

食品安全委員会セミナー

「アルミニウムの健康影響と国際的な動向について」

平成24年10月4日（木） 13:00～17:15

食品安全委員会事務局 会議室

主催：食品安全委員会

午後1時 開会

(1) 開会

○司会（篠原） お待たせいたしました。只今より、「食品安全委員会セミナー アルミニウムの健康影響と国際的な動向について」を開催致します。本日、司会を務めます食品安全委員会事務局の篠原でございます。よろしくお願い致します。

始めに主催者を代表致しまして、食品安全委員会委員長の熊谷進より御挨拶を申し上げます。

(2) 開会挨拶

○熊谷食品安全委員会委員長 皆様、こんにちは。食品安全委員会委員長の熊谷でございます。セミナーの開会に当たりまして、一言、御挨拶を申し上げます。

本日は、「アルミニウムの健康影響と国際的な動向について」をテーマに、食品安全委員会セミナーを開催する運びとなりました。お忙しい中、大変多くの皆様に御出席いただき、誠にありがとうございます。

また、日頃より、食品安全委員会の活動等につきまして、御理解、御協力等を賜り、感謝申し上げます。

さて、アルミニウムは我々にとって身近な物質でありまして、食品が関係するところでも、食品添加物や容器等々、広く使用されており、その健康影響に関しまして、多くの関心が寄せられております。食品安全委員会としてもその情報を収集し、皆様に提供していくことが大切だと考えております。

本日は、食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会、器具・容器包装専門調査会の広瀬明彦専門委員にコーディネーターをお願い致しまして、海外からお招きしましたカナダマギル大学のジュド・ポアリエ博士及び英国食品基準庁のダイアン・ベンフォード博士、並びに、食品安全委員会添加物専門調査会の江馬眞専門委員及び神戸大学医学研究科の入野康宏博士に、アルミニウムが人体に及ぼす影響、基準等に関します国内外の最新の研究や動向等について、御講演をいただく予定になっております。

また、御講演いただいた後は、会場の皆様と活発な情報交換をしていただければと考えております。最後に、今回のセミナーが、皆様にとって有意義なものとなることを期待しまして、開会の挨拶とさせていただきます。どうもありがとうございました。

○司会 熊谷委員長ありがとうございました。続いて、お配りしてある資料の確認を致します。議事次第、配布資料一覧、講師プロフィールに続きまして、講演資料1「SDラットにおけるアルミニウム毒性試験(成長要素を用いた二重盲検ランダム化神経発生試験)」、こちらはページ12と31を別に配布させていただいております両面印刷の1枚紙に差替えていただきたいと思います。

次に講演資料2「FAO/WHO合同食品添加物専門家会議による食品中のアルミニウムの安全性評価」になります。なお、配布資料1及び2の日本語訳の部分に関しましては、仮訳のため、一部スライドと異なる部分がございますことを、御承知置きください。

続きまして、講演資料3「ラットを用いたアルミニウム塩の2世代生殖試験」、こちらもページ19と20及び51と52に関しましては、別に配布させていただいております両面印刷の1枚紙に差替えていただきますようお願いいたします。

次に講演資料4「アルミニウムの精神・神経疾患、新生児発育に関する新たなリスク評価指標の開発に向けた取り組み」、「セミナーに御参加いただいた皆様へ」というアンケート用紙、「食品安全委員会をご存知ですか」という御案内の9種類になります。足りない資料がございましたら、近くの係の者にお申し出ください。

引き続きまして、議事次第を御覧下さい。本日のセミナーは、食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会、器具・容器包装専門調査会の広瀬明彦専門員にコーディネートをいただき、まず、海外からお招きしたカナダマギル大学のジュド・ポアリエ博士及び英国基準庁ダイアン・ベンフォード博士より、アルミニウムの毒性に関する調査研究や、国際的な安全性の評価等について、それぞれ1時間程度御講演をいただき、15分程度の休憩をはさんだ後、食品安全委員会添加物専門調査会江馬眞専門委員及び神戸大学医学研究科入野康宏博士より、アルミニウムの生殖試験に関する調査研究や、国内における精神・神経疾患に対する新たなリスク評価指標の開発に向けた取り組みについて、それぞれ30分程度の御講演をいただきます。その後、10分程度の休憩をとった後、会場の皆様と質疑応答・意見交換を行いたいと思います。閉会は17時15分を予定しております。長時間にわたるセミナーですが、円滑な進行に御協力いただきますようよろしくお願い申し上げます。

なお、コーディネーター及びそれぞれの講演者のプロフィールは、配布しております資料を御参照ください。

それでは、ここで、コーディネーターである広瀬専門委員と進行を交代させていただきます。広瀬専門委員よろしくお願い申し上げます。

(3) セミナー

○広瀬専門委員 国立医薬品食品衛生研究所の広瀬と申します。本日はよろしくお願い致します。コーディネーターにそれ程慣れていないので、不都合な点もあるかも知れませんが、順調な会議の進行に努めたいと思います。よろしくお願い致します。

私は、御紹介がありましたように、化学物質・汚染物質専門調査会と器具・容器包装専門調査会の専門委員をしております。アルミは食品添加物でもあり、時には汚染物質の側面もあるという、難しい問題があると伺っております。そういう点も含めて、私にコーディネーターの役割が回ってきたのではないかと考えております。本日はよろしくお願い致します。

それでは、プログラムの最初の講演に移りたいと思います。食品中のアルミが人体に及

ばす影響は、今日の最大の関心事であると同っております。そうした中、JECFAの評価などで重要な研究をしておられましたカナダマギル大学のジュド・ポアリエ博士より、最新の動物実験の成果について御紹介いただくことになっております。タイトルは「SDラットにおけるアルミニウム毒性試験」です。それではポアリエ博士、よろしくお願ひ致します。

講演1 食品中のアルミニウムが人体に及ぼす影響

「SDラットにおけるアルミニウム毒性試験」

ジュド・ポアリエ 博士 (カナダマギル大学)

皆様、こんにちは。頑張って、今回のプレゼンをしていきたいと思ひます。今日は、私の仲間とも言える通訳の方が、私の伝えたい重要なところを伝えてくれるよう望みながら進めます。

本日はお招きいただき、大変光栄に思っております。この様な形で私の研究を発表する場を与えていただき、心から感謝申し上げます。

(スライド2)

さて、カナダ政府が直面しているアルミニウムに関する問題は、日本、そして、世界中で同じだと思ひます。私は、アルツハイマー病の研究に25年間携わってきました。私の研究はすべてアルツハイマーに関わっています。特に2000年、初期の頃です。残念ながらこの頃は、極めて限られた情報しかありませんでした。とりわけ、アルツハイマーの観点からのアルミニウムの毒性については、非常に貧弱なデータしかなかったのです。それ以降、どのような観察があったのかを含めてお話ししていきたいと思ひます。本日のプレゼンテーションの内容は、ここにあるとおりです。

(スライド3)

まず、何故、これらの試験を実施しなければならないか。何故1つならず、2つ、3つと、一連の試験をしなければならなかったのか。

次に、計画とデザインです。何故、試験でこの要素を選び、別の要素は無視したのか。これを2つ目にお話しします。

そして、今日のプレゼンでは、6年間かけて計画し、デザインし、実施した3つの主要試験についてお話しします。

これは、カナダ政府から勧告が出ています。カナダアルミニウム協会、アルミニウム塩コンソーシアムから御後援をいただき、実施しています。既得権を持っており、どのような形でアルミニウムが生物学的な影響を与えているかということに深い関心を持っていることから、御後援をいただきました。

(スライド4・5)

さて、3つの主要試験です。1つ目は、「90日間用量範囲別発生試験」です。ここで

は中央の値を用いて実施しました。もう1つは非常に大規模な試験で、「神経発生、成長試験」です。これは12か月以上かけ、900以上の動物を使って行いました。こちらがプレゼンの主たるものとなります。最後に、私どもが行いました小規模な短期間の試験です。アルミニウム塩は複数ありますが、その中でクエン酸アルミニウム対、他のアルミニウムの比較試験を行っております。こちらは業界で入手可能であり、環境にも存在しているアルミニウム塩です。これらのタイプ間の比較をしています。

では、まず1点目。何故この試験が必要なのか。カナダ政府の観点からお話します。アルミニウム塩は、カナダ政府により1995年に第二優先物質リストに指定されました。カナダ政府はそこから一連の行動を起こしました。この場合は金属ですが、化合物の特定を行いました。その分野については、科学が充分進んでおらず、このような化合物をどうしたら適切に使えるか。それに関わる要素が特定されていませんでした。そのために、試験が要請されました。ハイリスクで、比較的未知のタイプの物質が優先物質リストに指定されました。こちらについてはさらなる情報が必要であり、それによって適切なリスクアセスメントができるとされたのです。

しかし、当時はデータが限られており、アルミニウムのヒトの健康への影響についてはあまり知られておらず、あったとしても、動物における神経発生及び成長に関する科学文献の質が基本的に良くないため、バイオテクノロジー、薬学分野において採用されている最も高い基準を用いた一連の試験がデザインされました。文献でも、例えば90年代初めから2000年にかけてのものを紐解いてみますと、科学ベースの研究は少数の動物を使ったもので、コントロールも良くないものが往々にしてあります。且つ、結果について、まったく測定がなされていない。アルミニウム含有量についても、測定、分析がなされていないものが殆どで、適切な評価ができない情報しかなかったという状況でした。

そこで、カナダ政府では、2000年12月に停止通知が発行されました。これはカナダのアルミニウム業界が主導しました。アルミニウム塩の毒性について、確定的な試験が必要であるとの声が上がったのです。

