

## 金属の生体影響 —ヒ素に関連して—

前橋 浩

松本歯科大学 歯科薬理学教室 (主任 前橋 浩 教授)

### On the Toxicology of Metals with a Special Reference to Arsenic Compounds

HIROSHI MAEHASHI

*Department of Dental Pharmacology, Matsumoto Dental College*

*(Chief: Prof. H. Maehashi)*

#### はじめに

ヒ素は古くは変質薬 *Alterantia* の項で効能が述べられていた<sup>17)</sup>。変質薬というのは全身の細胞に対して代謝機能に失調を生じさせるもので、その影響はどの細胞にも一様に及ぶが、特に病的細胞や変性細胞では抵抗力が弱く、ほかの健康な細胞では障害を認めない程の場合でもつよく影響を受けやすいので死滅することがある。このように一般に病的細胞を破壊吸収し、健全な細胞の新生を誘起する作用があるとするものである。現在は変質薬という薬物分類は教科書にはみあたらない。ヒ素のそのような作用も述べられてはいない。抗スピロヘータ薬として用いられた有機ヒ素剤の *arsphenamine* は日本薬局方の第9改正 (昭和51年) から削除され、*neoarsphenamine* も第10改正 (昭和56年) から除かれた。このようにヒ素剤の医薬品としての応用はしだいに狭められてきたが、歯髓失活剤として現在なお使用されている。ヒ素の毒物としての性質は治療薬として望ましくないが、毒と薬は両刃の剣と考える立場からは良薬

ともいわれている。

先年、松本歯科大学研究会において講演の折にヒ素をとり上げ、毒性を中心に吸収、排泄、歯質に対する影響、解毒剤の効果などについて述べた<sup>12)</sup>。今回はヒ素研究に関する最近のテーマのうち二、三の項目をとり上げ、他金属と関連させて述べることにする。

#### ヒ素は essential trace element か

ヒ素が生体必須元素であるとする説がある<sup>18) 19)</sup><sup>25)</sup>。動物を低ヒ素飼料で飼育すると成長が遅れ、出生率が低下するといわれる。しかし *Schroeder* ら<sup>31)</sup> は低ヒ素飼料で飼育しても何も異常は認められなかったと報告している。

ある元素が必須元素であるかどうかを判断する基準として *Underwood*<sup>50)</sup> が *Cotzias* の引用によって述べているところでは(1)あらゆる生物のあらゆる健康な細胞に存在すること、(2)その濃度はどの生物でもかなり一定していること、(3)生体中から除かれると生物種の如何にかかわらず同様の形態的、生理的異常を常にあらわすこと、(4)これを加えると、このような異常を予防するし、回復させること、(5)欠乏によって生ずる異常は、常に

一定の特異な生化学的変化を伴うこと、(6)このような生化学的変化は欠乏をあらかじめ防止すると予防され、また欠乏を回復させると変化も回復する、の6項目をあげている。

ヒ素は自然界に広く存在し、食品中にも含まれているので<sup>33)</sup>、われわれは毎日いくらかは摂取している。したがって生体には必ず見出し出される元素の1つである。このように自然界のいたるところに分布している元素の欠乏実験を行う場合、飼料中の濃度を0にすることが困難であるものはできるだけ濃度を下げて行うという方法がとられている。

Nielsen ら<sup>18)</sup>は 30ppb のヒ素を含む飼料を作り、これで雌ラットを妊娠3日目から飼育した。その結果生まれた仔ラットの生長は、4.5 ppm のヒ素を含む飼料を与えられた群と比較して明らかに劣ることを見出し、さらに生後12—15週ではヘマトクリット値は低下し、脾は1.5—2倍に肥大し、鉄の沈着が認められた。また赤血球の浸透圧抵抗も減少した。彼ら<sup>19)</sup>はまたニワトリのヒナを用いて行った実験でも同様な結果を得ており、これらのことからヒ素は必須の生理学的役割を有するものとした。なお、ラットにヒ素の急性中毒を起させた場合にも赤血球の浸透圧抵抗に低下が認められるので<sup>47)</sup>、ヒ素は少くとも、多すぎても赤血球膜に何らかの影響を及ぼすものと思われる。それはともかく、ヒ素の必須性に関する報告は前述の6項目を満足するものでないが、体内に常在する元素が何らかの生理的役割を担っていると考えるのは必ずしも不合理ではないかもしれない。Schroeder ら<sup>31)</sup>は仮りにヒ素が必須元素としても、その必要量はラットの場合1日当り、1.0  $\mu\text{g}$  かそれ以下のオーダーであろうと述べている。

