

〔総説〕 松本歯学 23 : 145~153, 1997

key words : biotransformation of arsenic - DMSA - DMPS

有害金属の生体影響（ヒ素に関連して）および 有害金属拮抗薬 DMSA, DMPS について

前橋 浩

松本歯科大学 歯科薬理学講座（主任 前橋 浩 教授）

On the Toxicology of Metals with a Special Emphasis on the Biotransformation
of Arsenic and Metal Chelating Agents, DMSA and DMPS

HIROSHI MAEHASHI

*Department of Dental Pharmacology, Matsumoto Dental University School of Dentistry
(Chief : Prof. H. Maehashi)*

Summary

Great concerns of investigators engaging in studies of toxicology of arsenic have been focused on the biotransformation of inorganic arsenic. The first in the world, Aposhian's group purified partially the enzyme(s), arsenite methyltransferase and also monomethylarsenate methyltransferase in rabbit livers. Methyltransferase is considered a key enzyme related to arsenic detoxification, because methylated arsenic species (organic arsenic) are much less toxic than inorganic arsenic. In a recent discovery, some animals such as marmosets, guinea pigs and chimpanzees were found not to have the enzyme and therefore are unable to detoxify the toxic inorganic arsenic compounds. Aposhian speculated the reason for deficiency of this enzyme in these animals from a view point of revolutionary natural selection.

Among similar heavy metal antagonists, DMSA has been already approved as a drug of choice in the US for children suffering from heavy lead poisoning. On the other hand, DMPS has not yet been approved. Aposhian's group adopted DMPS as a chemical of a challenge test for the evaluation of toxic metal loads on the human body. They evaluated mercury loads on the subjects with amalgam in their teeth and another groups of subjects consisting of dentists and dental technicians dealing with mercury at one particular dental clinic. These subjects responded well to the challenge test, showing a substantial amount of mercury excreted in urine as compared with the respective control. However, in the case

of arsenic after the challenge dose of DMPS, subjects highly exposed to arsenic in drinking water excreted high concentrations of total arsenic in urine, but a different rate was observed among amounts of detected metabolites of arsenic from that of control group.

まえがき

この総説は、1981年および1990年の本誌に掲載した総説の続編である^{1,2)}。さらに言えば昭和49年4月1日発行の松本歯科大学研究会誌には“ヒ素の生体反応”と題して昭和48年9月28日に行った講演の記録が掲載されている³⁾。今回のテーマはそのまた続編でもある。松本歯科大学研究会誌にはヒ素（以下As）の毒性にふれて“ヒ素は自然界に広く分布し、少量なら毎日摂取している。海産物、殊にひじきには100 ppmを超える量が含まれる。生体内のヒ素の存在形式は不明であるが、……”とあり、1981年の総説ではAsの biological methylation の問題を扱っている。Asの生体内変化に関する研究はその後、興味ある発展をみせているので、それを中心にして以下にふれてみたい。さらに有害金属拮抗薬のDMSA および DMPS は現在我が国では医薬品として認可はされていないが、dimercaprol (BAL) と比較すれば極めて優れた効果を有することが多くの文献で示されている^{4,5)}。その後の動向について述べる。

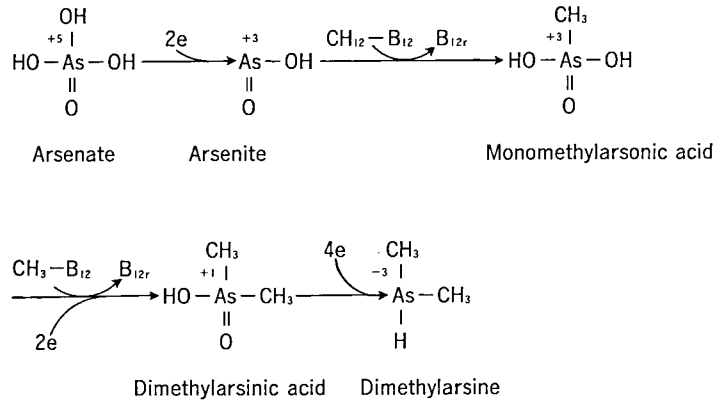
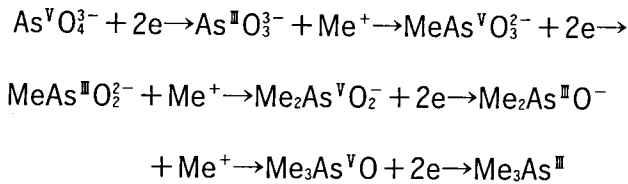
1983年に米国の San Diego で開かれた第3回国際毒科学会議に出席した折り、会場でAsの研究では当時世界のリーダーシップをとっていたスウェーデン、カロリンスカ研究所のVahter女史とArizona大学のAposhian博士に会い、話をする機会があった。その後15年経った現在も、ご両所とも当時と少しも変わらずAsの生体影響に関する研究では優れた論文を発表している。以下はVahter女史とAposhian博士の業績を中心に述べることになる。