さて、先程3つのスタディがあると申し上げました。まず1つ目。用量設定試験です。何故、用量設定試験が必要だったか。それは既存の科学的文献を見ても、ベースが間違っていると、評価そのものが間違ってしまうからです。そこで、まずは科学文献から、SDマウスに対する特定のアルミニウム塩に対してのMTD最大耐量を設定しました。非常に長い議論が、その後続きました。例えば、水酸化アルミニウムといったものも使いますが、これは血流になかなか浸透しません。

つまり、析出でき、必要な濃度を得るためには、大量のアルミニウム塩を水に溶かさなければいけません。議論の結果、最もバイオアベイラビリティの高いアルミニウム塩の形態は、クエン酸アルミニウムだというコンセンサスが得られました。これはすぐに血流に浸透し、哺乳動物の体全体に回ります。そこで、試験で使うアルミニウムとして、最も吸収力が高く、すべての臓器に分布するクエン酸アルミニウムを選びました。

次に考えなければならないのは動物です。これについても、侃々諤々の議論が交わされました。中には、発生試験をするのであれば、90日で止めなければならないという方もいらっしゃいました。それは90日が標準だからです。私も含めて多くの者は、発生試験のバックグラウンドがありましたから、いわゆるアルツハイマー関連のものを見極めるためには、加齢の要素も加味しなければならないということで、ラットを選びました。

しかし、ラットであればどれでもいいという訳ではありません。非常に大型で、加齢とともに脂肪を付けるもの。例えばSD系。これが毒性試験には非常に使いやすい系統となっています。SD系は数多くの様々な形で、世界中で試験が行われています。ただ、14ヶ月以降は使うことができません。14ヶ月以降になると、腫瘍が発生するからです。記憶力の問題も出てきます。失明もします。様々な動物種を検討しました。体重増加があるか、ちゃんと見えるか、加齢でも脂肪はあまりつかないか、神経毒性が評価できるか。こうした条件を考えた後、有用であり歴史のあるSD系を選びました。

しかし、試験は最長12ヶ月から14ヶ月でやめなければなりません。先程も申し上げたとおり、それ以降は腫瘍と失明が起きるため、分析が非常に難しくなるからです。試験期間の開始と終了は幅広く、スタンダードができていました。

まず、子宮の中にいるところから始めます。そして、生後、その後、加齢の要素を加味するということで、妊娠期から12ヶ月までとしました。12ヶ月となりますと、人間ではだいたい50歳ぐらい。中年期ということになります。この期間を試験期間とし、雄、雌両方について試験をしました。この試験では、何を主要臓器とするか。脳を選びました。理由は簡単です。アルツハイマー、特に認知症とのヘルスケア関連から、脳を対象としました。科学的な質も関わってくることから、脳となりました。

(スライド6)

では、試験デザインについてです。2005年までの文献を見ていただくと分かるかと思えます。恐らくはOECDの基準に則った試験は見つからないと思えます。特に、GLPを用いたものはないと思えます。コンセプトをご存じでない方もいるかも知れませんが、これは政府が制御した司法アプローチで、どのようなものも文書化されなければならない、且つ、調査、検証、監査がなされなければなりません。大学ではできません。認証を得るのも非常に難しいです。残念なことに、文献として発表されている殆どのものが、文献とうたいながら、質を満たしていないのが実情です。

しかし、政府としてはGLP準拠が前提としてあります。私どもとしては、3つの試験をしました。1つ目が、最も適切な用量を設定する試験です。その用量を中央値として、12ヶ月の加齢要素を加味した試験で使うこととなります。そして、脳の影響を見ます。その際に、複数のアルミニウム塩を使って、バイオアベイラビリティがどう違うのか調べました。私たちが使ったのは、クエン酸アルミニウム、硫酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、その他のアルミニウムのサブセットを使いました。焦点は先程申し上げましたとおり、これがこの3つの試験の、1番の着眼点でした。では、この3つの試験を1つずつ、

見ていきたいと思います。

(スライド8・9)

1つ目、90日間用量設定発生毒性試験です。こちらの目的は、MTD、つまり最大耐量を特定するというものです。使用した動物はSDラット。妊娠6日目と確認できたところで投与を開始し、その後、児動物が90日になるまで投与を継続しました。従って、母動物も暴露されており、児動物も生後90日間暴露されている状態です。MTDの定義として、一般的なものをこちらに挙げています。MTDとは最大耐量のことです。

クエン酸アルミニウムの最大耐量とは、投与した時に、明らかな毒性が見られないこと、明確な機能障害を起こさないこと、あるいは動物の寿命を短縮すると想定される毒性症状がないこと。これは、ラットによくある腫瘍発生を除いて考えます。そして、対照動物と比較して、体重の増加が10%以上遅延しないこと。これらの定義に沿って、用量設定試験でMTDを決めました。特別な業者に、殆どアルミニウムが入っていない飼料ペレットを用意させました。この飼料ペレットには、アルミニウムが6 μ g未満しか入っていません。つまり、暴露動物は、飼料からはkg当たり6 μ gしかアルミニウムを取れません。アルミニウムレベルの極めて低いペレットとなっています。

(スライド10)

与え方です。飲料水にクエン酸アルミニウムを混入し、母動物の妊娠6日目から児動物の生後90日まで投与しました。児動物に対し、これだけの期間投与したことになります。アルミニウムが入ったとすれば、それは飲料水からのものであり、飼料からではありません。次に、種類と年齢です。SDラットで、投与開始から5~6週間後のものです。

つまり、5週齢、6週齢です。雌ラット40匹を、10匹ずつ4グループに分けました。投与量が3つありましたので3群、そして、1つがコントロール群です。このコントロール群はネガティブコントロールであり、基本的に脱イオン水です。低用量群、中用量群、高用量群を設定しました。

(スライド11・12・13)

アルミニウム元素の目標投与量は1日当たり、そして、体重1Kgあたり、25、50、100mgとなっており、既存の文献に基づきますと、最大耐量は100mgと想定されていましたが、結果は少し違いました。それよりも、少し上回ることが分かったので。

しかしながら、これは、次の大きな試験をデザインするに当たっては、これは十分な量だと考えられました。母動物は、今申し上げたような濃度の暴露を受けました。児動物も同じような暴露を受けます。つまり、飲水投与です。ネガティブコントロール群は脱イオン水です。目標投与量は、25、50、100mg/kg/dayです。それぞれ、低用量群、中用量群、高用量群です。この様に実施された試験ですが、これは制限がありました。というのは、次に計画した12ヶ月の神経発達試験のためです。そこそが重点です。神経発生的なあらゆる変化を評価することが重点だと考えておりました。

母集団の規模は限られていました。各グループで10匹です。これは自由飲水にしました。アルミニウムの暴露は妊娠6日目から90日。この水の消費は試験期間中に測定されました。どの位のアルミニウムが消費されたのかを常にモニタリングしていました。出生21日後、児動物は離乳され、個別のケージに移動されました。母動物は処分されました。児動物は90日まで暴露されました。

(スライド14)

死亡率です。計画されたタイミングよりも手前で死亡するといったことは、すべての投与群で発生しました。それらは投与とは関係がないということで、被験物質の作用との関係は否定されました。皮膚異常も見られましたが、これも被験物質の投与とは関係がない病態と判断されました。体重について、100mg/kgの高用量群では対照群と比較して、初期の成長に抑制が見られました。

しかし、これは中期まででした。90日の最後には、高用量群の最大体重は、対照群や他の投与量群と違いはありませんでした。よって、初期に見られた一時的な現象と思われます。90日の最後の最大体重で有意差が見られなかったため、初期の成長の抑制は、その後の長い成長期間で相殺されたと判断されています。最後の方で成長がキャッチアップしたと考えています。

(スライド15)

妊娠期間です。クエン酸アルミニウムの高用量群は、妊娠期間が長引きました。しかし、差異が小さく、用量反応が明らかになかったことから、生物学的意義は不明です。発達指標です。クエン酸アルミニウムの高用量群の雄ラットには、早熟の徴候が見られました。

しかし、これは人為的なものと考えられます。最初の観察時点で、104匹の雄ラットにその特徴が見られました。用量反応もありません。100mg/kgの高用量群においては、有意な所見は見られませんでした。血液学的な群間の有意差も見られませんでした。

(スライド16)

この様なことから、MTDを導くことができませんでした。文献の精度が高くなく、その指標を導くことができませんでした。恐らく、100mg/kg/day当たりであろうということは分かるのですが、この様な所見に基づきまして、小さな変化に注目し、次なる大規模な試験に反映しました。

この100mg/kg/dayが恐らくLOAELに非常に近いものだろうということが分かりました。この当たりの用量水準におきまして、有害反応、有害作用のシグナルがあると思います。それが次の試験で検証する必要があると思いました。

(スライド17)

これが大規模な試験です。完成するまで2年程かかりました。

また、この試験に200万ドル以上を費やしました。900匹を施設に収容し、2,000人もの技師をこの試験に従事させました。安全性委員会でこの文献が報告されたので、恐らく、皆さんも利用可能です。御関心があれば、是非、ご覧ください。基本的に、あら

ゆる方法でこの動物を解析したいと考えました。何もかも網羅していこうということになりました。

(スライド18)

目標としては、クエン酸アルミニウム水溶液による母動物の妊娠期及び授乳期の暴露プラス児動物の生後12ヶ月までの暴露での児動物への神経系への機能的、形態学的ハザードに関するデータを集めるということです。授乳を通じてのアルミニウムの移行は微々たるものと発表されています。

しかし、その児動物が離乳するとクエン酸アルミニウムの投与を始めますので、暴露が始まります。継続的な暴露の設計ではありますが、ここに授乳期というグレーゾーンがあります。暴露の度合いは、授乳期ではかなり減るものと想定されます。

