2

カドミウム評価書(第2版)以降に得られた知見 概要集(案) (体内動態)

3

【事務局より】

専門委員及び専門参考人より選定を頂いた各文献に記載されている内容をまとめてい ます。

目次の項目名は仮に3項目に分類いたしました。分類方法、実際の文献の分類につい てご意見いただけますと幸いです。

なお、第2版では以下の項目となっています。

- 5. ヒトにおける動態及び代謝
 - 5.1 腸管からの吸収
 - 5.2 輸送
 - 5.3 蓄積 分布
 - 5.4 排泄
 - 5.5 生物学的半減期
 - 5.6 生物学的ばく露指標
 - 5.7 メタロチオネイン (MT)

第3版への組み込み方は別途ご相談させていただければと考えております。

4 5

<目次>

6	O. 体内動態 1
7	(1)吸収・分布・代謝・排泄1
8	(2) バイオアベイラビリティ11
9	①食餌組成の吸収への影響11
10	②ばく露量推定16
11	(3)妊娠期の影響28
12	
13	
14	〇. 体内動態

15

16

17

(1) 吸収・分布・代謝・排泄

C57BL/6N マウス (9 週齢、雌雄、各群 4 匹) に塩化カドミウム水和物 (CdCl2・ 2½H₂O) (0 又は 32 mg Cd/L¹) を 11 週間飲水投与後、甲状腺、肝臓及び腎臓

を採取した。各組織のカドミウム濃度の定量を実施した。 18

雌の対照群は雄の対照群よりも腎臓と甲状腺中のカドミウム濃度は高かった 19

¹ 著者らのこれまでの飲水量等の知見から、マウスの LD_{50} の 6%にあたる 60 mg/kg 体重/ 日に相当するように飲水中濃度を設定している。

1 が、肝臓中カドミウム濃度に有意差はなかった (表1)。対照群における甲状腺 2 カドミウム濃度に対する濃度比は雌では肝臓と腎臓でそれぞれ 1.8 、3.5 であ

3 り、雄ではそれぞれ 4.4、10.7 であった。これらの結果は、ごく微量にカドミウ

4 ムを含む通常の飼料と水の摂取でもカドミウムは蓄積し、このような低いカド

5 ミウムレベルの場合は、腎臓が主要なカドミウム蓄積器官であることを示して

6 いる。長期間カドミウムを経口投与すると、雌雄に関係なく肝臓、腎臓、甲状腺

7 のカドミウム濃度は有意に上昇し、甲状腺カドミウム濃度に対する濃度比は雌

8 では肝臓と腎臓でそれぞれ 15.6、36.5 であり、雄ではそれぞれ 14.2、39.4 であ

9 った。雌の投与群の肝臓、腎臓、甲状腺のカドミウム濃度は雄の投与群より有意

10 に高かった。これらの結果は、長期間のカドミウム経口投与でも腎臓が主要なカ

11 ドミウム蓄積器官であることを示している。

12 著者らは、カドミウム蓄積がエストロゲン、プロゲステロン、テストステロン 13 など性ホルモンの制御を受けているために、雄マウスよりも雌マウスでカドミ

ウムが蓄積されやすい可能性があると考察している。(Yamanobe et al. 2015)

15 (参照 1) <u>No.015</u>

1617

14

表1 各組織中のカドミウム濃度 (ng/g 組織)

◊□ ◊☆/·	雌		雄		
組織	対照群	カドミウム群	対照群	カドミウム群	
肝臓	$9.39\!\pm\!2.23$	$3970 \pm 199b$	6.06 ± 1.74	$2380 \pm 652 b$	
腎臓	18.4±4.01c	$9270 \pm 185 \mathrm{d}$	14.7±2.38c	6610±1010d	
甲状腺	$5.32 \pm 1.61e$	$293 \pm 93.7 f$	1.37 ± 0.386 e	$129 \pm 72.7 \mathrm{f}$	

平均±標準偏差

同じ文字間に有意差あり。

b: p = 0.00343, c: p = 0.00155, d: p = 0.00213, e: p = 0.000324, f: p = 0.0331

2122

23

2425

18

19

20

韓国の国民健康栄養調査(Korean National Health and Nutrition Examination Survey: KNHANES 2010-2011)のデータを用いて、青年期(年齢 $10\sim19$ 歳)の 798名(男性 402名、女 396名)(妊婦、3か月以内に貧血治療を受けた人、肝硬変、慢性肝疾患及び慢性腎疾患を有する人、フェリチンが 500 μg/L より高い人を除外)の血中カドミウム濃度と鉄との関連を調査した。

26 500 μg/L より高い人を除外) の血中カドミウム濃度と鉄との関連を調査した。 27 血中カドミウム濃度の幾何平均値 (95%CI) ²は男性で 0.379 (0.355~0.405)

28 μg/L、女性で 0.353 (0.331~0.377) μg/L であった。血清フェリチン濃度の低い

29 群 (low 群)では血中カドミウム濃度が高かった(表 2)。

-

²年齢、居住地、BMI及び尿中コチニン濃度で調整した値。

重回帰分析(年齢、居住地、BMI 及び尿中コチニン濃度で調整)を行った結 2 果、血清フェリチン濃度の normal 群に対して、low 群の幾何平均値が高かった 3 (β coefficient:男性 1.681 (95%CI: 1.285~2.197、P=0.000、女性 1.353 (95%CI: 1.148~1.595、P=0.000))。

著者らは、鉄欠乏が血中カドミウム濃度の上昇と関連していると考察している。(Lee et al. 2014) (参照 2)

表 2 血中カドミウム濃度

	男性	女性
血清フェリチン		
low	0.566 (0.443~0.722) *	0.422 (0.376~0.474) *
low normal	0.382 (0.343~0.426)	0.350 (0.315~0.388)
normal	$0.354 \ (0.318 \sim 0.394)$	$0.318 \ (0.294 \sim 0.345)$

幾何平均値と 95%CI

血清フェリチン濃度(μg/L): 男性 low <15.0、low normal 15.0~<50、normal ≥50 女性 low <15.0、low normal 15.0~<30、normal ≥30

*: normal 群に対して有意差あり(p<0.01)

離乳直後の Wistar ラット (3 週齢、雌雄、各群 10 匹) に塩化カドミウム水和物 (CdCl₂-2¹/₂ H_2 O) (0、1、5 又は 50 mg Cd/L) を 3、6、9 又は 12 か月間飲水投与した。1 mg/L はカドミウムばく露を受けていない一般住民のレベル、5 mg/L は軽度のカドミウムばく露がある、あるいは喫煙者のレベル、50 mg/L はカドミウムによる明確な汚染があるレベルに対応するものとして設定された。飲水量から、各群のカドミウムばく露量の範囲を求めたところ、雌の 1、5、50 mg/L 群は、それぞれ 0.059~0.219、0.236~1.005 及び 2.247~9.649 mg/kg 体重/日、雄の 1、5、50 mg/L 群は、それぞれ 0.049~0.223、0.238~0.977 及び 2.073~10.445 mg/kg 体重/日であった。

血中、尿中カドミウム濃度のいずれも、投与期間にかかわらず 1、5、50 mg/L 群間の差が明確であった(図 1)。しかし、雌の 50 mg/L 群では、 $6\sim12$ か月の間はほとんどカドミウム濃度が変化せず、1、5 mg/L 群においても、 $3\sim12$ か月の間の増加は非常に緩慢であった。12 か月後での雄の血中カドミウム濃度はカドミウムの用量依存的に増加した。しかし、各投与期間群の血中カドミウム濃度は雌の 12 か月後の測定値とあまり差がなかった。雄の尿中カドミウム濃度は、50 mg/L 群で経時的に上昇したが、1、5 mg/L 群では $3\sim12$ か月の間の濃度上昇はわずかであった。また、12 か月後の時点での尿中カドミウム濃度に顕著な雌雄差はなかった。(Brzóska and Moniuszko-Jakoniuk 2005a、2005b)(参照

3,4) No.225、No.227 (動物実験の項目にも記載)

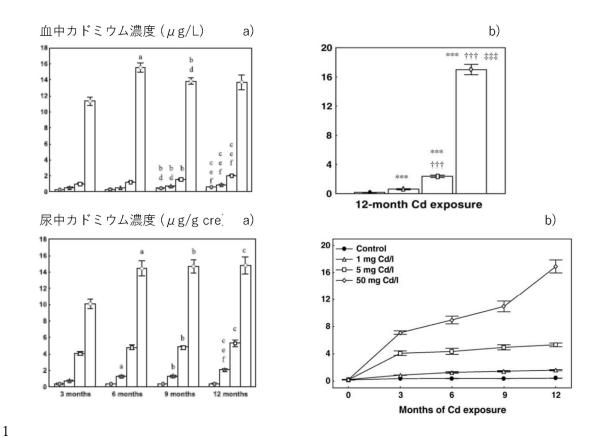


図1 血中、尿中カドミウム量 a)雌、b)雄

雌:平均土標準誤差(n=10)

a:3か月と6か月、b:3か月と9か月、c:3か月と12か月、d:6か月と9か月、e:6か月と12か月、f:9か月と12か月の間に有意差あり(P<0.05)

雄:平均±標準誤差 (n=10)

0 mg/L 群に対して有意差あり (*P<0.05、***P<0.001) 1 mg/L 群に対して有意差あり (†††P<0.001) 5 mg/L 群に対して有意差あり (‡‡P<0.001)

101112

13

1415

2

4

5

6 7

8

9

Wistar ラット (4 か月齢、雌雄、各群 9 匹)に塩化カドミウム($CdCl_2$)(カドミウムとして 0、5、50 又は 500 $\mu g/kg$ 体重/日(Cd ばく露群はそれぞれ Cd5、Cd50、Cd500 とした)を 3 か月間飲水投与後、血漿、肝臓、腎臓及び膵臓中のカドミウム濃度が測定された(図 2)。