有害金属のbiotransformation

自然界ではある種の細菌が金属のメチル化を行っていることを、Woodら(1968)⁶⁾が水銀について、McBride and Wolfe (1971)⁷⁾はヒ素についてそれぞれ報告した。SeやTeなども同様である。Asの場合はFig. 1のようにmethanobacteriumがmethylcobalamine (CH₃-B₁₂)をメチル基供与体としてメチル化を行っている。

メチル化ヒ素の測定が行えるようになると動物の体内でもメチル化が行われていることが分かり⁸⁾、その意義付けが行われるようになった。As化合物のメチル化はFig. 2に示すように行われると提案されている⁹⁾。すなわち5価の無機Asはまず3価に還元されてからメチル化され、monomethylarsonate (MMA) となりさらにdimethylarsinate (DMA) になる。reductionが行われて後にmethylationが行われる。このようなAsのメチル化は広く自然界の動植物で行われている。

Zakharyanら(1995)⁹⁾はウサギの肝臓からはじめてAsのメチル化酵素(methyltransferase)の精製を試み、この酵素の性質を詳しく調べた。メチル基供与体はS-adenosylmethionineである。cofactorとしてglutathion (GSH) その他が必要であるかどうかについては確定されなかった。GSHのほかにdithiothreitol, cysteine, 2-mercaptoethanolも有効でarsenite methyltransferaseの場合はL-cysteineの方がGSHより高活性が得られた。ラットではGSHが重要なcofactorとなっているようで¹⁰⁾、ウサギとは様子が異なるが、精製酵素での比較ではない。この酵素のpolyacrylamide gel電気泳動ではsingle bandをみるが、arseniteのmethylationでは最適pHは8.2、monomethylarsonateの場合は8.0であったので、精製したものが単一の酵素か複数の酵素を含むのかは不明としている。したがって部分精製であったと思われる。いずれクローニングの技術を用いてこれらの点は明らかになるであろう。基質特異性は高く、他金属に基質となるものは見つけられていない。疑問になる点は動物にAsを投与したときにあらわれる毒性は同時に投与したSeで拮抗されることが知られているが、in vitroではSeはAsのメチル化を阻害するということである⁹⁾。その意義付けはいまのところできていない。なおこの酵素にはcatechol O-methyltransferase活性は認められなかった。基質特異性の高い新たなmethyltransferaseであるとみられる。以上述べたような体内に摂取された金属のメチル化機構の存在は、合目的な見方で

Fig. 1: Arsenic methylation in Methanobacterium⁷⁾.Fig. 2: A pathway for biotransformation of arsenic species⁹⁾.Table 1: Acute toxicity of arsenic compounds in mice¹¹⁾

Arsenic compounds	p. o. LD ₅₀ mg/kg (95% confidence limits)	s. c. LD ₅₀ mg/kg (95% confidence limits)	LD ₁₀₀ mg As/kg
Arsenic trioxide	33 (25–44)	12 (10–14)	50, p. o. 15, s. c.
Sodium arsenate	—	98 (83–116)	36, s. c.
Sodium monomethylarsonic acid	—	1,000 (833–1,200)	514, s. c.
Sodium dimethylarsinic acid	—	2,350 (2,061–2,679)	1,400, s. c.