(スライド19)

計画とデザインです。アルミニウム塩を妊娠期、授乳期、そして、児動物離乳後の時期において、継続的に、複数グループに分けて暴露しました。

また、12か月の試験の中用量は、 $100\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ としました。つまり、30、100、300という3つの用量群を設定することにしました。

是非、文献をご覧いただきたいのですが、観察評価項目としては、神経的異常、行動異常を検出するための観察項目、そして、運動活動の測定、聴覚性驚愕反応試験、学習分析、神経病理学的評価、脳重量及び血液学的、生化学的な変化等々、非常に大々的な試験になりました。

そして、こうした病態学的なマーカー以外に、様々な臓器に様々なタイムポイントで、すべての投与群のすべての動物に対して、モニタリングをしました。それと同様に、マンガ、銅など幾つかの他の金属も分析しました。

(スライド20・21)

デザインです。5つのグループに分けました。1つ目のグループは、ネガティブコントロールです。これは飲水にアルミニウムが入っていません。脱イオン水のみです。ポジティブコントロールも設定しています。1番下です。クエン酸ナトリウムの水溶液を与えたものです。このナトリウムの濃度は、クエン酸アルミニウムの高用量群と同じです。このクエン酸ナトリウムのポジティブコントロールは、クエン酸による作用を識別するためのものです。

そして、先程もお話した様に、低用量は $30\text{mg}/\text{kg}$ 、中用量が $100\text{mg}/\text{kg}$ 、高容量が $300\text{mg}/\text{kg}$ です。これは、母動物です。これが児動物です。離乳後、同じ用量の飲水投与によって暴露を受けます。この設計は、大規模で複雑です。検査技師には、動物に投与した被験物質が分からないように、盲験的に行いました。

(スライド22)

被験物質にはC、A、D、E、Bという文字を使いました。検査技師は自分が何を投与しているかは分かりませんが、動物は高用量であれば、もしかしたら、味で分かるかも知

れません。

しかし、分からないかも知れません。そうした意味で、二重盲験であったとも言えます。ここがクエン酸アルミニウムの低用量グループです。そして、高用量のクエン酸ナトリウムグループがあります。水のコントロールグループがあり、中用量グループ、高用量グループがあります。すべてのデータが最後に取得されるまで、モニタ以外は何が投与されているか分からない訳です。それに加え、4つのコホートを設定しています。生後23日、64日、120日、そして、1年後。投与グループに関わらず、生後23日のものを集めて解剖学的、生理学的な解析を行います。同様に、これらのタイムポイントごと、用量群ごとにコホートで分けて解析しました。

(スライド23)

母動物についての結果です。最終的には、アルミニウム投与に関連した死亡は見られませんでした。平均体重も、対照グループとアルミニウムを投与されたグループとの間に有意差は見られませんでした。平均体重に最も大きな差異が現れたのは、産後15日目です。クエン酸ナトリウムグループの平均体重が、対照グループよりも7.3%低かったのです。クエン酸アルミニウム群ではなく、クエン酸ナトリウム群の平均体重が目減りしたということです。これは小さな差異ではありますが、クエン酸ナトリウムの重大な有害事象と考えることができます。著しい臨床症状は、母動物の妊娠期、授乳期には見られませんでした。この時期の平均投与レベルは、目標の100%~174%と、範囲がありました。特に児動物は、100mg/kgを目標にしても、味が気に入らなければ飲まないという傾向がありました。母動物はほぼ目標どおりの投与水準を獲得することができました。それを上回るケースもありました。

また、機能観察総合評価、FOBに対するクエン酸アルミニウムの影響を示す一貫した証拠はございませんでした。この様に、母動物に関しては、試験期間中を通して、大きな特筆すべき所見はありませんでした。

(スライド24)

しかし、児動物は違います。特に、高用量グループにおいて顕著で、このグループの死亡の主な原因は尿路病変でした。特に雄には下痢、腫脹、低体重、毛並み悪化、血尿の症状があり、これらによる死亡が多く発生しましたが、雌には見られませんでした。高用量クエン酸アルミニウム300mg/kg群とポジティブコントロール、つまり、クエン酸ナトリウム群は、特に児動物の雌の体重及び成長パラメータに悪影響がありました。両方に見られましたので、これはクエン酸の影響と考えることができます。クエン酸アルミニウムとクエン酸ナトリウムの投与は、著しい摂水量の増加をもたらしました。これは恐らく、体液平衡障害があったからだと考えられます。特に、雄には尿路の閉塞がありましたので、それに関連していると思われる。この様な理由によって、試験の途中で児動物の雄の多くが死亡しております。アルミニウムの摂取は、離乳後5~9週を過ぎると顕著に目標値を下回るようになりました。最終的には三分の一から二分の一に落ちました。目標

どおりの投与量は、雌は得られましたが、児動物は味が気に入らなかったのだと思います。これは殆ど、水消費が減ったことに起因するものです。これは、ラットの加齢に伴って起こったものです。

(スライド25)

こちらのグラフがそれをすべて物語っております。早期の頃、0からほぼ9週目まで、児動物は目標以上、つまり100mg/kg/day以上、水を飲んでいるのです。

ところが、10週目ごろから徐々に、我々が計画した量よりもずっと低くなりました。雌の方が雄よりも、多少ではありますが、アルミニウム塩を多く摂取しています。実際、雄については、こちらの目標の三分の一しか取れていません。

しかし、これは問題とはなりませんでした。私どもが投与したアルミニウム用量群に共通に表れていたからです。投与したアルミニウム塩はグループごとにより違っていますが、それでも、やはり高用量群で有害影響は認められました。また、高用量群のクエン酸アルミニウム濃度はほぼ飽和状態に近く、これ以上手の打ちようはないのですが、すべてのグループで同じことが起こったということで、問題にはなりませんでした。

(スライド26)

こちらは発達指標です。雌の膣開口及び雄の包皮状態を見ることにより、統計しています。コントロール群がこちらです。低用量、中用量では統計上有意差はありません。

しかし、高用量のクエン酸アルミニウムとクエン酸ナトリウムは、まったく同じ影響が出ております。先程申し上げたとおり、これはアルミニウムに起因するものではなく、クエン酸起因のものであるということです。クエン酸アルミニウムとクエン酸ナトリウムで同じ結果が出ているからです。

(スライド27)

これは大規模試験の結果です。すべてではありませんが、所見の中で顕著なものを申し上げます。実投与量です。母動物については、ほぼ目標どおりでした。児動物については、約1年の間、半分から三分の一でした。アルミニウムは母動物には殆ど影響を与えませんが、高用量の児動物には有害影響を及ぼすことが分かりました。特に児動物の雄に尿結石が生じ、尿路病変を引き起こしています。これは、クエン酸ナトリウムでも同様なことが認められています。雄雌とも、高用量を投与した児動物では、成長が遅く、低体重、下痢も認められました。発達指標の発現の遅れがありました。これらはクエン酸ナトリウム、つまりポジティブコントロール群でも確認されています。高用量グループでは、貧血などが見られます。特に、腎臓の障害については文献に詳述されています。最も損害を受けるのが腎臓ということになります。ここで驚くべきは、神経行動試験です。アルミニウムに関する最も強い影響が出るは、神経筋であるということです。前肢、後肢の握力が低下します。そして、程度は軽いのですが、足幅減少が見られました。

また、アルミニウムの影響は弱いものの、機能的な観察が認められます。雌に一貫して

出ています。アルミニウム関連病変は、尿路及び消化管以外には見られませんでした。

また、アルミニウムに起因する神経毒性も、脳においては観察されませんでした。次に記憶や学習能力です。こちらにも迷路試験などで判断しております。T字型迷路やモーリス水迷路など、複数の迷路試験を行いました。どの試験でも、アルミニウムによる影響は認められておりません。アルミニウム濃度は、高用量群では雄雌ともに、血中、肝臓、骨で有意に高くなりました。中用量群で認められたところもあります。コントロール群で高くなったこともあります。

(スライド28)

1番高くなるのは、生後64日です。つまり、12ヶ月後ではありません。比較的若いラットです。人間で言えば、ティンエイジャーラットということになるのでしょうか。血中、肝臓、骨、そして、大脳皮質におけるアルミニウム濃度は、生後23日目、64日目、120日目、そして、364日目で非常に高い相関が見られました。特に、骨におけるアルミニウム濃度が投与量と最も相関していました。殆どのコホート、雄雌ともに、クエン酸ナトリウムよりも高い相関性を示しています。アルミニウム濃度の違いです。1番顕著なのは、23日目、64日目です。脳皮質には、アルミニウムが経時的に蓄積されることが示されています。

つまり、これは全身に分布するものではないということです。バイオアベイラビリティが全身に見られるということではありません。脳全体でもなく、脳の皮質だけに集中することが示されたのです。

(スライド29)

平均歩数を用いた運動活動試験です。試験期間中には、一貫したグループ間の違いは認められませんでした。これは既存の文献と反対となっております。経時的に一貫したパターンが見られないということは、アルミニウムの暴露によって聴覚驚愕反応に影響を及ぼしたとしても、それは投与量に関連したものではなく、一時的なものであったことを意味します。

また、アルミニウムの影響は、モーリス水迷路試験における学習能力及び空間記憶について見られませんでした。これはスタンダード化されたGLPテストとして用いられています。高用量で見られた尿路病変の死後所見によると、クエン酸アルミニウムが尿路に沈殿、蓄積して結石ができ、閉塞が起こったと解釈されます。

しかしながら、他の臓器には解剖学的、病理的影響は認められませんでした。恐らく、クエン酸アルミニウムの結晶化はクエン酸ナトリウムより早い、そして、雄で起こる。クエン酸アルミニウムだけで起こり、クエン酸ナトリウムではないということが分かります。

