

博士（保健学）学位論文

論文題目

マウスにおける有機ヒ素化合物ジフェニルアルシン酸と
無機ヒ素化合物の毒性と酸化ストレス
及び空間認識能に及ぼす影響

**Toxicity and Oxidative Stress Induced by Organic Arsenical
Diphenylarsinic Acid and Inorganic Arsenicals and Their
Effects on Spatial Learning Ability in Mice**

2011 年

指導教員 林 修 教授

氏 名 大曾根 圭子
OZONE, Keiko

女子栄養大学

— 目 次 —

I . 緒 言		P 1
II . 材料と方法		P 5
III . 実 験 結 果		P11
IV . 考 察		P15
V . 謝 辞		P21
VI . 文 献		P22
図 表		P28

I. 緒 言

2003 年、茨城県神栖市の集合住宅の井戸水から水質環境基準の 450 倍のヒ素（4.5 mg/l）が検出され、そのヒ素は有機ヒ素化合物ジフェニルアルシン酸（DPAA）であることが判明した¹⁾。発端となったのは、集合住宅に住む女学生が、2001 年ごろから睡眠中に突然手足をばたつかせて暴れたり、物を持つ手が震えて字がうまく書けなくなってしまうため、2002 年に茨城県内の病院で診察を受けたことだった。女学生の母親も同じような症状で、すでに他の病院に数回入院し、治療を受けていた。2003 年には、同じ集合住宅に住む 42 歳の女性が、歩行時のふらつきやめまい、手の震えなどで女学生と同じ病院を受診した。さらに、同じ集合住宅の 7 歳の女兒と 1 歳 8 ヶ月の男児も同様な症状で治療を受けていた。医師の問診で、この集合住宅は 1 本の井戸を共有していることがわかったため、井戸水の検査が行われた。一方、住民検診も行われ、集合住宅で井戸水を飲用していた 30 名中 22 名に、四肢の協調運動障害、振戦またはミオクローヌス、睡眠障害、記憶障害等の中樞神経障害を中心とする症状がみられた^{2,3)}。DPAA は、旧日本軍の化学兵器である赤筒を製造するためのくしゃみ剤の中間原料として使用されていた経緯がある。1970 年には、瀬戸内海大久野島で千本以上の赤筒が発見された。1993 年には、広島市の道路用地で DPAA の漏出事故があった。また、1996 年には、大久野島の土壌と水から 最高で水質環境基準の 470 倍のヒ素を検出している⁴⁾。さらに、2004 年には、神奈川県平塚市で旧相模海軍関係施設跡付近の井戸水から DPAA を検出し⁵⁾、2009 年には、千葉県習志野市で、旧陸軍習志野学校跡地内で 61 個の赤筒らしきものが発見された⁶⁾。このように、これまでに漏出や発見が報告されているが、実際にヒトへの健康被害が報告されたのは茨城県神栖市の件のみであった。

そのため、DPAA の中毒については、どのような症状がでるのか知られていない状況にあった。無機ヒ素化合物による中毒については、これまで数多くの報告がある。海外では、バングラディシュ、インド・西ベンガル州、中国・内モンゴル地域において、地下鉱床から汚染された井戸水によって、多くの慢性ヒ素中毒患者が発生している⁷⁻¹⁰⁾。また、日本では、1948年に、三重県津市で、アミノ酸醤油に含まれていた不純物であるヒ素により、嘔吐、下痢、腹痛、顔面浮腫、筋肉痛などを訴える患者が2000人以上あった。1955年には、山口県宇部市でも、アミノ酸醤油により450人の中毒患者が発生した。1955年には、森永ヒ素ミルク事件もあり、131人が死亡している。また、比較的最近では、1998年に和歌山県和歌山市でヒ素入りカレー事件があり、4人が死亡している⁴⁾。DPAA の中毒症状は、中枢神経障害が中心であり、無機ヒ素長期暴露でみられる皮膚症状や末梢神経障害が全くなかったことから、一時期ヒ素による中毒ではないと考えられた。しかし、汚染源と考えられる井戸水の飲用と関連して症状が変化していることやDPAA が患者の生体試料から検出されたことなどから、井戸水に含まれていたDPAA が神栖市の中毒の原因物質とされるに至った^{2,3)}。

ヒ素化合物の中枢神経に及ぼす影響として、三酸化ヒ素によるマウス脳モノアミン代謝の変化¹¹⁾や亜ヒ酸ナトリウムによるラット及びモルモット中枢神経伝達物質濃度変動の報告があるが¹²⁾、DPAA に関してはこの中毒事例までほとんど研究されておらず、いまだ十分な知見が得られていない状況である。

近年、様々な病態における活性酸素種の関与が注目され、無機ヒ素化合物も活性酸素種発生誘因の一つであり^{10,13)}、発生した活性酸素種の量が組織の抗酸化機能を上回った場合、その酸化ストレスにより細胞組織

機能傷害が起こると考えられている。酸化ストレスの生体内指標として、主に活性酸素種による過酸化脂質（LPO）形成、過酸化水素を分解するカタラーゼ（CAT）及び酸化的傷害から細胞を保護する還元型グルタチオン（GSH）などの挙動が検討されている^{14,15)}。いくつかの研究において、無機ヒ素化合物 2.5 mg/kg body weight を3週間腹腔内投与したマウス肝臓や¹⁶⁾、亜ヒ酸ナトリウム 10.5 mg/kg/body weight を与えたラット肝臓で¹⁷⁾、GSH 及び CAT が有意に減少したことが報告された。また、Santra ら¹⁸⁾も、無機ヒ素 3.2 mg/l が含まれる飲用井戸水を9箇月与えたマウス肝臓で GSH 及び CAT の有意な減少がみられることを報告した。

本研究において、著者らは実験動物マウスに DPAA を経口投与し、酸化ストレス毒性の指標として LPO, CAT 及び GSH 量の変化を調べた。また、健康被害を引き起こした飲用水のヒ素濃度が 4.5 mg/l であったことから¹⁾、投与に用いる DPAA の濃度はその毒性をより明確にするため、ヒ素として 10 mg/l の濃度となるよう調整した。同時に有機ヒ素化合物と無機ヒ素化合物の毒性の違いを知る目的で、DPAA の他に有機ヒ素化合物としてフェニルメチルアルソン酸（PMAA）、無機ヒ素化合物としてヒ酸水素二ナトリウムあるいは亜ヒ酸ナトリウムをそれぞれ経口投与し、それらを比較検討した。ヒ素化合物については、これまで種々の実験動物に単回、短期間、長期間投与した報告がされている。しかし、DPAA については報告例が少ないことから、暴露期間による影響の違いをみるため、7日間投与実験及び28日間投与実験を行った。

著者らは、DPAA が活性酸素種発生の誘因物質として作用し、その酸化ストレスによって中枢神経症状が引き起こされと考え、空間学習能力の変化を測定するモリスの水迷路実験¹⁹⁾を用いてマウスの中枢神経系

への影響を見た。この方法はラットの空間認識に関する記憶学習を測定する方法として確立されたものであるが、マウスにも用いられている^{20, 21)}。著者らは、この方法を DPAA または無機ヒ素を投与したマウスに適用し、その結果、有機ヒ素化合物 DPAA と無機ヒ素化合物の毒性に関する興味ある知見を得た。