はあるが、一種の解毒ではないかと考えられている。事実 As 化合物の急性毒性をみると 3 価の無機 As が最も毒性が強く、ついで 5 価の無機 As であり、MMA がそれに続き、DMA が最も低毒性であった (Table 1)¹¹⁾。しかもこのようなメチル化された As は動物に摂取されても排泄は速い。

しかし Hg の場合は水俣病にみるようにメチル水銀が無機 Hg とは全く異なった強い毒性物質であることはよく知られている。金属の methylation が必ずしも解毒作用とは言えない例である。現代の毒性学では単に急性毒性のみで毒性の強さを比較することは誤りであることがすでに常識となっている。DMA がマウス肺細胞の DNA

損傷を起こすという報告もあり^{12,13)}、今後同様な報告がなされると思われるが、As の場合はメチル化によって毒性が低下するという見方が一般的なようである。

最近、marmoset ではメチル化ヒ素が検出されないという報告がなされた¹⁴⁾。arsenite methyltransferase 活性が弱いあるいは存在しないというのである。あってもウサギと比べて 3% 以下であったという。その後このメチル化酵素をもっていない動物が次々と見出され、arsenic methylation の意義が問われるようになった。やはり As のメチル化という体内変化の機構を解毒と考えるのが誤りなのではないかというのであ

る。解毒という概念には生体の生存に少なくとも有利にはたらくものという考えがあり、さらに自然選択の概念が根底にあるので、そのような機構を持っていない動物はこれまで生存に不利であったということになる。それに対する解釈として Aposhian^{14,15)} は次のような仮説を提案している。メチル化能の認められなかった動物には marmoset, guinea pig, squirrel monkey があげられ、chimpanzee もメチル化能がないといわれる¹⁶⁾。そのような動物の原産地は南米であり、そこには風土病として Trypanosomiasis つまり Chagas 病がみられ、これが常に生存を脅かすものであったであろうという。Chagas 病にはとくに病状後期の治療薬として As 化合物の Melarsen が用いられるが、この薬物は Trypanosoma の生存に必要な trypanothione reductase を阻害するという¹⁷⁾。南米では動物が利用する水には Andes 山脈からの火山灰を洗い流して As が含まれていたし、現在も含まれているという。したがってこのような水を飲用した動物の血中にはかなり高濃度の As を含んでいたと考えられる。このような状況は体内に侵入した Trypanosoma を殺滅するのに都合がよい環境ではなかったかというのである。かくして arsenite methyltransferase を欠如する動物が、かえってそこでは生存に適していたというのである。自然選択説を取り込んだ仮説である。

活性の低い動物がいるのに対して逆に活性の高い動物には Rhesus monkey がある¹⁴⁾。このように methyltransferase の活性に大きな種差がみられる。この酵素活性の差異はヒトにも認められるようである¹⁸⁾。

arsenite methyltransferase は As 以外に基質がみつかっていない現在、その点から生体には存在しない As という外来毒性物質を摂取することを前提にして生体がこのような解毒機構を用意したということは考えにくい。いずれ生体内における存在意義が明らかになるものと考えられる。動物に存在するモルヒネ受容体やベンゾジアゼピン受容体も同様に考えて、あくまでも生体内物質に対応するものとみている。

arsenite methyltransferase にみるようにその存在に動物種差がみられることは動物実験というもの

ら動物実験の成績がどこまでヒトに外挿できるかが問題となっており。今回のテーマとは異なるが、動物実験で Leydig 細胞線腫を起す薬物の性質がヒトにも当てはまるかどうかについてワークショップがもたれ、それらをまとめた論文がだされた¹⁹⁾。結論は動物のデータはやはりそのままヒトに適用できるものではないが、動物からのどんな些細な情報をも見逃さないで参考にするべきであるという常識的なものである。さらに、薬物代謝に関して動物間の種差が問題となっている。そのためのシンポジウムが開かれた²⁰⁾。As 代謝についても種差がみられ、ラットでは DMA は赤血球中にとりこまれ、排泄が遅い²⁰⁾。As の毒性研究にラットを用いるのは特別な意味を示すときに限られ、通常ハムスター・マウス、ウサギを用いる。