(スライド30)

子宮内にいる時から生後1年まで、高用量で暴露された場合だけが、生理学的悪影響、神経系の悪影響を児動物に対して及ぼします。血液、大腿骨、肝臓及び中枢神経、脳の組織の一部に関しては、高用量においてアルミニウムの蓄積が見られました。

しかし、今回の試験におきましては、学習能力、記憶力に対する影響は認められておりません。これが価値のあるターゲットであり、学習記憶、恐らくは、アルツハイマーに関連があるものとして主眼としたものですが、それに対する影響が認められなかったことが確認されたのです。私どもの観察に基づきまして、こちらが1番重要なことだと思います。データセットの中で、1番重要な点となるでしょう。母動物のSDラット。母体毒性。体重を算出していますが、100mg/kgとしています。

(スライド31)

次に生殖毒性。ここではNOAELを使っています。これは妊娠期間を用いており、300mg/kgです。非常に高いです。

次に児動物です。ここは違います。発生毒性、12ヶ月試験ではLOAELです。ラット、雄、雌、体重減少を使っています。100mg/kgです。これは、実際には最初の試験で使った際に再現されています。MTDを設定しておりますが、その中で、所見に対してバリデーションがかけられた形です。次にNOAELです。ラット、雄、雌、体重を使い、30mg/kgです。こちらには神経筋の値も付け加えるべきでした。失礼しました。以上が長期試験です。こうした分析を行い、アルミニウムの臓器の分布を解析し、毒性を研究しました。

(スライド32・33)

ここで重要になってくるのは、クエン酸アルミニウムと他のアルミニウムの比較です。比較的、一般に他の業界でも使われていて、環境に存在する他のアルミニウム塩との比較です。そこで行ったのが、今から説明する試験です。同じSDラットを使って経口投与を行います。

(スライド34)

今回の試験では、12ヶ月の試験で得られたクエン酸アルミニウムの結果を参照値としています。これと対比させたのが、硫酸アルミニウム、硝酸アルミニウム、塩化アルミニウム、水酸化アルミニウムです。この試験では、基本的にはオーダーしたラットを使っています。そのラットに7日間から14日間、標準的なアルミニウム量を暴露し、様々な比較をしました。使ったのはICP-MSです。

(スライド35・36)

簡単ではありますが、ここに結果を出しております。様々な状況が一覧できます。アルミニウムが入っていないネガティブコントロールが水と示されています。水、そして、様々なアルミニウム塩が、7日、14日と示してあります。1日の投与量は30mg。これを7日、もしくは14日間投与しています。この値は、2つ目の12ヶ月試験の結果、導き出されたものです。有害影響が観察されなかったため、その値を使っています。その後、血液と臓器を回収し、アルミニウムだけでなく、マンガン、鉄、銅についても投与と関係があるのではないかとということで、濃度を調べました。

結果です。殆どの組織において、アルミニウム濃度は、7日より14日後の方が低く

なっていました。この結果は、性差はありませんでした。暴露も関係ありません。コントロール群も同じ結果です。これは、試験に使う前に蓄積されたアルミニウムの排出に関係するものではないかと思われます。従って、今回の試験で暴露したアルミニウムについては、影響が殆どないと考えられます。

(スライド37)

ただし、骨と腎臓は違います。ラットは通常の飼料を与え、1ヶ月半から2ヶ月成長させたものです。アルミニウムを特に除いていない、標準的な飼料を与えて育てたものです。それを私どもの研究所に送ってもらい、注意深くアルミニウムを投与しました。驚くべきことに、違いが出ました。私どもが投与したアルミニウム塩からではなく、もともと与えられていた飼料による影響があるということでした。骨が最も顕著です。1段目。7日目の雄の骨。こちらがコントロール値、つまり、水を与えたものです。同じく骨。水酸化アルミニウム投与群がこちら、塩化アルミニウム投与群がこちらです。硝酸アルミニウム、硫酸アルミニウム、そして、クエン酸アルミニウム。クエン酸アルミニウムが今回は参照です。1番簡単に体に入るもので、分布を高めるものとなっています。非常に良い形の分布がこちらに出ています。比較的簡単に、クエン酸アルミニウムと他のアルミニウム塩が7日間の試験中に骨でどうなっているのかが比較できます。通常、こうしたアルミニウム塩は腎臓を通じて排泄されるのですが、7日間、14日に雄雌両方に有意に起きたことが分かります。他のアルミニウム塩に比べて有意差はありません。このグラフを見ていただければ分かりやすいと思います。こちらが、骨中のアルミニウム濃度です。ご覧のとおり、7日後そして、対14日後は二重の投与を受けたコントロールです。こうした動物は、供給業者におきましてアルミニウム含有の飼料を摂取していたことが分かります。私たちに納品され、私たちの管理下でモニタリングしますと、アルミニウム非含有のエサでアルミニウムの切除を受けることとなります。その結果、この様に差があることが分かりました。クエン酸アルミニウムについては、7日はこの値、14日では消失しています。硫酸アルミニウムは、7日は比較的高く、14日は下がります。

(スライド38)

腎臓も似たような動向が見られます。クエン酸アルミニウムだけ、有意に違います。7日と14日の水のコントロールは、腎臓における経時的なアルミニウムの消失があり、レベルが下がります。クエン酸の飲水投与を受けると、ピークが7日、そして、雌に関しては、14日でさらに上がります。雄はコントロール相当レベルに下がります。

(スライド39)

興味深いのが脊髄です。他の臓器に比べて少し違います。排泄が経時的に起こることは分かりませんが、異なるデータセットにおいて、脊髄における機能が少し違うことが分かります。

(スライド40)

そして、脳内です。ご覧のとおり、どのようなアルミニウム塩であっても、7日、14

日で数字が変わりません。

(スライド41以降)

結論です。脊髄でのみ、投与14日目の方が7日目に比べて、アルミニウム濃度が上がりました。クエン酸アルミニウムがリードし、硫酸アルミニウム、水酸化アルミニウムと続きます。雄の場合、クエン酸アルミニウム濃度は、7日後が最大になりました。雌は腎臓で、14日後に、対照グループの4.5倍まで成分濃縮が起きました。このクエン酸アルミニウムが主たるプレイヤーで、その他のアルミニウム塩は影響が少ないということです。唯一の例外は、脊髄です。これは特異的です。別のところではこうしたことは起こりません。時間が来てしまいました。このあたりで終わりたいと思います。最後の方でご質問をお受けすることになっております。その時にぜひ、ご質問いただければと思います。ご清聴ありがとうございました。

○広瀬専門委員 ポアリエ先生、ありがとうございました。質問につきましては、最後の意見交換会でいただきたいと思います。

引き続き、次の講演に進みます。昨年、JECFAにおいて、食品中のアルミニウムに関するリスク評価について、世界的動向という観点から、耐容週間摂取量の見直しが行われました。そのJECFAで直接評価に携わった英国食品基準庁のダイアン・ベンフォード博士より、御講演をいただきたいと思います。タイトルは、「FAO/WHO合同食品添加物専門家会議による食品中のアルミニウムの安全性評価」です。それではベンフォード博士、よろしくお願い致します。

講演2 食品中のアルミニウムに関する世界動向（リスク評価・基準・規制等）

「FAO/WHO合同食品添加物専門家会議による食品中のアルミニウムの安全性評価」

ダイアン・ベンフォード 博士（英国食品基準庁）

ありがとうございます。私もこちらでプレゼンする名誉を与えていただいたことを感謝致します。まず、最初にお詫びを致します。実は風邪を引いて、咳が出ております。もしかしたら、声が最後までもたないかも知れません。

本日は、食品中のアルミニウムの安全性評価に関するプレゼンです。JECFAが行ったものに対しての、これからの動向をお話するようにと要請されています。

(スライド3・4)

始めに、JECFAについてご説明致します。JECFAは専門家かなる会議です。国連の食糧農業機関、そして、WHO世界保健機関が食品添加の安全性に関してアドバイスを提供する会議体です。JECFAの正式名称は合同食品添加物専門家会議です。1年あるいは2年当たりで会合が開かれています。食品添加物だけではなく、汚染物質やマイコ

トキシンのような自然毒素、あるいは食品中の残存動物用医薬品に関する評価を行っています。

また、原則を作り、食品中の化学物質の安全性評価もWHOに代わって行っています。国際食品規格に対して、食品安全の規格、ルールなどを全世界で確立するためのアドバイスも提供しています。

(スライド5・6)

次に、アルミニウムに関するJECFAの最近の評価をお話しします。第67回の会議が2006年6月に開かれ、評価が行われました。そして、2011年に、第74回の会議が開かれ、評価が行われました。私も、この2つの会議に参加しました。この前になりますが、アルミニウムに対しての評価が1999年にも行われていました。それだけでなく、他のものについても行われております。PTWIを7mgにという会議は1998年に行われたものです。

(スライド7・8)

これは、JECFAのプロセスを説明したものです。食品中の添加物、そして、汚染物質に関するものです。主にここでは、生物学的な研究のレビューを行っております。そして、生化学的研究、毒性学的研究も行っています。ここに書いてあるものすべてを、私のプレゼンで網羅する訳ではありません。

(スライド9・10)

前半はJECFAが2006年に行った評価に関する報告をします。コーデックスから、アルミニウムの毒性及び摂取に関する評価を行うように要請されました。食品添加物及び他のソースに由来するアルミニウムの毒性及び摂取の評価する上で関連性のあるすべてのデータを考慮するようにとのことでした。

(スライド11・12)