### 金属の biological methylation

McBride および Wolfe (1971)<sup>14)</sup>は *Methanobacterium* が methylcobalamine の存在下でヒ素をメチル化することを報告した。これより先に Wood ら (1968)<sup>51)</sup>はこの *Methanobacterium* が無機水銀をメチル化することを報告している。このような金属のメチル化機構は、例えばヒ素の場合は図1に示すように methylcobalamine ( $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ ) のメチル基が転移すると考えられるので、この方法によるとヒ素や水銀のほかにもメチ

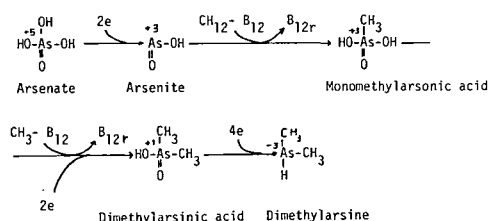


図1: *Methanobacterium* におけるヒ素のメチル化<sup>14)</sup>

ル化されるものがあると思われるが、Se や Te も同様にメチル化されるようである<sup>14)</sup>。

水銀の場合には、水俣病の原因物質であるメチル水銀を生物体が合成するという知見は注目すべきことであった。それまで魚類のマグロに高濃度のメチル水銀が蓄積されていることがわかって<sup>54)</sup>その原因は不明であった。高等動物にもこのような金属のメチル化能があるのかどうか。殊に methylcobalamine は人体ではビタミン B<sub>12</sub> の活性型であるというし、水銀を扱う人が仮に B<sub>12</sub> の治療的投与を受けると体内でメチル水銀が生成するのではないかと心配された。そこでラットを用いて methylcobalamine と無機水銀の同時投与を行って、このことを確める実験が行われた<sup>53)</sup>。その結果、ラットではメチル水銀の生成に methylcobalamine は関与していないことが示された。ただ無機水銀を1ヶ月にわたって投与されたラットの腎臓ではメチル水銀の含量が有意に上昇したというので、メチル水銀の生成そのものを完全に否定することはできない。腸内細菌による生成も考えられるというので無菌動物を用いた実験が必要であるとしている。メチル水銀は吸収がよく、排泄は遅い。脂溶性が高く蓄積性があるので生物学的半減期は極めて長い(ヒトで70日、魚類で200日)<sup>10)</sup>。マグロ体内のメチル水銀は食物連鎖によって順次濃縮されてきて、しかも大型で運動量が大いなのでそれだけ多くの餌をとる結果、他の魚類にはみられない多量のメチル水銀が蓄積したと考えられている<sup>9) 48)</sup>。

さて、ヒ素の場合も水銀と同様に生体内でのメチル化に関する研究が主題となり、メチル化ヒ素の定量法が検討されはじめた。

Braman ら<sup>2) 3)</sup>は、沸点分留操作による Arsenite (As (III), 3価ヒ素), Arsenate (As (V), 5価ヒ素), Monomethylarsonic acid (MMAA),

および Dimethylarsinic acid (DMAA) の4種のヒ素の分離定量法を報告した。この方法は無機ヒ素は Arsine (b.p.  $-55^{\circ}\text{C}$ ) に, MMAA および DMAA はそれぞれ Monomethylarsine (b.p.  $2^{\circ}\text{C}$ ) および Dimethylarsine (b.p.  $36.5^{\circ}\text{C}$ ) としてガス化し, これらを液体窒素を用いて冷却捕集したのち, 今度は温度を上げて沸点の低いものから順次気化させてそれぞれの化学形のヒ素を定量するので, これを利用して測定を行ったいくつかの報告がみられる<sup>1) 32) 37) 56)</sup>。このほかイオン交換樹脂を用いて分離定量する方法やそのほかの試み<sup>24) 29) 36) 37) 42) 43)</sup>もあるが多数の検体を迅速に測定できる点では Braman らの方法が有利であると思われる。