II. 材料と方法

i. 動物

ddY 系マウス（3 週齢雄，日本エスエルシー(株)）を，室温 $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，湿度 60～65%，7:00～19:00 明の 12 時間の明暗サイクルで一週間馴化させた後，実験に用いた。馴化ならびに実験期間中，水及び実験飲用水溶液，固形飼料 CE-2（日本クレア(株)，東京）を自由摂取させた。

本実験は，茨城県「衛生研究所における動物実験に関する指針」に準拠して実施した。

ii. 実験飲用水溶液の調製

DPAA 水溶液は，ジフェニルアルシン酸標準品（和光純薬工業(株)，大阪，日本）35.0mg，PMAA 水溶液は，フェニルメチルアルソン酸（林純薬工業(株)，大阪，日本）26.7mg， Na_2HAsO_4 水溶液は，ヒ酸水素二ナトリウム七水和物（和光純薬工業(株)，大阪）41.7mg， NaAsO_2 水溶液は，亜ヒ酸ナトリウム（和光純薬工業(株)，大阪）17.3 mg をそれぞれ精製水に溶解して，1000 ml とした（いずれの実験飲用水溶液もヒ素として 10mg/l 含む）。

iii. 7 日間投与実験

マウス 18 匹を 3 群に分け，そのうち 2 群のマウスには DPAA 水溶液あるいは Na_2HAsO_4 水溶液を 7 日間飲用させた（各 7-DPAA 群，7- Na_2HAsO_4 群）。対照 7-Cont(1) 群には精製水を与えた。また，実験日を変えて別のマウス 18 匹を 3 群に分け，そのうち 2 群のマウスに PMAA 水溶液あるいは NaAsO_2 水溶液を 7 日間飲用させた（各 7-PMAA 群，7- NaAsO_2 群）。同様に対照 7-Cont(2) 群には精製水を与えた。各々 1 群は 6 匹とし，実験期間中，飲用水及び飼料はすべて自由摂取とした。投与期間中飲水量及び体重を計測した。

iv. 28 日間投与実験

マウス 12 匹を 2 群に分け、各群を 6 匹とし、1 群のマウスには DPAA 水溶液を 28 日間飲用させた (28-DPAA 群)。もう一つの対照 28-Cont 群には精製水を与えた。実験期間中、飲用水及び飼料はすべて自由摂取とした。投与期間中飲水量及び体重を計測した。

v. 試料採取

7 日間投与実験においては投与から 7 日後、また 28 日間投与実験においては 28 日後に、エーテル麻酔下、血液を後大静脈からヘパリン加血液として採取し、遠心分離後血漿を得た。また、赤血球沈査は冷生理食塩液にて洗浄し、赤血球試料とした。採血後摘出した肝臓及び脳試料、血液分離後採取した血漿試料は、測定まで -80°C で保存した。

vi. 生化学的測定

血漿 LPO: 血漿 LPO は Yagi の方法²²⁾にて測定した。すなわち、血漿に 1/12N 硫酸と 10% リンタングステン酸を加えて生じた沈殿に 0.67 % チオバルビツール酸 (TBA) 試薬を加えて、 95°C 、60 分間加熱した。室温まで冷却後、反応液に n-ブタノールを加えて振とうして反応生成物を抽出し、1,500 g で 10 分間遠心分離後の n-ブタノール層中の反応生成物を蛍光光度計 (日立 F-4010) にて励起波長 515nm、測定波長 551nm によって測定した。標準物質としての 1,1,3,3-Tetraethoxypropane (和光純薬工業株) を TBA 試薬と反応させ、得られた反応生成物を同様に測定した。血漿 LPO は過酸化脂質が分解して生じるマロンジアルデヒド量 (nmol MDA/ml) として表わした。

肝臓及び脳 LPO: 肝臓及び脳 LPO は Uchiyama らの方法²³⁾にて測定した。肝臓又は脳試料にその 9 倍容の 1.15% 塩化カリウム溶液を加えてホモジネートし、1% リン酸と 0.67% TBA 試薬を加えて混合し、 95°C で

45 分間加熱した。室温まで冷却後、反応液に n-ブタノールを加えて振とうして反応生成物を抽出し、1,500 g で 10 分間遠心分離した。n-ブタノール層中の反応生成物を分光光度計（日立 U-3410）にて 535 nm 及び 520 nm 波長光の吸光度を測定し、その差（A₅₃₅₋₅₂₀）から LPO 量を求めた。血漿 LPO と同様、肝臓及び脳 LPO は、標準物質としての 1,1,3,3-Tetraethoxypropane（和光純薬工業㈱）を TBA 試薬と反応させ、得られた反応生成物を同様に測定した。肝臓及び脳 LPO は過酸化脂質が分解して生じるマロンジアルデヒド量 (nmol MDA/g tissue) として表わした。

CAT: CAT は Aebi の方法²⁴⁾にて測定した。赤血球試料については、その 4 倍容の精製水を加えて溶血試料液とした。肝臓又は脳については、9 倍容の 0.25 M ショ糖液を加えてホモジネートし、700 g, 10 分間遠心分離して得た上清を、さらに 7,000 g, 10 分間遠心分離後、得られた沈渣の粗ミトコンドリア画分を各組織試料液とした。50 mM リン酸緩衝液 (pH 7.0) で希釈した溶血試料液又は組織試料液各 2.0 ml に、基質として 30 mM 過酸化水素 1.0 ml を加えて反応を開始し、分光光度計にて 240 nm 波長光による吸光度の減少を 1 分間測定した。30 mM 過酸化水素 1.0 ml の代わりに 50 mM リン酸緩衝液 1.0 ml を加えた溶液をブランクとした。各試料 CAT 活性 (k units/ml 又は k units/g tissue) は、標準物質としての catalase (Catalase, from Bovine Liver, 12,000 units/mg 和光純薬㈱) 各濃度溶液における吸光度から検量線を作成し、そこから求めた。

赤血球 GSH: 赤血球 GSH は Miwa らの方法²⁵⁾にて測定した。GSH は過剰の 5,5'-dithiobis-nitrobenzoic acid (DTNB) の存在下で酸化型グルタチオン (GSSG) となる。一方、DTNB は定量的に還元される。

赤血球試料に精製水とメタリン酸溶液（メタリン酸 1.67 g, EDTA 0.2 g, 塩化ナトリウム 30 g を蒸留水に溶解し、全量 100 ml とした）を加えて混合後、8,000 g で 10 分間遠心分離し、上清を GSH 画分とした。GSH 画分に 0.3 M リン酸水素ナトリウムと 5,5'-dithiobis-nitrobenzoic acid (DTNB) 試薬を加え、生成した黄色の DTNB 還元物質の 412 nm 波長光の吸光度を分光光度計にて測定した。赤血球 100 ml 中の GSH 濃度 (mg/dl RBC) は、その還元物質の分子吸光係数から求めた。