アルミニウムは、3番目に豊富に存在する元素です。そして、地殻を構成する主要要素です。これは、自然なプロセスで環境へ放出されます。つまり、植物の根などから入り、自然に食品に含まれます。あるいは人為的な活動で、環境への放出が増える場合もあります。環境汚染が原因になる場合もあります。酸性雨が降ると、アルミニウムが色々な地域に拡散するという現象も起こります。

アルミニウム化合物が食品加工、包装、保存に使用される場合があり、それが原因で食品に移ることもあります。飲料水の凝集剤としてアルミニウムが使われることもありますので、食事を介して暴露されることもあります。沢山のアルミニウムを含むものが食品添加物として承認されています。その結果、食品のアルミニウム含有量が非常に高くなる可能性も否定できません。

(スライド13・14)

それでは、アルミニウムの吸収についてお話しします。一般的に、アルミニウムの吸収は1%未満とされています。可溶性化合物の方が、不溶性化合物よりもバイオアベイラビ

リティが高いと思われます。溶解度は中性pHで最小となります。つまり、胃の中ではバ
イオアペイラビリティも高くなります。十二指腸で水酸化アルミニウムへ変換され、不溶
化がおこり、排出されます。

また、アルミニウムの吸収は、クエン酸などの有機アニオンにより高まり、リン酸塩に
より低下するという現象も見られます。

(スライド15・16)

アルミニウムの分布です。先程のポアリエ先生がおっしゃったように、血液、骨、脳、
肝臓、腎臓に分布し、血中トランスフェリンと結合します。吸収されたアルミニウムは、
主に尿として排泄されます。

(スライド17・18)

これは、ボランティアの方のデータです。一部の学者は、食中アルミニウムは吸収され
ないので問題にならないと言いますが、それは正しくありません。スライドが事実を語っ
ています。これはヒトの志願者を対象として、水酸化アルミニウムのみ、水酸化アルミニ
ウムと重炭酸ナトリウム、水酸化アルミニウムとクエン酸ナトリウムを摂取したときのデ
ータです。アルミニウム塩が尿排出されていることから分かるように、吸収されています。
クエン酸ナトリウムとともに吸収されると、吸収量が時に大きくなります。クエン酸や
ナトリウム等は、沢山の食事の中に含まれています。アルミニウムは吸収されないという
ことはありません。

(スライド19・20)

1988年から、2006年までの毒性試験です。2006年にJECFAがレビュー
しています。主に、出版済みの文献から引用しております。様々なアルミニウム化合物に
関する試験をしています。多くは作用メカニズムに係る特定の影響を調査したもので、用
量反応性に関する情報を提供するようなデザインではありません。

しかし、用量反応性は、リスクアセスメントには不可欠な情報です。また、一部の試験
においては、アルミニウム化合物の摂取量なのか、アルミニウムそのものの摂取量なのか
が明確になっていません。

また、研究者が飼料中のアルミニウム含有量を考慮していないものもあります。ポアリ
エ先生がおっしゃったように、飼料には様々なアルミニウムが含まれていて、齧歯類の実
験動物にはそうした飼料が与えられています。飼料1kg当たり60~8,300mgの
濃度になります。ラットでは、830mg/kg b. w. / dayという濃度になります。

これは、かなりの有意性を試験に関して持つことになります。低アルミニウム含有飼料
では、アルミニウム含有量はかなり低くなります。ラットでは1日に0.7mg/kg b.
w. という濃度になります。先程、ポアリエ先生がおっしゃった含有量はさらに低くなっ
ていました。こうしたことを考慮して、データの評価をしなければなりません。

(スライド21・22)

最低摂取量の影響です。我々がいつもリスクアセスメントでフォーカスするのはこの点

です。酵素活性や酸化ダメージの指標に対する影響も見ています。これは、10～17 mg / b. w. / day という用量レベルです。

しかし、単一の用量レベルしか使っていないため、用量反応性を見ることができません。同時に、飼料に含まれるアルミニウムを考慮していません。つまり、実際にはかなり高用量となっています。ですから JECFA としては、このデータにどれ程の妥当性があるかが見極められない、用量反応分析には不適切であるという結論を下しています。

(スライド 23・24)

また、アルミニウム化合物を経口投与する多くの試験が、ラットで行われています。体重の変化、血液学上のパラメータの変化、肝臓及び腎臓に変化を報告している試験もありますが、報告していない試験もあります。

つまり、一貫性に欠けます。報告事項が限られているため、NOAEL や LOAEL を特定するのは不可能だという結論になっています。文献に含まれるデータは包括的ではありません。

(スライド 25・26)

ビーグル犬に対する反復投与毒性試験。1998年のPTWIを7mgにという根拠になったことから、JECFAのアルミニウムの前回の評価でこうした試験が重要だと思い、レビューしました。対照はビーグル犬。リン酸アルミニウムナトリウム、いわゆるSALPの酸性タイプを投与しました。これは食品添加物として使われているものです。このSALPを飼料に加えて、26週間にわたり投与しました。その結果、最高用量レベルにおいても、被験物質投与の影響と見られるものはありませんでした。NOAELは110 mg / kg b. w. / day となりました。これが最高用量と対応するため、この試験では有害事象は報告されておりません。

(スライド 27・28)

また、2006年の評価で使ったこれに似た新しい試験があります。対照はビーグル犬で、先程とは違うタイプのSALPを使っております。こちらのSALPは塩基性で、やはり、飼料に添加しています。この試験では飼料消費が減少、体重増加が鈍化しています。肝臓、睾丸、腎臓への影響が、雄にのみ見られました。その結果、NOAELは27 mg / kg b. w. / day で、中等用量と相関しています。この試験における観察は、雄だけに影響が見られるという性差に関する説明がなく、報告内容が限られているということがありました。

(スライド 29・30)

JECFAではいつも、遺伝毒性及び発がん性に重きを置いています。遺伝毒性があったり、発がん性があったりする物質が食物に混入されることを避けたいからです。遺伝毒性の間接的メカニズムに関するエビデンスがありました。ヒトが食事を介して暴露されるアルミニウムに関しては、影響がないと思われます。一部の発がん性ではありますが、利用可能なデータによると食事を介した暴露では、発がん性に関する関連性が見られまませんで

した。次に生殖毒性です。その後に神経毒性を見ます。

(スライド31・32)

マウスとラットに対する3つの多世代試験が行われました。こちらは1988年から2006年の間に出版されたものです。乳酸アルミニウム、または塩化アルミニウムが使われています。ここに、差異、あるいは影響を示唆するものがありました。50mg/kg b. w. /day及び100mg/kg b. w. /dayの乳酸アルミニウムの試験では、握力の低下がありました。

しかし、50と100の間の明確な用量反応はありませんでした。しかしながら、何らかの影響を示唆するものがあったということです。

また、同じラボラトリの所見で、体重低下が雄、雌のマウスに見られました。塩化アルミニウムの試験では、100mg/kg b. w. /dayの用量群で体重の低下、性成熟の遅延、握力の低下が見られました。この試験ではクエン酸を併用し、バイオアベイラビリティを効果的に増やしています。これらの試験から、50mg/kg b. w. /day及び100mg/kg b. w. /dayで、何らかの影響が出るかもしれないという示唆はありましたが、一貫しておりません。

(スライド33・34)

発育試験もあります。すべて科学的な文献が発行されています。アルミニウムは、妊娠中のマウスとラットに対して、飼料または飲料水とともに投与されています。ここでは、発育の抑制や阻害、骨格異常等の影響が出た試験もありますが、LOAELは色々でした。最低用量での影響は、13mg/kg b. w. /dayでした。これが影響が出た最低のLOAELです。

しかし、アルミニウムの含有量は報告されておりません。もしかしたら、トータルドーズが過小評価されているかも知れませんので、堅牢な所見と考えられておりません。より高い用量でも影響が出ないことがありましたので、リスクアセスメントにおいて重要とは考えられませんでした。

(スライド37・38)

神経毒性及び神経行動です。こちらは経口投与ではなく、注射剤投与を行いました。主に皮下投与です。こうした試験では、神経毒性を示唆するエビデンスが出ております。この調査が行われたのは、アルツハイマー病との関連が想定されているからです。

しかし、所見では、アルツハイマー病において見られるものとは形態学的にも生化学的にも異なります。これは、非経口投与についてのものです。ですから、経口投与ではどうなるかという懸念が浮上しています。神経毒性及び神経行動に係る経口投与試験です。成体のラット、マウスでは、200mg/kg b. w. /day以上で、受動回避反応と条件回避反応に障害が出ています。この試験で注目したのは神経行動だけであり、他の毒性項目を設けていません。従って、この神経行動の変化は、他の臓器障害の副次的なものという可能性もあります。そのため、リスク評価のベースとしては使われませんでした。

(スライド39・40)

神経発生毒性の試験です。大々的に色々な神経の試験が利用可能となっています。神経行動影響が、50～200mg/kg b. w. /dayの範囲で見られています。試験結果に一貫性が見られませんが、最低用量では握力低下が見られます。ある試験によると、NOAELは10mg/kg b. w. /dayかも知れないと示唆するものがありました。特に良質な試験という訳ではありませんでした。全体的にはこうした試験は、リスク評価に適切とは言えません。

(スライド41・42)

ヒトにおける観察結果です。透析治療を受けている患者さんに、アルミニウムの毒性に関連するかも知れないと言われている症候群が発現します。透析液が高度なアルミニウム濃度を含有しているからです。これにより、神経毒性が出ます。そして、アルミニウム濃度レベルの上昇が長期にわたり見られます。これは透析液に起因したものであり、これにより、アルツハイマー病との懸念が出ているのですが、食品には特に関連のない所見であるという判断が下されています。

(スライド43・44)

