Ion-beam irradiation, gene identification, and marker-assisted breeding in the development of low-cadmium rice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2012**, *109*, (47), 19166-19171.
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). 2010. Seventy-second meeting. Evaluation of certain contaminants in food; Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization. Rome, Italy.

- Keegan, T.; Hong, B.; Thornton, I.; Farago, M.; Jakubis, P.; Jakubis, M.; Pesch, B.; Ranft, U.; Nieuwenhuijsen, M. J.; Expascan Study, G., Assessment of environmental arsenic levels in Prievidza district. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* **2002**, *12*, (3), 179-185.
- Klaassen, C. D.; Casarett, L. J.; Doull, J.; 仮家 (訳) , キャサレット&ドール トキシコロジー : the basic science of poisons. サイエンティスト社: 東京, 2004; pp 935-938.
- Kuramata, M.; Abe, T.; Matsumoto, S.; Ishikawa, S., Arsenic accumulation and speciation in Japanese paddy rice cultivars. *Soil Science and Plant Nutrition* **2011**, *57*, (2), 248-258.
- Landrigan, P. J.; Costello, R. J.; Stringer, W. T., Occupational exposure to arsine. An epidemiologic reappraisal of current standards. *Scandinavian Journal of Work Environment and Health* **1982**, *8*, (3), 169-177.
- Laparra, J. M.; Velez, D.; Montoro, R.; Barbera, R.; Farré, R., Estimation of arsenic bioaccessibility in edible seaweed by an in vitro digestion method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2003**, *51*, (20), 6080-6085.
- Larsen, E. H.; Hansen, M.; Gossler, W., Speciation and health risk considerations of arsenic in the edible mushroom laccaria amethystina collected from contaminated and uncontaminated locations. *Applied Organometallic Chemistry* **1998**, *12*, (4), 285-291.
- Larsen, E. H.; Pritzl, G.; Hansen, S. H., Speciation of eight arsenic compounds in human urine by high-performance liquid chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometric detection using antimonate for internal chromatographic standardization. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry* **1993**, *8*, (4), 557-563.
- Larsen, E. H.; Sturup, S., Carbon-enhanced inductively coupled plasma mass spectrometric detection of arsenic and selenium and its application to arsenic speciation. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry* **1994**, *9*, (10), 1099-1105.
- Layton, D. W.; Beamer, P. I., Migration of contaminated soil and airborne particulates to indoor dust. *Environmental science and technology* **2009**, *43*, (21), 8199-8205.
- Lee, L. Y.; Verdon, C. P.; Davis, W. C.; Turk, G. C.; Caldwell, K. L.; Jones, R. L.; Buckley, B.;



- Xie, R., A human urine standard reference material for accurate assessment of arsenic exposure. *Analytical Methods* **2011**, 3, (5), 1107-1115.
- Lewis, A. S.; Reid, K. R.; Pollock, M. C.; Campleman, S. L., Speciated arsenic in air: Measurement methodology and risk assessment considerations. *Journal of the Air and Waste Management Association* **2012**, 62, (1), 2-17.
- Li, W.; Wei, C.; Zhang, C.; Van Hulle, M.; Cornelis, R.; Zhang, X., A survey of arsenic species in Chinese seafood. *Food and chemical toxicology* **2003**, 41, (8), 1103-1110.
- Lindberg, A. L.; Ekstrom, E. C.; Nermell, B.; Rahman, M.; Lonnerdal, B.; Persson, L. A.; Vahter, M., Gender and age differences in the metabolism of inorganic arsenic in a highly exposed population in Bangladesh. *Environmental Research* **2008**, 106, (1), 110-120.
- Liu, W. J.; Zhu, Y. G.; Smith, F. A.; Smith, S. E., Do iron plaque and genotypes affect arsenate uptake and translocation by rice seedlings (*Oryza sativa* L.) grown in solution culture? *Journal of Experimental Botany* **2004**, 55, (403), 1707-1713.
- Liu, Y. M.; Sánchez, M. L. F.; González, E. B.; Sanz-Medel, A., Vesicle-mediated high-performance liquid chromatography coupled to hydride generation inductively coupled plasma atomic emission spectrometry for speciation of toxicologically important arsenic species. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry* **1993**, 8, (6), 815-820.
- Llorente-Mirandes, T.; Jose Ruiz-Chancho, M.; Barbero, M.; Rubio, R.; Fermin Lopez-Sanchez, J., Determination of Water-Soluble Arsenic Compounds in Commercial Edible Seaweed by LC-ICPMS. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2011**, 59, (24), 12963-12968.
- Lorenzana, R. M.; Yeow, A. Y.; Colman, J. T.; Chappell, L. L.; Choudhury, H., Arsenic in Seafood: Speciation Issues for Human Health Risk Assessment. *Human and Ecological Risk Assessment* **2009**, 15, (1), 185-200.
- Mandal, B. K.; Ogra, Y.; Suzuki, K. T., Identification of dimethylarsinous and monomethylarsonous acids in human urine of the arsenic-affected areas in West Bengal, India. *Chemical Research in Toxicology* **2001**, 14, (4), 371-378.
- Mandal, B. K.; Suzuki, K. T., Arsenic round the world: a review. *Talanta* **2002**, 58, (1),

201-235.

Matschullat, J., Arsenic in the geosphere - a review. *Science of the Total Environment* **2000**, 249, (1-3), 297-312.

McSheehy, S.; Szpunar, J.; Morabito, R.; Quevauviller, P., The speciation of arsenic in biological tissues and the certification of reference materials for quality control. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* **2003**, 22, (4), 191-209.

Meharg, A. A.; Lombi, E.; Williams, P. N.; Scheckel, K. G.; Feldmann, J.; Raab, A.; Zhu, Y. G.; Islam, R., Speciation and localization of arsenic in white and brown rice grains. *Environmental Science & Technology* **2008**, 42, (4), 1051-1057.

Milton, A. H.; Smith, W.; Rahman, B.; Hasan, Z.; Kulsum, U.; Dear, K.; Rakibuddin, M.; Ali, A., Chronic arsenic exposure and adverse pregnancy outcomes in Bangladesh. *Epidemiology* **2005**, 16, (1), 82-86.

Mohri, T.; Hisanaga, A.; Ishinishi, N., Arsenic intake and excretion by Japanese adults: a 7-day duplicate diet study. *Food Chem Toxicol* **1990**, 28, (7), 521-9.

Monahan-Pendergast, M. T.; Przybylek, M.; Lindblad, M.; Wilcox, J., Theoretical predictions of arsenic and selenium species under atmospheric conditions. *Atmospheric Environment* **2008**, 42, (10), 2349-2357.

Mukai, H.; Ambe, Y., Detection of monomethylarsenic compounds originating from pesticide in airborne particulate matter sampled in an agricultural area in Japan. *Atmospheric Environment* **1987**, 21, (1), 185-189.

Nakamura, Y.; Narukawa, T.; Yoshinaga, J., Cancer risk to Japanese population from the consumption of inorganic arsenic in cooked hijiki. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2008**, 56, (7), 2536-2540.

Nakazato, T.; Taniguchi, T.; Tao, H.; Tominaga, M.; Miyazaki, A., Ion-exclusion chromatography combined with ICP-MS and hydride generation-ICP-MS for the determination of arsenic species in biological matrices. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry* **2000**, 15, (12), 1546-1552.

