

## 「第21回日本臨床環境医学会学術集会特集」

原 著 奨励賞発表論文

ヒトにおけるブロッコリー摂取後のヒ素化合物の  
代謝と排泄について

水 津 珠 世<sup>1)</sup> 井 上 葉 子<sup>1)</sup> 伊 与 亨<sup>2)</sup> 吉 田 貴 彦<sup>3)</sup>  
 西 條 泰 明<sup>3)</sup> 伊 藤 俊 宏<sup>3)</sup> 中 木 良 彦<sup>3)</sup> 杉 岡 良 彦<sup>3)</sup>  
 岡 崎 秀 人<sup>3)</sup> 長谷川 恵 里<sup>1)</sup> 塙 由布子<sup>1)</sup> 山 内 博<sup>1, 2)</sup>

1) 北里大学大学院医療系研究科環境医科学群労働衛生学

2) 北里大学医療衛生学部公衆衛生学

3) 旭川医科大学健康科学

Metabolism and the excretion of arsenic compounds following  
broccoli powder intake by six adult male volunteers

Tamayo Suizu<sup>1)</sup> Yoko Inoue<sup>1)</sup> Toru Iyo<sup>2)</sup> Takahiko Yoshida<sup>3)</sup> Yasuaki Saijo<sup>3)</sup>  
 Toshihiro Itoh<sup>3)</sup> Yoshihiko Nakagi<sup>3)</sup> Yoshihiko Sugioka<sup>3)</sup> Hideto Okazaki<sup>3)</sup>  
 Eri Hasegawa<sup>1)</sup> Yuko Hanawa<sup>1)</sup> Hiroshi Yamauchi<sup>1, 2)</sup>

1) Department of Occupational Medicine, Environmental Medicine,  
Kitasato University Graduate School of Medical Sciences

2) Department of Public Health, School of Allied Health Science, Kitasato University

3) Department of Health Science, Asahikawa Medical University

## 要約

現在、自然由来の無機ヒ素による飲料水汚染からの大規模な慢性ヒ素中毒は広くアジアや中南米諸国に発生しているが、慢性ヒ素中毒に有効な治療薬はなく、予防や改善に関する研究の必要性が論じられている。ブロッコリーに含有されているスルフォラファンには、細胞内の無機ヒ素を排泄促進する作用が報告されている。本研究では、成人被験者6名による尿中ヒ素排泄へのブロッコリー粉末 (BP) の効果と影響について検証した。被験者は通常の食生活において BP 摂取を14日間行い、摂取前と摂取期間中の尿中ヒ素化合物濃度を比較した。6名の平均尿中総ヒ素濃度の推移は、BP 摂取1日後に上昇し、4日目以後では逆に濃度が低下する傾向を示し、摂取14日目の値は摂取前に比較して低下を示し ( $p < 0.05$ )、BP による detox

受付：平成25年5月27日 採用：平成25年8月5日

別刷請求宛先：山内 博

〒252-0373 相模原市南区北里1-15-1 北里大学医療衛生学部 公衆衛生学教室

Received: May 27, 2013 Accepted: August 5, 2013

Reprint Request to Hiroshi Yamauchi, Department of Public Health, School of Allied Health Science, Kitasato University, 1-15-1 Kitasato, Minami-ku, Sagami-hara, Kanagawa 252-0373, Japan

効果が示唆された。BPによる体内でのメチル化は、摂取14日目のジメチル化ヒ素（DMA）濃度の上昇から促進が示唆された。なお、尿中モノメチル化ヒ素（MMA）とDMA濃度から求めた2nd methylation（MMAからDMAへの変換）の比率は、個人差が影響して統計学的な有意差は認められなかった。

本研究は、先行研究である細胞試験と動物実験の結果を支持するものであり、無機ヒ素とその代謝物に対するメチル化や尿中排泄をそれぞれ促進する可能性があり、当該分野の研究の重要性が明らかとなった。（臨床環境 22：59-65, 2013）