以上のような方法を用いて測定を行った結果, ヒト<sup>2) 4) 43) 57) 58)</sup>, ラット<sup>23) 24) 56)</sup>, イヌ<sup>42)</sup>の血中あるいは尿中にメチル化ヒ素が検出された。三酸化ヒ素(As(III))をラットに経口投与した実験<sup>50)</sup>では, 投与後10分で血中に DMAA があらわれ, 2日目にその濃度は最高となり, そのとき血中総ヒ素量の99%を DMAA が占めていたという。ほとんどすべてが DMAA に変化していたわけである。そのほか As(V)も認められたことから As(III)の酸化も体内で行われていることがうかがわれる。

ヒトに As(V)を多量に含む食品(ヒジキ)の抽出液を飲用させ, 経時的に尿中排泄を調べた結果<sup>57)</sup>, 48時間までの排泄量は DMAA がもっとも多く, 次いで MMAA, As(III)の順となり As(V)はもっとも少なかった。このことから体内では As(V)→As(III)→MMAA→DMAA の順序で変化が進むことも示唆された。

三酸化ヒ素を投与した場合は, 体内代謝物としては As(V), MMAA, DMAA 以外の化学形は知られていない。しかしほかの化学形はないのかどうかについては今後の研究に俟たねばならない。海産生物, 殊に海藻類のヒジキには 100 ppm を超えるヒ素が検出されている<sup>33)</sup>。このようなヒ素には毒性に関してまったく問題がないとされるが, そのようなヒ素の化学形も充分には明らかにされていない<sup>36)</sup>。

三酸化ヒ素(As(III))の毒性はつよいが, ヒ酸塩(As(V))はこれより低毒性であることから As(V)を投与すると体内で As(III)に還元されて作

用するものと考えられてきた<sup>17)</sup>が As(III)を投与しても As(V)が検出されるので, 両者は体内で相互に移行するものと思われる。MMAA や DMAA はさらに毒性が低く, ヒ素の場合はメチル化は一種の解毒機構とみることができる。セレンもメチル化されたものは毒性が低いので同様の機構と考えられる<sup>46)</sup>。ところがメチル水銀はこれとはまったく様子が異なり, その中枢神経に対する毒性は水俣病という形であらわれた。ヒ素の慢性中毒実験において臓器蓄積性を調べた結果では脳への移行は少なかった<sup>6) 38)</sup>。一方では新生児ラットに対する亜ヒ酸投与実験によって中枢神経系に影響があらわれたとする報告がある<sup>26)</sup>ことからそのような作用をもつヒ素の化学形がどんなものであるかについても調べる必要があろう。

ラットでは体内のヒ素は大部分が血中に含まれている<sup>6) 52)</sup>。三酸化ヒ素をラットに投与すると, 血中にあらわれるヒ素は99%以上が赤血球中に含まれていて血球がヒ素の運搬体であり, 蓄積部位ともいえる。血球膜にはあまり含まれず<sup>6)</sup>ヘモグロビンに結合しているといわれる。このようなヒ素はほとんどすべて DMAA であった。ヒ素化合物は As(III), As(V), MMAA および DMAA のいずれもラットの血液と混合して in vitro でインキュベーションしても血液中への移行は少ない<sup>52)</sup>ので生体では血球への移行を促進する何らかの機構が存在するのであろう。

以上のようにヒ素中毒における有機ヒ素の生成およびその役割については, これからもさらに追求していかなくてはならない。

#### 金属の毒性発現に及ぼす要因

複数の金属による生体影響を調べた研究のなかで, 水銀とセレンの関係は興味深い。例えばマグロの体内に蓄積されている多量の水銀による毒性は, 同時に存在するセレンによって拮抗されるのであらわれないという。水銀とセレンの拮抗作用はラットを用いた動物実験によって証明されている<sup>49)</sup>。このような拮抗関係はほかにも知られていて, Cu と Mo, Cd と Zn, Ca と Pb はいずれも著明な例である<sup>30) 45) 46)</sup>。

ヒ素がヒトに対して皮膚癌や肺癌などを起す癌原性物質であることが疫学的調査によって知られている<sup>28) 34)</sup>。ところが動物実験で発癌性を証明し