肝臓及び脳 GSH: 肝臓及び脳 GSH は、GSH 測定キット GSH/GSSG-412 (BIOXYTECH 社) を用いて測定した。肝臓及び脳試料の 9 倍容の 0.25 M ショ糖液を加えてホモジネートし、試験に供した。

vii. ヒ素濃度測定

肝臓及び脳中ヒ素濃度は石崎の方法²⁶⁾にて測定した。均一に細切した肝臓又は脳試料 (0.1~0.2 g) を磁製るつぼにとり、精確に秤量した後、50%硝酸マグネシウム溶液を 2 ml 加えて、よく湿潤させた。60℃で 12 時間加熱乾燥後、電気炉にて 550℃で 6 時間灰化した。冷後、10N 塩酸 5 ml を加え、ホットプレート上で約 50℃, 30 分間加熱して灰化試料を溶解させた。次いで、この溶解液を分液漏斗に移し入れ、さらに 10N 塩酸 5 ml でるつぼを洗い、この洗液を同じく分液漏斗に移した。分液漏斗に 40%ヨウ化カリウム溶液 1 ml を加えて混和後 3 分間放置し、五価ヒ素を三価に還元した。次いで、生じた三価ヒ素をクロロホルム 5 ml ずつで 2 回振とう抽出し、さらに 0.025%硝酸マグネシウム液 2 ml で抽出液中のヒ素を逆抽出した。原子吸光光度計（セイコーインスツル SAS7500）を用いて逆抽出液中ヒ素濃度を測定した。

viii. モリスの水迷路実験

水迷路実験は Morris¹⁹⁾ 及び Troen ら²⁰⁾の方法に準じた。実験には、

前述の生化学的項目測定に用いたマウスとは別の ddY 系マウス個体群を用いた。一週間の馴化とさらに一週間の水迷路実験の訓練の後、先の実験と同様、実験期間中、対照の MWM-Cont 群には飲用として精製水を与え、MWM-DPAA 群には DPAA 水溶液、MWM- Na_2HAsO_4 群及び MWM- NaAsO_2 群にはそれぞれ Na_2HAsO_4 水溶液及び NaAsO_2 水溶液を与えた。いずれのヒ素化合物水溶液投与群においても、投与ヒ素濃度は、先の実験と同様、10 mg/l とした。1 群は 6～7 匹とし、実験期間中、飲用水及び飼料はすべて自由摂取で与えた。実験には、直径 90 cm×高さ 45 cm の塩化ビニル製円筒型水槽（中山商事(株)、日立、日本）を用いた（図 1）。直径 10 cm の円形避難用踏み台を、水槽の内壁から約 15cm 離し、また、底から 29 cm の高さに設置した。水槽には、スキムミルクを適量加えて不透明とした水を、踏み台表面より上 1 cm になるまで満たし、水面から踏み台が見えないようにした。実験中の水温は約 25℃とし、水槽の水を毎回実験毎に交換した。マウスを水槽の壁の任意な場所からスタートさせ、水面下の踏み台に到達するまでの時間を計測した。踏み台への到達時間が 90 秒以上の場合は、実験者がマウスを踏み台へ誘導するか、直接踏み台へ運んだ。これを 1 日 3 回繰り返し、3 回の平均時間をその実験日におけるそのマウスの到達時間とした。実験は投与から 2 週までは毎日、その後 9 週までは週に 1 日実施した。なお、水槽の周囲の目印となる柵や実験台などは、実験期間中同位置に配置した。

ix. 統計分析

7 日間投与実験及び 28 日間投与実験の各データについて、スチューデントの t 検定で有意差検定した。水迷路実験の開始から 9 週までの投与群間の測定値の差については、二元配置分散分析の後、Tukey-Kramer 法による多重比較検定で解析し、同時に各投与週における投与群の各ポイ

ントについて，スチューデントの t 検定で有意差検定した。危険率 5% 又はそれ以下の値を有意差ありとした。

Ⅲ. 実 験 結 果

i. 体重及び飲水量

7日間投与実験においては、投与7日までどの投与群マウスの体重及び飲水量も対照群と比べて有意な差はなかった。28日間投与実験においては、投与7日後に28-DPAA群マウスの体重が28-Cont群と比較して減少傾向を示したが、徐々に回復し28日後までに対照群と比べて有意な差はみられなくなった。この28-DPAA群マウスの飲水量も、同様に、一時的に減少した後、回復した。マウスの歩行等の一般的行動については、7日間投与実験及び28日間投与実験いずれも、対照群マウスとヒ素化合物投与群マウスに特徴的な違いは認められなかった。

ii. LPO量, CAT活性の変化

実験期間中マウス飲水量から算出した体重あたりのヒ素摂取量は、7-DPAA群で1日平均2.47 mg/kg/day（総量17.28 mg/kg）、28-DPAA群で1.76 mg/kg/day（総量49.23 mg/kg）であった。

LPO測定及びCAT活性測定の結果を表1に示した。7-DPAA群マウスにおける血漿、肝臓及び脳LPOは、7-Cont(1)群のそれらと比較してほぼ同値となり、群間比較における有意差は認められなかった。また、28-DPAA群マウスの血漿、肝臓及び脳LPOも、28-Cont群のそれらとほぼ同値であった。7-DPAA群、28-DPAA群の赤血球CAT活性も、各々7-Cont(1)群、28-Cont群のそれと比較して、有意差は認められなかった。一方7-DPAA群、28-DPAA群マウスにおける肝臓CAT活性のみ、7-Cont(1)群、28-Cont群のそれと比較して有意な低値を示した（ $p < 0.001$, $p < 0.01$ ）。脳CAT活性は、すべての群で検出限界以下であった。

iii. GSH量の変化

マウス飲水量から算出した体重あたりのヒ素摂取量は、一部重複する

が、7-DPAA 群で 1 日平均 2.47 mg/kg/day (総量 17.28 mg/kg) , 7-PMAA 群で 2.15 mg/kg/day (総量 15.05 mg/kg) , 7-Na₂HAsO₄ 群で 2.65 mg/kg/day (総量 18.57 mg/kg) , 7-NaAsO₂ 群で 2.22 mg/kg/day (総量 15.54 mg/kg) であった。また 28-DPAA 群では 1.76 mg/kg/day (総量 49.23 mg/kg) で、有機及び無機ヒ素化合物におけるヒ素摂取量の差は認められなかった。

各試料中 GSH 測定の結果を表 2 に示した。7-DPAA 群における赤血球及び肝臓 GSH 濃度は、7-Cont(1)群のそれらと比較して有意な低値を示した ($p < 0.01$, $p < 0.001$)。一方、脳 GSH 濃度は、7-Cont(1)群とほぼ同値であった。7-Na₂HAsO₄ 群における肝臓 GSH 濃度も 7-Cont(1)群と比較して有意に減少した ($p < 0.05$) が、7-Na₂HAsO₄ 群の赤血球及び脳 GSH 濃度は 7-Cont(1)群とほぼ同値であった。他の有機ヒ素化合物 PMAA 投与の 7-PMAA 群における肝臓 GSH 濃度も、7-Cont(2)群のそれと比較して有意に低値を示した ($p < 0.05$) のに対して、赤血球及び脳 GSH 濃度は、7-Cont(2)群とほぼ同値であった。NaAsO₂ 投与の 7-NaAsO₂ 群における赤血球、肝臓及び脳 GSH 濃度は、7-Cont(2)群のそれらとほぼ同値であった。また、28 日間 DPAA 継続投与した 28-DPAA 群においては、7 日間投与の 7-DPAA 群でみられた赤血球及び肝臓 GSH 濃度の低下はみられず、いずれも 28-Cont 群のそれらと比較してほぼ同値であった。それに対して、28-DPAA 群における脳 GSH 濃度は、28-Cont 群と比較して有意な低値を示した ($p < 0.05$)。

iv. 無機及び有機ヒ素化合物による肝臓・脳中ヒ素濃度

肝臓及び脳中のヒ素濃度測定の結果を表 3 に示した。有機ヒ素化合物 DPAA 7 日間投与の 7-DPAA 群における肝臓中ヒ素濃度 ($0.333 \pm 0.105 \mu\text{g/g tissue}$) に対して、同群の脳中ヒ素濃度は $0.921 \pm 0.178 \mu\text{g/g tissue}$ で、約 3 倍高値を示した。この値は、無機ヒ素化合物 7-Na₂HAsO₄ 群にお