---

《キーワード》ヒ素、慢性ヒ素中毒、メチレーション、機能性食品、detox

---

## Abstract

Chronic and large-scale arsenic poisoning due to drinking water contaminated by naturally occurring inorganic arsenic have occurred extensively in Latin America and Asia. However, there is no effective treatment for chronic arsenic poisoning. Therefore, the need for research on the prevention and improvement of arsenic poisoning is presently being focused on. The sulforaphane that is contained in broccoli and the effect of the excretion of inorganic arsenic cells has been reported. In this study, we examine the implications and effects of broccoli powder (BP) on urinary arsenic excretion in six adult subjects. The subjects underwent 14 days of BP intake as an addition to their normal dietary habits. The urinary arsenic compound concentration between the experimental period and the pre-experimental dates was then compared. Changes in mean urinary total arsenic concentration in the six subjects increased one day after BP intake. However, it was observed that the concentration had lowered 4 days later, which indicated that BP causes a detox effect. The methylation of arsenic acids was suggested because of the increase of dimethylarsinic acid (DMA) concentration in the urine after 14 days intake of BP. However, significant differences between the participants in the ratio of 2nd methylation (conversion to DMA from MMA) obtained from the DMA concentration in urine and monomethylated arsenic (MMA) was not statistically observed.

The results of our study are consistent with other studies performed in cultured cells. Given the efficacy of broccoli in humans, broccoli presents a promising agent in the prevention and treatment of chronic arsenic poisoning. (Jpn J Clin Ecol 22 : 59 - 65, 2013)

---

《Key words》arsenic, chronic arsenic poisoning, methylation, functional food, detox

---

## I. 緒言

現在、バングラディッシュ、中国などアジアや中南米を中心に慢性ヒ素中毒が大規模に発生しており、WHOが推定する潜在的なハイリスク者を含めた慢性ヒ素中毒患者は5,000万人以上と報告されている<sup>1)</sup>。慢性ヒ素中毒の原因は、自然由来の無機ヒ素 ( $iAs$ ;  $iAs^{3+} + iAs^{5+}$ ) に汚染された井戸水の長期にわたる飲水である。この様な経口曝露からの慢性ヒ素中毒患者の症状として皮膚障害の色素沈着や色素脱失、そして重症度が増すにつれて手のひらや足の裏の角化症が特徴的な所見として認められる。一方、無機ヒ素やジメチル化ヒ素化合物の職業性曝露や環境性ヒ素中毒患者に認められた肺がん、皮膚がん、膀胱がんなどから、国際癌研究機関 (IARC) はこれらのヒ素化合物をグ

ループ1の発がん性物質としている<sup>2)</sup>。

本来、ヒ素化合物は海洋生物に高濃度に含まれることから、特に、海藻類や魚介類の摂取によるヒ素化合物の体内取り込みが生じている<sup>3-5)</sup>。欧米人に比較して日本人のヒ素化合物摂取量は極めて高いことが知られており<sup>6, 7)</sup>、このような日本人の食生活において、食事から体内に取り込むヒ素量が、従来から知られる慢性ヒ素中毒の発生に関する最小影響量<sup>8)</sup>と近似することも頻繁にあることから、健康障害が懸念されている。また、ヒ素化合物の発がん性が懸念される状況において、食事からの過剰なヒ素摂取に対する生体影響の科学的検証が国際的にも議論され始めた。しかしながら、日常の食事からのヒ素摂取と健康影響に関する疫学研究は国内外において実施されていないの

が現状であり、これらの問題は新たな重要な研究課題であると考えられる。

他方、ヒト及び多くの哺乳動物では体内でのメチル化が明らかにされており<sup>9)</sup>、メチル基供与体や遺伝子的作用が解明され<sup>10)</sup>、ヒトでは肝臓内で無機ヒ素は2回のメチル化を受け、最終代謝産物はジメチル化ヒ素となり、主に尿中に排泄されることが知られている<sup>11, 12)</sup>。この無機ヒ素に対するメチル化は解毒機序であるとする見解が支配的であったが、近年、その第一代謝物である3価のモノメチル化ヒ素 (MMA<sup>3+</sup>) の毒性の強さから<sup>13)</sup>、従来の知見を単純に認めることに対する検証の必要性も論じられている。無機ヒ素のメチル化は哺乳動物<sup>14)</sup>、海洋性植物プランクトン<sup>15)</sup> に共通する作用である。最近、メチル化の促進に関する研究が注目され、そのなかでブロッコリースプラウトに含有するスルフォラファン (SF) を用いての細胞実験が行われ、無機ヒ素およびその代謝物の細胞外排泄の促進が報告されている<sup>16, 17)</sup>。