た報告はほとんどない。これはラットでは体内に存在するセレンがヒ素の作用と拮抗しているというのであるが、はっきりしたことはわからない。但しセレンとヒ素の拮抗作用については Levander および Bauman の実験<sup>11)</sup>があり、ヒ素はセレンの胆汁への排泄を促進するという。

Yoshikawa<sup>59)</sup>は金属の投与によってその金属に対して耐性が生ずることを報告している。マウスにヒ素の少量 (1.0 mg/kg) を腹腔注射し、24時間後に今度はやや大量 (11 mg/kg) を腹腔注射したところ、あらかじめこのように少量投与をしない群では死亡率が80%であったのに対し、少量前投与群では40%に止まった。このように同じ元素 (金属) を少量前投与して死亡率の減少すなわち耐性の認められた例はほかにも認められ、また逆に前投与によって毒性が増加した例も認められた。そこで表1に示すように反応によって金属を分類したところ、耐性の認められた金属は一般に環境の汚染元素に多く、毒性が増加した例は必須元素に多かった。

表1：マウスを用いた金属の前投与による耐性獲得の有無

耐性の獲得された金属	Ag, As, Cd, Hg, In, Mn, Pb, Sn
死亡率に変化が認められなかった金属	Cu, Ni, Se, Tl
毒性が増加した金属	Ba, Cr, Fe, Zn

(吉川<sup>60)</sup>の論文からまとめた。)

ヒ素の耐容性発現に関して田村ら<sup>41)</sup>、野崎<sup>22)</sup>の、ラットを粉乳飼料と雑穀飼料で飼育した成績がある。その両飼料にヒ素を混入し、これで5週間飼育したところ、粉乳群ラットにおけるヒ素の尿中排泄量は雑穀群に比べて少なく、尿中では多かった (図2)。肝、腎などの臓器中ヒ素量も粉乳群では少なかった。このことから粉乳飼料がヒ素の吸収を抑制するものと考えられた。野崎<sup>21)</sup>はさらに実験を重ねて、粉乳中のカゼインにヒ素の吸収抑制作用のあることをつきとめた。その後の研究ではカゼインの分解物である Polypeptone あるいは Polyamine にはその様な吸収抑制作用は認められず<sup>39)</sup>、また Methionine や Cysteine のような含硫アミノ酸にも有意のヒ素吸収抑制作用は証明できなかった<sup>40)</sup>。

山本<sup>55)</sup>はカゼインをトリプシンで処理し、ゲル

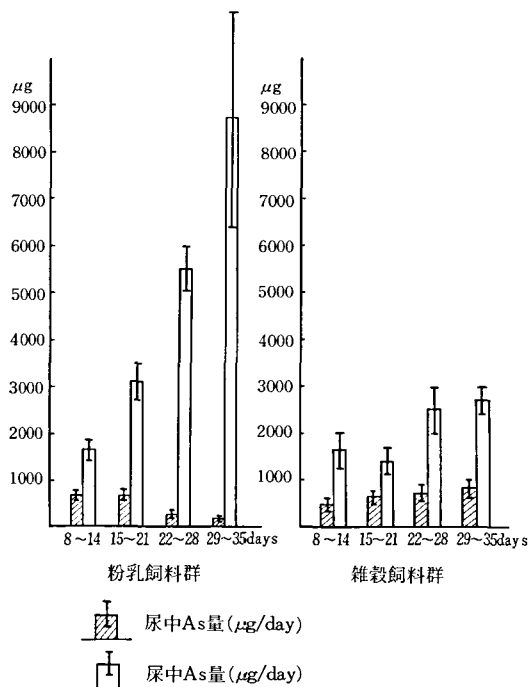


図2：ヒ素 (650ppm) を混入した粉乳飼料及び雑穀飼料を投与したラットの尿中・尿中ヒ素排泄量<sup>41)</sup>

濾過によって4種のタンパク分画F I, F II, F III, F IVを得た。これらのカゼイン分解物のヒ素の腸管吸収に対する影響をウサギ腸管を用いて in situ 実験を行って調べたところ、4種の分画のうち比較的分子量の大きいF I (分子量約36,000)、とF II (分子量約13,600)にカゼインと同様の吸収抑制作用が認められたが、F III (分子量約5,800)とF IV (分子量約1,780)には抑制作用は認められなかった。これらの分画とヒ素の結合の有無をみるために両者を混合して、ゲル濾過を行ったところヒ素のピークはF IVと完全に重なり、F IとF IIあるいはF IIIとは一致しなかった (図3)。さらに透析平衡法を用いてカゼインとヒ素の結合を調べた結果、両者は必ずしも結合しているわけではないことが明らかとなり、結局カゼインのヒ素吸収抑制作用は生体側の条件も加味して検討しなければならないようである。