16 対照群と Cd5 群の血漿、肝臓、腎臓及び膵臓中カドミウム濃度には有意な差は 17 なかった。Cd50 群では対照群よりも血漿中カドミウム濃度 (1.8 倍)、肝臓中カ 18 ドミウム濃度 (7.3 倍)、腎臓中カドミウム濃度 (9.3 倍) は有意に高かったが、 19 膵臓中カドミウム濃度には差がなかった。より高レベルのカドミウムばく露群 20 である Cd500 群では対照群よりも血漿中カドミウム濃度は7.6 倍と有意に高く、 21 その結果、肝臓、腎臓、膵臓中カドミウム濃度もそれぞれ78、115、88 倍と有 意に高かった。Cd5 群のカドミウム総摂取量の24~29%は飼料(33 ng Cd/g 飼
 料)に由来しており、Cd5 群と対照群におけるカドミウム汚染水準は極めて近いため、有意な差は生じなかったとされている。(Jacquet et al. 2018)(参照5)
 No.068 (動物実験の項目にも記載)

5

6

7 8

9

10

1112

13

14

15

16

17

1819

2021

22

2324

25262728

C 3.0 D B 200 2.5 Cd concentration (nmcl/L) Amount of Cd (µg/g wet tissues 2.0 unt of Cd (ng/g of wet 1.5 1.0 3 0.5 0.0 Control Cd5 Cd50 Cd500 Control Cd5 Cd50 Cd500 Control Cd5 Cd50 Cd500 Control CdS CdS0 CdS00

図 2 血漿、肝臓、腎臓及び膵臓中のカドミウム濃度 平均と標準誤差 血漿 (n=12)、 肝臓と腎臓 (n=3)、 膵臓 (n=6)

Plasma

米と AIN-93M を混合した飼料を与えた。

*対照群に対して有意差あり (P<0.05)

SD ラット (5 週齢、雌、各群 8 匹) に AIN-93M とカドミウム濃度の異なる米を混合 (28%:72%) した飼料を 2 又は 4 か月間混餌投与後、肝臓、腎臓及び大腿骨を採取し、カドミウム汚染された米の摂取による組織中のカドミウム濃度を測定した。カドミウム濃度の異なる米試料として、カドミウムを 1.24 ppm を含む汚染米 (汚染米群)、通常の米 (カドミウム濃度 0.01 ppm 以下) に塩化カドミウム (CdCl₂)をカドミウム濃度が 1.24 ppm (1.24 ppm 添加群) 又は 4.96 ppm (4.96 ppm 添加群) になるように添加した米を用いた。対照群には通常の

投与後、カドミウムは骨(大腿骨)に比べて、肝臓及び腎臓に多く蓄積した。 2及び4か月間投与後の肝臓、4か月間投与後の腎臓において汚染米群に比べて 1.24 ppm 添加群でカドミウム濃度が有意に高値であった。結果を表 2 に示す。 著者らは、カドミウム濃度が同等である汚染米と 1.24 ppm のカドミウムを添加した米を比較すると、後者の方がカドミウムの吸収は高いことが推察される としている。(Oishi et al. 2001) (参照 6) No.216

表 2 組織中カドミウム濃度 (μg/g)

組織	投与期間	対照群	汚染米群	1.24 ppm 群	4.96 ppm 群
肝臓	2 か月	ND $0.173\pm0.030*$ $0.288\pm0.060*$		0.288 ± 0.060 *#	$3.65\!\pm\!0.82$ *#
	4 か月	0.037 ± 0.026	0.388±0.102*	0.875 ± 0.101 *#	$4.76 \!\pm\! 0.64$ *#
腎臓	2 か月	0.029 ± 0.029	0.921 ± 0.136 *	1.62±0.113*#	$5.72\!\pm\!0.99$ *#
	4 か月	0.022 ± 0.008	1.31±0.148*	1.57 ± 0.140 *	10.8±0.81*#
骨	2 か月	0.045 ± 0.013	0.047 ± 0.014	$0.058\!\pm\!0.017$	0.168±0.038*#
	4 か月	0.030 ± 0.006	0.032 ± 0.009	0.046 ± 0.012	0.143±0.031*#

平均 ± 標準誤差 (n = 8)

ND: 検出限界 (0.01 μg/g) 未満

4 *:対照群に対して有意差あり (p<0.05) 5 #:汚染米群に対して有意差あり (p<0.05)

6 7

8

31

2

3

1

鉄欠乏により二価金属トランスポーター1 (divalent metal transporter 1:

DMT1) 発現が亢進されることから、腸管でのカドミウム吸収への DMT1 の関

9 与について検討した。

SD ラット (21 日齢、雄、各群 15 匹) に、鉄欠乏食 (2~6 mg Fe/kg 飼料: 10 FeD 食) 又は鉄 (FeSO₄) を補充した飼料 (120 mg Fe/kg 飼料: FeS 食) を 4 11 週間摂取させ、その後 18 時間絶食した後に $0.4 \, \mu mol/kg$ のカドミウムを $109 CdCl_2$ 12 として単回経口投与した。投与48時間後、血液及び組織(肝臓、腎臓、肺、心 13 臓、脳、胃、十二指腸、空腸、回腸、大腸、精巣及び骨)の採取を行った。組織 14 中のカドミウム (表3) を定量し、各組織のカドミウム量の総和及び投与量に対 15 する体内負荷割合を算出した(表 4)。さらに十二指腸、肝臓及び腎臓における 16 17 DMT1 の mRNA レベルを分岐 DNA シグナル増幅法にて評価した (図 3)。鉄 補充食 (FeS) 群と比較し、鉄欠乏食 (FeD) 群では血清鉄濃度は著しく低く(361 18 vs. 25.4 ug/dl)、血清不飽和鉄結合能は著しく高かった(123 vs. 431 ug/dl)。血清 19 総鉄結合能は両群間で差はなかった。FeD 食群のトランスフェリン飽和度は 20 21 FeS 食群より著しく低く(74.8 vs. 5.4%)、ヘモグロビン濃度は FeS 食群と比較 し FeD 食群で低かった(15.4 vs. 6.4 g/dl)。 したがって FeD 食群は鉄欠乏性貧血 22

22 し FeD 食群で低かった(15.4 vs. 6.4 g/dl)。したがって FeD 食群は鉄欠乏性貧血 23 の状態であった。

24 カドミウム経口投与 48 時間後の組織中カドミウム濃度は FeS 食群より FeD

25 食群で著しく高かった。経口投与したカドミウムは他の組織と比べ特に消化管

26 に多く分布していた。また、FeS 食群と鉄欠乏群における特に大きなカドミウ

27 ム濃度の差は十二指腸で認められた。カドミウム濃度は、肝臓と腎臓で高く、心

28 臓と骨では中間的な濃度であり、肺、精巣、脳、血液では低かった。FeD 食群で

29 は肝臓、腎臓、心臓、骨、肺、精巣、脳、血液のカドミウム濃度は高く、それぞ

30 れ FeS 食群の 3、3.6、6.5、9.8、5.7、6.8、4.5、7.7 倍だった。

経口投与後 48 時間後のカドミウムの体内負荷量と体重あたりの体内負荷量

- 1 (相対体内負荷量)は、FeS 食群では37 ng/ラット、13 ng/100 g 体重であった
- 2 が、FeD 食群では 337 ng/ラット、136 ng/100 g 体重であり、FeS 食群の 10 倍
- 3 だった。FeD 食群ではカドミウム投与後 48 時間の投与量に対する体内負荷割合
- 4 は 1.85%であり、FeS 食群 (0.18%) の 10 倍だった。DMT1_mRNA レベルは
- 5 十二指腸で非常に高く、腎臓と肝臓におけるレベルは中程度であった。FeD 食
- 6 群の十二指腸における DMT1_mRNA レベルは FeS 食群の 15 倍であり、肝臓
- 7 と腎臓では FeS 食群の 1.4 倍、1.3 倍であった。
- 8 著者らは、鉄欠乏により小腸の DMT1 が mRNA レベルで増加し、カドミウ
- 9 ムの腸管吸収が促進されることが示唆されたとしている。(Park et al. 2002) (参
- 10 照 7) No.217

表3 組織中のカドミウム濃度 (ng/g 組織)

	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓	腎臓	大腸
FeS 食群	0.3	9.3	1.8	0.7	0.52	1.15	0.3
FeD 食群	0.8*	90.9*	10.4*	3.1*	3.78*	4.13*	1.1*
	心臓	肺	精巣	脳	血液	骨	
FeS 食群	0.023	0.009	0.008	0.002	0.004	0.015	
FeD 食群	0.152*	0.051*	0.054*	0.009*	0.032*	0.149*	

数値は平均値を示す (n=10)。

*FeS 食群に対して有意差あり(p<0.05)

1516

13 14

表 4 カドミウム体内負荷量(48時間)

	体内負荷量	相対体内負荷量	投与量に対する体内			
	(ng/匹)	(ng/100g 体重)	負荷量の割合 (%)			
FeS 食群	37	13	0.18			
FeD 食群	337*	136*	1.85*			

数値は平均値を示す(n=10)。

*FeS 食群に対して有意差あり(p<0.05)

18 19

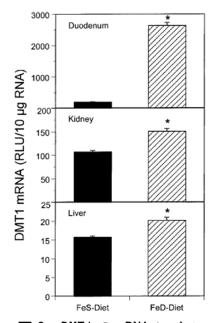


図 3 DMT1 の mRNA レベル 平均と標準誤差(n=15)

*FeS 食群に対して有意差あり(p<0.05)

Wistar ラット(12 週齢、雌、各群 8 匹)に 0、0.09、0.9、1.8 又は 4.5 mg/kg 体重のカドミウムを塩化カドミウム($CdCl_2$)(溶媒: 蒸留水)として 90 日間強制経口投与し、90 日間の投与終了直後、さらに 90 日間及び 180 日間の回復期間後に血液中及び子宮のカドミウム濃度を測定した。陽性対照(溶媒: ピーナッツ油)として、 17β -エストラジオール(17β - E_2)を投与した群を設けた。また、陰性対照群として、蒸留水(pure control)群及びピーナツ油(oil control)群を

12 設けた。13 陰性対

陰性対照群の全血中カドミウム濃度は 0.3 µg/L を上回らなかったが、最小用量のカドミウム投与群を除き、ばく露停止 90 及び 180 日後では全血中カドミウム濃度は減少したが、対照群よりも有意に高かった (図 4)。ばく露停止 90 日後までの全血中カドミウム濃度の減少は、その後 90 日間の減少より約 10 倍速かった。最小用量のカドミウム投与群は例外であり、ばく露停止 90 日後までの全血中カドミウム濃度の減少は、その後 90 日間の減少の 3 倍であった。全血中カドミウム濃度と同様に子宮中カドミウム濃度は用量依存的に上昇した (0.09、1.8、4.5 mg/kg 体重投与により、15、80、320、500 倍増加した。)(図 5)。用量に関係なく、高い子宮中カドミウム濃度はばく露停止 180 日後まで維持された。(Nasiadek et al. 2019) (参照 8) No.055