著者らの研究班は1996年より現在まで、中国山西省や内モンゴル自治区において、慢性ヒ素中毒の疫学研究や予防・改善に関する研究を継続している<sup>18~20)</sup>。その研究の中で、慢性ヒ素中毒患者の症状の回復や改善について、飲料水からの無機ヒ素曝露の停止や減少による効果を10年間にわたり継続観察した結果、無機ヒ素の曝露軽減のみでの回復や改善には限界があり、ヒ素排泄の促進や酸化ストレスの軽減などに効果が期待される薬物や機能性食品の必要性が明らかになった。著者らは、これらの問題に対して機能性食品の detox 効果に注目している。

急性ヒ素中毒には治療薬としてキレート剤の British-Anti-Lewisite (BAL; ジメルカプロール注射液) が知られるが、しかし慢性ヒ素中毒に対する有効な治療薬はなく、副作用の弊害も知られる。このような背景から、治療薬の代替品として、機能性食品の detox や酸化ストレスの抑制作用に期待がもたれている。

本研究は、細胞試験や実験動物 (シリアン・ゴールデン・ハムスター) にて無機ヒ素の排泄やメチル化の促進に効果が認められた化学試薬の

SF や SF を含むブロッコリースプラウトなどの先行研究を参考とし、ヒトでのブロッコリー粉末 (BP) 摂取による尿中ヒ素の動態に関する検証を試みた。これらの研究成果は慢性ヒ素中毒の予防や改善、また食事からの過剰なヒ素摂取に対する detox に対して、基礎的な知見となると考えた。

## II. 試料および方法

### 1. 被験者

ボランティアの成人男性6名を対象者とした。被験者は0.276mg/g 乾燥重量の SF を含有する BP (5g/日) を14日間連続的に摂取した。被験者は実験期間中の食事や生活に関して特別な制限を行っていない。なお本実験は、旭川医科大学倫理委員会の承認を受けて実施した。

### 2. 尿中総ヒ素と化学形態別測定

被験者の早朝尿は用いず、BP 摂取前、摂取1、4、7、10、14日目のスポット尿を採取した。尿は測定までの期間 -80°C にて凍結保存した。尿中クレアチニン濃度はラボアッセイ TM クレアチニンキット (和光純薬、大阪) を用いて測定した。尿中ヒ素化合物濃度は尿中クレアチニン濃度にて補正した。

#### 1) 尿中総ヒ素濃度測定

尿試料はユニシール分解容器に1ml 採取し、濃硝酸1ml と過塩素酸100 $\mu$ l を加え、130°C、3時間加熱処理し分析に供した。尿中総ヒ素の測定は、誘導結合プラズマ質量分析装置 (ICP-MS) (ELAN DCR-e; Perkin Elmer 社、USA) を用いて測定した。

#### 2) 尿中ヒ素の化学形態別測定

尿試料1ml を超純水で10倍希釈した後、HLC-DISK3水系0.45 $\mu$ m (関東化学、東京) にて1回濾過した。それを HPLC 装置 (Series200 LC Pump + Series200 Autosampler; Perkin Elmer Inc, MA, USA) に ICP-MS を結合させ、ヒ素を化学形態別に測定した。

HPLC 装置の構成は、Reversed-Phase Column: CAPCEL PAK C18 MG II (4.6mm i.d. x 250mm, 5 $\mu$ m, Shiseido, Tokyo, Japan), Guard Column: CAPCEL PAK C18 MG II (4.6mm i.d. x 10mm, 5 $\mu$ m, Shiseido,