ける脳中ヒ素濃度, $0.065 \pm 0.044 \mu\text{g/g tissue}$ と比較しても 14 倍高値であった。別のマウスを用いて実施した実験においても, 有機ヒ素化合物 PMAA 7 日間投与の 7-PMAA 群における脳中ヒ素濃度は $0.170 \pm 0.074 \mu\text{g/g tissue}$ で, 7-NaAsO₂ 群における脳中ヒ素濃度 ($0.052 \pm 0.032 \mu\text{g/g tissue}$) の約 3 倍高値を示した。また, 有機ヒ素化合物 DPAA28 日間投与の 28-DPAA 群における肝臓中ヒ素濃度 ($0.374 \pm 0.124 \mu\text{g/g tissue}$) に対して, 同 28-DPAA 群における脳中ヒ素濃度 ($0.590 \pm 0.194 \mu\text{g/g tissue}$) は, 1.6 倍程度高値を示した。

v. モリスの水迷路実験

モリスの水迷路実験 (図 2) において, MWM-Cont 群における避難用踏み台までの到達時間は開始初日で 25 秒であったが, 1 ~ 2 週間で比較的速やかに減少し, 3 週以後 5 ~ 10 秒でほぼ一定となるかわずかな減少傾向を示した。到達時間の個体差も小さく, 比較的安定していた。それに対して MWM-DPAA 群における到達時間は緩やかに減少し, また実験開始後 7 週目で到達時間が一過性に上昇した後, 再び緩やかな減少にとどまった。実験開始後第 1 週から 4 週までにおいて, MWM-DPAA 群の到達時間は MWM-Cont 群の到達時間と比較して二元配置分散分析にて有意に高かった ($p < 0.05$)。さらに, 開始から 9 週までの到達時間は MWM-Cont 群と MWM-DPAA 群間の比較では, 二元配置分散分析にて有意な差が認められた ($p < 0.01$)。MWM-Na₂HAsO₄ 群における到達時間も, MWM-DPAA 群ほどではないものの, 4 週までの MWM-Cont 群に比較して緩やかに変化し, 5 週目以後にようやく 10 秒程度となった。MWM-NaAsO₂ 群では, 開始初日での到達時間が他群よりやや高かった (30 秒) が, その後の到達時間の変動は MWM-Cont 群でのそれとほぼ同様であった。開始から 9 週における MWM-DPAA 群の到達時間は, MWM-NaAsO₂ 群と比較しても有意に

高値であった ($p < 0.05$)。8週目の MWM-DPAA 群における到達時間平均値 15.13 ± 3.32 sec は, MWM-Cont 群での値 6.91 ± 0.54 sec よりも有意に高値であった ($p < 0.05$)。また, 9週目においても MWM-DPAA 群における到達時間平均値 13.44 ± 2.51 sec は, MWM-Cont 群での値 6.24 ± 0.88 sec に比較して有意に高値であった ($p < 0.05$)。

IV. 考 察

Maiti ら²⁷⁾は、亜ヒ酸ナトリウム 50%致死量 (LD_{50}) 15.86mg/kg を腹腔内投与したラットの肝臓中 GSH が有意に減少し、同時に LP_0 が増加したことを報告した。また、Rabbani ら²⁸⁾は、三酸化二ヒ素 3-5mg/kg/day を 7 日間投与したウサギの血液中 GSH が有意に減少し、 LP_0 が増加したことを報告した。本研究においては、血液、肝臓及び脳において LP_0 の有意な変化は認められなかった (表 1)。DPAA 投与動物における血液等生体試料中 LP_0 への作用についての十分な検討はなされておらず、環境省による DPAA の毒性試験報告²⁹⁾においても LP_0 測定に関する報告はなかった。今実験において血液・肝臓・脳 LP_0 値の上昇がみられなかったことは、動物種や系統の違いあるいは投与期間や投与方法・濃度の違いによるのかもしれないが、さらに詳細な検討を要する。

これまで DPAA の毒性試験報告²⁹⁾では、DPAA 5.0mg/kg (ヒ素として 1.43mg/kg) を 28 日間反復経口投与したラットにおいて、血液中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ AST (あるいは GOT), アラニンアミノトランスフェラーゼ ALT (あるいは GPT), γ -グルタミルトランスフェラーゼ γ GT, アルカリフォスファターゼ ALP, 総ビリルビン, 尿素窒素及びクロール値が有意に高い, または高い傾向があるとしている。病理組織学的検査では, ラット肝臓の胆管増生, グリソン鞘における炎症性細胞浸潤や肝細胞の限局性壊死等を認めた。さらにこの DPAA 反復経口投与ラットに振戦や易刺激性など神経系への作用がみられたが, 脳組織染色では異常変化は認められなかったとしている。なお, この実験においては, 雄 10 例中 2 例が, また雌では 10 例中 6 例が死亡している。その他 Bashir ら¹⁷⁾及び Santra ら¹⁸⁾は, 無機ヒ素化合物投与後のマウスまたはラット肝臓中 GSH と CAT がともに減少したことを報告した。本

研究において、有機化合物 DPAA 7 日間投与（7-DPAA 群）及び 28 日間投与した（28-DPAA 群）マウスの肝臓粗ミトコンドリア画分における CAT の活性は有意に低下した（表 1）。一方肝臓ホモジネート 700g 遠心上清でいずれも高い CAT 活性はみられるが、各対照 Cont 群に比較して 7-DPAA 群及び 28-DPAA 群いずれも低くなる傾向はみられるものの有意ではなかった。粗ミトコンドリア画分 CAT 活性の寄与率は不明ではあるが、一般に CAT は、過酸化水素を水に分解する触媒として働き、過酸化水素による細胞傷害を防止するが、これとは異なった機序、すなわち GSH とグルタチオン酸化還元サイクルもまた細胞傷害防止に重要な役割を持っている。種々の誘因物質によって生成した活性酸素やフリーラジカルは、脂質やタンパク質、糖に対し、それぞれ酸化やタンパク質変性、酵素の不活性化などを起こし、結果的に細胞を傷害する。過酸化水素と過酸化有機物は、グルタチオンペルオキシダーゼ（GSH-Px）の働きで GSH と反応して除去される。その際 GSH は GSH-Px により酸化型グルタチオン（GSSG）に変換する。GSH は細胞を酸化的傷害から保護することが知られており、そのため GSH の減少は、細胞の酸化的変化による防御機能低下を意味する。また、Oshino ら³⁰⁾は過酸化水素及び脂質過酸化防止に働く CAT と GSH-Px の役割分担について検討した。ラットから摘出した肝臓に 2 μ mol/min/g liver 未満の割合で過酸化水素を注入するとき、過酸化水素の約 50～60%は CAT によって分解され、また残りは GSH-Px により分解されることから、彼らはこの 2 つの酵素が条件によって相補的に働くことを示した。血液及び肝臓 GSH の減少は、これまでに無機ヒ素投与の実験において認められている^{28, 31)}が、本研究において、無機ヒ素化合物の他に有機ヒ素化合物でも同様に、赤血球や肝臓で GSH の減少が認められた（表 2）。