動物間の種差は As に限らず多くの薬物の代謝で認められることで²⁰⁾。これは医薬品の非臨床試験において、適切な動物の選択を行わないと全く無意味な試験となるということである。ヒトにもっとも近い代謝様式をもつ動物を選択するべきであるが、ヒトと全く同じという例はないであろうし、今後ヒトの臓器組織を用いた試験が検討されることになるであろう。

有害金属拮抗薬 DMSA および DMPS について

前回の総説²⁾において DMSA (2, 3-dimercaptosuccinic acid) と DMPS (2, 3-dimercaptopropane sulfonic acid, Na salt) (Fig. 3) についてその時点での動向を述べたが、次はその後の経過についてふれたい。

Aposhian らのグループ²²⁾は DMSA (succimer) および DMPS (dimaval) の体内変化を調べ、それらの体内代謝物を明らかにした。ヒトに DMSA 10 mg/kg を経口投与した後、尿中代謝物の同定を試みた。結果は 2 種の化合物 (Fig. 4) が見出された。投与した DMSA の大部分は cysteine と結合した disulfide となっていて未変化体はわずかであった。一方このような代謝物はラットでは見出されず、大部分は未変化体であった。ラットに disulfide DMSA を投与しても尿中には大部分が DMSA として検出された²³⁾。ウサギにも disulfide DMSA は検出されなかったが、DMPS を投与した場合は環状化合物が見出され、ウサギにおける両化合物の代謝に差異が認められ

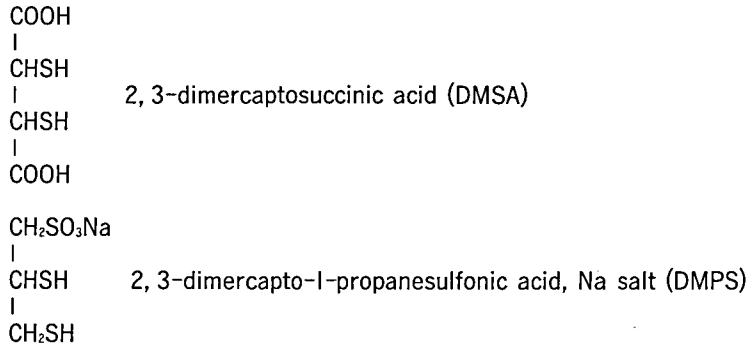


Fig. 3: Chemical structures of DMSA and DMPS.

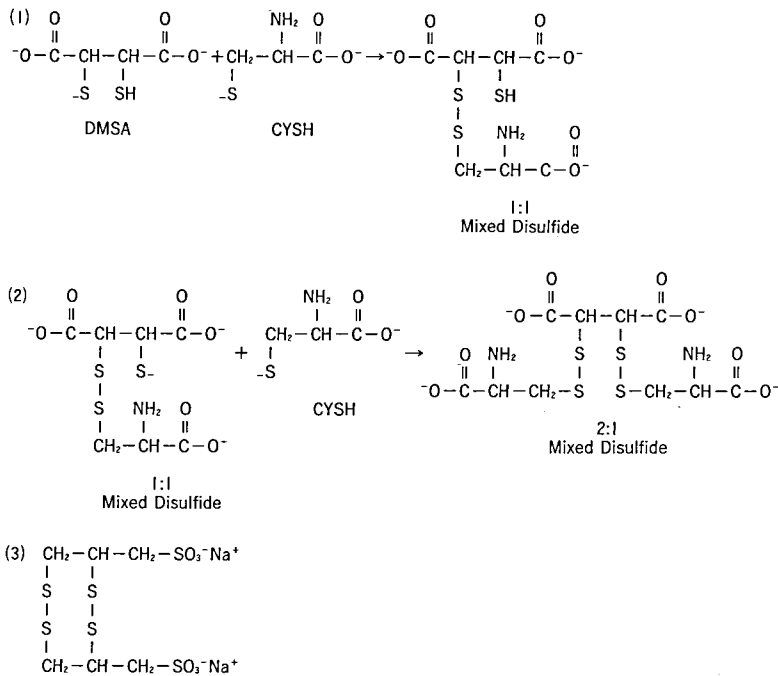


Fig. 4: Proposed metabolites DMSA (1, 2) and DMPS (3)²²⁾.