Tokyo, Japan)。分析条件は、流量 1ml/min、カラム温度40℃とした。移動相には 4mM tetramethylammonium hydroxide pentahydrate, 10mM sodium 1-butane-sulfonate, 4mM malonic acid, 0.05% methanol 溶液を10% HNO<sub>3</sub>にて pH3.0に調整した。測定したヒ素は、3 価の無機ヒ素 (iAs<sup>3+</sup>)、5 価の無機ヒ素 (iAs<sup>5+</sup>)、モノメチルアルソン酸 (MMA)、ジメチルアルシン酸 (DMA)、アルセノベタイン (AsB)、トリメチルアルシンオキサイド (TMAO)、アルセノコリン (AsC) の7種類である。

尿中ヒ素測定精度管理のための、標準試料としては国立環境研究所 (NIES) ヒト尿 No.18を用いて実施した。

### 3. 統計処理

尿中ヒ素化合物濃度は平均値 ± 標準偏差 (SD) で示した。測定値の統計解析は、SPSS Statistics ver.20を用いた。BP 摂取前と摂取後の尿中総ヒ素、ヒ素化合物濃度の比較は One-way repeated-measures ANOVA にて行った。尿中ヒ素化合物の相関分析はピアソンの相関係数にて行った。すべての検定で有意水準は5%未満とした。

## III. 結果

表1には被験者6名におけるBP摂取前と摂取後の尿中総ヒ素と化学形態別濃度をそれぞれ示した。BP摂取後の平均尿中総ヒ素濃度は、一日目に上昇を示した。一方、4日目以後の値はやや減少傾向を示し、摂取14日目の値は摂取前に比較して約20%の低下を示し ( $p < 0.05$ )、尿中へのヒ素化合物の排泄促進が示唆された。この結果は、尿中クレアチニン濃度の補正によるものではなかった。

被験者6名のBP摂取前と摂取後の尿中から共通して検出したヒ素は、iAs<sup>3+</sup>、iAs<sup>5+</sup>、MMA、DMA、AsBの5種類のみで、TMAOやAsCの検出は認められなかった。尿中総ヒ素濃度に対する各ヒ素の割合は、摂取前と摂取後10日目の間においてAsBが約60%と最も多くを占めていた。尿中総ヒ素とAsB濃度との相関関係は統計学的に有意であった ( $r = 0.954$ ,  $p < 0.001$ ) (図1)。一方、総ヒ素とiAs<sup>3+</sup>、iAs<sup>5+</sup>、MMA、DMAの間には有意な相関関係は認められなかった。