骨軟化症。ヒトの骨への影響です。これは長期的な点滴栄養を受けている患者さんが、感受性が高いと考えられています。食品摂取とは関係がありません。これにおけるアルミニウムの役割も不明です。栄養の要素が大きいからです。骨への影響はアルミニウム含有の制酸薬剤の使用に紐づけて考えられています。制酸薬剤は消化不良を解消するために使われている薬です。これについても、アルミニウムが関与しているかどうかは分かりません。アルミニウムが消化器においてリン酸塩と結合し、リン酸塩の再吸収を阻害して結合が起こるため、骨石灰化不全がおこると思われるのですが、まだ、アルミニウムの役割は不明で、説得力がありません。

(スライド45・46・47・48)

アルツハイマー病、認知症、認知発達の、一連の研究があります。特に、飲料水中のアルミニウムが研究されています。関連が示唆されたものもあれば、そうでないものもあります。食品中のアルミニウムの暴露は考慮されず、飲料水だけの研究です。食事からのアルミニウム暴露を検討した試験もいくつかあるのですが、そこから結論を導くことは難しいといえます。大量のアルミニウム含有の制酸剤を使用した患者さんへの試験では、神経学的な病態との関連性は、特に示唆されていません。2006年にJECFAで動物やヒトのデータを検討して、全体的に言えるのは、利用可能な試験における制約があるということです。どれも、リスク評価に使える重要な位置付けを持っているとは見なされませんでした。つまり、リスク評価の主たる根拠として用いることはできないという判断です。

(スライド49・50)

動物で行われたいくつかの試験において、最小のLOAELは、50mg/kg b. w. /dayということが示唆されています。

しかし、リスク評価に使用可能なデータは、疫学試験では得られませんでした。私たちの拠り所とできるものはこちらです。JECFAはこのLOAEL範囲の最小値を取りました。つまり、 $50\text{ mg/kg b. w. / day}$ です。これをPTWI設定の根拠といたしました。通常のPTWIの設定の行程では、100という初期の不確実係数を使います。これはヒトの感受性を、動物対比から差異を勘案するということです。

また、個体差も勘案して、初期値をデフォルトで100に設定しました。2006年のJECFAのレビューにおきましては、追加的なファクターが必要で、それは3ではないかということで、 100×3 で300の不確実係数を乗じようということになりました。この、追加的な係数の3ですが、これにはデータベースの欠陥が考慮されています。

つまり、関連する毒性学的評価項目に係るNOAELや長期試験がないことを考慮しています。これだけなら、係数は10となるかも知れません。ただ、一方で、相殺する要素もありました。

つまり、食物中のアルミニウム化合物は、その他のものに比べると利用率が低いのです。リスク評価に用いるものは利用率の高いものを使っておりますので、ワーストケースを想定した試験となります。そのデータを相殺して、3に落ち着きました。

(スライド51・52)

$50 \div 300$ ということで、 $0.17\text{ mg/kg b. w. / day}$ となりました。それを1週間を示す7で掛けますと、 $1\text{ mg/kg b. w. / week}$ となります。これがPTWI、つまり暫定耐容週間摂取量です。アルミニウムは潜在的に生体内で蓄積する可能性があり、日常的な摂取量よりは、より長期間での摂取量を懸念する必要があるからです。JECFAは結論として、この数値を食品中のすべてのアルミニウム化合物に適用すべきだと考えます。これは、食品中の汚染物質や添加物にも適用できると考えます。そのため、以前に食品添加物で採用されたADIやPTWIは廃止されました。これが2006年の結論です。今後、私たちが対応したい議論は、何故こんなに迅速にJECFAの意見が変わったかということです。これは意見交換会で話し合う予定になっています。前に進み過ぎました。つまり、PTWIは $1\text{ mg/kg b. w. / week}$ となりました。

(スライド53・54)

これが異なる食事起因からの平均暴露の推定範囲で、2006年に策定されたものです。自然の食事起因のうち、飲水は比較的小さい値です。しかし、水のタイプによって異なります。食品接触材料。酸性の食品がアルミニウム包装材に包まれて加工されると、アルミニウムが溶出されることが想定されます。

また、添加物を含む食事全体。これは、全部足して行って、最後のこの数字になる訳ではありません。様々なデータから来ています。しかし、最後の、向かって右側の欄を見てください。PTWIに対する割合が5倍まで行く可能性があるという懸念があります。つまり、その部分集団では、アルミニウムの摂取量が過剰になる可能性があると思います。

(スライド55・56)

結論です。PTWIは、母集団によっては、部分集団によって越える可能性があります。特に子供は心配しなければなりません。成長期であれば、カロリー摂取も多くなり、食事によるアルミニウムの暴露も多くなります。子供達が好む食事に、アルミニウム含有の添加物が多く含まれているということもあります。

また、母乳ではなく、人工乳として大豆調整乳を与えられている乳児への懸念もあります。こうしたものには、アルミニウム含有量が高いのです。乳児は、すべての栄養源をここに頼っておりますので、自ずと摂取するアルミニウム量が増えてしまいます。

(スライド57・58)

JECFAの勧告です。アルミニウムを含有する食品添加物のバイオアベイラビリティに関する更なるデータが必要です。

また、神経行動の評価項目を取り入れた、アルミニウム化合物についての発生毒性そして、多世代の試験のデータが必要です。暗示的に示唆されているのは、バイオアベイラビリティの高い、可溶性の化合物を検討すべきだろうということです。

さらなる勧告として、大豆調整乳に含まれるアルミニウムの存在形態、吸収されるのかどうか、そして、人工乳を与えられる乳児に対するリスクの検討を行う必要があります。JECFAの結論及びレコメンデーション。2006年のものに基づきまして、かなりの数の新しい試験が行われています。そして、新たなデータが、JECFAに対して提出されています。

(スライド59・60)

2011年、JECFAはアルミニウムに関する再評価を行いました。ここで検討したのは、安全性評価に必要なすべてのデータです。ここには、2006年にリクエストしたようなタイプの試験データも含まれます。例えば、特に食品添加物として使われているアルミニウムの化合物に対する評価です。科学的な文献のデータだけではなく、色々な依頼元からバイオアベイラビリティや毒性に関するデータ提出も行われています。日本の厚労省からのデータ提出も受けております。

(スライド61・62・63・64)

次に、バイオアベイラビリティに関する新しい試験です。一部のデータによると、食品からのバイオアベイラビリティは、液体に比べると少ないです。ヒトに対する影響としては、アルミニウムのバイオアベイラビリティは、クエン酸が加わると高くなります。動物においてバイオアベイラビリティは、0.01から0.3%の範囲です。新しいデータによると、水溶性の高いアルミニウム化合物程、バイオアベイラビリティが高いということが裏付けされました。JECFAでデータを調べて、異なるタイプのアルミニウム化合物、あるいはヒトとラットの差異に関する結論を出すことが可能かどうかを調べました。

しかし、結論を出すことはできませんでした。試験の手法が異なるという事情があったからです。また、性差がラットに関して報告されていましたが、反復投与の方が単回投与

よりも、吸収投与量の割合が低いことが示唆されていました。

つまり、これまでの食事中的アルミニウムに関する治験が、この様に見直されました。

(スライド65・66・67・68)

次に、ヒトに関するデータです。何故個体差があるのかを考えました。勿論、動物の1%よりも低いと考えられています。分布、または排出による新たに試験によると、アルミニウムは胎盤関門を越えて胎児に分布されます。母乳を介して一部子供に伝わることも確認されています。しかし、胎盤経由よりも大きくはありません。

また、骨、腎臓、脊髄でアルミニウム濃度が上昇することも分かっています。しかしながら、排出に関しては、新たな試験はありませんでした。

(スライド69・70)

トキシコキネティクスに関する新しいデータに対しての結論は、種内または種間の差異についての化学的に特有な調整因子を導き出す根拠にはならない、つまり、リスクアセスメントに使う不確実係数の根拠とはならないということになりました。

(スライド71・72)

また、新しい多世代生殖毒性試験も行われております。硫酸アルミニウム及び硫酸アルミニウムアンモニウムが投与されています。生殖毒性に関するエビデンスはありませんでした。一部、雌に成熟遅滞が見られ、体重増加の鈍化、そして、一部の臓器重量に変化が見られました。しかし、これは副次的なものと考えられます。

つまり、母体の水分や飼料の消費が減ったことによる一時的なもので、子供に対する直接的な影響ではないと見られています。運動活動や学習能力に対する影響は報告されていません。

また、これまでの試験では、握力低下が観察されていたのですが、残念ながら、ここでは握力は測定されていません。

(スライド73・74)

次に、発生毒性に関する試験です。妊娠中のラットに対して経管栄養または飲料水経路で投与した場合に、塩化アルミニウムの胎児毒性の兆候が見られます。これについては、母体毒性に副次的に派生して起こっているのかどうかは、はっきりしていません。

(スライド75・76・77・78・79・80)

次に神経毒性及び神経行動試験です。この頃出版された試験には、いくつかの制約事項がありました。初期の試験では、単一の用量レベルしかなく、用量反応性を見ることができません。

また、飼料に含まれるアルミニウム含有量は考慮されていません。評価項目の数が限られています。例えば、神経行動にのみフォーカスを当て、他のタイプの神経毒性については評価していないという不十分さがありました。こうした新しい試験の中、Waltonが行った試験では、最小用量である0.5 mg/kg b. w. / dayで認知作用に影響が出ていました。塩化アルミニウムを飲料水に添加して、投与したものです。その時、記

憶阻害が老齢のラットに見られました。若いラットではありません。これは非常に珍しい試験です。食事を制限し、寿命を延ばしました。毎日飼料を与えるのではなく、週に2回です。