#### ICP 発光分光分析法による金属の測定<sup>5)</sup>

金属類の環境濃度や生体内濃度の測定には原子吸光法が用いられている。分析感度がよく、迅速

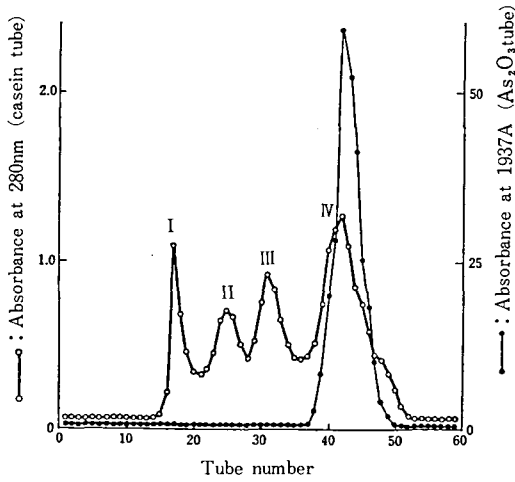


図3：カゼイン分解物と $\text{As}_2\text{O}_3$ 混合物のゲル濾過<sup>51)</sup>  
(Sephadex G-75使用)

でしかも容易に測定が行えるので、この方法は普及した。ヒ素もこの方法で極めて高感度に、しかも精度よく測定できる。

一方、最近では発光分光法に対する関心が高まっている。発光分光法と原子吸光法とは相補的な技術であり前者が励起状態にある原子の発光を観測するのに対して後者は、基底状態にある原子の光吸収を観測するものである<sup>27)</sup>。

現在使用されている発光分光法の光源は ICP (inductively coupled plasma 誘導結合プラズマ) と呼ばれるアルゴンの高温電離気体 (高周波プラズマ) であり、これがドーナツ状の中心に穴のあいたプラズマトーチを形成し (図4) この中心に溶液試料を噴霧すると、試料中の元素が高温によって生ずる発光スペクトルを観測することができる。このような ICP が光源として開発された結果、発光分光法が原子吸光法に優るとも劣らぬ分析法として実用化さるに至ったといわれる。

ICP 発光分光法が注目されている理由として (1)マトリックス効果が少ないこと、(2)ダイナミック・レンジが広いこと、(3)原子吸光法に劣らぬ感度と精度をもつこと、(4)多元素同時測定ができ

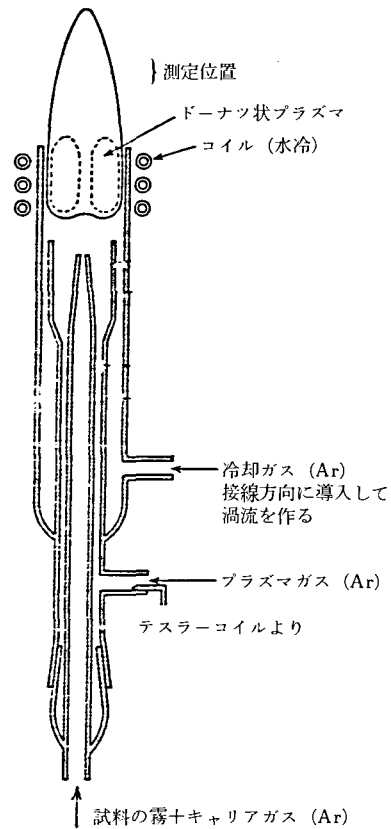


図4：プラズマトーチの構成  
(辻野隆三. ICP発光分析<sup>45)</sup>から引用. 改訂)

ること、などがあげられている<sup>7) 8)</sup>。

表2はラットの血液を試料として ICP 発光分光分析法によって分析した例を示した。これまでに生体試料を測定した報告はわずかであり<sup>15) 16) 20) 35)</sup>測定条件はこれから確立しなければならない。雄のラットに三酸化ヒ素 (5 mg/kg) を経口投与し、翌日に採血して直ちに硝酸・過塩素酸によって湿式灰化した。測定試料として血液1 mlを灰化後、水を加えて10 mlとしたものを用いた。