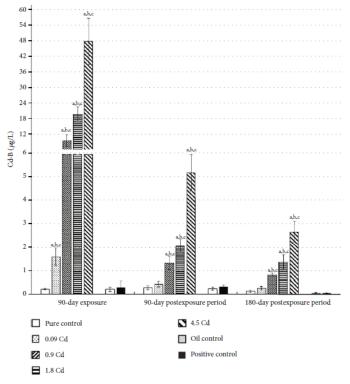


図4 投与終了後の血液中カドミウム濃度3

a 蒸留水群に対して有意差あり(p<0.05) b ピーナツ油群に対して有意差あり(p<0.05) c 陽性対照群に対して有意差あり(p<0.05)

³ エラーバーの意味について記載なし。

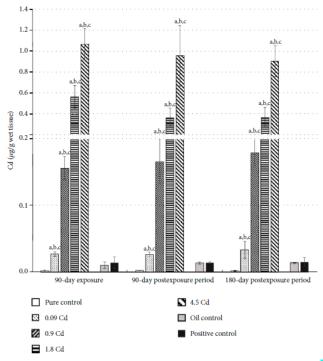


図 5 投与終了後の子宮中のカドミウム濃度3

a 蒸留水群に対して有意差あり(p<0.05) b ピーナツ油群に対して有意差あり(p<0.05) c 陽性対照群に対して有意差あり(p<0.05)

Wistar ラット (雌、12 週齢、対象群 27 匹、投与群 29 匹) に塩化カドミウム (CdCl₂) (0 又は 100 mg Cd/L) を 30 日間飲水投与し、最終投与日に採取した 血清、視床下部、下垂体、卵巣及び子宮中のカドミウム濃度が測定された(図 6)。 カドミウムばく露によって血清中カドミウム濃度は有意に上昇した。 視床下部、脳下垂体、卵巣、子宮のカドミウム濃度もカドミウムばく露によって有意に 上昇した。血清中カドミウム濃度と視床下部、卵巣、子宮中カドミウム濃度には 有意な正の関係があった。著者らは明示していないが、視床下部のカドミウム濃度は他の組織と比べ著しく低かった。(da Costa et al. 2021) (参照 9) No.056

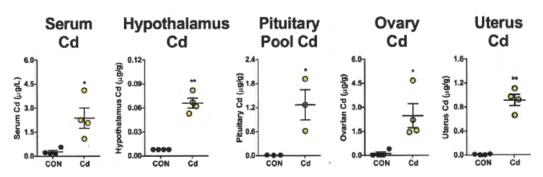


図6 飲水投与後の各組織中のカドミウム濃度

平均±標準誤差 (n=4~10) 対照群に対して有意差あり(*p<0.05、**p<0.01) 統計検定からは外れ値を除外した。

6

7

8

22

2324

25

2627

28

29

30

31

1 2

3

4 5

(2) バイオアベイラビリティ

①食餌組成の吸収への影響

9 エストロゲン応答配列の下流にルシフェラーゼ遺伝子を連結したレポーター 遺伝子を導入したトランスジェニックマウス(ERE-Luc マウス)の卵巣を摘出 10 (ovariectomized: OVX) し、マウスを飼料 AIN-93G で 2 週間飼育した後、 11 AIN-93G、アマニパン飼料、小麦パン飼料で 21 日間飼育した(それぞれ、対照 12 群、アマニパン群、小麦パン群)。また、AIN-93Gで飼育し、塩化カドミウム(1 13 ug Cd/kg 体重/日)を 21 日間強制経口投与した群 (CdCl₂群)及び 17β-エスト 14 ラジオール (E_2) のペレットを皮下に埋め込み $5 \mu g/kg$ 体重/日 (発情休止期の 15 生理的濃度を模したとしている)の割合で E_2 を放出させた群 (E_2 群)も同様に 16 検討した。各飼料の主要栄養素組成には差はなかった。AIN-93G、アマニパン飼 17 料、小麦パン飼料のカドミウム濃度はそれぞれ 9.22、49.22、7.57µg/kg であり、 18 小麦パン群と CdCl₂ 群のカドミウム経口総摂取量はほぼ等しく、アマニパン群 19 20 のカドミウム経口総摂取量より著しく少なかった。 21

摂取/投与後(21 日)、組織を採取し、カドミウム量の測定を行った。試験終了後の各組織中のカドミウム量(表 5)を示す。なお、体重は $CdCl_2$ 群で 14 及び 21 日に有意な減少であった以外は有意な変化はなかった。

アマニパン群と CdCl₂群の小腸と肝臓中でカドミウム濃度は上昇した。一方、小麦パン群では対照群と同程度であった。どの群でも腎臓中のカドミウム濃度は変化しなかった。本試験は成熟マウスを用いており、試験開始時にすでにある程度のカドミウムが蓄積されていると考えられるため、対照群の各組織中のカドミウム濃度を試験前の濃度と同じとし、各群の組織中カドミウム濃度から対照群のカドミウム濃度を差し引くことにより、21 日間の試験期間中に生じたカドミウム蓄積変化を推計した。小腸、肝臓、腎臓を合計したカドミウム蓄積の増加はアマニパン群で最も多く56 ngであり、次いで CdCl₂群の44 ngであり、

小麦パン群では 15 ng であった。アマニパン群と $CdCl_2$ 群のカドミウムの多く が小腸で蓄積しており、次いで腎臓、肝臓の順であった。小麦パン群では 3 種の

3 組織間差は小さかった。

以上の結果から、著者らは、食事中のカドミウムは経口投与した $CdCl_2$ よりも吸収あるいは蓄積されにくいことが示唆されたとしている。(Ramachandran et al. 2011) (参照 10) No.012

表 5 各組織中のカドミウム蓄積量

女。 日本機 「						
		投与・飼料群				
	AIN-93G	小麦パン飼料	アマニパン飼料	CdCl_2		
カドミウム経口総摂取量	483	924	2580	9661)		
(ng)						
(μg/kg 体重/日)	0.95	1.8	5.1	$2.0^{2)}$		
腸	[8]	$6^{3)} (0.6\%)^{4)}$	36(1.3%)	32(6.6%)		
肝臓	[14]	4(0.4%)	7(0.3%)	5(1.0%)		
腎臓	[40]	5(0.5%)	13(0.5%)	7(1.4%)		
3つの組織の合計	[62]	15(1.6%)	56(2.2%)	44(9.1%)		

- 1) AIN-93G からの摂取量 483 及び CdCl₂経口投与による摂取量 483 の合計。
- 2) AIN-93G からの摂取量 1.0 及び CdCl₂経口投与による摂取量 1.0 の合計。
- 3) AIN-93G 群の[]内に示した各組織の平均値を差し引いた値。
- 4) 各群のカドミウム総摂取量で除した値。

育児用調製乳の組成の違いによるカドミウムのバイオアベイラビリティの差異を検討した。SD ラット(11 日齢、雌雄、各群 $5\sim6$ 匹)に育児用調製乳(大豆ベース(大豆調製乳)、牛乳ベース(牛乳調製乳)、小麦/オーツ麦/生乳ベース(小麦等調製乳)、全粒粉/生乳ベース育児用調製乳(全粒粉等調製乳))又はイオン交換水に 109CdCl₂ を混合した試料を単回経口投与し、2 又は 24 時間後あるいは 4、9 又は 12 日後にホールボディ・カウンターで全身の放射活性を測定(計数効率 6.5%)後、採血及び組織(胃腸、肝臓、肺、腎臓、脳)の採取を行った。血液及び組織の放射活性を γ -カウンターで測定(計数効率 50%)した。測定した放射活性を試料中の放射活性で除した値で組織の蓄積率を示し、バイオアベ

イラビリティの指標とした。 イオン交換水及び牛乳調製乳を投与した群で全身の放射活性が高かった。投与24時間後及び4日後の小腸(洗浄済)の放射活性は、穀物を含んだ調製乳を投与した群よりもイオン交換水及び牛乳調製乳を投与した群で有意に高かった。全ての群で投与9日後でも11~26%の放射活性が小腸で検出された。腎臓では、投与12日後でも全ての群で蓄積率が増加し続けていた。血液及び肝臓でも投与 1 12 日後まで蓄積率が減少する兆候はなかった。ただし、腎臓、肝臓、血液の蓄 積率は低く、腸に比べて試料間の差異は明確ではなかった。これまで報告されて いる成熟動物のデータに比べて、児動物では全身及び組織のカドミウムの蓄積 が高かった。投与後の時間が経過すると、イオン交換水及び牛乳調製乳に比べて 穀物を含んだ調製乳の 109Cd のバイオアベイラビリティが低かった主たる要因 は、食物繊維及びフィチン酸のカドミウムとの結合による腸への結合の低下で あると考えられた。(Eklund et al. 2001) (参照 11) No.204

8

10

11

12

13

14

15

16

Wistar ラット (12 週齢、雄) に ¹⁰⁹Cd を含む塩化カドミウム (CdCl₂) (10 mg Cd/kg 食餌) を 28 日間胃内投与し、このうちの 45 匹にアスコルビン酸 (ビタミン C: VC) (1.5 g/mL) を同じ期間飲水投与した。投与終了後、3、6、12 時間後並びに 1、2、4、8、16、32 日後 (各時点 n=5)、各組織 (肝臓、腎臓、脾臓、精巣及び心臓) 及びカーカス (carcass) 中の放射活性を測定し、投与経時組織濃度曲線の AUC で評価した (表 6 及び表 7)。カーカスの AUC は VC 非投与群で 1336、VC 群で 876 であった。程度に差異があるものの、いずれの組織でも VC 投与によりカドミウム含量が低下した。 (Grosicki 2004) (参照 12) No.214