尿中iAs<sup>3+</sup>とiAs<sup>5+</sup>濃度は、BP摂取によりやや上昇傾向を示したが統計学的な有意差は認められ

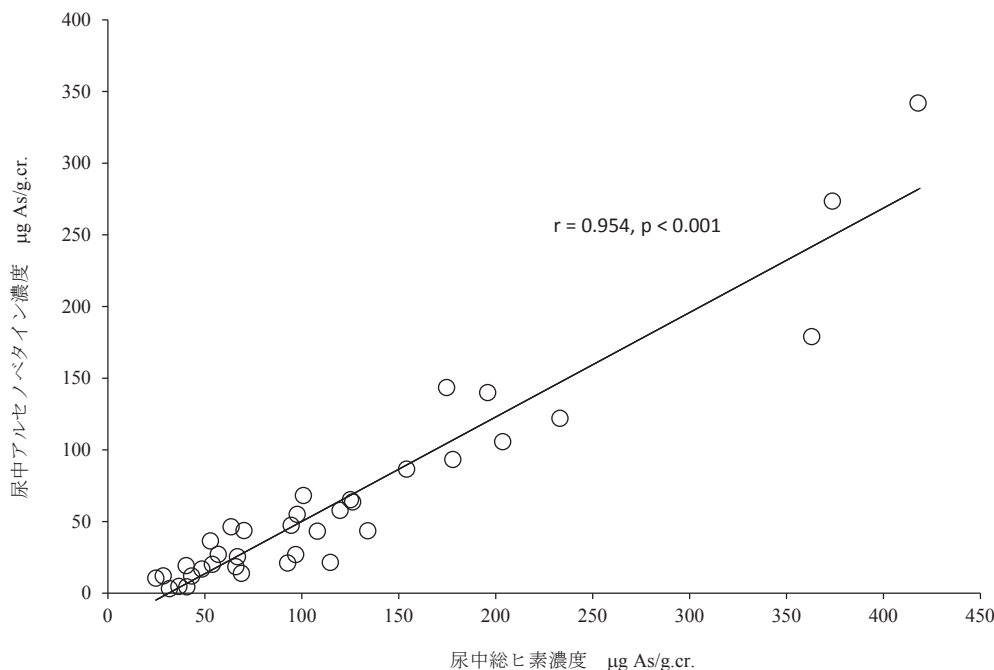


図1 6名の被験者における尿中総ヒ素とアルセノベタイン濃度の相関関係

表1 6名の被験者におけるBP粉末14日間連続摂取による尿中ヒ素化合物濃度

摂取の日数	尿中ヒ素濃度 $\mu\text{g As/g cr.}$						
	$\text{iAs}^{3+}$	$\text{iAs}^{5+}$	MMA	DMA	IMD	AsB	Total-As
摂取前	2.34 $\pm$ 2.06	7.79 $\pm$ 3.40	2.31 $\pm$ 1.30	31.9 $\pm$ 17.7	44.3 $\pm$ 24.5	70.7 $\pm$ 100	125 $\pm$ 124
摂取1日目	1.87 $\pm$ 0.99	11.2 $\pm$ 5.98	2.35 $\pm$ 1.54	29.8 $\pm$ 17.3	45.2 $\pm$ 25.8	89.6 $\pm$ 125	139 $\pm$ 145
4	3.77 $\pm$ 2.99	12.3 $\pm$ 2.77	2.41 $\pm$ 1.14	32.0 $\pm$ 15.8	50.5 $\pm$ 22.7	64.1 $\pm$ 63.5	116 $\pm$ 64.7
7	3.06 $\pm$ 1.96	10.0 $\pm$ 4.87	2.15 $\pm$ 0.98	36.5 $\pm$ 23.3	51.8 $\pm$ 31.1	54.5 $\pm$ 41.2	107 $\pm$ 70.2
10	3.23 $\pm$ 1.07	8.82 $\pm$ 5.41	2.49 $\pm$ 0.69	43.3 $\pm$ 31.0	57.9 $\pm$ 38.2	58.6 $\pm$ 62.4	101 $\pm$ 85.7
14	4.92 $\pm$ 3.00	10.7 $\pm$ 5.92	2.75 $\pm$ 2.14	47.2 $\pm$ 17.3*	65.5 $\pm$ 28.4*	37.8 $\pm$ 38.1	98.9 $\pm$ 64.8

\*:  $p < 0.05$ 尿中ヒ素化合物濃度は平均値  $\pm$  標準偏差で示した。無機の3価ヒ素 ( $\text{iAs}^{3+}$ )、無機の5価ヒ素 ( $\text{iAs}^{5+}$ )、モノメチル化ヒ素 (MMA)、ジメチル化ヒ素 (DMA)、中毒性ヒ素 (IMD;  $\text{iAs}^{3+} + \text{iAs}^{5+} + \text{MMA} + \text{DMA}$ )、アルセノバタイン (AsB)、総ヒ素 (Total-As;  $\text{IMD} + \text{AsB}$ )摂取前に対する比較、\*、 $p < 0.05$ 

なかった。次に、無機ヒ素の代謝物であるMMAとDMA濃度については、MMAは摂取前後において変化は認められなかった。これに対して、無機ヒ素の最終代謝物であるDMAは1日目から徐々に上昇を示し、14日目の値は摂取前に比較して約1.5倍となり全体として統計学的に有意性が認められた ( $p < 0.05$ )。関連して、無機ヒ素とその代謝物である中毒性ヒ素 (IMD;  $\text{iAs}^{3+} + \text{iAs}^{5+} + \text{MMA} + \text{DMA}$ ) は、摂取前に比較して14日目の値は約1.7倍となり統計学的有意性を認めた ( $p < 0.05$ ) (表1)。