それぞれの測定値に対する意義づけは別にゆずるが、とにかくこのように多数の元素を同時に測定することによって、これまであまり注目される

表2： $\text{As}_2\text{O}_3$  (5 mgAs/kg) を経口投与したラットにおける血液中数種の元素の含量<sup>13)</sup>

	Mg	P	Ca	Fe	Cu	Zn	As	Se
対照群	41.2±3.3	498.1±35.6	59.9±4.0	420.4±22.8	0.84±0.16	11.58±1.43	2.92±0.17	1.31±0.16
投与群	37.8±0.2	505.5±26.8	71.6±3.4	454.5±17.7	0.53±0.06	38.56±1.96	39.53±2.37	1.69±0.35

数値は1群3匹の平均値。単位： $\mu\text{g}/\text{ml}$ 血液。分析装置：島津 ICPV-1000

ことがなかった複数の元素に対する作用や、元素間の相互作用が明らかにされるようになるであろう。

### おわりに

金属の生体影響に関して、ヒ素を中心に述べた。ヒ素といえどもどうしても毒性を論ずることになってしまうが、必須元素として価値をみいだそうとする研究もある。ICP 発光分光分析が注目されるのも、もっと広い視野に立った研究が望まれているためであろう。このほか赤血球膜の浸透圧抵抗に対する影響などについて、これまでいくつかの報告を行ってきたが、これらについては別の機会に述べたい。

### 文 献

- Andreae, M. O. (1977) Determination of arsenic species in natural waters. *Anal. Chem.* 49: 820—823.
- Braman, R. S. and Foreback, C. C. (1973) Methylated forms of arsenic in the environment. *Science* 182: 1247—1249.
- Braman, R. S., Johnson, D. L., Foreback, C. C., Ammons, J. M. and Bricker, J. L. (1977) Separation and determination of nanogram amounts of inorganic arsenic and methylarsenic compounds. *Anal. Chem.* 49: 621—625.
- Crecelius, E. A. (1977) Changes in the chemical speciation of arsenic following ingestion by man. *Environ. Health Perspect.* 19: 147—150.
- 不破敬一郎, 原口紘志編 (1980) ICP 発光分析. 化学の領域. (127): 1—236. 南江堂, 東京.
- 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.
- 久保田正明 (1980) 金属工業分析. 化学の領域. (127): 129—153. 南江堂, 東京.
- 河口広司 (1979) ICP 特集号に寄せて. *島津科学器械ニュース*, 20(2): 1—3.
- 喜田村正次 (1971) 食品中の微量重金属について. *食品衛生研究*, 21: 19—41.
- 喜田村正次 (1974) 環境汚染物質の吸収と蓄積. *医学のあゆみ*, 89(13): 817—825.
- Levander, O. A. and Bauman, C. A. (1966) Selenium metabolism, IV. Effect of arsenic on the excretion of selenium in the bile. 9:106—115.
- 前橋 浩 (1973) ヒ素の生体反応, 松本歯科大学研究会誌. 昭和47・48年度, 28—29.
- 前橋 浩, 大森良久, 舩田哲也. 未発表データ.
- McBride, B. C. and Wolfe, R. S. (1971) Biosynthesis of dimethylarsine by *Mehtanobacterium*. *Biochemistry*, 10(23): 4312—4317.
- Maitani, T. and Suzuki, K. T. (1981) Alterations of essential metal levels and induction of metallothionein by carrageenan injection. *Biochem. Pharmac.* 30(10): 2353—2355.
- 三種祐子, 斉藤 寛, 中野篤浩, 杉平直子, 脇坂一郎 (1981) プラズマ発光分光法と原子吸光法の組合せによる人尿中多元素測定の検討. *日衛誌講演集*, 36(1): 292.
- 森島庫太 (1931) 薬物学, 第17版, 69. 南江堂, 東京.
- Nielsen, F. H., Givand, S. H. and Myron, D. R. (1975) Evidence of a possible requirement for arsenic by rat. *Federation Proceedings*, 34: 923.
- Nielsen, F. H. and Shuler, T. R. (1978) Arsenic deprivation studies in chicks. *Federation Proceedings*, 37: 893.
- 二島太一郎, 江波戸馨秀, 神谷信行, 野牛 弘 (1981) ICP—発光分光分析法によるヒト血液の多元素同時分析. *日衛誌講演集*, 36(1): 291.
- 野崎 茂 (1972) ヒ素代謝に関する研究 (第6報) ヒ素に対する耐容性の発生におよぼす乳汁成分の影響について. *日薬理誌*, 68: 857—868.
- 野崎 茂 (1973) ヒ素代謝に関する研究 (第7報) 飼料のヒ素添加量と臓器のヒ素含有量, とくに飼料のおよぼす影響について. *日薬理誌*, 69: 201—212.
- 小田中芳次, 樺沢陽子, 高橋和明, 俣野修身, 後藤真康 (1978) Ferric methanearsonate (MAF) のラット体内における動態. *日本農薬学会誌*, 3: 109—118.
- Odanaka, Y., Matano, O. and Goto, S. (1978) Identification of dimethylated arsenic by gas chromatography-mass spectrometry in blood, urine and feces of rats treated with ferric methanearsonate. *J. agric. Food Chem.* 26(2): 505—507.
- 岡本研作 (1981) 重金属の必須性. 生体と重金属. 不破敬一郎編著, 55—56. 講談社, 東京.
- 沖 島助, 織田 肇, 岡本祐三, 田代 実 (1973) 発育初期におけるヒ素中毒症の脳発育におよぼす影響. *医学のあゆみ*, 84(5): 263—273.
- Pecsok, R. L., Shields, L. D., Cairns, T. and McWilliam, I. G. (1980) Modern methods of chemical analysis. 2nd ed. John Wiley Sons. New York. 分析化学. 荒木 峻, 鈴木繁喬訳, 259. 東京化学同人, 東京.
- Pershagen, G. (1981) The carcinogenicity of arsenic. *Environ. Health Perspect.* 40: 93—100.
- Ricci, G. R., Shepard, L. S., Colovos, G. and