171819

表 6 肝臓及び腎臓中のカドミウム含量

	肝臓	(μg)	腎臓 (μg)		
	VC 非投与群	VC 群	VC 非投与群	VC 群	
3 時間後	36.44 ± 10.96	19.60 ± 5.59 *	7.40 ± 1.83	$3.38 \pm 0.63*$	
6 時間後	40.21 ± 8.17	$16.63 \pm 2.85 *$	8.39 ± 2.20	2.79 ± 0.81 *	
12 時間後	31.77 ± 15.67	$17.33 \pm 3.30*$	6.76 ± 1.22	$2.38 \pm 0.63*$	
1日後	34.49 ± 15.03	$22.14 \pm 5.95 *$	6.70 ± 2.00	2.22 ± 0.58 *	
2 日後	20.13 ± 3.34	$17.39 \pm 2.46 *$	$5.90\!\pm\!0.72$	2.12 ± 0.48 *	
4 日後	$15.55 \!\pm\! 4.98$	15.83 ± 3.23	3.76 ± 0.40	1.91 ± 0.44 *	
8 日後	31.11 ± 7.89	$15.37\!\pm\!2.37$ *	$6.25\!\pm\!1.19$	1.55 ± 0.50 *	
16 日後	34.21 ± 5.71	24.30 ± 4.96	6.79 ± 1.06	$2.27\!\pm\!0.53^{*}$	
32 日後	23.43 ± 5.70	16.31 ± 2.85 *	7.26 ± 1.66	2.89 ± 0.78 *	
AUC	21870	7880	4929	1704	

2021

平均 ± 標準偏差 (n=5)

22

23

*VC 非投与群に対して有意差あり(n<0.05)。

表 7 精巣及び筋肉中のカドミウム含量

	精巣(μ	ɪg/器官)	筋肉 (μg/g 組織)		
	VC 非投与群	VC 群	VC 非投与群	VC 群	
3 時間後	0.87 ± 0.15	0.16±0.03*	$0.26\!\pm\!0.07$	0.02 ± 0.01 *	

6 時間後	$0.62\!\pm\!0.05$	0.20±0.02*	0.16 ± 0.04	0.02±0.01*
12 時間後	$0.62\!\pm\!0.05$	$0.20\!\pm\!0.05$ *	0.16 ± 0.04	0.02 ± 0.01 *
1日後	$0.77 \!\pm\! 0.10$	0.20 ± 0.04 *	$0.21\!\pm\!0.05$	0.02 ± 0.01 *
2日後	$0.67\!\pm\!0.05$	$0.21\!\pm\!0.06$ *	0.20 ± 0.05	0.05 ± 0.01 *
4 日後	$0.57\!\pm\!0.05$	0.16 ± 0.03 *	$0.05\!\pm\!0.01$	0.02 ± 0.01 *
8 日後	$0.56 \!\pm\! 0.05$	0.16 ± 0.02 *	$0.05\!\pm\!0.02$	0.03 ± 0.01
16 日後	$0.77\!\pm\!0.15$	$0.21\!\pm\!0.05^{*}$	$0.05\!\pm\!0.01$	0.03 ± 0.01 *
32 日後	$0.67\!\pm\!0.15$	$0.21\!\pm\!0.04$ *	$0.05\!\pm\!0.01$	0.02 ± 0.01 *
AUC	474	130	487	289

平均 ± 標準偏差 (n=5)

5

6 7

8

9

10

1 2

SD ラット(雄、各群 5 匹)を AIN-93G をベースにした組成の異なる 5 種類の飼料(表 8)で 7 日間飼育した後、12 時間絶食した。その後、各飼料に栽培中に 109 Cd で標識したデュラム小麦を混合した飼料で 3 時間飼育した後、各飼料に戻し 15 日間飼育し、カドミウムの吸収に対する食物組成(亜鉛、穀物の割合)の影響を検討した。デュラム小麦摂取後から 24 時間毎にホールボディ・カウンターで外部からラット体内の放射活性を測定し、15 日後に肝臓及び胃腸管を採取し放射活性を測定した(表 9)。

全体的に食事後の 109Cd 蓄積は時間経過によって指数関数的に減少した。小 11 12 麦を含まない飼料を与えられたラットでは、亜鉛摂取の増加に伴い、亜鉛軽度欠 乏群(WOW8)よりも亜鉛充足群(WOW28)、及び亜鉛過剰群(WOW101)でカドミ 13 ウム吸収は減少した: WOW8、WOW28、WOW101 のカドミウム吸収率は 7.7、 14 4.6、2.3%であった。小麦を含む飼料を給与された WW8 群(亜鉛軽度欠乏群) 15 と WW28 群(亜鉛充足群)のカドミウム吸収率は 3.8、2.6%であり、小麦を含 16 まない飼料を給与されたラットよりも 109Cd の吸収と蓄積は少なかった。この 17 差に関して著者らは、小麦に含まれる食物繊維やフィチン酸がカドミウムと不 18 溶性複合体を生じるためであると考察している。また、この試験条件では、摂取 19 した小麦中 109Cd のわずかな部分のみがバイオアベイラブルであると考察して 20 いる。著者らは、亜鉛が栄養素的な必要量に満たないとカドミウムの吸収を高め 21 る可能性があると考察している。(House et al. 2003) (参照 13) No.215 22

表 8 5 種類の飼料中の全粒小麦の添加、亜鉛、カドミウム含量

- · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·					-
	全粒小麦の添加	亜鉛含量 1)		カドミワ	ウム含量
飼料名	(g/kg)	μg/g	mmol/kg	μg/kg	μmol/kg
WOW8	0	8	0.12	<2	< 0.02
WOW28	0	29	0.44	<2	< 0.02
WOW101	0	101	1.55	<2	< 0.02

^{*}VC 非投与群に対して有意差あり (n<0.05)。

WW8	50	8	0.12	6	0.05
WW28	50	28	0.43	6	0.05

1) 栄養学的に、8 μg/g を"marginal level"、28-29 μg/g を"adequate level"、101 μg/g を"surplus level"として設定している。

表 9 投与した 109Cd に対する吸収・分布の割合

飼料名	吸収率(%)1)	15 日後の放射活性の割合(%)		
		全身	腸	肝臓
WOW8	7.7a	1.81a	0.78	0.55
WOW28	3.8b	1.33ab	0.58	0.40
WOW101	2.4b	1.22b	0.41	0.44
WW8	4.6b	1.66ab	0.62	0.55
WW28	2.6b	1.26b	0.41	0.46

¹⁾ ホールボディ・カウンタのデータから算出

6 7 8

9

1011

13

1617

18

20

5

1

2

3

4

SD ラット (3 週齢、雌、各群 8 匹) に米を混合した <math>AIN-93G をベースとし、

亜鉛、鉄及びカルシウムについて各金属の欠乏境界量(marginal)又は充分量

(adequate) を組み合わせた8種の飼料を5週間給与し、飼料中の亜鉛、鉄及

びカルシウムがカドミウムの吸収及び残留率に及ぼす影響について検討した。

12 各飼料を与えられてから 5 週間後、各群 5 匹について 9 時間絶食した後に

109CdCl2でラベルした飼料を投与した。完食後直ちにホールボディ・カウンター

14 で放射活性を測定し、初期値とした。再び各飼料を給与し、糞を回収した。15.5

15 日後にホールボディ・カウンターで残留放射活性を測定し、採血及び組織(肝臓、

腎臓、小腸及び大腿骨)の採取を行った。各組織について、放射活性及びカドミ

ウム含量を測定した。

全身及び各組織の放射活性を図7、カドミウム濃度を図8に示した。

19 鉄又はカルシウムが欠乏境界量の群では全身の 109Cd の残留が対照の約 3 倍で

あった。亜鉛、鉄及びカルシウムすべてが欠乏境界量の群では、3金属がすべて

21 充分量の群に比べて約 8 倍の ^{109}Cd の残留であった。肝臓及び腎臓のカドミウ

22 ム濃度に対する飼料中の金属の影響も 109Cd の全身残留への影響と同様であっ

23 た。

24 著者らは、欠乏境界量のミネラル摂取では、充分量のミネラルを摂取している

場合に比べて、同じカドミウム摂取量でも毒性リスクが高まる可能性が示唆さ

26 れたとしている。(Reeves and Chaney 2002) (参照 14) No.218

27

ab 異なる肩文字間の平均値に有意差あり

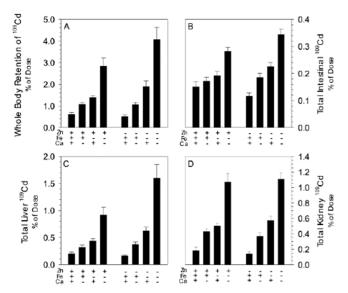


図 7 全身、腸、肝臓及び腎臓中の ¹⁰⁹Cd 残留放射活性 平均と標準誤差 (n=5)

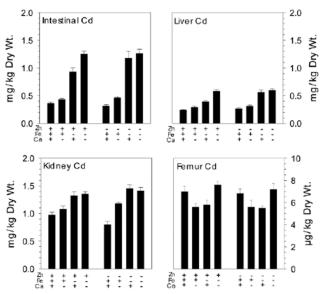


図8 腸、肝臓、腎臓及び大腿骨中のカドミウム濃度 平均と標準誤差 (n=5)

②ばく露量推定

Zhao ら (2017) は、ヒトの尿中カドミウム濃度をカドミウム摂取量から 1-コンパートメントモデルで算出する際に、摂取量に食事中カドミウム測定総量を用いた場合と、バイオアベイラビリティ (bioavailability: BA) を考慮した場合について比較し、後者の必要性を示している。本研究では、塩化カドミウム (CdCl₂) 単独投与時の BA に対する食事中カドミウムの BA の比である相対バ

- 1 イオアベイラビリティ (RBA) を用いている。試験としては、(i)マウスを用いた
- 2 各試料の RBA の算出、(ii)ヒト尿中カドミウム濃度の実測値と RBA を用いて摂
- 3 取量から 1-コンパートメントモデルで推定される尿中濃度の比較検討を行って
- 4 いる。

- (i)RBA の算出
- 7 米 10 種類、小麦 8 種類及び野菜 6 種類の試料の RBA を算出した。各試料と
- 8 基礎飼料を等量混合し、Balb/c マウス(雌、体重 18~20 g、各群 3 匹)に 10 日
- 9 間混餌投与した。また、米及び小麦 1 種類(各穀物でカドミウム濃度が最少)、
- 10 野菜 6 種類については、 $0.13\sim0.40$ μgCd/g の塩化カドミウム (CdCl₂) を添加
- 11 した飼料サンプルも混餌投与した。10日後に腎臓を採取しカドミウムを定量し
- 12 た。算出されたカドミウムの腎臓中濃度及び摂取量を用いて下式により各試料
- 13 の RBA を算出した。