- Nakazato, T.; Tao, H., A high-efficiency photooxidation reactor for speciation of organic arsenicals by liquid chromatography - Hydride generation - ICPMS. *Analytical Chemistry* **2006**, 78, (5), 1665-1672.
- Narukawa, T.; Hioki, A.; Chiba, K., Speciation and Monitoring Test for Inorganic Arsenic in White Rice Flour. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2012**, 60, (4), 1122-1127.
- Narukawa, T.; Kuroiwa, T.; Yarita, T.; Chiba, K., Analytical sensitivity of arsenobetaine on atomic spectrometric analysis and the purity of synthetic arsenobetaine. *Applied Organometallic Chemistry* **2006**, 20, (9), 565-572.
- Narukawa, T.; Inagaki, K.; Kuroiwa, T.; Chiba, K., The extraction and speciation of arsenic in rice flour by HPLC-ICP-MS. *Talanta* **2008**, 77, (1), 427-432.
- Narukawa, T.; Inagaki, K.; Zhu, Y.; Kuroiwa, T.; Narushima, I.; Chiba, K.; Hioki, A., Preparation and certification of Hijiki reference material, NMIJ CRM 7405-a, from the edible marine algae hijiki (*Hizikia fusiforme*). *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **2012**, 402, (4), 1713-1722.
- Narukawa, T.; Kuroiwa, T.; Inagaki, K.; Takatsu, A.; Chiba, K., Decomposition of organoarsenic compounds for total arsenic determination in marine organisms by the hydride generation technique. *Applied Organometallic Chemistry* **2005**, 19, (2), 239-245.
- Nishimura, T.; Hamano-Nagaoka, M.; Sakakibara, N.; Abe, T.; Maekawa, Y.; Maitani, T., Determination Method for Total Arsenic and Partial-digestion Method with Nitric Acid for Inorganic Arsenic Speciation in Several Varieties of Rice. *Food Hygiene and Safety Science* **2010**, 51, (4), 178-181.
- Orloff, K.; Mistry, K.; Metcalf, S., Biomonitoring for Environmental Exposures to Arsenic. *Journal of Toxicology and Environmental Health-Part B-Critical Reviews* **2009**, 12, (7), 509-524.
- Pacyna, J. M., Atmospheric emissions of arsenic, cadmium, lead and mercury from high temperature processes in power generation and industry. *Lead, mercury, cadmium and arsenic in the environment* **1987**, 69-87.

- Petrick, J. S.; Ayala-Fierro, F.; Cullen, W. R.; Carter, D. E.; Aposhian, H. V.,  
Monomethylarsonous acid (MMA(III)) is more toxic than arsenite in Chang human  
hepatocytes. *Toxicology and Applied Pharmacology* **2000**, *163*, (2), 203-207.
- Rahman, A.; Vahter, M.; Ekström, E.-C.; Rahman, M.; Mustafa, A. H. M. G.; Wahed, M. A.;  
Yunus, M.; Persson, L.-Å. Association of arsenic exposure during pregnancy with fetal  
loss and infant death: a cohort study in Bangladesh. *American journal of epidemiology*  
**2007**, *165*, (12), 1389-1396.
- Rahman, A.; Vahter, M.; Smith, A. H.; Nermell, B.; Yunus, M.; El Arifeen, S.; Persson, L.-Å.;  
Ekström, E.-C., Arsenic exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort  
study in Bangladesh. *American journal of epidemiology* **2009**, *169*, (3), 304-312.
- Rahman, M.; Vahter, M.; Sohel, N.; Yunus, M.; Wahed, M. A.; Streatfield, P. K.; Ekstrom, E.  
C.; Persson, L. A., Arsenic exposure and age- and sex-specific risk for skin lesions: A  
population-based case-referent study in Bangladesh. *Environmental Health Perspectives*  
**2006b**, *114*, (12), 1847-1852.
- Rahman, M.; Tondel, M.; Ahmad, S. A.; Chowdhury, I. A.; Faruquee, M. H.; Axelson, O.,  
Hypertension and arsenic exposure in Bangladesh. *Hypertension* **1999**, *33*, (1), 74-78.
- Rahman, M.; Tondel, M.; Ahmad, S. A.; Axelson, O., Diabetes mellitus associated with arsenic  
exposure in Bangladesh. *American Journal of epidemiology* **1998**, *148*, (2), 198-203.
- Rahman, M. M.; Sengupta, M. K.; Chowdhury, U. K.; Lodh, D.; Das, B.; Ahamed, S.; Mandal,  
D.; Hossain, M. A.; Mukherjee, S. C.; Pati, S., Arsenic contamination incidents around the  
world. In *Managing arsenic in the environment: From soil to human health*, Naidu, R., Ed.  
Csiro Publishing: **2006a**; pp 3-30.
- Rasmussen, P. E.; Subramanian, K. S.; Jessiman, B. J., A multi-element profile of housedust in  
relation to exterior dust and soils in the city of Ottawa, Canada. *Science of the Total  
Environment* **2001**, *267*, (1-3), 125-140.
- Rieuwerts, J. S.; Searle, P.; Buck, R., Bioaccessible arsenic in the home environment in  
southwest England. *Science of the Total Environment* **2006**, *371*, (1-3), 89-98.

- Rose, M.; Lewis, J.; Langford, N.; Baxter, M.; Origgi, S.; Barber, M.; MacBain, H.; Thomas, K., Arsenic in seaweed-Forms, concentration and dietary exposure. *Food and Chemical Toxicology* **2007**, *45*, (7), 1263-1267.
- Rossman, T. G., Mechanism of arsenic carcinogenesis: an integrated approach. *Mutation Research-Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* **2003**, *533*, (1-2), 37-65.
- Sadiq, M., Arsenic chemistry in soils: An overview of thermodynamic predictions and field observations. *Water Air and Soil Pollution* **1997**, *93*, (1-4), 117-136.
- Schoof, R.; Yost, L.; Eickhoff, J.; Crecelius, E.; Cragin, D.; Meacher, D.; Menzel, D., A market basket survey of inorganic arsenic in food. *Food and Chemical Toxicology* **1999**, *37*, (8), 839-846.
- Seifert, B.; Becker, K.; Helm, D.; Krause, C.; Schulz, C.; Seiwert, M., The German Environmental Survey 1990/1992 (GerES II): reference concentrations of selected environmental pollutants in blood, urine, hair, house dust, drinking water and indoor air. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* **2000**, *10*, (6), 552-565.
- Shibata, Y.; Jin, K.; Morita, M., Arsenic compounds in the edible red alga, *Porphyra tenera*, and innori and yakinori, food items produced from red algae. *Applied Organometallic Chemistry* **1990**, *4*, (3), 255-260.
- Shibata, Y.; Morita, M., Speciation of arsenic by reversed-phase high performance liquid chromatography-inductively coupled plasma mass spectrometry. *Analytical sciences* **1989**, *5*, (1), 107-109.
- Shinagawa, A.; Shiomi, K.; Yamanaka, H.; Kikuchi, T., Selective determination of inorganic arsenic (III), (v) and organic arsenic in marine organisms. *Bulletin of the Japanese Society of Scientific Fisheries* **1983**, *49*, (1), 75-78.
- Signes-Pastor, A.; Deacon, C.; Jenkins, R.; Haris, P.; Carbonell-Barrachina, A.; Meharg, A., Arsenic speciation in Japanese rice drinks and condiments. *Journal of Environmental Monitoring* **2009**, *11*, (11), 1930-1934.