尿中無機ヒ素 ( $\text{iAs}^{3+} + \text{iAs}^{5+}$ ) とMMA濃度、そしてMMAとDMA濃度から求めた1st methylationと2nd methylationの比率を検討した結果、2nd methylationがやや上昇傾向にあるが、統計学的な有意差は認められなかった (図2)。

#### IV. 考察

ヒ素の毒性は化学構造や化学形態により異なり、無機ヒ素はメチル化ヒ素化合物に比較して毒性が強くなり、急性や慢性ヒ素中毒の原因の大部分が無機ヒ素で、この無機ヒ素は発がん性物質<sup>2)</sup>でもある。無機ヒ素を特異的に含有する食品にヒジキが知られ、その無機ヒ素の含有濃度が高いために、2004年、英連邦諸国において摂取禁止が法的に規定されている<sup>21)</sup>。その後、日本を除く経済

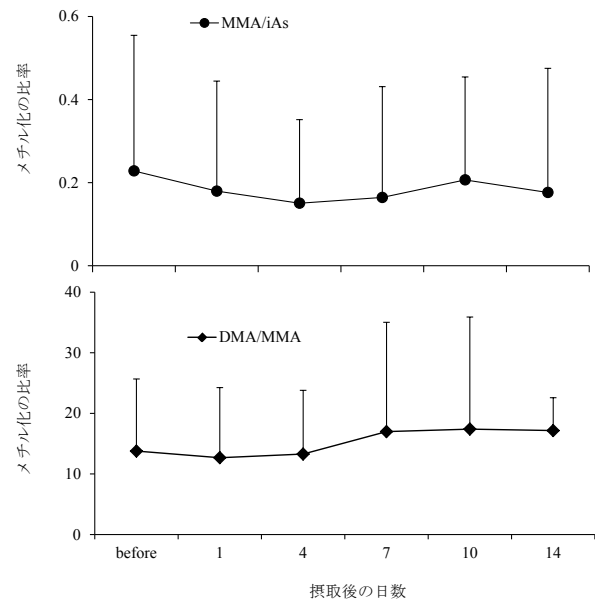


図2 6名の被験者の尿中無機ヒ素とモノメチル化ヒ素、ジメチル化ヒ素から求めた1st methylationと2nd methylationの変化

1st methylationは無機ヒ素 ( $\text{iAs}^{3+} + \text{iAs}^{5+}$ )/MMA、

2nd methylationはDMA/MMA。

メチル化の比は、平均値  $\pm$  標準偏差で示した。

的先進国の間では同様の処置が取られている。関連して、ヒジキを除く海藻類にはアルセノシュガー (As-sug) が高濃度に含有しており、これらの海藻類についても懸念が持たれ始めた。

本研究の対象者において、海産物の摂取が比較

的に多い被験者では尿中ヒ素化合物の濃度は高い傾向が顕著に観察され、一方、若い被験者で海産物の摂取パターンが低い者では海産物摂取特有のヒ素、DMA や AsB 濃度が低い傾向を認めた。しかし、被験者から得られた尿中ヒ素濃度は、これまでに報告されている日本人の値の範囲であった<sup>22)</sup>。この様な日本人としての一般的な食事を摂取している被験者に対して、BP の連続摂取後における尿中のヒ素濃度や化学形態について検証した。表 1 に示すように、総ヒ素、AsB、iAs<sup>5+</sup> などは、BP 摂取 1 日目において統計学的な有意差はないが上昇を示し、この作用は排泄促進の効果とみることが可能と考える。なお、4 日目以後になると被験者の食事摂取パターンに変化はないが、尿中の各ヒ素濃度は徐々に減少する傾向が示され、この作用は明らかに detox を示唆するものと考えられた。また、無機ヒ素に対するメチル化について評価すると、14 日目の DMA と IMD 濃度は摂取前の値に対して上昇を示し ( $p < 0.05$ )、この現象は無機ヒ素のメチル化が促進したものと思われる。