有機ヒ素化合物の7日間投与により GSH に有意な低下が観察された後、さらに継続投与した28日目には、GSHは回復傾向が認められた（表2）。有機ヒ素化合物のこのような回復傾向について、Kuhls ら³²⁾は、ベンゼンのヒ素誘導体（Stovarsol, Carbarsone, Tryparsamide, Proparsanol, Mepharsen など）、ナフタレンのヒ素誘導体及びキノンのヒ素誘導体をそれぞれラットに継続静脈内投与したときに致死量が増加する傾向、すなわち耐性の発現がみられたのに対し、カコジル酸ナトリウムや亜ヒ酸ナトリウムでは発現しなかったことを報告している。ヒ素に対する耐性の有無、及びその発現機序に関する詳細は不明だが、これらのいわゆる“耐性”は、無機ヒ素化合物よりもベンゼン環等を有する有機ヒ素化合物に現れやすい傾向が伺える。

DPAA の代謝については毒性試験報告²⁹⁾の中でいくつか検討されている。¹⁴C-DPAA を0.3 mg/kg 単回経口投与したラットでは、大部分の組織で投与後4時間までに¹⁴C-DPAA が最高濃度に達し、それぞれ投与量の3%以上に相当する濃度が認められた。その後経時的に低下し、168時間経過した血液及び肝臓中¹⁴C-DPAA 濃度は、最高濃度の10%以下あるいは検出限界未満にまで低下した。一方、大脳や小脳では、遅れて投与後24時間に最高値を示し、それぞれ投与量のわずか0.102%, 0.020%に相当する量であったが、さらに168時間経過後の大脳及び小脳中¹⁴C-DPAA 濃度は、24時間後に示した最高濃度の約20%も残留した。このことは、脳における有機ヒ素化合物 DPAA の蓄積と代謝が、他の臓器における蓄積・代謝と異なっていることを示唆している。石崎³³⁾は、ラットへの無機ヒ素亜ヒ酸ナトリウムの長期連続投与実験において、ヒ素の脳への移行は、他の臓器と比べて極めて少ないものの、僅かながら蓄積が認められることを報告している。表3に示すように、有機ヒ素化合物 DPAA 7日

間投与における肝臓中ヒ素濃度 ($0.333 \pm 0.105 \mu\text{g/g tissue}$) に対して、脳中ヒ素濃度は、 $0.921 \pm 0.178 \mu\text{g/g tissue}$ で、約 3 倍高値を示した。これに対して、無機ヒ素化合物 Na_2HAsO_4 7 日間投与における脳中ヒ素濃度は、 $0.065 \pm 0.044 \mu\text{g/g tissue}$ であった。有機ヒ素化合物 PMAA 7 日間投与における脳中ヒ素濃度も、 $0.170 \pm 0.074 \mu\text{g/g tissue}$ で、無機ヒ素化合物 NaAsO_2 7 日間投与における脳中ヒ素濃度 ($0.052 \pm 0.032 \mu\text{g/g tissue}$) の約 3 倍高値を示した。同じく DPAA 28 日間投与においても、脳中ヒ素濃度 ($0.590 \pm 0.194 \mu\text{g/g tissue}$) は、同群の肝臓中ヒ素濃度 ($0.374 \pm 0.124 \mu\text{g/g tissue}$) に比較して 1.6 倍程度高値を示した。無機化合物と比較して、有機ヒ素化合物は脳に移行し易く、肝臓よりも脳に蓄積し易いことが示唆された。また、DPAA 7 日間投与における脳中のヒ素濃度は、PMAA 7 日間投与における脳中ヒ素濃度と比較して 5.4 倍高値を示し、PMAA より DPAA の方が脳に蓄積し易いことも示唆された。

先に、Kannan ら¹²⁾は、ヒ素として 10 mg/l 又は 25 mg/l を含む亜ヒ酸ナトリウム飲用水をラットに 16 週間与えたとき、25 mg/l 投与群における脳中 GSH 及び中枢神経系伝達物質であるドパミンが有意に減少することを報告した。また、宮川ら³⁴⁾は、マウスを回転棒に乗せてから最初に落下するまでの経過時間及び一定の観測時間中の落下回数を指標とする Rota-rod 法を用い、DPAA 暴露マウスにおける行動評価と中枢神経系との関連を検討した。その結果、1 及び 5 mg/kg の DPAA を 1 日 1 回 10 日間投与したマウスの落下時間は、非投与対照群よりも有意に短縮し、さらに、DPAA によるこの運動協調性障害は、線条体ドパミン受容体の機能低下によることを示唆した。現在知られているドパミン受容体は 5 つあり、興奮性、抑制性に大別されるが、線条体には興奮性である

D1 受容体と抑制性である D2 受容体が多く存在する。線条体からの神経は、淡蒼球内部や中脳の黒質網様体まで直接および間接的経路にそって進んで、運動機能に関わっている。そして、中脳の黒質緻密部は、直接的経路の D1 受容体や間接的経路の D2 受容体を介するドパミンの相対的活動を調節している。さらに、空間認識に関わる脳内メカニズムは単純なものではなく、海馬、線条体、基底核、大脳新皮質、小脳など様々な中枢神経ネットワークとして成立すると考えられている。中でも海馬は記憶や空間学習に基本的な役割を持つが、ここにも D1 受容体と D2 受容体が存在する。高橋ら³⁵⁾は、前頭葉機能検査法として知られる Wisconsin card sorting test によって、健常者において、海馬の D1 受容体結合能と認知機能との間には有意な相関がみられなかったのに対して、海馬の D2 受容体結合能と記憶課題の成績との間に有意な正の相関が認められることを報告した。

図 2 に示すように、モリス水迷路実験開始後第 1 週から 4 週で MWM-DPAA 群の踏み台までの到達時間は MWM-Cont 群の到達時間と比較して有意に延長した ($p < 0.05$)。さらに、投与後 8 週では、MWM-DPAA 群の到達時間は対照群と比較して有意に延長した ($p < 0.05$)。詳細な研究が必要ではあるが、無機ヒ素化合物と比較して DPAA は脳に移行し易く、脳内ドパミンの減少、あるいは線条体ないし海馬 D2 受容体の機能低下を介して、中枢神経系へ影響を及ぼし、マウスの空間認識能を低下させると考えられる。

茨城県神栖市における DPAA 中毒による健康被害が中枢神経中心であったことは、メチル水銀化合物を原因とする水俣病の症状と共通する。高濃度メチル水銀の短期間暴露あるいは低濃度メチル水銀の長期間暴露したマウスでは、DPAA による作用と近似して線条体の小型神経細胞が

傷害されることが報告されている³⁶⁾。また、パーキンソン病は、主として黒質線条体ドーパミンニューロンの変性・脱落とこれに伴うドーパミン機能の障害に基づく疾患であるが、Sian ら³⁷⁾は、パーキンソン病患者の脳黒質において GSH が対照と比較して 40%減少したことを報告している。このようにパーキンソン病もまた DPAA 中毒と共通点を有している。