つまり、2日食べて、その後2日は食べないという珍しい食事のパターンでした。これは、その他の試験と試験結果が一致していませんでした。そのため、この試験の結果は独立した検証をする必要があります。そのあとでリスク評価に使うべきだということになりました。こちらは、既にお聞きになった試験です。これは、これまでの試験よりも優れたものです。J E C F Aでは、ここで引用したものだけでなく、完全なG L Pのレポートを受け取っています。非常に分厚い報告書でした。必要なものがすべて入っています。試験の質がきちんと評価されています。詳細は省きます。詳細は既にお聞き及びのことと思います。主要な結果としては腎障害及び握力低下で、兎動物に認知障害はなかった。

そして、NOAEL及びLOAELのターゲットドーズは、30あるいは100 mg / kg b. w. / dayでした。この試験は、NOAELは30 mg / kg b. w. / dayと推定するのが妥当であるという結論に達しています。それぞれの食品添加物で、アルミニウムに関係ないものに関しては飛ばします。

(スライド81・82)

次に、ヒトにおける新しい試験についてです。これも、科学的なジャーナルで報告されていて、2011年には入手可能になっています。アルミニウムが高含有量の場合、脳組織内にアルミニウムが見つかり、アルツハイマーの特徴に関係しているという内容です。この観察事項は偶発的なものかも知れません。アルミニウムがアルツハイマー病の原因となっているかどうか、その因果関係を確認することはできませんでした。

(スライド83・84)

また、多くの新しい試験で、飲料水に含まれるアルミニウム、あるいは制酸剤中に存在するアルミニウムと神経疾患の関連性を疑っています。一部の試験では関連性が指摘されていますが、その他の試験では関連性が指摘されていません。合計のアルミニウム暴露量をきちんと考慮されていないという制約が、それぞれの試験にあります。

また、仕事上での、アルミニウム暴露に関する試験があります。食事だけではなく、吸引によって暴露することもあります。

しかし、神経的なアウトカムに影響があるという結論には達しませんでした。

また、神経障害に関する試験では、アルミニウムと色々な神経疾患に関して因果関係を裏付けるものがないという状況になっています。

(スライド85・86)

骨健康に関する新しい試験もあります。非経口栄養法によりアルミニウムに暴露した新生児が対照となっています。こうした新生児が思春期において腰椎あるいは腰の骨量を減少させました。高齢者については、骨中のアルミニウム含有量は、股関節骨折のリスク上昇と関連はしていませんでした。食物中アルミニウムの経口暴露に関しては、情報があり

ませんでした。新しい研究結果はどんどん出ていますが、残念ながらリスク評価に適切に使用できるものは出てきておりません。

(スライド87・88)

次に、2011年にJECFAが下した評価についてお話しします。2011年での新しいデータが、2006年の時点で明らかにされていた研究ニーズに対応しています。

しかし、トキシコキネティクスにおける定量的差異、実験動物とヒトの間の定量的差異に関して結論を出すことは不可能でした。

また、生殖アウトカムに対する影響は示されていませんでした。勿論、新しいデータは、従来の神経発生的な影響に関して、確認することはできました。引き続き、既に報告されている影響との一貫性が今なお示されていません。何らかの限界がすべての試験において存在します。殆どの試験では、飲料水中のアルミニウム化合物として摂取していて、飼料中のアルミニウム化合物を投与するものではありません。リスクアセスメントの場合には、飲料水よりも食品中のアルミニウムで考えるべきですが、入手可能なベストなスタディは飲料水中のアルミニウムの試験であり、その他の試験に関してはあまりにも多くの限界があり過ぎることになります。新しいデータが出ましたが、実質的には従来のLOAELの範囲、つまり、50から75 mg/kg b. w. /dayであり、変更はありません。

(スライド89・90)

しかし、新しい主要試験、Pivotal studyと言われるもの。耳新しいものですが、飲料水に含まれるクエン酸アルミニウムのNOAELは30 mg/kg b. w. /dayです。JECFAとしては、クエン酸アルミニウムは他のアルミニウム化合物よりも可溶性が高いため、飼料よりも飲料水から取り込まれ、バイオアベイラビリティも高くなる傾向があると言えます。

そして、アルミニウム化合物のPTWIを確立する適切な根拠であると考えます。新しい多世代の試験も出てきました。追加のバイオアベイラビリティデータはまだ必要です。2011年の結論としては、追加の不確実係数を使う必要はありません。これまではデータベースが不十分なので使っていましたが、今回は使う必要はありません。

(スライド91・92)

2011年のPTWIです。30 mg/kg b. w. /dayを100で割ります。300ではありません。3の追加係数は必要ないからです。その結果、0.3 mg/kg b. w. /day。こちらをweekにするために7を掛けて四捨五入すると、2 mg/kg b. w. /weekとなります。PTWIは、暫定耐容週間摂取量ですが、週間にするのは、生体内蓄積の可能性があるからです。これは、食物中のすべてのアルミニウム化合物に適用されます。食品添加物も含まれます。

(スライド93・94)

JECFAは2011年、食事によるアルミニウムの平均暴露量を、新たに推定しまし

た。これは2006年の推定値です。14~280mg/kg b. w. /week。これはPTWIに対して233%までの割合です。2011年に策定された全国の推定範囲は、11~136mg/kg b. w. /weekになっています。2011年はヨーロッパに基づいています。2006年は中国です。PTWIの113%になっています。異なる部分集団で見ると、恐らく、PTWIに対して大幅に超えることがあり得ると思います。何故、日本では、トータルの数字があるのに食品添加物の数字がないのかと思われることでしょう。様々な推定作業は国によって行われていますので、その差が現れています。このデータは日本の全国の食事調査に基づいていますので、その当時のJECFAは、食品添加剤からのアルミニウム摂取量を取得できませんでした。今はもしかすると、用意があるかも知れません。

(スライド95・96)

こうした背景となる個々の数字を見て、JECFAの評価に基づいて導いた2011年の結論です。成人の場合、穀物及び穀物由来製品の摂取による、アルミニウムの平均暴露の推定量はPTWIまでの範囲となります。

しかし、食事による高レベル暴露を含むアルミニウム含有食品添加物に対する子供の食事による暴露の推定量、つまり、アルミニウムの高含有の食事を摂取する子供は、PTWIに対して2倍まで超過する可能性があります。

(スライド97・98)

それを受けての勧告です。人工乳あるいは大豆調整乳に含まれるアルミニウムの存在形態は不明であり、試験が必要です。PTWIの2倍まで超える可能性があるため、この勧告は第67回の会合においても言及し、未だ課題になっております。特に子供にリスクがあるという訳ではないのですが、安全だと断定もできません。リスク評価に関しては、保守的な姿勢でいます。暴露はPTWIを下回る必要があります。ヨーロッパにおきましては、アルミニウム含有食品添加物の使用を極力避けていこうという努力がなされています。恐らく、アルミニウム摂取の主たる起原は、食品添加物の可能性があります。

しかし、乳児に関しては食品添加物ではなく、どちらかという栄養源である大豆調整乳を気にする必要があります。乳児における、長期にわたるアルミニウム摂取のリスクを検討しなければいけません。以上のことから、アルミニウムに関するJECFAの結論が何故変わったのかについて、いづらかご理解いただけたのではないかと期待しています。ご清聴ありがとうございました。

○広瀬専門委員 ベンフォード先生ありがとうございました。ここで、約15分間の休憩を取りたいと思います。15時25分に再開しますので、それまでにお席にお戻り下さい。

— 休 憩 —

○広瀬専門委員 時間になりましたので、再開致します。

続きまして、日本におけるアルミの繁殖毒性に関する調査研究が行われまして、ラットを用いたアルミニウム塩の二世帯生殖毒性試験について、独陸行政法人産業技術総合研究所の江馬眞先生にアルミニウムの繁殖毒性について御講演をいただきたいと思っております。それでは江馬先生よろしくお願い致します。

講演3 「ラットを用いたアルミニウム塩の二世帯生殖試験」

江馬 眞 専門委員（食品安全委員会添加物専門調査会）

産業技術総合研究所の江馬です。よろしく申し上げます。本日はこのような発表の機会をいただきまして、食品安全委員会の委員の先生方、事務局それから座長の広瀬先生に感謝申し上げます。

私の話は先程ベンフォード博士の講演にも出てきました試験で、残念ながら、残念な仕事と言われてしまいまして、ちょっと暗い気持ちになっておりますが、発表したいと思っております。

（スライド3・4）

この試験は下の方に書いてあります平田先生以下西川先生までの先生方がむしろ私より主導的な立場で行われた試験で、先生方を代表しまして私が話をさせていただきます。今日お話しする内容は既に硫酸アルミニウムアンモニウムについては、Reproductive Toxicologyの2011年、Food and Chemical Toxicologyの2011年論文としてパブリッシュされております。厚労省の研究費によりまして、化合物安全性研究所にて2008年から2009年に実施されたものです。これまでの研究ということで既にお二人の先生方が話をされておりますが、重複しますが簡単に説明したいと思います。

（スライド5・6）

まず、雄への生殖への影響が強制経口投与で行われた実験がありまして、生殖毒性が観察されています。塩化アルミニウムのラット6ヶ月試験で、精子／精巣毒性が認められたという報告、ニュージーランドホワイトウサギの16週間試験でも性欲障害、精子毒性が観察されております。

また、硫酸アルミニウムのラット21日間試験においても、精巣毒性が観察されております。しかしながら、これらの経口投与毒性による試験では、飼料中のアルミニウム含量は測定されておりませんので、また、強制経口投与による一時の大量投与になりますので、そのトキシコキネティクスは、ヒトでの食物を介した持続的な摂取とは異なると思われるので、ヒトのリスクアセスメントにこれらを適用することには疑問が残るところです。