た²⁴⁾。このようにここでも動物種差が認められた。

DMSAは米国では1991年にFDAの認可を得た薬物で小児の鉛中毒(血中濃度45 μg/dl以上)の治療に正式に適用されている。DMPSについてはドイツで水銀中毒の治療に用いられているが、米国ではまだ認可されていない。そのためDMPSも何とか医薬品として利用しようとする研究が行われているのであろう。DMPSを用いたAposhianらのグループの興味ある試験報告があるので紹介する²⁵⁾。

歯科で齲蝕治療に用いられる amalgam に害がないのかという素朴な疑問がある。これに対して何らかのデータがほしいところである。そこで amalgam 充填を行った例 (amalgam 群) と行っていない例 (非 amalgam 群) について、一体どれだけの水銀暴露の差があるのかを調べた。Aposhian 博士が所属する Arizona 大学の男女学生 (年齢19~29歳) 19名および49歳の男性1名計20名を被験者として試験の1週前に amalgam 充填を行った被験者の歯科検診を行って各人の amal-

gam 充填量を score としてあらわし, amalgam 表面の直径が 1 mm 以下の場合は 1 とし, 2 mm 以下を 2, 3 mm 以上を 3 とし, 歯数で累計して記録した. これらの被験者に DMPS の 300 mg をカプセルに入れて内服させ, その後 9 時間までの尿中水銀量を測定した. 結果は非 amalgam 群では $0.27 \mu\text{g} \sim 5.1 \mu\text{g}$ であったのに対して, amalgam 群では $0.7 \mu\text{g} \sim 17.2 \mu\text{g}$ となり, 明らかに amalgam 群の尿中水銀排泄量が高かった (Table 2). しかも amalgam score と尿中水銀量との間には強い相関が認められた (Fig. 5). また非 amalgam 群でも DMPS 投与後は尿中水銀量は上昇している (Fig. 6).

この試験において誘発 (challenge) されたこれ位の水銀量が今すぐ健康に何らかの影響を及ぼすというのではないが, 上記の数値からみて amalgam 群の尿中水銀の 2/3 は amalgam からでる水銀の vapor に由来するものとみられる.

次いで Aposhian らのグループは歯科医療従事者の水銀負荷量を調査した²⁶⁾. 被験者は発展途上にある国から選んでいる. すなわち Mexico の

Monterrey 市の歯科診療所に勤務する歯科医 5 名 (女性 1 名, 男性 4 名, 26~34 歳), 歯科技工士 10 名 (amalgam の調製を行う女性, 17~27 歳), 対照として歯科医療従事者 13 名 (女性 5 名, 男性 8 名, 23~51 歳) を被験者として, DMPS の 300 mg をカプセルに入れて内服させ 6 時間までの尿中水銀量を測定した.

結果は Table 3 に示すように DMPS 投与前値ですでに歯科医療従事者の値は非従事者の値より有意に高かった. 6 時間までの水銀排泄量は当然医療従事者が高濃度であるが, 技工士では歯科医より高濃度であった. 非従事者においても DMPS

Table 2: Urinary Hg before and after DMPS (300 mg) administration by oral to volunteers with amalgam and without amalgam²⁵⁾.

	No amalgam	Amalgam	P
-9-0 h	0.27 ± 0.04	0.70 ± 0.11	<0.002
0-9 h	5.10 ± 1.11	17.16 ± 3.32	<0.003
P	<0.001	<0.001	

Values are given as $\mu\text{g Hg} \pm \text{SE}$. $N=10$ for each group. DMPS was given at time zero.