14

RBA (%) = { (腎 Cd_{food}/Cd dose_{food})× (Cd dose_{CdCl2}/腎 Cd_{CdCl2})} ×100 Cd dose_{food} 及び Cd dose_{CdCl2}: 等量混合物及び CdCl₂添加飼料のカドミウム摂取量

腎 Cd_{food} 及び腎 Cd_{CdCl2}: 等量混合物及び CdCl₂ 添加飼料摂取後のマウス の腎臓中カドミウム濃度

1516

- カドミウムの RBA は米では $16.9\pm9.9\%$ から $57.4\pm9.7\%$ 、小麦では $37.4\pm$
- 17 2.0%から 67.6±2.6%であった。また、リーキ (leek) とアマランス (amaranth)
- 18 ではカドミウムの RBA は大きく変動し 78.0±17.6%と 67.2±21.0%、かぼちゃ
- 19 蔓 (pumpkin vine)、チンゲン菜 (pakchoi)、ヨウサイ (water spinach) では
- 20 変動は中程度であり、それぞれ $44.3 \pm 9.5\%$ 、 $44.0 \pm 8.5\%$ 、 $41.3 \pm 8.6\%$ であり、
- 21 タロ芋 (taro) では $17.7 \pm 2.6\%$ と変動は小さかった。

- (ii)ヒト尿中カドミウム濃度の実測値と推定値
- 24 中国江蘇省宜興市(汚染地域)で実施した疫学研究の対象者(非喫煙者119名、
- 25 男性 37 名、女性 82 名、14~97 歳) のうち 63 名について尿中カドミウム/クレ
- 26 アチニン比の実測値と摂取量からの推定値を比較した。カドミウムの主たるば
- 27 く露源が米 (71.1%) であることを確認し、米の摂取量(自己申告) から推定さ
- 28 れる尿中カドミウム濃度と実測値を算出した (図 9)。本試験で用いた推計式を
- 29 以下に示した。加齢に伴い尿中カドミウム/クレアチニン比は増加しており、推
- 30 計式には被験者の年齢を独立変数に取り込んだ Amzal ら(2009)の薬剤動態モ
- 31 デル式(1)を用いた。また、推計に RBA を用いない場合の米からのカドミウ

- 1 ム摂取量の推定には式(2)を用い、推計に RBA を用いる場合の米からのカド
- 2 ミウム摂取量の推定には式(3)を用いた。
- 3 実測値の幾何平均が $1.20 \mu g/g クレアチニン(範囲: 0.20~5.41)$ であったのに
- 4 対し、カドミウム摂取量の推定に RBA を用いない場合 (predicted-total Cd)、
- 5 幾何平均が 4.14 μg/g クレアチニン (範囲: 0.12~33.0) であった。RBA を用い
- 6 た場合 (predicted-bioavailable Cd)、幾何平均が 1.07 μg/g クレアチニン (範
- 7 囲: 0.02~19.3) であり、実測値に近い値であった。(Zhao et al. 2017) (参照
- 8 15) No.202

$$Cd_{urine}(age) = \frac{fu \times fk}{\log(2)} \times d \times t_{1/2} \frac{\left[1 - \exp\left(-\frac{\log(2) \times age}{t_{1/2}}\right)\right]}{\left[1 - \exp\left(-\frac{\log(2)}{t_{1/2}}\right)\right]}$$

101112

- 尿中カドミウム/クレアチニン比の推計式 (1)
- f_k 4はいくつかの生理学的およびカドミウムに関連する定数であり、 f_u は腎臓
- 14 皮質と尿のカドミウム比、dは米からのカドミウム摂取量、 $t_{1/2}$ はカドミウム
- 15 の半減期であり、Amzal ら (2009) にしたがって $f_0 \times f_k$ を 0.005、 $t_{1/2}$ を 11.6
- 16 年とした。

$$d = \frac{C \times IR}{BW}$$

17

18

- 推計にRBAを用いない場合のコメ由来のカドミウム摂取量(d)式(2)
- C は被験者の米試料中のカドミウム濃度($\mu g/g$)、IR は聞き取りによる米摂取
- 20 量(g/d)、BW は被験者の体重

21

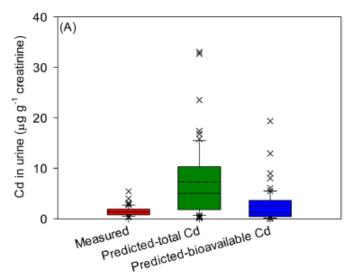
$$d = \frac{C \times IR \times RBA}{BW}$$

2223

24

- 推計にRBAを用いる場合のコメ由来のカドミウム摂取量(d)式(3)
- C は被験者の米試料中のカドミウム濃度($\mu g/g$)、IR は聞き取りによる米摂取
- $\pm (g/d)$ 、RBA は被験者の米試料中のカドミウム RBA $(0\sim1.0)$ 、BW は被験
- 27 者の体重

⁴ Zhao et al. 2017 の数式の値については、本文では原著と異なる表記で記載した。



尿中カドミウム濃度の実測値と推定値

箱は25と75パーセンタイル値、箱内の実線は中央値、破線は 平均値を示している。誤差線は5と95パーセンタイル値を示している。 ×は外れ値を示している。

カドミウムの生体内でのバイオアベイラビリティ及びバイオアクセシビリテ ィについて、カドミウム汚染度合の異なる米を用いて検討した。バイオアベイラ

ビリティについては、マウスを用いた in vivo 試験及び Caco-2 細胞(ヒト結腸

がん由来の小腸上皮細胞様細胞株)を用いた in vitro 試験、バイオアクセシビリ

を調理した後のものを用いた。調理前後のカドミウム含量を表 10 に示す。さら

に供した。マウスを用いた in vivo 試験では、米試料とマウス飼育用基礎飼料を

混合(48.5:51.5)したものをマウスに混餌投与した。

5 6

1

2 3

4

7

8

9

10

ティについては人工消化液を行いた in vitro 試験で検討した。試験には汚染米 11 12

13

に市販の米 (Rice-N:カドミウム含量 0.019 mg/kg) に塩化カドミウム (CdCl₂) を添加しカドミウム含量を Rice-H と等量にした試料 (CdCl₂+Rice-N) も試験 14

15 16

> 17 18

(i)バイオアクセシビリティ

 α -アミラーゼを含む人工唾液 (pH6.2)、ペプシンを含む人工胃液 (pH1) 及 19 20 びリパーゼを含む人工腸液 (pH6.9) を用いた RIVM の方法を改変し、消化液 処理を行った。各人工消化液の処理後に溶出した可用性画分のカドミウム量を 21 測定し下式によりバイオアクセシビリティを算出した(表 11)。

22

23

バイオアクセシビリティ(%)=

(消化後の液中カドミウム量/消化前の米中カドミウム量) ×100

24 25

人口腸液を用いた消化におけるカドミウムのバイオアクセシビリティは、

- 1 CdCl₂、CdCl₂+ Rice-N、Rice-H、Rice-M、Rice-L でそれぞれ 99.29%、92.57%、
- 2 90.04%、 91.11%、94.73%であり高かった。人口腸液を用いた消化における
- 3 CdCl2 のバイオアクセシビリティは米中カドミウムより高かった。

- 5 (ii) In vitro バイオアベイラビリティ
- 6 Caco-2 細胞の単層培養系膜透過性試験において、(i)において得られた消化液
- 7 を試験試料として一定量添加し、3時間培養後のカドミウム濃度を測定し下式に
- 8 より *in vitro* におけるバイオアベイラビリティを算出した(表 12)。

in vitro バイオアベイラビリティー(%) =

 $\{1-(CAP\times VAP)/(FAP\times KAP)\} \times 100$

CAP:3時間後の管腔側カドミウム濃度 VAP:管腔側液量

FAP: (i)で用いた米中のカドミウム含量 KAP: 消化液 0.5 mL に相当する米の量

9

- 10 CdCl₂群, CdCl₂+Rice-N 群、Rice-H 群の *in vitro* バイオアベイラビリティは 11 27.50%、20.78%、21.90%であり、CdCl₂群では CdCl₂+Rice-N 群と Rice-H 群
- 11 27.50%、20.78%、21.90%であり、 $CdCl_2$ 群では $CdCl_2$ +Rice-N 群と Rice-H 群 12 よりも高かった。Rice-M 群と Rice-L 群の *in vitro* バイオアベイラビリティは
- 13 26.90%、36.46%であり、Rice-H 群は Rice-M 群よりも、Rice-M 群は Rice-L 群
- 14 よりも高かった。

15

- 16 (iii)*In vivo* バイオアベイラビリティ
- 17 ICR マウス (4~5 週齢、雌、各群 6 匹) に表 13 に示した試料を 21 日間混餌
- 18 投与した。対照はマウス飼育用基礎飼料とし、これに塩化カドミウム (CdCl₂)
- 19 を添加しカドミウム含量を Rice-H と等しくした試料 (CdCl₂群) も混餌投与し
- 20 た。21 日後採血及び組織(心臓、肝臓、脾臓、肺及び腎臓)の採取を行い、カ
- 21 ドミウムを定量した。各組織中のカドミウム濃度は表 14 のような結果となり、
- 22 CdCl₂ 群における利用能に対する各試料群の利用能の比である相対バイオアベ
- 23 イラビリティ (RBA) を下式により算出した (図 10)。

RBA (%) = {(組織 Cd_{rice}/組織 Cd_{CdCl2}) × (Cd dose_{CdCl2} / Cd dose_{rice})} ×100 Cd dose_{rice} 及び Cd dose_{CdCl2}: 米試料群及び CdCl₂群のカドミウム摂取量組織 Cd_{rice} 及び組織 Cd_{CdCl2}: 米試料及び CdCl₂添加飼料摂取後のマウスの組織中カドミウム濃度