- Sirot, V.; Guerin, T.; Volatier, J. L.; Leblanc, J. C., Dietary exposure and biomarkers of arsenic in consumers of fish and shellfish from France. *Science of the Total Environment* **2009**, *407*, (6), 1875-1885.
- Šlejkovec, Z.; van Elteren, J. T.; Byrne, A. R.; de Goeij, J. J. M., Separation of radiolabelled arsenic compounds produced by neutron irradiation of organoarsenic compounds. *Analytica chimica acta* **1999**, *380*, (1), 63-71.
- Sloth, J. J.; Larsen, E. H.; Julshamn, K., Selective arsenic speciation analysis of human urine reference materials using gradient elution ion-exchange HPLC-ICP-MS. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry* **2004**, *19*, (8), 973-978.
- Smith, A. H.; Goycolea, M.; Haque, R.; Biggs, M. L., Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *American Journal of Epidemiology* **1998**, *147*, (7), 660-669.
- Soignet, S. L.; Frankel, S. R.; Douer, D.; Tallman, M. S.; Kantarjian, H.; Calleja, E.; Stone, R. M.; Kalaycio, M.; Scheinberg, D. A.; Steinherz, P.; Sievers, E. L.; Coutre, S.; Dahlberg, S.; Ellison, R.; Warrell, R. P., United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* **2001**, *19*, (18), 3852-3860.
- Stanek, E. J.; Calabrese, E. J., Soil ingestion in children: outdoor soil or indoor dust? *Soil and Sediment Contamination* **1992**, *1*, (1), 1-28.
- Steen H., H.; Erik H., L.; Gunnar, P.; Claus, C., Separation of seven arsenic compounds by high-performance liquid chromatography with on-line detection by hydrogen–argon flame atomic absorption spectrometry and inductively coupled plasma mass spectrometry. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry* **1992**, *7*, (4), 629-634.
- Sun, G.; Williams, P.; Zhu, Y.; Deacon, C.; Carey, A.; Raab, A.; Feldmann, J.; Meharg, A., Survey of arsenic and its speciation in rice products such as breakfast cereals, rice crackers and Japanese rice condiments. *Environment International* **2009**, *35*, (3), 473-475.
- Takahashi, Y.; Minamikawa, R.; Hattori, K. H.; Kurishima, K.; Kihou, N.; Yuita, K., Arsenic behavior in paddy fields during the cycle of flooded and non-flooded periods.

*Environmental Science & Technology* **2004**, 38, (4), 1038-1044.

- Tanaka, G.; Kawamura, H., Physical and anatomical data, and part of physiological and metabolic data for normal Japanese with special reference to establishing Reference Asian Man model for the anatomical characteristics. *IAEA "Compilation of anatomical, physiological and metabolic characteristics for a Reference Asian Man* **1998**, 2, 95-112.
- Tao, S. S. H.; Bolger, P. M., Dietary arsenic intakes in the United States: FDA total diet study, September 1991-December 1996. *Food Additives and Contaminants* **1999**, 16, (11), 465-472.
- Taylor, S. R.; McLennan, S. M., The geochemical evolution of the continental crust. *Reviews of Geophysics* **1995**, 33, (2), 241-265.
- Tokar, E. J.; Qu, W.; Waalkes, M. P., Arsenic, stem cells, and the developmental basis of adult cancer. *Toxicological Sciences* **2011**, 120, (suppl 1), S192-S203.
- Toshima, H.; Suzuki, Y.; Imai, K.; Yoshinaga, J.; Shiraishi, H.; Mizumoto, Y.; Hatakeyama, S.; Onohara, C.; Tokuoka, S., Endocrine disrupting chemicals in urine of Japanese male partners of subfertile couples: A pilot study on exposure and semen quality. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* **2012**, 215, (5), 502-506.
- Tsai, S.-M.; Wang, T.-N.; Ko, Y.-C., Mortality for certain diseases in areas with high levels of arsenic in drinking water. *Archives of Environmental Health: An International Journal* **1999**, 54, (3), 186-193.
- Tseng, C. H.; Chong, C. K.; Chen, C. J.; Tai, T. Y., Dose-response relationship between peripheral vascular disease and ingested inorganic arsenic among residents in blackfoot disease endemic villages in Taiwan. *Atherosclerosis* **1996**, 120, (1-2), 125-133.
- Tseng, C.-H., A review on environmental factors regulating arsenic methylation in humans. *Toxicology and Applied Pharmacology* **2009**, 235, (3), 338-350.
- Tseng, W. P., Effects and dose-response relationships of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environmental Health Perspectives* **1977**, 19, (AUG), 109-119.

- Tseng, W. P.; Chu, H. M.; How, S. W.; Fong, J. M.; Lin, C. S.; Yeh, S., Prevalence of Skin Cancer in an Endemic Area of Chronic Arsenicism in Taiwan. *Journal of the National Cancer Institute* **1968**, *40*, (3), 453-&.
- Tsuji, J. S.; Van Kerkhove, M. D.; Kaetzel, R. S.; Scrafford, C. G.; Mink, P. J.; Barraj, L. M.; Crecelius, E. A.; Goodman, M., Evaluation of exposure to arsenic in residential soil. *Environmental health perspectives* **2005**, *113*, (12), 1735.
- UK Food Standards Agency (UK-FSA). 2010. Consumers advised not to eat hijiki seaweed. <http://www.food.gov.uk/news-updates/news/2010/aug/hijikiseaweed#.Ubc6J9iqNSo> [Accessed 13 March 2013]
- US-EPA. 1998. Arsenic, inorganic (CAS No. 7440-38-2). <http://www.epa.gov/iris/subst/0278.htm> 1998, [Accessed 13 March 2013]
- Vahter, M., Mechanisms of arsenic biotransformation. *Toxicology* **2002**, *181*, 211-217.
- Von Ehrenstein, O. S.; Mazumder, D. N. G.; Hira-Smith, M.; Ghosh, N.; Yuan, Y.; Windham, G.; Ghosh, A.; Haque, R.; Lahiri, S.; Kalman, D., Pregnancy outcomes, infant mortality, and arsenic in drinking water in West Bengal, India. *American journal of epidemiology* **2006**, *163*, (7), 662-669.
- Vuyyuri, S. B.; Ishaq, M.; Kuppala, D.; Grover, P.; Ahuja, Y. R., Evaluation of micronucleus frequencies and DNA damage in glass workers exposed to arsenic. *Environmental and Molecular Mutagenesis* **2006**, *47*, (7), 562-570.
- Wasserman, G. A.; Liu, X.; Parvez, F.; Ahsan, H.; Factor-Litvak, P.; van Geen, A.; Slavkovich, V.; Lolacono, N. J.; Cheng, Z.; Hussain, I., Water arsenic exposure and children's intellectual function in Araihaazar, Bangladesh. *Environmental health perspectives* **2004**, *112*, (13), 1329.
- Wedepohl, K. H., The composition of the continental-crust. *Geochimica Et Cosmochimica Acta* **1995**, *59*, (7), 1217-1232.
- WHO. 1993. Guidelines for drinking-water quality, 2<sup>nd</sup> edition.



[http://www.who.int/entity/water\\_sanitation\\_health/dwq/2edvol1c.pdf](http://www.who.int/entity/water_sanitation_health/dwq/2edvol1c.pdf) [Accessed 13 March 2013]

WHO. 2004. Guidelines for drinking-water quality, 3<sup>rd</sup> edition.

[http://www.who.int/entity/water\\_sanitation\\_health/dwq/fulltext.pdf](http://www.who.int/entity/water_sanitation_health/dwq/fulltext.pdf) [Accessed 13 March 2013]

WHO. 2011. Guidelines for drinking-water quality, 4<sup>th</sup> edition.

[http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548151\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548151_eng.pdf) [Accessed 13 March 2013]

WHO; International Program on Chemical, S., *Arsenic and arsenic compounds*. World Health Organization: Geneva, 2001; Vol. 224.

WHO/FAO. 2008. Consultations and workshops: dietary exposure assessment of chemicals in food: report of a joint FAO/WHO consultation.

[http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241597470\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241597470_eng.pdf) [Accessed 13 March 2013]

Wolz, S.; Fenske, R. A.; Simcox, N. J.; Palcisko, G.; Kissel, J. C., Residential arsenic and lead levels in an agricultural community with a history of lead arsenate use. *Environmental Research* **2003**, 93, (3), 293-300.