以上のことから、DPAA は、マウスの血液、肝臓及び脳中の GSH を減少させることや、無機ヒ素化合物よりも脳に移行しやすいことが明らかとなった。またそのことから、DPAA はマウスに中枢神経症状を引き起こさせ、空間認識能を低下させることが示唆された。今後さらに DPAA の中枢神経系作用へのより詳細な検討が必要となるが、本研究がその手がかりとなるとともに、GSH 等を指標として DPAA 毒性軽減効果をあらわす物質の探索に繋げ、さらにはメチル水銀中毒やパーキンソン病治療研究の一助となることを期待してやまない。

V. 謝 辞

本研究を進めるにあたり，終始温かい御指導と御鞭撻を頂きました女子栄養大学免疫検査学研究室の林修先生に感謝申し上げます。また，本研究は，横浜薬科大学の石崎睦雄先生並びに茨城県衛生研究所の上野清一先生のヒ素に関する研究を礎として成し得たもので，両先生には御指導と御協力を頂きましたことを感謝申し上げます。

VI. 文 献

- 1) Ishizaki, M., Yanaoka, T., Nakamura, M., Hakuta, T., Ueno, S., Komuro, M., Shibata, M., Kitamura, T., Honda, A., Doy, M., Ishii, K., Tamaoka, A., Shimojo, N., Ogata, T., Nagasawa, E. and Hanaoka, S. (2005) Detection of bis (diphenylarsine) oxide, diphenylarsinic acid and phenylarsonic acid, compounds probably derived from chemical warfare agents, in drinking well water. *J. Health Sci.*, **51**, 130-137.
- 2) 石井一弘, 玉岡晃, 岩崎信明, 大塚藤男 (2004) 茨城県神栖町で発生した有機ヒ素中毒について. *中毒研究*, **17**, 125-131.
- 3) Ishii, K., Tamaoka, A., Otsuka, F., Iwasaki, N., Shin, K., Matsui, A., Endo, G., Kumagai, Y., Ishii, T., Shoji, S., Ogata, T., Ishizaki, M., Doi, M. and Shimojo, N. (2004) Diphenylarsinic acid poisoning from chemical weapons in Kamisu, Japan. *Ann. Neurol.*, **56**, 741-745.
- 4) 内藤祐史 (1991) *中毒百科(改定第2版)*, 南江堂, pp. 197-220, 275-279.
- 5) 環境省 (2004) 神奈川県平塚市の井戸水からのジフェニルアルシン酸等の検出及びそれに伴う対応について. *報道発表資料*, (<http://www.env.go.jp/press/press.php?serial=5098>), pp. 1 (2010/10/11).
- 6) 環境省 (2009) 旧陸軍習志野学校跡地内における老朽化したあか筒らしきものの発見について. *報道発表資料*, (<http://www.env.go.jp/press/press.php?serial=11704>), pp. 1 (2010/10/11).
- 7) Rahman, M. M., Chowdhury, U. K., Mukherjee, S. C., Mondal, B. K., Paul, K., Lodh, D., Biswas, B. K., Chanda, C. R., Basu, G. K., Saha, k. C., Roy, S., Das, R., Palit, S. K., Quamruzzaman, Q. and Chakraborti, D. (2001) Chronic arsenic toxicity in Bangladesh and West Bengal, India-A Review and Commentary. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, **39**, 683-700.

- 8) Tokunaga, H., Roychowdhury, T., Uchino, T., Ando, M. (2003) Urinary arsenic species in arsenic-affected area of West Bengal, India (Part II). *J. Health Sci.*, **49**, 464-474.
- 9) 山内博, 吉田貴彦, 相川浩幸, 網中雅仁, 仁藤裕子, 吉田勝美 (2000) 慢性砒素中毒患者における砒素代謝に関する研究. *臨床環境医学*, **9**, 68-74.
- 10) Pi, J., Yamauchi, H., Kumagai, Y., Sun, G., Yoshida, T., Aikawa, H., Hopenhayn-Rich, C. and Shimojo, N. (2002) 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.
- 11) Itoh, T., Zhang, Y. F., Murai, S., Saito, H., Nagahama, H., Miyate, H., Saito, Y. and Abe, E. (1990) The effect of arsenic trioxide on brain monoamine metabolism and locomotor activity of mice. *Toxicol. Lett.*, **54**, 345-353.
- 12) Kannan, G. M., Tripathi, N., Dube, S. N., Gupta, M. and Flora, S. J. (2001) Toxic effects of arsenic (III) on some hematopoietic and central nervous system variables in rats and guinea pigs. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, **39**, 675-682
- 13) Tabacova, S. and Hunter, E. S. (1993) Modulation of arsenic teratogenicity by free radical scavengers. *Teratology Society Abstracts*, **47**, 390-391.
- 14) Konings, A. W. T. and Drijver, E. B. (1979) Radiation effects on membranes. I. Vitamin E deficiency and lipid peroxidation. *Radiat. Res.*, **80**, 494-501.

- 15) Gultekin, F., Delibas. N., Yasar, S. and Kilinc, I. (2001) In vivo changes in antioxidant systems and protective role of melatonin and combination of vitamin C and vitamin E on oxidative damage in erythrocytes induced by chlorpyrifos-ethyl in rats. *Arch. Toxicol.*, **75**, 88-96.
- 16) Gupta, R. and Flora, S. J. (2006) Protective effects of fruit extracts of *Hippophae rhamnoides* L. against arsenic toxicity in Swiss albino mice. *Hum. Exp. Toxicol.*, **25**, 285-295.
- 17) Bashir, S., Sharma, Y., Irshad, M., Gupta, S. D. and Dogra, T. D. (2006) Arsenic-induced cell death in liver and brain of experimental rats. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, **98**, 38-43.
- 18) Santra, A., Maiti, A., Das, S., Lahiri, S., Charkaborty, S. K. and Mazumder, D. N. (2000) Hepatic damage caused by chronic arsenic toxicity in experimental animals. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, **38**, 395-405.
- 19) Morris, R. G. (1981) Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learn. Motiv.*, **12**, 239-260.
- 20) Troen, A. M., Shea-Budgell, M., Shukitt-Hale, B., Smith, D. E., Selhub, J. and Rosenberg, I. H. (2008) B-vitamin deficiency causes hyperhomocysteinemia and vascular cognitive impairment in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **105**, 12474-12479.
- 21) Matilla, A., Roberson, E. D., Banfi, S., Morales J., Armstrong, D. L., Burright, E. N., Orr, H. T., Sweatt, J. D., Zoghbi, H. Y. and Matzuk, M. M. (1998) Mice lacking ataxin-1 display learning deficits and decreased hippocampal paired-pulse facilitation. *J. Neurosci.*, **18**, 5508-5516.
- 22) Yagi, K. (1976) A simple fluorometric assay for lipoperoxide in blood plasma. *Biochem. Med.*, **15**, 212-216.