2425

CdCl₂群、CdCl₂+Rice-N群、Rice-H群の尿中及び糞中カドミウム排泄に差は

- 1 なかったが、カドミウムの組織分布には差が認められた。CdCl2 群と
- 2 CdCl₂+Rice-N 群の分布は類似しており、多くの器官における差はわずかだった。
- 3 Rice-H 群の肝臓中カドミウム濃度は CdCl₂ 群と CdCl₂+Rice-N 群より低く、
- 4 Rice-H 群の肺及び腎臓中カドミウム濃度は CdCl₂群と CdCl₂+Rice-N 群より高
- 5 かった。全体的には、米中のカドミウム濃度が高いほど、血液、各器官、排泄物
- 6 中カドミウム濃度は増加した。一方、対照群と Rice-L 群間に血液、各器官、排
- 7 泄物中カドミウム濃度の差はなかった。
- 8 これらの結果から、著者は、消化吸収後にカドミウムは血液中に蓄積しにくく、
- 9 多くが尿と糞に排泄され、少量のカドミウムが組織に蓄積されると考察してい 10 る。
- 11 また、組織(心臓、肝臓、脾臓、肺、腎臓)中のカドミウム濃度と摂取したカ
- 12 ドミウム量との比から、蓄積率を検討した結果、カドミウムの蓄積率は CdCl₂
- 13 群、CdCl₂+Rice-N 群、Rice-H 群でそれぞれ、0.30%、0.27%、0.21%であり、
- 14 CdCl₂ 群におけるカドミウム蓄積率は Rice-H 群より高かった。Rice-L 群と
- 15 Rice-M 群のカドミウムの蓄積率はそれぞれ 0.45%、0.32%であり、Rice-H 群と
- 16 比べると3群すべてで差が認められた。
- 17 著者は、米自体とカドミウム濃度がともに、カドミウム蓄積率に影響すること
- 18 を示唆している。
- 19 さらに、腎臓、肝臓、腎臓+肝臓中カドミウム濃度から算出した RBA は、77.19
- $\sim 97.32\%$ 、 $36.58 \sim 54.66\%$ 、 $60.91 \sim 76.69\%$ であり、腎臓+肝臓中カドミウム濃
- 21 度から算出した RBA は、Rice-L 群で Rice-M 群より高かった。人口唾液を用い
- 22 たカドミウムの in vitro バイオアクセシビリティと in vivo RBA には直線関係
- 23 があったが、人口胃液及び人口腸液でのカドミウムの in vitro バイオアクセシ
- 24 ビリティと in vivo RBA には関連がなかった。
- 25 リスク評価の指標である目標ハザード比(経口参照用量に対するヒト推定摂取
- 26 量の比(THQ: target hazard quotient))を算出する際に、*in vitro* でのバイオ
- 27 アベイラビリティを考慮するか否かで比較した。考慮しない場合、THQ が考慮
- 28 した場合の 2.7~4.6 倍となり、カドミウムの健康影響リスクを過大評価してい
- 29 る可能性が示唆されたとしている。(Yao et al. 2021) (参照 16) No.205

表 10 汚染米中のカドミウム含量

試料名	カドミウム含量(mg/kg)			
	調理前調理後			
Rice-L	$0.101\!\pm\!0.008$	0.111 ± 0.004		
Rice-M	0.329 ± 0.011	0.400 ± 0.017		
Rice-H	$0.529\!\pm\!0.010$	$0.655 \!\pm\! 0.014$		

平均±標準偏差

31

表 11 バイオアクセシビリティ(%)

		- · - · ·	****
	人工唾液	人工胃液	人工腸液
CdCl_2	99.01	100.13	99.29
CdCl ₂ +Rice-N	46.76	100.12	92.57
Rice-H	21.10	100.70	90.04
Rice-M	28.28	99.99	91.11
Rice-L	15.65	99.30	94.73

2 3

表 12 In vitroバイオアベイラビリティ(%)

CdCl_2	CdCl ₂ + Rice-N	Rice-H	Rice-M	Rice-L
27.50	20.78	21.90	26.90	36.46

4 5

表 13 投与試料中のカドミウム含量

	対照	CdCl ₂	CdCl ₂ + Rice-N		Rice-M	
カドミウム含	$0.078\pm$	$0.413 \pm$	$0.411\pm$	$0.095 \pm$	$0.258\pm$	$0.402\pm$
量(mg/kg)	0.003	0.040	0.012	0.002	0.001	0.016

平均±標準偏差

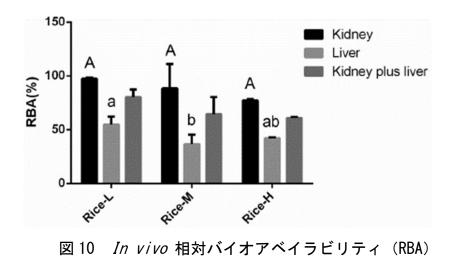
6 7 8

表 14 組織中のカドミウム濃度 (μg/kg 湿重量)

	対照	CdCl_2	CdCl ₂ + Rice-N	Rice-H	Rice-M	Rice-L
心	1.92±0.64a	3.40 ± 0.95^{bc}	$3.98\pm0.20^{\circ}$	4.15±1.40°	$3.33\pm0.41^{\rm abc}$	2.09±0.35ab
臓						
肝	10.19±1.41a	64.93±8.02d	59.81 ± 5.73^{d}	39.43±2.94°	19.47 ± 3.27 b	10.77±1.65a
臓						
脾	2.73±0.30a	5.18±1.07 ^{bc}	5.67±1.21°	5.00±1.31bc	3.87 ± 0.44^{ab}	2.63±0.21a
臓						
肺	3.18±0.72a	3.53±0.71a	4.17±0.91ab	8.48±1.81°	5.58±0.88b	3.84±0.58ab
腎	20.98±3.21a	77.97±6.49c	75.70 ± 5.76^{c}	83.62±6.43 °	54.45±10.19b	23.45±3.41a
臓						
ш.	0.48±0.11a	0.62±0.07a	0.58±0.10a	0.56±0.03a	0.55 ± 0.07^{a}	0.52±0.06a
液						
尿	118.38±20.38a	287.99±34.33cd	267.07 ± 30.18 ^{cd}	301.61±51.27d	197.75±7.95bc	134.40±13.67ab
糞	355.16±21.76a	1801.40±59.68c	1980.37±110.21c	1900.30±81.49°	1138.29±215.27b	426.26±63.12a

9 平均 ± 標準偏差 (n = 6)

10 a,b,c: 異なる肩文字間に有意差あり (p<0.05)。



平均と標準偏差(n = 6)

カドミウムの生体内での in vivo バイオアベイラビリティ及び in vitro バイオ

アクセシビリティの各指標について、12種の野菜をそれぞれ凍結乾燥したもの

(カドミウム含量 $0.09\sim4.36\,\mathrm{mg/kg}$ 乾燥重量) を用いて相関性を検討した。利

用能の指標として、バイオアベイラビリティはマウスを用いた in vivo 試験、バ

イオアクセシビリティは人工消化液を行いた 4種の in vitro 試験について検討

から下式によりバイオアクセシビリティを算出した。12種の野菜全体でのバイ

大文字間、異なる小文字間で有意差あり (p<0.05)

(CdCl₂を 100%とした。)

1 2

3

4 5

6

7 8

9 10

11 12

13

14 (i) *In vitro* バイオアクセシビリティ 各消化処理 (SRBC、IVG、PBET 及び DIN 法) 後、溶出したカドミウム量 15

した。

16 17

18

19

バイオアクセシビリティ-(%)=(消化後の液中カドミウム量/消化前の 野菜中カドミウム量)×100

オアクセシビリティ(平均値及び範囲)を表15に示した。

20

(ii) In vivo バイオアベイラビリティ

SD ラット(180~220g、雄、各群3匹)に試料を10日間混餌投与した。試 21 料は、凍結乾燥野菜を 15%の割合で対照飼料 (AIN-93G) と混合したもの (カ 22 ドミウム含量 0.014~0.654 mg/kg 乾燥重量) 及び AIN-93G に塩化カドミウム 23 24 $(CdCl_2)$ を添加しカドミウム含量を $0.014\sim0.654$ mg/kg 乾燥重量としたもの を用いた。10日後肝臓及び腎臓を採取し、カドミウムを定量した。下式により 25

- 1 CdCl₂ 投与時のカドミウムのバイオアベイラビリティに対する各試料に含まれ
- 2 るカドミウムのバイオアベイラビリティの比である相対バイオアベイラビリテ
- 3 ィ (RBA) を算出した。図 11 に野菜中のカドミウム含量と RBA をプロットし
- 4 たものを示した。

RBA (%) = {組織 Cd/組織 Cd_{CdCl2}×Cd dose_{CdCl2}/Cd dose} ×100

Cd dose 及び Cd doseCdCl2: 試料及び塩化カドミウム (CdCl2) 添加飼料のカドミウム摂取量

組織カドミウム及び組織カドミウム cdCl2: 試料及び塩化カドミウム (CdCl2) 添加飼料摂取後のラットの組織中カドミウム濃度 (肝臓と腎臓の合算)

5 6

7

8

10

1112

12種の野菜について、 $in\ vitro$ バイオアクセシビリティ(4種)と $in\ vivo$ バイオアベイラビリティをプロットしたところ(図 12)、PBET 及び IVG によるバイオアクセシビリティと $in\ vivo$ バイオアベイラビリティに強い相関性 ($r=0.66\sim0.69$) がみられた。

著者らは、単なる野菜中カドミウム含量の総計ではカドミウムの摂取量を過大評価している可能性があり、バイオアベイラビリティを考慮すべきであるとしている。(Wei et al. 2021) (参照 17) No.208

1314

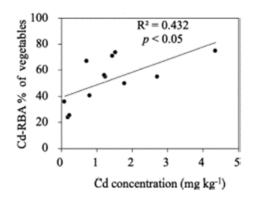
表 15 in vitroバイオアクセシビリティ

方法	人工胃液	人工腸液
SRBC	33.04 (15.55~51.33)	25.53 (12.77~36.32)
DIN	30.15 (9.93~45.12)	24.08 (9.09~43.55)
IVG	25.59 (12.43~43.48)	21.2 (10.20~37.52)
PBET	25.85 (9.63~42.14)	19.85 (8.71~40.02)

15

平均值(範囲)