Wong, W. W. K.; Chung, S. W. C.; Chan, B. T. P.; Ho, Y. Y.; Xiao, Y., Dietary exposure to inorganic arsenic of the Hong Kong population: Results of the first Hong Kong Total Diet Study. *Food and Chemical Toxicology* **2013**, 51, 379-385.

Wu, M.-M.; Kuo, T.-L.; Hwang, Y.-H.; Chen, C.-J., Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular diseases. *American journal of epidemiology* **1989**, 130, (6), 1123-1132.

Xia, Y. J.; Wade, T. J.; Wu, K. G.; Li, Y. H.; Ning, Z. X.; Le, X. C.; He, X. Z.; Chen, B. F.; Feng, Y.; Mumford, J. L., Well Water Arsenic Exposure, Arsenic Induced Skin-Lesions and Self-Reported Morbidity in Inner Mongolia. *International Journal of Environmental Research and Public Health* **2009**, 6, (3), 1010-1025.

- Yamauchi, H.; Takahashi, K.; Mashiko, M.; Saitoh, J.; Yamamura, Y., Intake of different chemical species of dietary arsenic by the Japanese, and their blood and urinary arsenic levels. *Applied Organometallic Chemistry* **1992**, 6, (4), 383-388.
- Yoshinaga, J.; Chatterjee, A.; Shibata, Y.; Morita, M.; Edmonds, J. S., Human urine certified reference material for arsenic speciation. *Clinical Chemistry* **2000**, 46, (11), 1781-1786.
- Yoshinaga, J.; Morita, M.; Yukawa, M.; Shiraishi, K.; Kawamura, H., Certified Reference Material for analytical quality assurance of minor and trace elements in food and related matrixes based on a typical Japanese diet: Interlaboratory study. *Journal of Aoac International* **2001**, 84, (4), 1202-1208.
- Yost, L. J.; Schoof, R. A.; Aucoin, R., Intake of inorganic arsenic in the North American diet. *Human and Ecological Risk Assessment* **1998**, 4, (1), 137-152.
- Zavala, Y. J.; Gerads, R.; Gurleyuk, H.; Duxbury, J. M., Arsenic in rice: II. Arsenic speciation in USA grain and implications for human health. *Environmental Science & Technology* **2008**, 42, (10), 3861-3866.
- Zhao, F. J.; Ma, J. F.; Meharg, A. A.; McGrath, S. P., Arsenic uptake and metabolism in plants. *New Phytologist* **2009**, 181, (4), 777-794.
- Zheng, Y. J.; Wu, J. Y.; Ng, J. C.; Wang, G. Q.; Lian, W., The absorption and excretion of fluoride and arsenic in humans. *Toxicology Letters* **2002**, 133, (1), 77-82.
- 荒尾; 加藤; 牧野; 赤羽; 鈴木; 天知; 山口; 高橋; 石川; 川崎; 松本; 前島; 村上; 門倉; 堀田, 水田土壌及び水稲における化学形態別ヒ素の動態に関する最近の研究動向. 農業環境技術研究所報告 2009, (26), 91-103.
- 稲垣; 高津; 鎗田; 岡本; 千葉, 同位体希釈-誘導結合プラズマ質量分析法による底質中微量元素の全量及び化学形態別分析. 分析化学 2009, 58, (4), 175-184.
- 井上尚英, 臨床医から見た産業中毒例 3. 砒素中毒. 産業医学ジャーナル 1987, 10, (6), 45-49.
- 今井; 寺島; 太田, 海と陸の地球化学図. 産業技術総合研究所地質調査総合センター:

つくば, 2010; pp 1-16.

岩崎, 我が国におけるCCA木材保存剤の開発とその処理木材市場の盛衰の技術的背景.  
木材保存 2003, 29, (5), 192-216.

圓藤, ヒ素化合物による慢性中毒および発癌性. 総合臨牀 1999, 48, (11), 2541-2543.

応用地質. 2001. 平成12年度 土壌摂食量調査報告書.

小栗; 鈴木; 久田; 吉永, 日本人における尿中無機ヒ素代謝産物濃度の個人内・個人間変動. Biomedical research on trace elements 2012, 23, (1), 33-39.

蒲生, 暴露の個人差. 中西; 蒲生; 岸本; 宮本 (編) 環境リスクマネジメントハンドブック, 朝倉書店: 東京, 2003; pp 191-197.

川辺; 駒井; 坂本, わが国におけるヒ素を含む土壌・地下水からの暴露とリスクの推定.  
資源と素材 2003, 119, (8), 489-493.

環境省. 2001. 土壌の直接摂取によるリスク評価等について.

<http://www.env.go.jp/water/report/h13-01/01.pdf> [Accessed 13 March 2013]

環境省. 2007. 平成18年度詳細環境調査分析機関報告データ.

[http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/2007/sokutei/pdf/02\\_05\\_27.pdf](http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/2007/sokutei/pdf/02_05_27.pdf) [Accessed 13 March 2013]

環境省. 2012. 平成22年度大気汚染状況について (有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告) . [http://www.env.go.jp/air/osen/monitoring/mon\\_h22/index.html](http://www.env.go.jp/air/osen/monitoring/mon_h22/index.html) [Accessed 13 March 2013]

環境省環境保健部環境リスク評価室. 2013. 「日本人におけるダイオキシン類等の曝露量について」パンフレット. [http://www.env.go.jp/chemi/dioxin/pamph/cd/ja\\_full.pdf](http://www.env.go.jp/chemi/dioxin/pamph/cd/ja_full.pdf) [Accessed 13 March 2013]

環境省中央環境審議会 健康リスク総合専門委員会, 閾値のない物質に係る環境基準の設定等に当たってのリスクレベルについて. 環境と測定技術 1997, 24, (3), 26-31.

環境省中央環境審議会大気環境部会. 2010. 今後の有害大気汚染物質対策のあり方について（第九次答申）.

[http://www.env.go.jp/press/file\\_view.php?serial=16392&hou\\_id=13040](http://www.env.go.jp/press/file_view.php?serial=16392&hou_id=13040) [Accessed 13 March 2013]

菊池; 武林; 佐々木, 日本で市販されている食品中のヨウ素含有量. 日本衛生学雑誌 2008, 63, (4), 724-734.

木股; 宮野; 柴田; 須藤, 原色新鉱物岩石検索図鑑. 北隆館: 東京, 2003.

経済産業省製造産業局化学物質管理課. 2010. 平成20年度PRTRデータの概要 — 化学物質の排出量・移動量の集計結果.

[http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/h20kohyo/gaiyou.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h20kohyo/gaiyou.htm) [Accessed 13 March 2013]

厚生労働省. 2004. ヒジキ中のヒ素に関するQ&A.

<http://www.mhlw.go.jp/topics/2004/07/tp0730-1.html> [Accessed 13 March 2013]

厚生労働省. 2005 妊婦への魚介類の摂食と水銀に関する注意事項.

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/suigin/dl/index-a.pdf> [Accessed 13 March 2013]

厚生労働省. 2007. 平成18年度国民健康栄養調査特別集計 東海地区.

厚生労働省. 2009. 「日本人の食事摂取基準」（2010年版）「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/s0529-4.html> [Accessed 13 March 2013]

厚生労働省. 2012. 平成22年国民健康・栄養調査報告.

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoudl/h22-houkoku-01.pdf> [Accessed 13 March 2013]

厚生労働省. 2013. 平成23年国民健康・栄養調査報告.