- 23) Uchiyama, M. and Mihara, M. (1978) Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal. Biochem.*, **86**, 271-278.
- 24) Aebi, H. (1984) Catalase in vitro. *Methods Enzymol.*, **105**, 121-126.
- 25) Miwa, S., Luzzatto, L., Rosa, R., Paglia, D. E., Schröter, W., Flora, A. D., Fuji, H., Board, P. G. and Beutler, E. (1989) Recommended methods for an additional red cell enzyme (pyrimidine 5'-nucleotidase) assay and the determination of red cell adenosine-5'-triphosphate, 2,3-diphosphoglycerate and reduced glutathione. *Clin. Lab. Haematol.*, **11**, 131-138.
- 26) 石崎睦雄 (1977) 炭素管アトマイザー無炎原子吸光法による生体試料中のヒ素定量法. *Bunseki Kagaku*, **26**, 667-672.
- 27) Maiti, S. and Chatterjee, A. K. (2001) Effects on levels of glutathione and some related enzymes in tissues after an acute arsenic exposure in rats and their relationship to dietary protein deficiency. *Arch. Toxicol.*, **75**, 531-537.
- 28) Rabbani, G. H., Saha, S. K., Akhtar, M., Marni, F., Mitra, A. K., Ahmed, S., Alauddin, M., Bhattacharjee, M., Sultana, S. and Chowdhury, A. K. (2003) Antioxidants in detoxification of arsenic-induced oxidative injury in rabbits: preliminary results. *J. Environ. Sci. Health A, Tox Hazard Subst Environ Eng.*, **38**, 273-287
- 29) 環境省総合環境政策局環境保健部環境安全課リスク評価室 (2006) ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の毒性試験報告書, (<http://www.env.go.jp/chemi/report/h18-08/>), pp. 1-63 (2007/5/11).
- 30) Oshino, N. and Chance, B. (1977) Properties of glutathione release

- observed during reduction of organic hydroperoxide, demethylation of aminopyrine and oxidation of some substances in perfused rat liver, and their implications for the physiological function of catalase. *Biochem. J.*, **162**, 509-525.
- 31) Nikaido, M., Pi, J., Kumagai, Y., Yamauchi, H., Taguchi, K., Horiguchi, S., Sun, Y., Sun, G. and Shimojo, N. (2003) Decreased enzyme activity of hepatic thioredoxin reductase and glutathione reductase in rabbits by prolonged exposure to inorganic arsenate. *Environ. Toxicol.*, **18**, 306-311.
- 32) Kuhs, M. L., Longley, B. J. and Tatum, A. L. (1939) Development of tolerance to organic arsenicals in laboratory animals. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **66**, 312-317.
- 33) 石崎睦雄 (1980) ヒ素化合物の生体内動向について. *日衛誌*, **35**, 584-596.
- 34) 宮川和也, 成田年, 宮竹真由美, 加藤孝一, 山中健三, 鈴木勉 (2007) Diphenylarsinic acid (DPAA) 慢性暴露マウスの行動評価と中枢神経系に及ぼす影響. *日本神経精神薬理学雑誌*, **27**, 181-189.
- 35) Takahashi, H., Kato, M., Takano, H., Arakawa, R., Okumura, M., Otsuka, T., Kodaka, F., Hayashi, M., Okubo, Y., Ito, H. and Suhara, T. (2008) Differential contributions of prefrontal and hippocampal dopamine D1 and D2 receptors in human cognitive functions. *J. Neurosci.*, **28**, 12032-12038.
- 36) 国立水俣病総合研究センター (2009) メチル水銀暴によるマウス中枢神経系に対する影響－病理組織学および行動学的探索を用いた解析, *国立水俣病総合研究センター年報*, **29**, pp.69.
- 37) Sian, J., Dexter, D. T., Lees, A. J., Daniel, S., Agid, Y., Javoy-Agid, F.,

Jenner, P. and Marsden, C. D. (1994) Alterations in glutathione levels in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders affecting basal ganglia. *Ann. Neurol.*, **36**, 348-355.

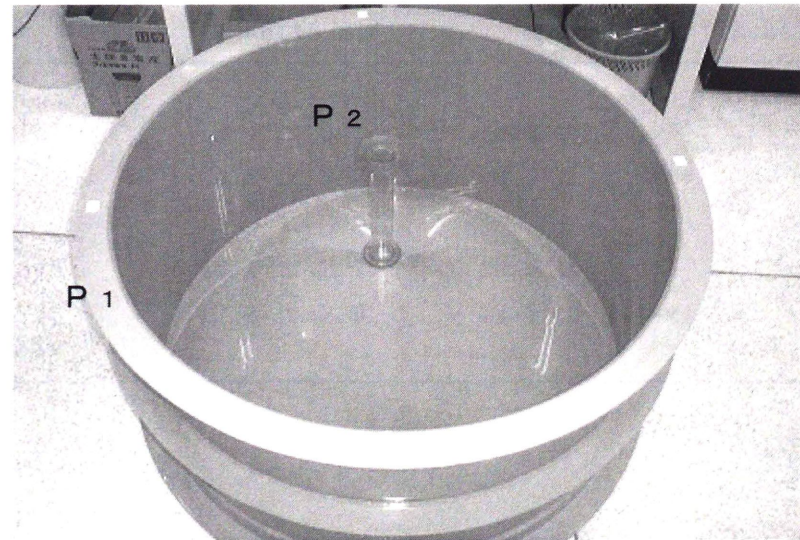
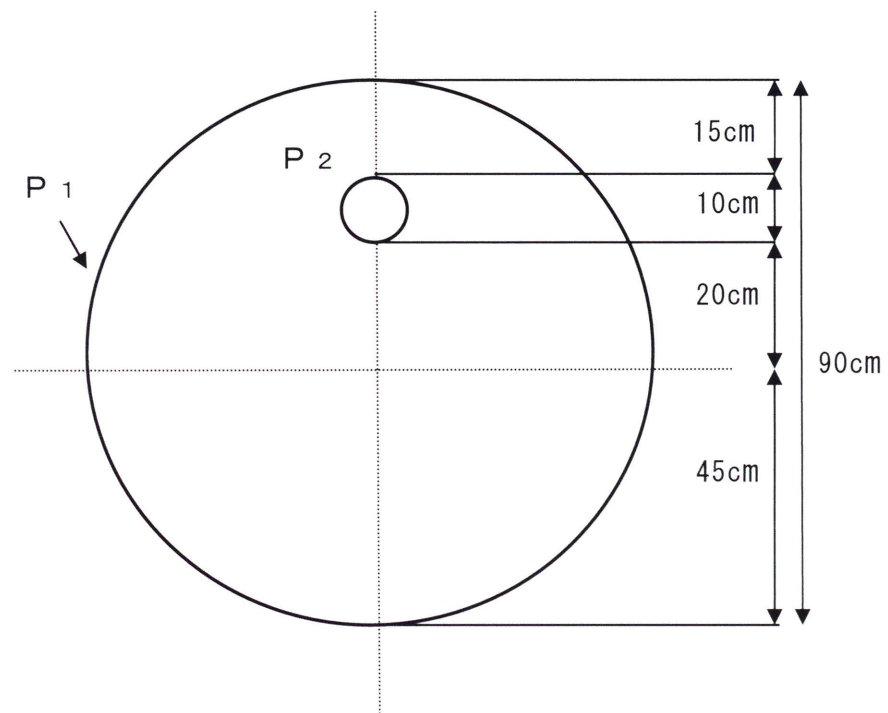


図 1. モリス水迷路実験

P 1 : 水槽 (直径 90cm×高さ 45cm)

P 2 : 避難用踏み台 (直径 10cm×高さ 29cm)