- Hester, N. E. (1981) Ion chromatography with atomic absorption spectrometric detection for determination of organic and inorganic arsenic species. *Anal. Chem.* 53: 610—613.
- 30) Sandstead, H. H. (1977) Toxicology of trace elements. edited by Robert A. Goyer and Myron A. Mehlman. 241—252. John Wiley & Sons. New York.
- 31) Schroeder, H. A. and Balassa, J. J. (1966) Abnormal trace metals: Arsenic. *J. chron. Dis.* 19: 85—106.
- 32) Sharkh, A. V. and Tallman, D. E. (1978) Species-specific analysis for nanogram quantities of arsenic in natural waters by arsine generation followed by graphite furnace atomic absorption spectrometry. *Analytica Chimica Acta.* 98: 251—259.
- 33) 下川洪平, 堀部信好, 寺町雅子, 森 仁 (1971) 市販海藻製品中のヒ素量について. *食衛誌*, 12(4): 330—332.
- 34) Sunderman, F. W. Jr. (1977) Metal carcinogenesis. Toxicology of Trace elements. edited by Robert A. Goyer and Myron A. Mehlman. 257—258. John Wiley & Sons. New York.
- 35) Suzuki, K. T., Yamada, Y. T. and Shimizu, F. (1981) Essential metals and metallothionein in cadmium-induced thymic atrophy and splenomegaly. *Biochem. Pharmac.* 30(11): 1217—1222.
- 36) 田川昭治, 小島良夫 (1980) 強酸性陽イオン交換樹脂によるヒ素 (III), ヒ素 (V), メタンアルソン酸塩及びジメチルアルシン酸の分画. *分析化学*, 29: 216—218.
- 37) Talmi, Y. and Bostick, D. T. (1975) Determination of alkylarsenic acids in pesticide and environmental samples by gas chromatography with a microwave emission spectrometric detection system. *Anal. Chem.* 47: 2145—2150.
- 38) 田村俊吉, 前橋 浩, 小澤玲子, 後藤和義 (1977) ヒ素代謝に関する研究 (第20報) ヒ素慢性中毒を発生させたラットのヒ素の臓器内蓄積並びに糞便, 尿への排泄に関する研究. *日薬理誌*, 73: 877—885.
- 39) 田村俊吉, 前橋 浩, 野崎 茂, 水上玲子 (1974) ヒ素代謝に関する研究 (第12報) Polypeptone, Polyamine がヒ素の排泄ならびに臓器内貯留におよぼす影響について. *日薬理誌*, 70: 831—836.
- 40) 田村俊吉, 野崎 茂, 前橋 浩, 田中いずみ (1974) ヒ素代謝に関する研究 (第13報) Methionine, Taurine, Cysteine がヒ素の排泄ならびに臓器内貯留におよぼす影響について. *日薬理誌*, 70: 837—841.
- 41) 田村俊吉, 野崎 茂, 都筑新太郎 (1972) ヒ素代謝に関する研究 (第4報) ヒ素に対する耐容性の発生におよぼす飼料の影響について. *日薬理誌*, 68: 586—601.