これまでのヒ素中毒研究において、ヒ素の体外排泄の促進は急性ヒ素中毒における治療薬である BAL での事例が多数あり、その作用は BAL の SH 基と無機ヒ素の結合によるキレート作用によると推測され、iAs<sup>3+</sup> が最も強い結合で、これに対してメチルヒ素化合物の作用は弱いとされている。なお、無機ヒ素が原因で発症した慢性ヒ素中毒では BAL による症状の改善は認められず、その背景には BAL の連続投与による負の作用が強く表れることに起因していると推測されている。BAL は筋注であり強い痛みを生じ、また、キレート剤であることから他の元素の過剰排泄も問題である。

本研究において BP 摂取による尿中へのヒ素排泄の促進についての機序は不明である。本来、無機ヒ素の尿中への排泄促進にはメチル化ヒ素化合物への変換が必要であり、そのメチル化には還元型グルタチオン (GSH) の役割が不可欠であり、これら GSH の役割は多くの哺乳動物や細胞実験からも明らかである<sup>23, 24)</sup>。体内でのメチル化は 2

段階で行われ、無機ヒ素から MMA への変換を *1st methylation*、ついで MMA から DMA への変換が *2nd methylation* と言われている。なお、DMA がさらにメチル化された TMAO の検出は認められなかった。BP 摂取によるヒ素化合物へのメチル化に関して、表 1 に示した BP 摂取後の尿中 MMA と DMA 濃度から *2nd methylation* の値が求められる。図 2 に示したごとく、*2nd methylation* は摂取後 14 日目の値でメチル化促進の作用が示唆された。なお、*2nd methylation* の値は 6 名の平均値で示しているが、個人差が存在していた。これらの結果から、BP の連続摂取はヒ素化合物の尿中への排泄促進および無機ヒ素の代謝促進、とくに *2nd methylation* に対して効果が示唆されたことは興味ある結果と考えている。

現在、アジアや中南米諸国では無機ヒ素の飲料水汚染から大規模な慢性ヒ素中毒が社会問題化して長い時間が経過しているが、有効な治療や改善・予防対策が確立されていない<sup>1, 7)</sup>。また、職業性の無機ヒ素曝露は、ヒ素化合物半導体や液晶硝子産業など先端技術を駆使する作業環境においても存在している<sup>25, 26)</sup>。さらに、食事からの無機ヒ素や As-sug の過剰摂取による健康影響も考慮すべき問題である。これまで海藻類を多食する民族は日本人が圧倒的に多く、これに近隣のアジア諸国などである。しかし、近年、日本食が国際社会に広く普及し始め、欧米人も海藻類を摂取する頻度が増えており、海藻中に高濃度含有しているヒ素化合物による健康影響が懸念され始めている。なお、問題となるヒ素は無機ヒ素や As-sug が主体であり、これらのヒ素化合物は体内で代謝され共通して DMA に代謝される。IARC は無機ヒ素と同様に DMA も発がん性物質としている<sup>2)</sup>。すなわち、無機ヒ素や As-sug、DMA に対して総合的な研究が必要と考える。

本研究から、BP の連続摂取はヒ素化合物に対する detox 効果が示唆され、解毒機序と推測されるメチル化は、そのメチル化能はやや増強されることも示唆され、これまでの *in vitro* や *in vivo* 研究の結果を支持するものであり、今後、この分野のさらなる詳細な研究の重要性が明らかになった。