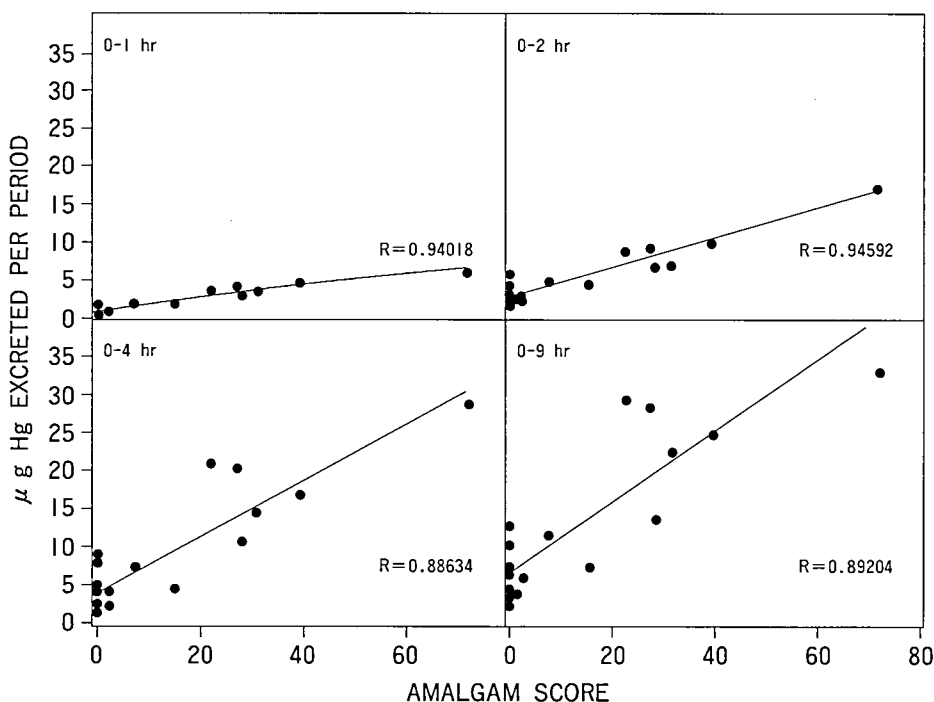


Fig. 5: Amalgam score vs. urinary Hg excretion after DMPS administration²⁵⁾.

R=coefficient of correlation

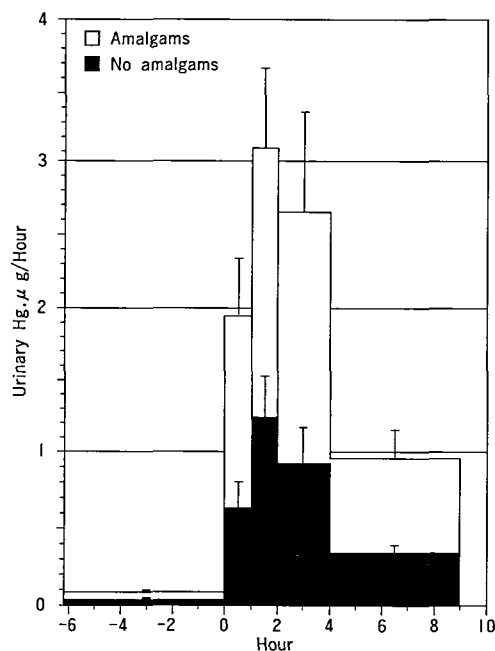


Fig. 6: Urinary Hg before and after DMPS (300 mg) administration by oral to volunteers with amalgam and without amalgam²⁵⁾.

Table 3: Urinary Hg level before and after DMPS challenge test²⁶⁾.

Group	n	Mercury level \pm S. E.		Mercury Concentration \pm S. E.	
		-6 to 0 hr (before)	0 to +6 hr (after)	-6 to 0 hr (before)	0 to +6 hr (after)
		μg		$\mu\text{g/liter}$	
Dental technicians	10	4.84 \pm 0.742	424.0 \pm 84.9	29.7 \pm 6.73	481.0 \pm 121.0
Dentists	5	3.28 \pm 1.11	162.0 \pm 51.2	19.8 \pm 7.19	275.0 \pm 107.0
Non-dental	13	0.783 \pm 0.189	27.3 \pm 3.19	3.00 \pm 0.620	37.2 \pm 15.1

P values determined by single-factor analysis of variance. For urinary Hg before and after DMPS: $P < 0.001$ for dental technicians, $P < 0.015$ for dentists and $P < 0.001$ for non-dental personnel. for -6 to 0 hr, $P < 0.001$ for dental technicians vs. non-dental, $P < 0.005$ for dentists vs. non-dental, $P = 0.252$ for dental technicians vs. dentists. For 0 to 6 hr., $P < 0.001$ for dental technicians vs. non-dental, $P < 0.001$ for dentists vs. non-dental, $P = 0.0597$ for dental technicians vs. dentists.