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoudl/h23-houkoku.pdf> [Accessed 13 March 2013]

- 国立医薬品食品衛生研究所. 2007. トータルダイエツト試料を用いた食品汚染物の1日摂取量調査 1997-2007年度.
- 国立環境研究所. 2005. 平成17年度 環境省請負業務 小児等の脆弱性を考慮したリスク評価検討調査報告書.
- 国立健康・栄養研究所. 2011. 平成22年度食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書.
- 小林; 諸藤; 渡辺, 日本人の生活時間・2010: 減少を続ける睡眠時間, 増える男性の家事. 放送研究と調査 2011, 61, (4), 2-21.
- 佐々木; 原; 菅原, 日本の市場にみられるミネラルウォーター類の性状について(2). 日本食生活学会誌 2011, 21, (4), 286-297.
- 佐藤. 2002. 海藻加工品. 堀; 大野; 堀口 (編) 21世紀初頭の藻学の現況, 日本藻類学会; 山形; p. 140-142.
- 塩見, 海産生物に含まれるヒ素の化学形・毒性・代謝. 食品衛生学雑誌 1992, 33, (1), 1-10.
- 柴田; 森田, 環境中ヒ素の化学形態 : 海洋環境を中心に. Biomedical research on trace elements 2000, 11, (1), 1-24.
- 庄司; 加藤, 製法の異なる無洗米の品質と炊飯特性. 日本食品保蔵科学会誌 2003, 29, (1), 3-10.
- 食品安全委員会. 2009. 「食品安全委員会が自ら食品健康影響評価を行う案件候補に関する審議結果についての御意見・情報の募集」結果について.  
<http://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kai20090820os1&fileId=105> [Accessed 13 March 2013]
- 新エネルギー・産業技術総合開発機構; 製品評価技術基盤機構; 化学物質評価研究機構, 砒素及びその無機化合物 : 化学物質の初期リスク評価書 Ver.1.0 = Arsenic and its inorganic compounds. 製品評価技術基盤機構 ; 化学物質評価研究機構: 東京, 2009; Vol. 104, p139-176.

- 高木; 吉永, 日本人小児のハウスダストを介した化学物質曝露のリスク評価. 室内環境 2009, 12, (2), 103-114.
- 田川, 海藻のヒ素化合物. 石西; 岡部; 菊池 (編) ヒ素-化学・代謝・毒性, 恒星社厚生閣: 1985; pp 59-73.
- 高久; 増田; 小林; 島村, 誘導結合プラズマ質量分析法による環境水及び水道水中のヒ素の定量分析. 分析化学 1994, 43, (11), 897-903.
- 辰巳; 神; 眞柄; 橘, 豊平川における河川流況とヒ素の動態解析. 水環境学会誌 2005, 28, (2), 101-107.
- 玉那覇; 大城; 古謝, 沖縄県における日常食品からの環境汚染物質等の一日摂取量調査 (2003). 沖縄県衛生環境研究所報 2004, (38), 111-115.
- 中村; 高木; 吉永, 日本の室内塵の元素組成と鉛の起源. 室内環境 2008, 11, (1), 11-20.
- 日本化学会, 化学便覧 基礎編 II改訂2版. 丸善: 東京, 1975; pp 994.
- 日本こんにやく協会 こんにやくができるまで.  
[http://www.konnyaku.or.jp/dekiru/f\\_dekiru03.html](http://www.konnyaku.or.jp/dekiru/f_dekiru03.html) [Accessed 13 March 2013]
- 日本ひじき協議会 ひじきQ&A. <http://www.hijiki.org/html/content14.htm> [Accessed 13 March 2013]
- 日本ミネラルウォーター協会. 2013. ミネラルウォーターの1人当り消費量の推移.  
[http://minekyo.net/public/\\_upload/type017\\_5\\_1/file/file\\_13650408304.pdf](http://minekyo.net/public/_upload/type017_5_1/file/file_13650408304.pdf) [Accessed 13 March 2013]
- 農林水産省. 2005. トータルダイエツスタディに関するガイドライン.  
[http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk\\_analysis/tds/pdf/totaldiet\\_gl.pdf](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/tds/pdf/totaldiet_gl.pdf) [Accessed 13 March 2013]
- 農林水産省. 2007. 漁業・養殖業生産統計.  
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001073376> [Accessed 13 March 2013]

農林水産省. 2012. 平成23年産水陸稲の収穫量.

<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001087011> [Accessed 13 March 2013]

農林水産省. 2012. 平成23年度食糧需給表.

<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001108413> [Accessed 13 March 2013]

農林水産省消費・安全局. 2011. コメ中のカドミウム濃度低減のための実施指針.

[http://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/kome/k\\_cd/pdf/cd\\_shishin\\_rice.pdf](http://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/kome/k_cd/pdf/cd_shishin_rice.pdf) [Accessed 13 March 2013]

農林水産省大臣官房統計部. 2010. 農林水産統計.

[http://www.maff.go.jp/j/tokei/pdf/syukaku\\_suitou\\_09.pdf](http://www.maff.go.jp/j/tokei/pdf/syukaku_suitou_09.pdf) [Accessed 13 March 2013]

深井; 塚田, 洗米回数による保温下の米飯の品質変化. 日本食品科学工学会誌 2006, 53, (11), 587-591.

藤崎; 藤田; 松本; 箸本; 鍵, ICP-MSによる調製粉乳中ミネラルの迅速一斉分析. 食品衛生学雑誌 2011, 52, (6), 336-339.

三菱化学安全科学研究所. 2007. ひじきに含まれるヒ素の評価基礎試料調査.

<http://www.fsc.go.jp/fsciis/survey/show/cho20070330007> [Accessed 13 March 2013]

宮下; 木下; 山下; 岡崎; 貝瀬, 水戻しならびに温湯戻しによるヒジキ中ミネラル成分の減少. 微量栄養素研究 2006, 23, 42-46.

宮本; 川崎, ビスフェノールA. 丸善: 東京, 2005; Vol. 6.

村田, 我が国の海藻類の生産と利用. Techno innovation 2002, 12, (1), 26-29.

文部科学省. 2005. 五訂増補日本食品標準成分表.

[http://www.mext.go.jp/b\\_menu/shingi/gijyutu/gijyutu3/toushin/05031802.htm](http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu3/toushin/05031802.htm) [Accessed 13 March 2013]

山内, ヒ素. 糸川 (編) ミネラルの事典. 朝倉書店: 東京, 2003; pp 389-395.

山内; 山村, 5価ヒ素に富む海藻食品摂取後の尿中無機ヒ素およびメチルヒ素の動態. 産業医学 1979, 21, (1), 47-54.

山城; 戸高; 南, ひじきの加工技術の現状と展望. 藻類 2004, 52, (2), 101-105.

山根, 水稻におけるヒ素被害の発生機構と対策. 島根県農業試験場研究報告 1989, 1-95.

吉川, 金属の毒性. 日本物理學會誌 1973, 28, (1), 6-9.

吉村; 赤井, 土壌および堆積物中のヒ素の挙動と地下水汚染 : 総説. 地球科学 2003, 57, (3), 137-154.