## 謝辞

本研究は、文部科学省科学研究費補助金基盤研究 (B) (20390174) により実施された。

## 文献

- 1) WHO: Arsenic drinking water, [http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/dwq/arsenic/en/](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/arsenic/en/) (2013.5.20)
- 2) IARC, IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Suppl 7. WHO, Lyon, France, 29-33, 1987
- 3) Braman RS, Foreback CC. Methylated forms of arsenic in the environment. *Science* 182: 1247-1249, 1973
- 4) 山内博, 山村行夫. 食品中の3価ヒ素、5価ヒ素、メチル化ヒ素について. *日本公衛誌* 27: 647-653, 1980
- 5) Hanaoka K, Ohno H, et al. Occurrence of organo-arsenicals in jellyfishes and their mucus. *Chemosphere* 44: 743-749, 2001
- 6) Mohri T, Hisanaga A, et al. Arsenic intake and excretion by Japanese adults: A 7-day duplication diet study, *Food. Chem Toxicol* 28: 521-529, 1990
- 7) US-EPA, Arsenic in drinking water, <http://www.epa.gov/safewater/arsenic.html> (2013.5.20)
- 8) Yamauchi H, Takahashi K, et al. Intake of different chemical species of dietary arsenic by the Japanese and their blood and urinary arsenic levels, *Appl Organometal Chem* 6: 383-388, 1992
- 9) Vahter M. Biotransformation of trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice and rats. *Environ Res* 25: 286-293, 1981
- 10) Mass MJ, Tennant A, et al. Methylated trivalent arsenic species are genotoxic. *Chem Res Toxicol* 14: 355-61, 2001
- 11) 山内博, 山村行夫. 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化ヒ素の動態. *産業医学* 21: 47-54, 1979
- 12) Yamamura Y, Yamauchi H. Arsenic metabolites in hair, blood and urine in workers exposed to arsenic trioxide. *Ind Health* 18: 203-210, 1980
- 13) Petrick JS, Ayala-Fierro F, et al. Monomethylarsonous acid (MMA (III)) is more toxic than arsenite in Chang human hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 163: 203-207, 2000
- 14) Vahter M. Methylation of inorganic arsenic in different mammalian species and population groups. *Sci Prog* 82: 69-88, 1999
- 15) 柴田康行, 森田昌敏. 環境中ヒ素の化学形態. 海洋環境を中心に. *Biomed Res Trace Elements* 11: 1-24, 2000
- 16) Shinkai Y, Sumi D, et al. Sulforaphane, an activator of Nrf2, suppresses cellular accumulation of arsenic and its cytotoxicity in primary mouse hepatocytes. *FEBS Lett* 20: 1771-1774, 2006
- 17) Kumagai Y, Sumi D. Arsenic: signal transduction, transcription factor, and biotransformation involved in cellular response and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 47: 243-62, 2007
- 18) Pi J, Kumagai Y, et al. Decreased serum concentrations of nitric oxide metabolites among Chinese in an endemic area of chronic arsenic poisoning in inner Mongolia. *Free Radic Biol Med* 28: 1137-1142, 2000
- 19) Pi J, Yamauchi H, et al. Evidence for induction of oxidative stress caused by chronic exposure of Chinese residents to arsenic contained in drinking water. *Environ Health Perspect* 110: 331-336, 2002
- 20) Yoshida T, Yamauchi H, et al. Chronic health effects in people exposed to arsenic via the drinking water: dose-response relationships in review. *Toxicol Appl Pharmacol* 198: 243-252, 2004
- 21) UK Food Standards Agency, <http://www.foodstandards.gov.uk/news/newsarchive/2004/jul/hijiki> (2013.5.20)
- 22) Yamauchi H, Aminaka Y, et al. Evaluation of DNA damage in patients with arsenic poisoning: urinary 8-hydroxydeoxyguanine. *Toxicol Appl Pharmacol* 198: 243-252, 2004
- 23) Styblo M, Yamauchi H, et al. Comparative in vitro methylation of trivalent and pentavalent arsenicals, *Toxicol Appl Pharmacol* 135: 172-178, 1995
- 24) Zakharyan RA, Ayala-Fierro F, et al. Enzymatic methylation of arsenic compounds. VII. Monomethylarsonous acid (MMAIII) is the substrate for MMA methyltransferase of rabbit liver and human hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 158: 9-15, 1999
- 25) Yamauchi H, Takahashi K, et al. Biological monitoring of arsenic exposure of gallium arsenide- and inorganic arsenic-exposed workers by determination of inorganic arsenic and its metabolites in urine and hair. *Am Ind Hyg Assoc J* 50: 606-612 1989
- 26) Fowler BA, Yamauchi H, et al. Cancer risks for humans from exposure to the semiconductor metals. *Scand J Work Environ Health* 19: 101-103, 1993