投与後の水銀排泄量が上昇している。水銀量の高度負荷が認められた被験者では神経症状も観察されたという。

Aposhian らはほかの水銀作業従事者についても同様な試験を行い²⁷⁾, これらの試験を通じて、生体における水銀負荷がどれ位かを推定するのに DMPS challenge test は優れた方法であることに確信を持ったようである。DMPS をこのように challenge test として用いる場合に Cu や Zn といった生体の必須元素まで排泄するのではないか

という問題はほとんどなかったという。

次いで Aposhian らは人体の有害金属の負荷を見る目的で, As について, 飲用水に比較的高濃度に As を含む地域の住民を対象として challenge test を行った¹⁵⁾. 結果, DMPS 投与後の尿中の total As 量は上昇したが, 高濃度 As 飲用群で monomethylarsonate (MMA) の排泄が dimethylarsinate (DMA) を上回り, 低濃度 As 群とは異なった代謝物の比率が得られた. 恐らく DMPS の As 排泄能は無機 As で最も高く, ついで

MMA, DMA の順序になるものとみられる。

マウスの実験ではDMSAはAsの排泄は主に尿に行われるが、DMPSの場合は胆汁中への排泄が優位であった²⁸⁾。ヒトの場合はどうか、これらの論文では胆汁中排泄について言及したものはない。Asを対象としたchallenge testではHgの場合とは異なり代謝物の測定が意味を持つので、今後なお基礎研究を行う必要がある。

あ と が き

Asのbiotransformationについて動物種差の問題を含めて述べてきたが、動物種差の意義については今のところまだ明確な結論を出す段階に至っていない。現在進行しているといわれる動物のゲノム解析の結果が明らかになれば、この問題もはっきりすることになるであろう。有害金属拮抗薬のDMPSはchallenge testを通じて、今後臨床応用がさらに進むことが期待される。

文 献

- 1) 前橋 浩 (1981) 金属の生体影響—ヒ素に関連して. 松本歯学 7 : 137—80.
- 2) 前橋 浩 (1990) 有害金属拮抗薬DMSAおよびDMPSについて. 松本歯学 16 : 125—32.
- 3) 前橋 浩 (1974) ヒ素の生体反応. 松本歯科大学研究会誌 昭和47. 48年度 : 28—9.
- 4) Aposhian HV (1983) DMSA and DMPS-water soluble antidotes for heavy metal poisoning. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 23 : 193—215.
- 5) Aposhian DV and Aposhian MM (1990) Meso-2, 3-dimercaptosuccinic acid: chemical, pharmacological and toxicological properties of an orally effective metal chelating agent. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 30 : 279—306.
- 6) Wood J, Kenedey FS and Rosen CG (1968) Synthesis of methylmercury compounds by extracts of a methanogenic bacterium. *Nature* 220 : 173—4.
- 7) McBride BC and Wolfe RS (1971) Biosynthesis of dimethylarsine by *Methanobacterium*. *Biochemistry* 10 : 4312—7.
- 8) Styblo M, Yamauchi H and Thomas DJ (1995) Comparative in vitro methylation of trivalent and pentavalent arsenicals. *Toxicol Appl Pharmacol* 135 : 172—8.
- 9) Zakharyan R, Wu Y, Bogdan M and Aposhian HV (1995) Enzymatic methylation of arsenic compounds: Assay, partial purification, and properties of arsenite methyltransferase and monomethylarsonic acid methyltransferase of rabbit liver. *Chem Res Toxicol* 8 : 1029—38.
- 10) Buchet JP and Lauwerys R (1987) Study of factors influencing the in vitro methylation of inorganic arsenic in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 91 : 65—74.
- 11) 前橋 浩, 山口由理子 (1983) ヒ素の急性中毒における解毒剤の効果について. 松本歯学 9 : 47—51.
- 12) Yamanaka K, Hasegawa A, Sawamura R and Okada S (1989) Dimethylated arsenics induce DNA strand breaks in lung via the production of active oxygen in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 165 : 43—50.
- 13) Yamanaka K, Hoshino M, Okamoto M, Sawamura E, Hasegawa A and Okada S (1990) Induction of DNA damage by dimethylarsine, a metabolite of inorganic arsenics, is for the major part likely due to its peroxy radical. *Biochem Biophys Res Commun* 168 : 58—64.
- 14) Zakharyan RA Wildfang E and Aposhian HV (1996) Enzymatic methylation of arsenic compounds, III. The marmoset and tamarin, but not the Rhesus, monkeys are deficient in methyltransferases that methylate inorganic arsenic. *Toxicol Appl Pharmacol* 140 : 77—84.
- 15) Aposhian HV (1997) Enzymatic methylation of arsenic species and other new approaches to arsenic toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 37 : 397—419.
- 16) Vahter M, Couch R, Nermell B and Nilsson R (1995) Lack of methylation of inorganic arsenic in the chimpanzee. *Toxicol Appl Pharmacol* 133 : 262—8.
- 17) Fairlamb AH, Henderson GB and Cerami A (1989) Trypanothione is the primary target for arsenic drugs against African trypanosomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 86 : 2607—11.
- 18) Vahter M, Concha G, Nermell B, Nilsson R, Dulout F and Natarajan AT (1995) A unique metabolism of inorganic arsenic in native Andean women. *Eur J Pharmacol* 293 : 455—62.
- 19) Clegg ED, Cook JC, Chapin RE, Foster PMD and Daston GP (1997) Leydig cell hyperplasia and adenoma formation: mechanisms and relevance to humans. *Reprod Toxicol* 14 : 107—24.
- 20) 第18回日本学術会議毒科学研究連絡委員会シンポジウム(1997, 6, 18)「手術切除ヒト組織を用いた学術研究のあり方」, 於日本学術会議講堂.
- 21) 前橋 浩, 山口由理子, 都筑新太郎 (1982) ヒ素化合物のラット赤血球への移行. 松本歯学 8 : 51—5.