16



17

図 11 カドミウム含量と RBA

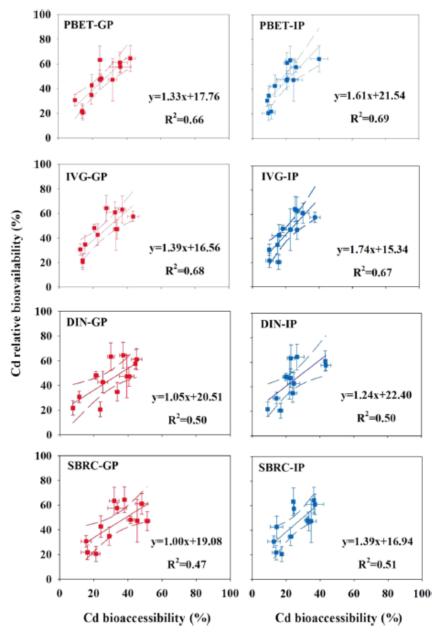


図 12 *In vitro* バイオアクセシビリティ(4 種)と *in vivo* 相対バイオアベイラビリティの相関性

Xuら(2021)は、カドミウムの土壌汚染地域を対象として、ヒトの尿中カドミウム濃度をカドミウム摂取量から 1-コンパートメントモデルで算出する際に、摂取量に食事中カドミウム測定総量を用いた場合と、生体での利用能(バイオアクセシビリティ又はバイオアベイラビリティ)を考慮した場合について比較し、後者の必要性を示している。本研究では、バイオアクセシビリティについては人工消化液、バイオアベイラビリティについては Caco-2 細胞(ヒト結腸がん由来

1 の小腸上皮細胞様細胞株)を用いて検討した。

2 α -アミラーゼを含む人工唾液(pH 6.3~6.7)、ペプシンとムチンを含む人工

- 3 胃液 $(pH 1\sim 2)$ 、パンクレアチンとリパーゼを含む人工十二指腸液 (pH 7.8)
- 4 と胆汁(pH 6.5)を用いた RIVM の人工消化処理を行った。各人工消化液の処理
- 5 後に溶出した可用性画分のカドミウム量を測定し、Yao et al. (2021) (参照 14)
- 6 No.205 で示された式によりバイオアクセシビリティを算出した。希釈した人工
- 7 消化液を試験試料として単層培養した Caco-2 細胞の管腔側培養液に添加し、培
- 8 養前及び4時間培養後のカドミウム濃度を測定し、下式により in vitro におけ
- 9 るカドミウム吸収率(%)を算出した。

10

Absorption rate (%) =
$$\frac{Cd_{AP1} \times V_2 - Cd_{AP2} \times V_3}{Cd_{AP1} \times V_2}$$

$$\times 100\%$$

Cd_{AP1}:培養前の管腔側カドミウム初期濃度

 V_2 : 培養前管腔側液量

Cd_{AP2}:培養後の管腔側カドミウム濃度

 V_3 :培養後管腔側液量

11

12 すなわち、ここで示した吸収率は、管腔側に添加したカドミウムがどれだけ減 13 少したかの割合を表している。吸収されたカドミウム量は、Caco-2 細胞に蓄積

14 したカドミウムと側底膜を透過したカドミウムの合計である。

15 次いで、バイオアクセシビリティ(%)とカドミウム吸収率(%)の積をバイ

16 オアベイラビリティ(%)として求めた。

17 カドミウムの主なばく露源として食物中の米及び葉物野菜を想定して摂取量

18 の算出を行っている。さらに、調理・加工方法により米(未調理:RR、及び炊

19 飯:BR) 及び葉物野菜(未調理:RV、茹で野菜:BV、及び炒め野菜:FV) 中

20 のカドミウム含量の差異を検討し摂取量算出を行った。

野菜及び米のカドミウム濃度は 0.74 ± 0.90 (平均 $\pm SD$ 、以下同) mg/kg と 0.08

 $22 \pm 0.16 \text{ mg/kg}$ であった。炊飯により米中カドミウム濃度は変化しなかったが、

23 茹で調理中に野菜中カドミウムの一部は茹で汁に移行したため、14%減少した。

24 また、炒め調理による野菜中カドミウムの損失はわずかであった。生米のバイオ

25 アクセシビリティは $34.29 \pm 11.43\%$ (範囲 $20\sim63\%$)だったが、炊飯により 6

26 \sim 52%減少し、26.91 ± 11.45%となった。野菜中カドミウムのバイオアクセシビ

27 リティは $19.84 \pm 9.70\%$ ($3\sim32\%$) であり、生米と比べて低かった。茹で野菜の

28 バイオアクセシビリティは $31.37 \pm 12.66\%$ であり、茹で調理によって最大 5.5

29 倍増加した。炒め野菜のバイオアクセシビリティは15.59±6.82%であり、炒め

1 調理によって最大 88%減少した。

2 米及び野菜中カドミウムのバイオアベイラビリティはバイオアクセシビリテ

3 ィの結果の傾向と大きな差はなかった。生米のバイオアベイラビリティは 9.39

 $4 \pm 6.37\%$ $(2\sim21\%)$ であり、炊飯により $6.45\pm4.43\%$ に減少した。生野菜のバ

5 イオアベイラビリティは $3.72 \pm 3.38\%$ ($0.2 \sim 13\%$) であり、炒め調理によって

6 $1.27\pm 1.69\%$ に減少したが、茹で調理によって $7.91\% \pm 4.59\%$ に増加した。

7 汚染地域の対象者 142 名(40~80歳、男性 66 名、女性 76 名) について尿中

8 カドミウム濃度の実測値と摂取量からの推定値を比較した。なお、Zhao et al.

9 (2017)(参照 13) No.202 と同様に Amzal ら(2009)の薬剤動態モデル式(1)

10 とカドミウム摂取量式 (2, 3) を用いた。

11 米及び野菜の摂取量(自己申告)から推定される尿中カドミウム濃度と実測値

12 を検討した (図 13)。実測値の幾何平均値が 7.68 µg/g クレアチニン(範囲: 0.18

13 ~97.15)であったのに対し、カドミウム摂取量の推定にバイオアベイラビリティ

14 を考慮しない場合 (P-tCd)、幾何平均が 38.09 μg/g クレアチニン (範囲: 7.48

15 \sim 96.57) と実測値の 4 倍であった。バイオアクセシビリティを考慮した場合 (P-

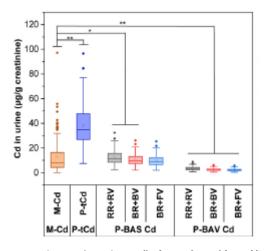
16 BAS Cd)、推定値が実測値に近くなった。一方、バイオアベイラビリティを考

17 慮した場合、推定値がさらに低くなり実測値よりも有意に低値となった。

18 著者らは、この結果は推定値算出の際、米及び野菜由来だけの摂取量を用いた

19 ためと考察している。(Xu et al. 2021) (参照 18) No.209

20



2122

23

24

25

26

2728

図 13 尿中カドミウム濃度の実測値と推定値

M-Cd:実測値 P-tCd:利用能を考慮しない推定

P-BAS Cd: バイオアクセシビリティを考慮した推定値 P-BAV Cd: バイオアベイラビリティを考慮した推定値

RR+RV: 生の米及び野菜 BR+BV: 炊飯及び茹で野菜

BR+FV:炊飯及び炒め野菜

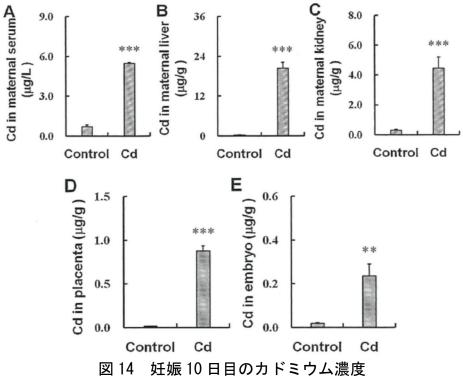
水平線は下から最小値、第1四分位点、中央値、第3四分位点、最大値を、外れ値

1 は箱外の各点として示されていると考えられる。 $^*P < 0.05, *^*P < 0.01.$

3

(3)妊娠期の影響

- 5 $\operatorname{CD-1}$ マウス(各群 10 匹)の妊娠 9 日目に塩化カドミウム(CdCl_2)を腹腔内
- 6 投与(4.5 mg/kg 体重)した場合の24時間後(図14)及び妊娠18日目(図15)
- 7 における母体及び胎児のカドミウム分布が示されている。
- 8 妊娠9日目のマウスヘカドミウムを単回投与し、短期間(24時間後)の影響を
- 9 検討した結果、母体の血清、肝臓、腎臓中カドミウム濃度はカドミウム投与によ
- 10 り増加した。カドミウム投与により胎盤のカドミウム濃度は60倍に増加したが、
- 11 母体の肝臓、腎臓中カドミウム濃度の 4.3%、19.7% であった。胚のカドミウム
- 12 濃度もカドミウム投与によって 11 倍になったが、胎盤、母体の肝臓、腎臓カド
- 13 ミウム濃度の26.9%、1.2%、5.3% と低かった。
- 14 妊娠9日目のマウスヘカドミウムを単回投与し、長期間(妊娠18日目)の影
- 15 響を検討した結果、カドミウムを投与された母体の血清、肝臓、腎臓中カドミウ
- 16 ム濃度は高値を維持していた。胎盤中カドミウム濃度も高値を維持していたが、
- 17 母体の肝臓の 2.4% 、母体の腎臓の 6.1%だった。
- 18 胎児における肝臓中カドミウム濃度は母体へのカドミウム投与によって 4.9
- 19 倍増加したが、母体の肝臓中カドミウム濃度の 0.26%に過ぎなかった。カドミ
- 20 ウムを投与された母体の胎児における血清中カドミウム濃度は対照群と差はな
- 21 かった。(Wang et al. 2016a) (参照 19) No.045



妊娠 9 日目のマウスにカドミウムを腹腔内投与した。 平均と標準誤差 (n=10)

対照群に対して有意差あり(**p<0.01、***P<0.001) A: 母体血清 B: 母体肝臓 C: 母体腎臓 D: 胎盤 E: 胚

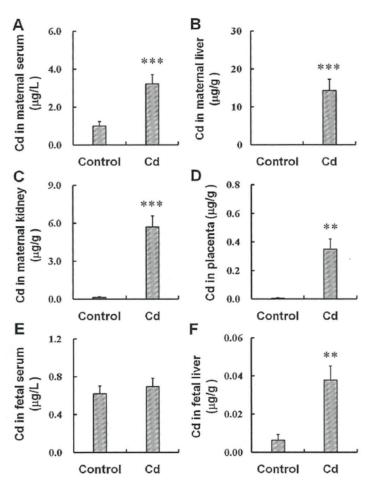


図 15 妊娠 18 日目のカドミウム濃度

妊娠9日目のマウスにカドミウムを腹腔内投与した。 平均と標準誤差(n=10)