- 42) Tam, K. H., Charbonneau, S. M., Bryce, F. and Lacroix, G. (1978) Separation of arsenic metabolites in dog plasma and urine following intravenous injection of  $^{75}\text{As}$ . *Analyt. Biochem.* 86: 505—511.
- 43) Tam, K. H., Charbonneau, S. M. and Bryce, F. (1979) Metabolism of inorganic arsenic ( $^{75}\text{As}$ ) in humans following oral ingestion. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 50: 319—322.
- 44) 辻野隆三 (1980) 装置. ICP 発光分析. 化学の領域, (127): 39—56. 南江堂, 東京.
- 45) 土屋健三郎 (1977) 重金属中毒および代謝に及ぼす諸因子. *産業医学*, 19: 471—478.
- 46) 堤 境二, 伊藤春生, 前橋 浩, 中井一仁, 松本仁人 (1981) 歯学薬理学, 第2版. 268—274. 学建書院, 東京.
- 47) 都筑新太郎, 山口由理子, 前橋 浩, 徳植 進 (1980) ヒ素化合物の赤血球膜浸透圧抵抗の変化. *松本歯学*, 6: 173—178.
- 48) 上田喜一 (1974) 汚染化学物質の生物濃縮と食物連鎖. *医学のあゆみ*, 89: 832—837.
- 49) 上田喜一, 山中すみへ, 河合正計, 東条憲一 (1975) セレンウムのメチル水銀中毒に対する効果. *医学と生物学*, 90(1): 15—20.
- 50) Underwood, E. J., (1971) Trace elements in human and animal nutrition. 3rd ed. 2. Academic Press. New York.
- 51) Wood, J. Kenedey, F. S. and Rosen, C. G. (1968) Synthesis of methylmercury compounds by extracts of a methanogenic bacterium. *Nature*. 220: 173—174.
- 52) 山口由理子, 都筑新太郎, 前橋 浩, 徳植 進 (1981) 三酸化ヒ素による赤血球膜浸透圧抵抗の変化. *松本歯学*, 7: 152.
- 53) 山中すみへ, 上田喜一, 吉田多摩夫 (1974) ラットおよび魚類体内での無機水銀のメチル化について. *日衛誌*, 29: 359—564.
- 54) 山中すみへ, 鈴木三恵, 近藤 武, 上田喜一 (1972) マグロおよびマグロ漁船員の頭髮中水銀量. *日衛誌講演集*, 27: 117.
- 55) 山本啓介 (1981) ヒ素の腸管吸収に及ぼすカゼインの影響. *歯科学報*, 81: 83—93.
- 56) 山内 博, 岩田昌恵, 山村行夫 (1980) ラットにおける三酸化ヒ素の代謝と排泄. *産業医学*, 22: 111—121.
- 57) 山内 博, 山村行夫 (1979) 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.
- 58) Yamauchi, H. and Yamaura, Y. (1979) Dyna-

- mic change of inorganic and methylarsenic compounds in human urine after oral intake as arsenic trioxide. *Ind. Health.* 17: 79—83.
- 59) Yoshikawa, H. (1970) Preventive effect of pretreatment with low dose of metals on the acute toxicity of metals. *Ind. Health.* 8:184—191.
- 60) 吉川 博 (1974) 金属毒性に対する生体の防御. *薬局*, 25(10): 29—36.