- 22) Mariorino RM, Bruce DC and Aposhian HV (1989) Determination and metabolism of dithiol chelating agents. VI. Isolation and identification of the mixed disulfides of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid with L-cysteine in Human urine. *Toxicol Appl Pharmacol* **97**: 338—49.
- 23) Mariorino RM, Aposhian MM, Xu Z, Li Y, Polt RL and Aposhian HV (1993) Determination and metabolism of dithiol agents. XV. The meso-2,3-dimercaptosuccinic acid-cysteine (1:2) mixed disulfide, a major urinary metabolite of DMSA in human, increases the urinary excretion of lead in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* **267**: 1221—6.
- 24) Mariorino RM and Aposhian HV (1989) Determination and metabolism of dithiol chelating agents. IV. Urinary excretion of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid and mercaptosuccinic acid in rabbits given meso-2,3-dimercaptosuccinic acid. *Biochem Pharmacol* **38**: 1147—54.
- 25) Aposhian HV, Bruce DC, Alter W, Dart RC, Hurlbut KM and Aposhian MM (1992) Urinary mercury after administration of 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonic acid: correlation with dental amalgam score. *FASEB J* **6**: 2472—6.
- 26) Gonzalez-Ramirez D, Mariorino RM, Zuniga-Charles M, Xu Z, Hurlbut KM, Junco-Munoz P, Aposhian MM, Dart RC, Gama JHD, Echeverria D, Woods JS and Aposhian HV (1995) Sodium 2,3-dimercapto-propane-1-sulfonate challenge test for mercury in humans: II. Urinary mercury, porphyrins and neurobehavioral changes of dental workers in Monterrey, Mexico. *J Pharmacol Exp Ther* **272**: 264—74.
- 27) Mariorino RM, Gonzalez-Ramirez D, Zuniga-Charles M, Xu Z, Hurlbut KM, Aposhian MM, Dart RC, Woods JS, Ostrosky-Wegman P, Gonshebbatt ME and Aposhian HV (1996) Sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate challenge test for mercury in humans. III. Urinary mercury after exposure to mercurous chloride. *J Pharmacol Exp Ther* **277**: 938—44.
- 28) Maehashi H and Murata Y (1986) Arsenic excretion after treatment of arsenic poisoning with DMSA or DMPS in mice. *Japan J Pharmacol* **40**: 188—90.