# Appendix

## 「成人を対象とした重金属曝露量調査」 ご協力をお願い

### 1. 調査の目的

重金属は食物や土壌などにも含まれているため、私たちは日常生活の中でそれらを微量に摂取しています。重金属には、ヒトの健康に有害なものがあることが知られています。この調査では、ヒトが日常生活の中で重金属をどの程度摂取しているかを調査することを目的としています。

### 2. 調査の対象

首都圏にお住まいの成人女性の方（単身世帯を除く）を対象としています。  
(以後 試料提供者とする)

### 3. 調査の方法

#### 3.1 試料採取

試料提供者の「食物・飲料」「水道水等」の採取を行います。「食物・飲料」は**試料採取日に試料提供者が食べた物・飲んだ物すべて**を採取していただきます。「水道水等」は日常的に飲用としている水道水や井戸水の採取をしていただきます。

#### 3.2 質問票

試料提供者のプロフィール、食事内容に関する簡単な質問票にご記入をお願いします。

### 4. 個人情報の管理、学術研究への情報の使用範囲について

試料の分析時にはサンプル番号などを用い、実名等個人の特定できる表示は一切しません。また本調査の結果を学術論文、学会等として発表することがあります。その際は、試料提供者の個人が特定できる情報は決して含まれません。個人情報は一切漏らすことのないよう、東京大学 環境健康システム学分野研究室で厳重に保管し、第三者にデータが渡ることはないように致します。

### 5. 調査の責任者 及び 連絡先

この調査における責任者の連絡先は以下の通りです。

調査責任者：東京大学 大学院新領域創成科学研究科 環境健康システム学研究室  
准教授 吉永 淳

〒277-8563 千葉県柏市柏の葉 5-1-5 環境棟 464 号室

TEL/FAX : 04-7136-4716 E-mail [junyosh@k.u-tokyo.ac.jp](mailto:junyosh@k.u-tokyo.ac.jp)

具体的な質問や調査に関するご不明な点がございましたら下記までご連絡ください。

担当者：小栗 朋子（修士課程 1 年）

〒277-8563 千葉県柏市柏の葉 5-1-5 環境棟 420 号室

TEL/FAX 04-7136-4694 E-mail [t\\_oguri@envhlth.k.u-tokyo.ac.jp](mailto:t_oguri@envhlth.k.u-tokyo.ac.jp)

「成人を対象とした重金属曝露量調査」の内容説明をお読みにになり、本調査のために「食事・飲料」及び「水道水等」のご提供、質問票への回答を同意して下さる場合には、下記同意書に署名捺印のうえ、同封の封筒に入れて試料と一緒に送付してください。

----- キ リ ト リ -----

東京大学 大学院新領域創成科学研究科  
准教授 吉永 淳 殿

### 同 意 書

私は、「成人を対象とした重金属曝露量調査」の内容説明を書面で読んだうえで、「食物・飲料」「水道水等」を調査のために提供すること、質問票に回答することに同意します。

平成          年          月          日

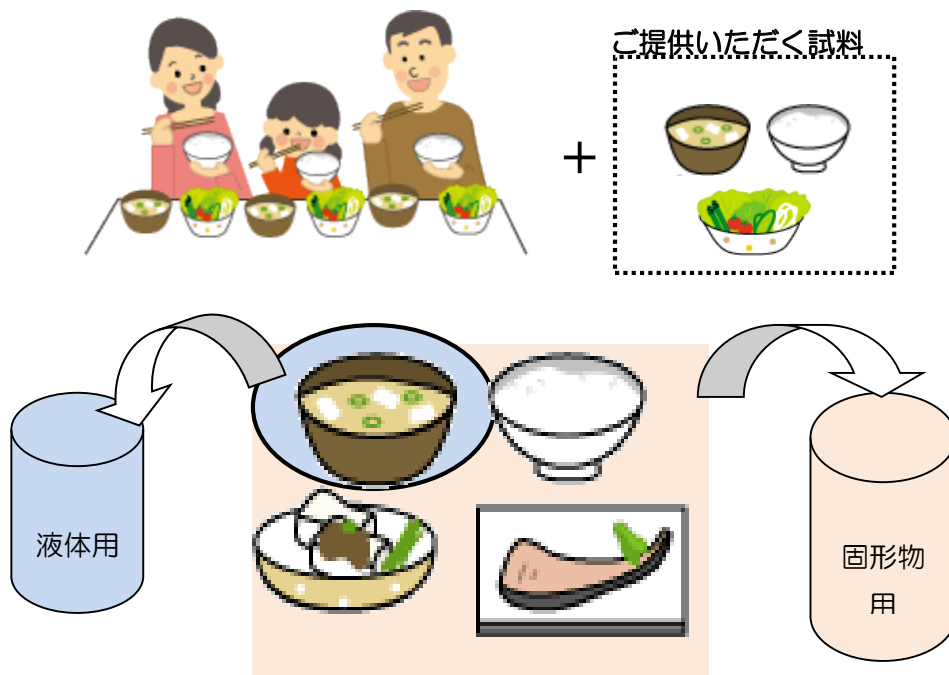
住所 \_\_\_\_\_

氏名 \_\_\_\_\_ 印

## 試料採取方法

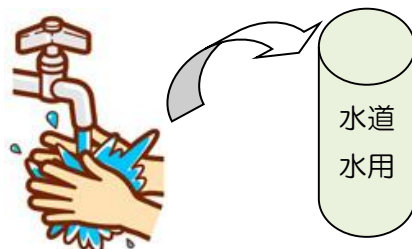
### ☆食物・飲料：

1. 試料提供者は、調査日に普段より 1 人分多く食事を準備してください。  
いつもより多い 1 人分を分析用試料といたします。
2. 試料用容器はこちらからお送りいたします。  
(2L ポリ容器 2 本+予備用 1 L ポリ容器 2 本)
3. 食物のうち、固形物はすべて固形物用の 2L ポリ容器に入れてください。  
食事の際、飲んだ物（ジュース、水道水、麦茶、ミネラルウォーターなど）や  
液体（スープ、みそ汁など）は、液体用の 2 L ポリ容器に入れてください  
(みそ汁の具などは液体用に入れて構いません)。  
但し、お菓子、購入したお弁当、パン等個包装がされているものは、別途包装  
のまま同封したチャック付き袋に入れてください。
4. 入りきらなかった場合は予備の 1 L ポリ容器に入れてください。  
この場合は固形物・液体を混ぜないように入れてください。
5. 薬は試料の対象になりませんが、服用の際に飲んだ水は対象となります。
6. 採取した食品は発送まで冷蔵庫で保管しておいてください。



☆水道水等：

日常生活で飲用としている水道水・井戸水を、試料採取日の夕食の際に、水道水用ポリ容器に採取していただきます。気泡が入らないように容器に採取してください。採取した試料は発送まで冷蔵庫で保管してください。



（調理の際もすべて市販のミネラルウォーターをお使いの方は、試料として、普段使用しているミネラルウォーターをご提供いただくか、その銘柄を質問票に記載ください）

★チェックリスト（用意したら✓を入れてください）

◆「食物・飲料」

☐ 2 L ポリ瓶 2 本

☐ 1 L ポリ瓶 2 本（予備）

☐ 食品入りチャック付き袋

◆「水道水等」

☐ 100mL ポリ瓶 1 本

☐ 「質問票」

☐ 「同意書」

左記の試料等は、お送りした段ボールに入れ  
クール便(冷蔵)で採取当日もしくは翌日に  
当研究室宛てに着払いでお送りください。

（宅配便伝票は、お送りした段ボールに  
同封してあるものをお使いください）

## 質問票 「成人を対象とした重金属曝露量調査」

このアンケートは、本研究の分析結果をより適切に解釈する上で必要なものです。差し支えない範囲で質問にお答えください。

1. あなたの年齢はおいくつですか？ 該当する番号に○をつけてください。

- ① 19歳以下 ②20～25歳 ③26～30歳 ④31～35歳 ⑤36～40歳  
⑥ 41～45歳 ⑦46～50歳 ⑧51～55歳 ⑨56～60歳 ⑩61歳以上