対照群に対して有意差あり(**p<0.01、***P<0.001)

A: 母体血清 B: 母体肝臓 C: 母体腎臓 D: 胎盤 E: 胎児血清 F: 胎児肝臓

ラットへのカドミウム投与試験を経口及び非経口経路で行った。経口経路については、交配させた Wistar ラット(70 日齢、雌、対照群 14 匹、投与群 10 匹)に塩化カドミウム(CdCl₂)(0 又は 50 ppm(カドミウムとして)(7 mg/kg体重/日相当)) を妊娠 1~20 日に飲水投与した。非経口経路(皮下投与)については、交配日が既知の妊娠 SD ラットにカドミウムの総投与量を 5 mg/kg 体重として、皮下への浸透圧ポンプの埋め込み(妊娠 1~19 日)又は単回投与(妊娠 16 日)を行った。投与終了後、母体血液、胎盤、胎児中のカドミウムを定量した。

16 併せて、クロアチアの内陸地域(196 名)及び海岸地域(96 名)で予定日に 17 普通分娩した健常な妊婦(平均年齢 28~29 歳)を対象に、母体血及び臍帯血、 18 並びに胎盤中のカドミウム濃度を測定した。 1 ラットにおいては、飲水投与に比べて妊娠 16 日の単回皮下投与では胎盤中の 2 カドミウムが 10 倍であった。いずれの群においても、カドミウム濃度は、胎盤 3 が血液の 10 倍、胎児中は血液の 10%以下程度であった。

11 ラット及びヒトにおいて、胎盤中のカドミウム濃度が母体血及び臍帯血中の濃度よりも 10 倍以上高かったことから、著者らは、経口又は非経口経路によるカドミウムのばく露に関する信頼性の高い指標となるとしている。また、喫煙がカドミウムばく露の重要な要因であるとしている。(Piasek et al. 2014) (参照 20)

15 <u>No.018</u>

表 16 各組織のカドミウム濃度 (ppb)

地域	喫煙有無	母体血	臍帯血	胎盤
内陸地域	非喫煙者 (n = 119)	0.326 (0.235-0.438)	0.031 (0.022-0.042)	6.48 (5.09-8.62)
	喫煙者 (n = 77)	0.934 (0.553-2.09)*	0.037 (0.026-0.054)	10.5 (8.54-14.1)*
海岸地域	非喫煙者 (n = 48)	0.457 (0.311-0.556) #	0.031 (0.024-0.041)	10.4 (7.64-12.9) #
	喫煙者 (n = 48)	0.754 (0.485-1.57)*	0.033 (0.025-0.046)	12.3 (8.42-15.5)

中央値(25-75パーセンタイル値)

*: 非喫煙者に対して有意差あり (p<0.05)

#: 内陸部の非喫煙者に対して有意差あり (p<0.05)

Iwai-Shimada ら (2019) の調査では、東北地方の都市部の妊婦 594~649名の妊娠中の母体血中カドミウム濃度 (妊娠 28 週に採血) (n=649) は中央値 1.18 (範囲: <0.10(検出限界)~11.23) (25~75%ile: 0.74~1.79) ng/mL、臍帯血中カドミウム濃度 (n=594) は中央値 0.53 (範囲: <0.10(検出限界)~10.52) (25~75%ile: 0.10~1.25) ng/mL、胎盤中カドミウム濃度 (n=617) は中央値 16.95 (範囲: 3.52~51.49) (25~75%ile: 12.97~22.72) ng/g であった。母体血中カドミウム濃度に対する臍帯血中カドミウム濃度の比のばらつきが個人間で大きかった (相対標準偏差=130%) (図 16)。母体血及び臍帯血と比較して胎盤中のカドミウム濃度が高かった (図 17)。 (Iwai-Shimada et al. 2019) (参照 21)

(再掲:ばく露の項目にも記載) No.203

Cd, rho = 0.12*(N=400)

Cd, rho = 0.12*(N=400)

No. 0.0 2.5 5.0 75 10.0 12.5

Maternal blood Cd (ng/mL)

図 16 母体血と臍帯血カドミウム濃度の関連性

母体血と臍帯血の関連に有意差あり (*p<0.05)

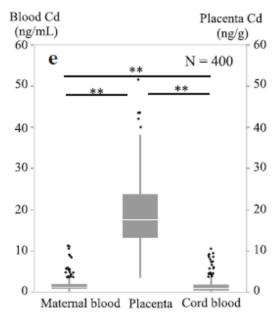


図 17 母体血、臍帯血、胎盤の関連

箱は 25 パーセンタイル値と 75 パーセンタイル値、箱内の実線は中央値を示している。 誤差線は 25^{th-1.5xIQR} と 75^{th-1.5xIQR} を示している。

・は外れ値を示している。**p<0.01

1 <参照>

- 2 1. Yamanobe Y, Nagahara N, Matsukawa T, Ito T, Niimori-Kita K, Chiba M et al.: Sex
- differences in shotgun proteome analyses for chronic oral intake of cadmium in mice.
- 4 PLoS One 2015; 10: e0121819
- 5 2. Lee B K, Kim S H, Kim N S, Ham J O, and Kim Y: Iron deficiency increases blood cadmium
- 6 levels in adolescents surveyed in KNHANES 2010-2011. Biol Trace Elem Res 2014; 159:
- 7 52-8
- 8 3. Brzóska M M and Moniuszko-Jakoniuk J: Disorders in bone metabolism of female rats
- 9 chronically exposed to cadmium. Toxicol Appl Pharmacol 2005a; 202: 68-83
- 10 4. Brzóska M M and Moniuszko-Jakoniuk J: Bone metabolism of male rats chronically
- exposed to cadmium. Toxicol Appl Pharmacol 2005b; 207: 195-211
- 12 5. Jacquet A, Arnaud J, Hininger-Favier I, Hazane-Puch F, Couturier K, Lénon M et al.:
- 13 Impact of chronic and low cadmium exposure of rats: sex specific disruption of glucose
- 14 metabolism. Chemosphere 2018; 207: 764-73
- 15 6. Oishi S, Nakagawa J, and Ando M: Effects of ingestion of cadmium-polluted rice or low-
- dose cadmium-supplemented diet on the endogenous metal balance in female rats. Biol
- 17 Trace Elem Res 2001; 84: 155-67
- 18 7. Park J D, Cherrington N J, and Klaassen C D: Intestinal absorption of cadmium is
- associated with divalent metal transporter 1 in rats. Toxicol Sci 2002; 68: 288-94
- 20 8. Nasiadek M, Danilewicz M, Klimczak M, Stragierowicz J, and Kilanowicz A: Subchronic
- 21 Exposure to Cadmium Causes Persistent Changes in the Reproductive System in Female
- 22 Wistar Rats. Oxid Med Cell Longev 2019; 2019: 6490820
- 23 9. da Costa C S, Oliveira T F, Freitas-Lima L C, Padilha A S, Krause M, Carneiro M et al.:
- Subacute cadmium exposure disrupts the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, leading to
- 25 polycystic ovarian syndrome and premature ovarian failure features in female rats. Environ
- 26 Pollut 2021; 269: 116154
- 27 10. Ramachandran B, Mäkelä S, Cravedi J P, Berglund M, Håkansson H, Damdimopoulou P
- 28 et al.: Estrogen-like effects of diet-derived cadmium differ from those of orally
- administered CdCl(2) in the ERE-luc estrogen reporter mouse model. Toxicol Lett 2011;
- 30 202: 75-84
- 31 11. Eklund G, Grawé K P, and Oskarsson A: Bioavailability of cadmium from infant diets in
- 32 newborn rats. Arch Toxicol 2001; 75: 522-30
- 33 12. Grosicki A: Influence of vitamin C on cadmium absorption and distribution in rats. J Trace
- 34 Elem Med Biol 2004; 18: 183-7
- 35 13. House W A, Hart J J, Norvell W A, and Welch R M: Cadmium absorption and retention
- by rats fed durum wheat (Triticum turgidum L. var. durum) grain. Br J Nutr 2003; 89:

- 1 499-508
- 2 14. Reeves P G and Chaney R L: Nutritional status affects the absorption and whole-body and
- 3 organ retention of cadmium in rats fed rice-based diets. Environ Sci Technol 2002; 36:
- 4 2684-92
- 5 15. Zhao D, Liu R Y, Xiang P, Juhasz A L, Huang L, Luo J et al.: Applying Cadmium Relative
- 6 Bioavailability to Assess Dietary Intake from Rice to Predict Cadmium Urinary Excretion
- 7 in Nonsmokers. Environ Sci Technol 2017; 51: 6756-64
- 8 16. Yao L, Wang Y, Deng Z, Wu Q, Fang M, Wu Y et al.: Study on the bioaccessibility and
- 9 bioavailability of Cd in contaminated rice in vitro and in vivo. J Food Sci 2021; 86: 3730-
- 10 42

- 11 17. Wei Y, Zheng X, Zhang Z, Liang H, Gu M, Shen F et al.: In Vivo-In Vitro Correlations for
- the Assessment of Cadmium Bioavailability in Vegetables. J Agric Food Chem 2021; 69:
- 13 12295-304
- 14 18. Xu F F, Song J, Li Y Q, Lai Y F, Lin J, Pan J L et al.: Bioaccessibility and bioavailability
- adjusted dietary exposure of cadmium for local residents from a high-level environmental
- 16 cadmium region. J Hazard Mater 2021; 420: 126550
- 17 19. Wang H, Wang Y, Bo Q L, Ji Y L, Liu L, Hu Y F et al.: Maternal cadmium exposure reduces
- 18 placental zinc transport and induces fetal growth restriction in mice. Reprod Toxicol
- 19 2016a; 63: 174-82
- 20 20. Piasek M, Mikolić A, Sekovanić A, Sulimanec Grgec A, and Jurasović J: Cadmium in
- 21 placenta- a valuable biomarker of exposure during pregnancy in biomedical research. J
- 22 Toxicol Environ Health A 2014; 77: 1071-4
- 23 21. Iwai-Shimada M, Kameo S, Nakai K, Yaginuma-Sakurai K, Tatsuta N, Kurokawa N et al.:
- Exposure profile of mercury, lead, cadmium, arsenic, antimony, copper, selenium and zinc
- in maternal blood, cord blood and placenta: the Tohoku Study of Child Development in
- Japan. Environ Health Prev Med 2019; 24: 35