表 1. DPAA 投与マウスにおける血液, 肝臓, 脳中 LPO と CAT

群	LPO			CAT		
	血漿 (nmol MDA/ml)	肝臓 (nmol MDA/g tissue)	脳	赤血球 (k units/ml)	肝臓 (k units/g tissue)	脳
7-Con(1)	26.8 ± 6.4	172 ± 51	134 ± 57	19.4 ± 3.1	16.9 ± 2.4	—
7-DPAA	32.4 ± 8.1	171 ± 32	157 ± 23	20.6 ± 3.3	8.9 ± 3.0***	—
28-Cont	38.5 ± 19.6	261 ± 34	182 ± 46	16.1 ± 2.7	19.5 ± 4.0	—
28-DPAA	38.2 ± 15.0	210 ± 87	208 ± 33	13.2 ± 2.9	12.2 ± 3.4**	—

各数値はマウス 6 匹から得られた平均値 ± SD

; $p < 0.01$, *; $p < 0.001$, 対照群に対する有意差

— ; 検出限界以下

表 2. 有機または無機ヒ素化合物投与マウスにおける赤血球, 肝臓及び脳中 GSH

群		GSH		
		赤血球 (mg/dl RBC)	肝臓 (μ mol/g tissue)	脳 (μ mol/g tissue)
7-Cont (1)		22.4 $\pm$ 3.9	11.00 $\pm$ 0.72	1.49 $\pm$ 0.42
7-DPAA	有機	14.8 $\pm$ 3.4**	8.75 $\pm$ 0.72***	1.56 $\pm$ 0.09
7-Na ₂ HAsO ₄	無機	22.6 $\pm$ 3.4	10.06 $\pm$ 0.61*	1.86 $\pm$ 0.29
7-Cont (2)		21.8 $\pm$ 5.8	7.93 $\pm$ 1.61	2.35 $\pm$ 0.24
7-PMAA	有機	20.5 $\pm$ 2.0	5.92 $\pm$ 1.19*	2.41 $\pm$ 0.19
7-NaAsO ₂	無機	23.7 $\pm$ 3.9	6.81 $\pm$ 1.56	2.34 $\pm$ 0.12
28-Cont		22.4 $\pm$ 6.9	9.31 $\pm$ 1.15	1.99 $\pm$ 0.27
28-DPAA	有機	17.6 $\pm$ 5.3	8.78 $\pm$ 0.70	1.66 $\pm$ 0.26*

各数値はマウス 6 匹から得られた平均値 $\pm$ SD

*, $p < 0.05$, **, $p < 0.01$, ***, $p < 0.001$, 対照群に対する有意差

表 3. 有機または無機ヒ素化合物投与マウスにおける肝臓及び脳中ヒ素濃度

群		As	
		肝臓 (μ g/g tissue)	脳 (μ g/g tissue)
7-Cont (1)		0.020 $\pm$ 0.009	0.020 $\pm$ 0.019
7-DPAA	有機	0.333 $\pm$ 0.105***	0.921 $\pm$ 0.178***
7-Na ₂ HAsO ₄	無機	NT	0.065 $\pm$ 0.044*
7-Cont (2)		NT	0.015 $\pm$ 0.009
7-PMMA	有機	NT	0.170 $\pm$ 0.074**
7-NaAsO ₂	無機	NT	0.052 $\pm$ 0.032*
28-Cont		0.015 $\pm$ 0.011	0.015 $\pm$ 0.011
28-DPAA	有機	0.374 $\pm$ 0.124***	0.590 $\pm$ 0.194***

各数値はマウス 6 匹から得られた平均値 $\pm$ SD

*; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$, ***; $p < 0.001$, 対照群に対する有意差

NT; 測定なし

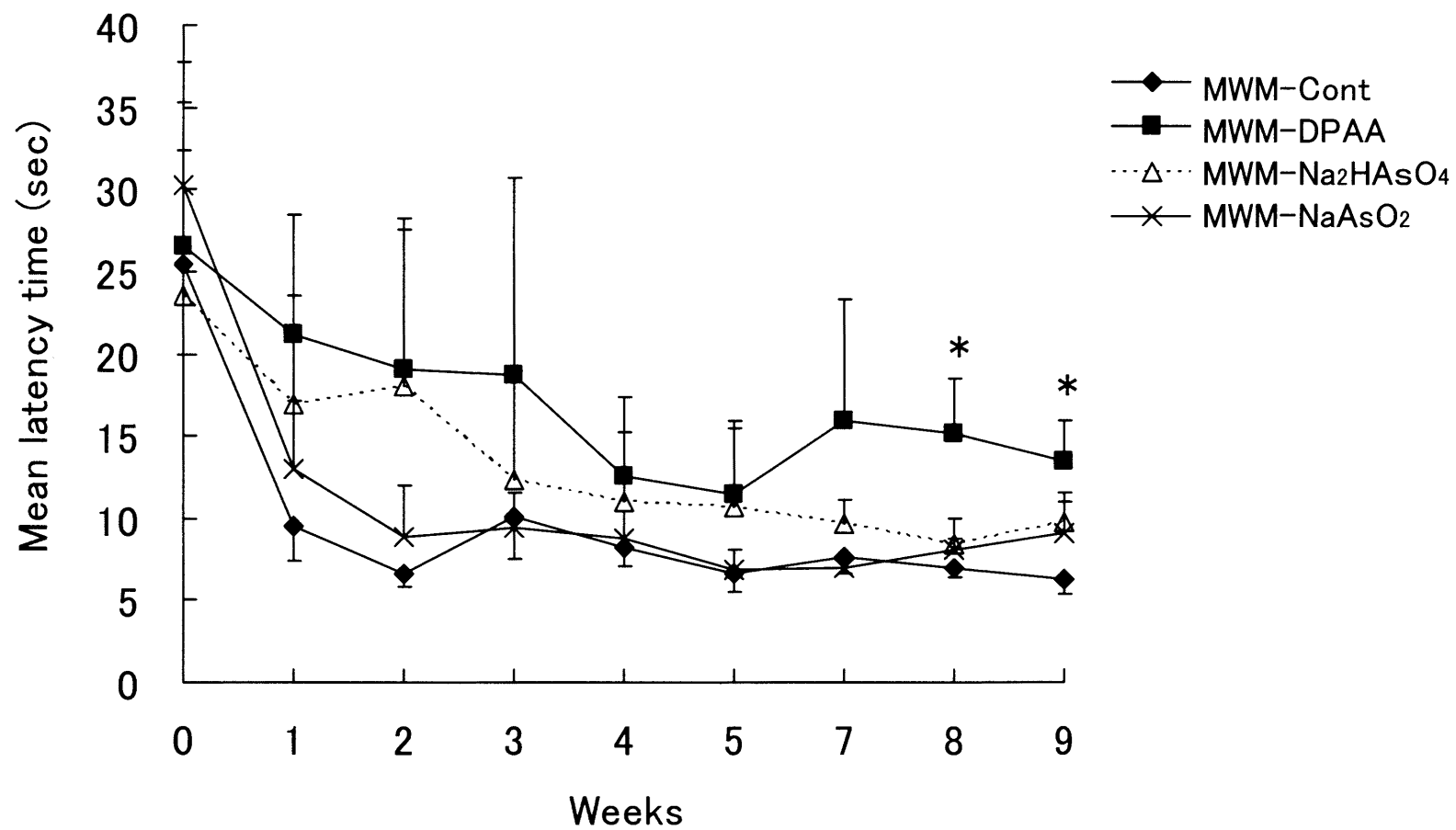


図 2. 有機または無機ヒ素化合物投与マウスにおけるモリス水迷路平均到達時間の変化