### ○飲食物に関する質問

2. 試料採取日 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

3. 今回ご提供いただいた食事内容（メニュー）を教えてください。

\*飲み物も記入してください。

\*メニューに含まれていた食材もわかる範囲でご記入ください。

例：

**朝** トースト（食パン、イチゴジャム）、目玉焼き（卵）、ヨーグルト（ヨーグルト、はちみつ、ブルーベリー）、トマトのサラダ（トマト、レタス、サウザンドレッシング）、紅茶

**昼** 炊き込みご飯（米、人参、油揚げ、ひじき、ツナ缶）、冷奴（豆腐、生姜、ネギ、醤油）、こんにゃくの煮物（こんにゃく、鷹の爪、醤油）、西京焼（さわら、みそ）、みそ汁（みそ、わかめ、ねぎ）、緑茶

**夜** ご飯（米）、お刺身（まぐろ、イカ、エビ、大根、醤油）、きんぴらごぼう（ごぼう、ごま、人参）、山芋と梅肉和え（ながいも、梅肉、かつおぶし）、みそ汁（アサリ、ネギ）、漬物（大根、きゅうり）、緑茶

**間食** アイスcream（グリコ パピコ チョココーヒー味）

うらにつづきます

以下に食事内容をご記入ください。

朝

昼

夕

間食



4. 調査日に実際には食べたが、試料として提供できなかったものがあれば、そのメニューとおおよその量を教えてください。

例：アイスクリーム1個（ハーゲンダッツ バニラ）コカコーラ 500mL

5. 料理に用いる水をすべて市販のミネラルウォーターでまかなっている方は、よく使用するミネラルウォーターの銘柄をご記入ください。

例：エビアン(evian)、ボルヴィック(Volvic)

6. 採取試料に関することで特記事項があればご記入ください。

例：食事試料の中にアイスクリームの棒が入っている。など。

うらにつづきます

7. 普段の食事で、以下の食材（及びメニュー）を食べる頻度はどのくらいですか？  
該当する欄に○をつけてください。

	毎食	毎日	週に 2,3回	週に 1回以下	月に 1,2回	全く 食べない
例：魚、魚肉加工品			○			
1, 魚、魚肉加工品						
2, 昆布						
3, わかめ						
4, ひじき						
5, こんにゃく						
6, 豆腐						
7, 納豆						
8, 豆乳						
9, 味噌汁						

8. 今回の測定結果の通知を希望しますか？

はい

いいえ

アンケートは以上です。ご協力ありがとうございました

## 「尿を用いた化学物質曝露評価に関する研究」 ご協力をお願い

### 1. 調査の目的

環境中の化学物質は食物やハウスダストなどに低い濃度で含まれており、われわれはだれでも日常生活の中でそれらを微量に摂取し続けています。これら化学物質の中にはヒトの健康に有害な影響があることが知られている物質も含まれます。こうした物質の健康影響を調査する際には、人々が種々の化学物質をどのくらい摂取しているかを見積もることが不可欠です。本調査では、人々が環境化学物質をどの程度摂取しているか、尿の化学分析から推定するための基礎検討として、食物やハウスダストなどから摂取した量と尿への排泄量との関連について調べることを目的としています。さらに、提供いただいた尿の余りを用いて、信頼性の高い尿の化学分析に資するための標準物質（測定のものさし）の作製も行います。

### 2. 調査の対象

首都圏にお住まいの成人の方で、当該研究へのご協力に同意してくださった方を対象とします。対象となる方を研究参加者と呼びます。

### 3. 調査の方法

3.1 試料の採取：研究参加者の方の「尿」の採取を行います。一部の研究参加者の方にはさらに生活環境試料として「食物」「ハウスダスト」「土壌」すべて、あるいはその一部の採取を行っていただきます。研究参加者ご本人により下記表にしたがって、「尿」「食物」「ハウスダスト」「土壌」試料の採取をお願い致します。すべての試料採取にかかる容器類はこちらで用意いたします。採取した試料は東京大学・環境健康システム学研究室へ宅急便でお送りください。試料の採取回数は「尿」について、朝一番の尿の1回もしくは通常の排尿時（日中）の複数回、「食物」は3回（1日分3食）、「ハウスダスト」「土壌」はそれぞれ1回です。

試料	内 容
尿	朝一番さいしょの尿もしくは通常の排尿時に複数回の採尿をおこなって頂きます。
食物	試料採取日に対象者の方が食べたもの、飲んだものすべて1人前分多く用意して頂き、1人前分すべて（陰膳）を分析用試料とします。
ハウスダスト	ご自宅の一番長く過ごす部屋でワイパーによる掃除をお願いします。使用したワイパーシートを試料としてご提供して頂きます。
土壌	ご自宅の敷地内の土壌を採取します。

3.2 質問票：研究参加者の方の食事内容や生活習慣に関する簡単な質問票にご回答いただきます。

#### 4. 研究参加者の方が受ける可能性があるリスク

この調査のための身体的負担はありません。

#### 5. 費用負担

この調査のために研究参加者に費用負担がかかることはありません。尿試料採取に協力いただいた研究参加者には 1000 円分の図書券を、生活環境試料として食物採取に協力いただいた研究参加者に限り食材の実費相当額として 3000 円分の図書券をお支払いいたします（申し訳ありませんが土壌、ハウスダストのみの提供には謝金をお支払できません）。

#### 6. 本調査による貢献

この研究によって直接研究参加者の利益につながることはありませんが、環境化学物質の健康リスクを明らかにし、それを削減するための有効な対策に役立てることを目指しています。なお測定した尿および生活環境中化学物質濃度データは原則として開示いたしません。

#### 7. 結果の公開

本調査の結果を学術論文、学会等で発表することがあります。その際は、試料提供者の個人が特定できる情報は決して含まれません。

#### 8. プライバシーの保護

ご提供いただいた試料の分析時にはサンプル番号などを用い、実名等個人の特定できる表示は一切しません。研究参加者の個人情報是一切漏らすことのないよう、東京大学 環境健康システム学分野研究室で厳重に保管し、第三者にデータが渡ることにないように致します。また研究以外の目的で使用することは決してありません。

#### 9. 標準物質の保存・頒布

ご提供いただいた尿試料を化学分析に使用した余りは、他の参加者の残余尿と混合して尿標準物質の材料として使用したいと考えています。尿標準物質は、本研究のように尿の分析を行う各種研究で分析の信頼性確保のために活用される予定で、共同研究機関である国立環境研究所で作製、分析されます。作製した標準物質は国立環境研究所から、尿分析を行う試験研究機関に広く頒布します。なお尿標準物質は研究参加者の尿を混合したものであるため、各参加者の個人情報は付随いたしません。

#### 10. 同意の撤回

調査の前でも後でも、研究参加者の意思で同意を撤回し、調査を中止することができます。その場合でも研究参加者ご本人に不利益が生じることは一切ありません。ただしご提供いただいた試料は採取後 1 ヶ月で分析に供されますので、検査の中止を申し出る場合にはこの前をお願いします。また標準物質として他の参加者の尿と混合した試料については提供の撤回の意思表示をされても対応ができないこと、ご承諾のうえ、研究への協力にご同意ください。

#### 11. 調査の責任者 及び 連絡先

この調査における責任者の連絡先は以下の通りです。

調査責任者：東京大学 大学院新領域創成科学研究科 環境健康システム学研究室

准教授 吉永 淳

〒277-8563 千葉県柏市柏の葉 5-1-5 環境棟 464 号室

TEL/FAX：04-7136-4716 E-mail [junyosh@k.u-tokyo.ac.jp](mailto:junyosh@k.u-tokyo.ac.jp)

「尿を用いた化学物質曝露評価に関する研究」の内容説明をお読みにになり、本調査のために「食物のご提供」、「ハウスダストの採取」、「土壌の採取」、「尿の採取」および「質問票への回答」を同意して下さる場合には、下記同意書に署名捺印のうえ、同封の封筒に入れて試料と一緒に送付してください。

----- キ リ ト リ -----

東京大学 新領域創成科学研究科  
准教授 吉永 淳 殿

同 意 書

私は、「尿を用いた化学物質曝露評価に関する研究」の内容説明を書面で読んだうえで、これを十分理解いたしましたので、本研究の調査に協力することを同意いたします。

平成            年            月            日

住所 \_\_\_\_\_

氏名 \_\_\_\_\_ 印

東京大学 大学院新領域創成科学研究科  
准教授 吉永 淳 殿

## 同 意 撤 回 書

私は、「尿を用いた化学物質曝露評価に関する研究」の内容説明を書面で読んだうえで、本研究の調査に協力することを同意しましたが、同意を撤回いたします。

(同意の撤回) 1) ～ 2) のいずれかを選んで○をつけてください。

1) 私は、「尿を用いた化学物質曝露評価に関する研究」への協力の同意を撤回し、今後の協力はいたしません。ただし、これまでに提供した試料や分析データ等は、私を識別するための情報を削除したうえで使用されることはかまいません。  
また、提供した試料等が、長期保存され、将来新たに計画・実施される研究に使用することもかまいません。

2) 私は、「尿を用いた化学物質曝露評価に関する研究」への協力の同意を撤回します。  
また、これまでに提供した試料や分析データ等はすべて破棄してください。

平成            年            月            日

住所 \_\_\_\_\_

氏名 \_\_\_\_\_ 印

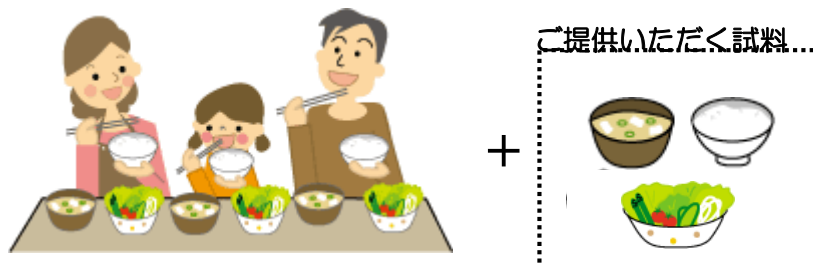
## 試料採取方法

### 尿の採取

1. 起床直後の尿もしくは通常排尿時（日中）の尿を採取します。通常排尿時の尿の場合は通常の排尿時（日中）に、3-4 回程度採尿をお願いします。なお、採取回数は排尿量に応じます。
2. 指定のカップに採尿し、保存用ボトル（250mL）へ移してください。採取した試料は発送まであらかじめお渡しするクーラーBox で保冷剤とともに保管しておいてください。

### 食物の採取

1. 食事試料採取日はご都合によりお決めください。なるべくいつもの食事をする日にしていただくのがよいかと思います。
2. 食事試料採取日に普段より 1 人分多く食事を準備してください。いつもより多い 1 人分を分析用試料といたします。
3. 試料用容器はこちらからお送りいたします。（2L ポリ容器 2 本（固体用、液体用）、予備用 1 L ポリ容器 1 本、ジップロック）。
4. 試料採取日に飲食したすべてのもののうち、固形物はすべて固形物用の 2L ポリ容器に入れてください。飲料（ジュース、水道水、麦茶、ミネラルウォーターなど）や液体（スープ、みそ汁など）は、液体用の 2 L ポリ容器に入れてください（みそ汁の具などは液体用に入れて構いません）。
5. お菓子、購入したお弁当、パン等個包装がされているものは、別途包装のまま同封したジップロックに入れてください。
6. 入りきらなかった場合は予備の 1 L ポリ容器に入れてください。この場合は固形物・液体を混ぜないように入れてください。
7. 薬は試料の対象になりませんが、服用の際に飲んだ水は対象となります。
8. 採取した試料は、できるだけ発送まで冷蔵庫で保管しておいてください。





### ハウスダストの採取

1. 手袋を両手に装着します。
2. ワイパーのシート装着部分から、アルミホイルを取り除きます。
3. ワイパー本体に、ジップロックに入ったワイパーシートを装着します。  
⇒ワイパーは2部品(本体と板)から成ります。金属の板にワイパーシートをかぶせ、その上にワイパー本体をはめて完成です。
4. ワイパーが掃除用に整ったら、ご自宅の居間、寝室、廊下など、ご自分が主に生活するお部屋の床に、ワイパーをかけます。(じゅうたん、ラグ、ビニール製床の上、水で濡れている床の上、を除く)
5. 掃除が終わり、ワイパーに様々なほこりが付着します。
6. 掃除後のワイパーシートは、ほこり付着面を内側にして折りたたみ、アルミホイルで全体を包み、元のジップロックへ戻し、封をしっかりと閉じます。ワイパーについた髪の毛など大きめの物体は付着したままで差し支えありません。
7. ワイパー本体の、シート装着部分をアルミホイルで包み、段ボール材包装の中へ戻してください。

### 土壌の採取

1. ご自宅の敷地内の土壌を採取します。土壌は、玄関周辺、物干し周辺など一番接する機会が多い場所にて、表面の土壌を握りこぶし2つ程度の大きさ分、採取してください。大きな石(3cm以上)が多い場合はあらかじめ取り除いてください。
2. 採取した土壌はジップロックにいれ、しっかりと封をしてください。

### 採取試料の回収

採取した「尿」「食物」「ハウスダスト」「土壌」「質問票」はできるだけ速やかに、当研究室に持ち込むか、宅配便(着払い、クール便)にて当研究室へ送付してください。

以上、よろしくお願い致します。

調査に関する具体的な質問やご不明な点がございましたら下記までご連絡ください。

吉兼 光葉(特任研究員)      E-mail [m\\_yoshikane@envhlth.k.u-tokyo.ac.jp](mailto:m_yoshikane@envhlth.k.u-tokyo.ac.jp)  
小栗 朋子(博士課程2年)      E-mail [t\\_oguri@envhlth.k.u-tokyo.ac.jp](mailto:t_oguri@envhlth.k.u-tokyo.ac.jp)

〒277-8563 千葉県柏市柏の葉 5-1-5 環境棟 420 号室  
TEL/FAX 04-7136-4694

質問票 （陰膳採取時）

このアンケートは、食物と尿の分析結果をより適切に解釈する上で必要なものです。差し支えない範囲でお答えください。

☆あなたのプロフィールについておたずねします。

1. あなたの年齢はいくつですか？

\_\_\_\_\_ 歳

2. あなたの性別に○をつけてください。

男                      ・ 女

3. あなたの身長・体重を記入してください。

身長 \_\_\_\_\_ cm, 体重 \_\_\_\_\_ kg

4. あなたの同じ家に住んでいるご家族の人数を記入してください。

\_\_\_\_\_ 人

5. 今回ご提供いただいた食物・飲料について、以下のことをおしえてください。

食物・飲料採取日 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

6. 今回ご提供いただいた食事内容（メニュー）を教えてください。

\* 飲み物も記入してください。

\* メニューに含まれていた品目もわかる範囲でご記入ください。

記入例

午前中	トースト（食パン、イチゴジャム）、目玉焼き（卵、塩）、ヨーグルト（ヨーグルト、はちみつ）、トマトサラダ（トマト、レタス、ごまドレッシング）、コーヒー
お昼	月見うどん（うどん、卵、ねぎ、かつおぶし）、こんにゃくの煮物（こんにゃく、唐辛子、醤油）、ほうじ茶
午後	ごはん（米）、お刺身（まぐろ、イカ、はまち、大葉、大根）、きんぴらごぼう（ごぼう、ごま、人参、醤油、ごま油）、味噌汁（味噌、あさり、ネギ）、ビール
間食	アイスクリーム（ハーゲンダッツ、バニラ）

時間帯	食事内容（メニュー）
午前中	
お昼	
午後	
間食	

7. 調査日に実際には食べたけれど、試料として提供できなかったものがあればそのメニューとだいたいの量をおしえてください。

例：アイスクリーム1個 アルコール飲料2缶 ラーメン1杯

8. 食事試料に関することで特記事項があればご記入ください。

例：アイスクリームの棒が入っている、フライドチキンの骨が入っている

アンケートは以上です。ありがとうございました。