（スライド7・8）

雄への影響の混餌投与の報告もされておりまして、これらは、飼料中のアルミニウム含

量を測定されております。塩基性リン酸アルミニウムナトリウム、または水酸化ナトリウムの28日間試験では、精巣の病理学的所見で影響はなかったと報告されております。また、ビーグル犬の試験では、75 mg Al / kg で精巣毒性が認められたという報告があります。

しかしながら、酸性のリン酸アルミニウムナトリウムのビーグル犬26週間試験では、精巣毒性は観察されておられません。これらの研究では、消化管吸収率が低いと考えられま

す不溶性あるいは難溶性のアルミニウム化合物が用いられております。

(スライド9・10)

また、雌への生殖の影響も報告されております。硝酸アルミニウムの生殖/発生毒性試験が行われておまして、最高投与量720 mg / kg で黄体数の減少、生存体リッター数の減少、360 mg / kg 以上で生存リッター数の減少、すべての投与群180 mg / kg 以上で児体重の低下が観察されております。

また、母動物のストレスとアルミニウム暴露の複合影響を調べた試験も報告されております。

(スライド11・12)

これは、強制経口投与による発生毒性試験についてまとめたものであります。化合物としては、硝酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、乳酸アルミニウム等々が使われております。動物はラット、マウスそれぞれです。見られた所見としては、胎児体重の低下、骨格奇形あるいは口蓋裂の増加、骨化遅延の増加等であります。中には発生影響なしという報告もあります。*が1つついている実験では、母体毒性が見られた投与量での胎児への影響が観察された試験です。

(スライド13・14)

混餌投与の発生毒性試験をスライドにまとめました。ここでも、塩化アルミニウム、乳酸アルミニウムが使われておまして、動物はラットです。投与期間は妊娠の8日または、1日から、器官形成期を通じて分娩まで投与する実験、あるいは妊娠開始から器官形成期終了まで、または妊娠開始から分娩までの投与です。ここで見られた影響というのは、児死亡率の増加、児体重の低下が観察されております。

しかしながら、乳酸アルミニウムの1番下の試験では400 mg Al / kg まで児の生存率や体重に影響なしという結果が見られておまして、報告間で結果が異なるという現象が見られます。

(スライド15・16)

これは、先程の話にも出てきました、神経行動学的影响を調べた試験です。この試験ではSwiss Websterマウスに乳酸アルミニウムを混餌投与した実験でカリフォルニア大学のグループの実験です。投与期間は妊娠の0日から離乳まで、一生涯、あるいは生後35日までという様な実験です。ここでは、神経行動発生の遅延、温度感受性の変化、握力への低下等々が見られております。

また、ここでは、生後18ヶ月と24ヶ月の行動検査では一貫性のある変化はなかったという様な報告もあります。これらの報告では、子供の身体発達、性成熟に関する情報は得られません。

(スライド17・18)

これは、生殖発生毒性に関する最近の報告をスライドにしたものです。ラットあるいはマウスを用いまして、長期の投与期間120日、あるいは30日から60日、あるいは妊娠の開始から授乳の15日までというような投与期間で行われておりまして、血中のテストステロンとか血中ホルモン類の変化、あるいは精子パラメータの変化等が観察されております。これらの研究では、飼料中のアルミニウム含量は測定されておられません。

(スライド19・20)

今回行ったアルミニウム塩のラット二世世代生殖毒性試験ですが、アルミニウムの評価には発生毒性及び多世代試験が必要であるということがJECFAの2006年の会議で述べられておりまして、このデータ不足を補うために生殖発生の影響を網羅的に調べることができる二世世代生殖毒性試験を行いました。この試験はOECDのテストガイドライン、あるいは我が国のガイドラインに従って、GLP下で実施したものであります。ちなみにデータの信頼性というのは、クリミッシュの論文に記載されています。OECDの高生産量化学物質プログラム等でも、この信頼性の評価が受け入れられておりまして、無制限に信頼性のあるデータというのは、国際的に認知されたガイドラインに従って、GLP下で行った試験であるということが述べられております。

(スライド21・22)

次にこのスライドは、2世代生殖毒性試験の位置付けを示したものです。まず、化学物質の評価というのは、日本では最初の評価は化審法、この中では28日間反復投与毒性試験が行われております。

また、既存化学物質につきましては、簡易生殖毒性試験、反復投与・生殖発生毒性併合試験が行われております。この黄色で示しておりますところが、2世代生殖毒性試験ですが、新薬の申請、あるいは農薬や添加物の申請では、ここで生殖試験が行われます。添加物や農薬は長期の摂取が想定されますので、2世代生殖毒性試験が行われます。神経発生毒性については、ここで異常が出れば、先程のポアリエ先生の講演にありました様に、特別な神経発生毒性試験を行います。更にここでの影響を解析しようとする、高次のメカニズムについて、あるいはサルなどを使った高次の試験が行われます。今日お話しする2世代繁殖試験というのは、化学物質の生殖発生毒性の評価としては、第2次的のものであるということになります。

(スライド23・24)

今回の実験に使いました試験物質をスライドに示しました。まず硫酸アルミニウム、これは水溶性で用途は浄水剤、サイジング剤、消化器剤などがあります。これらは、環境及び飲水を介した暴露が懸念されます。硫酸アルミニウムアンモニウム、これも水溶性であ

ります。用途は食品添加物、それから、写真の定着剤、皮なめし剤などに使われております。この物質は、食品添加物に関するCODEX一般規格のTable 1にリストされておりまして、日本では指定添加物に分類されております。この物質は食物からの暴露が懸念されます。

(スライド25・26)

このスライドは、試験計画を示したのですが、SDラットを用いまして各群雌雄24匹に硫酸アルミニウム、あるいは硫酸アルミニウムアンモニウムを2世代にわたって投与しました。2世代繁殖試験というのはF0とF2の2つの世代を繁殖させるので、2世代生殖毒性試験または2世代繁殖試験と言います。

なぜ、2世代繁殖試験かということ、F0の妊娠中の雌の胎児F1の中には既に将来F2になる卵の発生が始まっておりまして、F2まで暴露される可能性があるから、F2までを調べるということになります。

(スライド27・28)

このスライドは、硫酸アルミニウムの親動物の飲水量を示しています。2世代生殖毒性試験では離乳後の動物を親動物という表現をします。児動物と言うのは生まれてから離乳までの動物を表現します。すべてのアルミニウム投与群で、この様に飲水量の低下が観察されました。

(スライド29・30)

これは、摂餌量ですが、摂餌量の低下は最高投与量だけに認められております。F1の雄では摂餌量の低下は一過性に認められております。雌では離乳直前の摂餌量の低下が観察されました。

(スライド31・32)

このスライドは、親動物の体重の変化を示したもので、飲水量に変化は認められたのですが、体重は投与開始後の直後のこの期間だけに認められております。F0の雌、F1の雄雌には体重への影響は観察されませんでした。

(スライド33・34)

このスライドは、F0及びF1動物の1日当たりのアルミニウム摂取量を示しております。これは飲水から摂取された実験により与えられたアルミニウム摂取量で、青で示したところが、餌のアルミニウムを加えたものです。雄では最高投与量で31から39mg Al/kgでした。雌では非妊娠中、妊娠中、あるいは授乳中で大きく摂取量が変りますので、飲水量が変りますので、この様な幅が出ております。交配前の期間では47～52mgで、妊娠中では36～38mgです。1番低いところで35.9高いところで87mg Al/kgというような摂取量になります。

(スライド35・36)

これは、硫酸アルミニウムの試験結果について生殖発生指標の表をここに示しております。交尾・受胎・出産率、同居から妊娠までの日数、妊娠期間、着床・分娩児数、形態異

常児の頻度、性周期、精子検査、雌雄の親動物の生殖器官の病理組織学的結果に投与による有害影響は認められませんでした。

(スライド37・38)

これは、アルミニウム、児動物の体重、F1の雄、雌の最高投与量で、離乳直前の体重が低値を示しております。F2の雄でも同様です。

(スライド39・40)

これは、児動物の器官重量の変化を示しております。主な所見はピンクで示しております。3,000ppmにおいて、種々の器官重量の変化が観察されました。そのうち、脳の比重量の増加は、絶対重量に変化がなかったことから体重低下に起因すると考えられました。腎臓、精巣、精巣上体、子宮等の比重量の変化を伴わない絶対重量の低下も、体重低下に起因するものと考えられました。F2の雄の胸腺、F1、F2雌雄の肝臓、脾臓では絶対重量及び比重量が共に低下しておりました。

しかしながら、肝臓及び脾臓の病理組織学的所見には変化は観察されませんでした。

(スライド41・42)

硫酸アルミニウムの児動物の発達指標について調べたもので、雄の性成熟、包皮分離、それから雌の膣開口を示しておりますが、最高投与量で雌の膣開口の遅延1.9日ですが認められております。膣開口が認められた雌動物は正常な生殖能力を示して、肛門生殖突起間距離、あるいは性成熟、生殖器官の重量、その病理学的所見に投与の影響は認められなかったことから、アルミニウムはホルモンに関連する指標には明らかな重大な影響を示さないものと考えました。

(スライド43・44)

これは、F1親動物の自発運動を調べたものであります。この様に対象群とアルミニウム投与群との変化はありません。

また、F1、F2動物の発現の反射、F1動物の自発運動に投与の影響は認められませんでした。

(スライド45・46)

これは、硫酸アルミニウムの水迷路試験の結果を示したものです。F1のラットの水迷路試験の結果です。600ppmでゴールに達するまでの時間及びエラー数が一過性に短縮あるいは減少しましたが、用量依存性がなかったことから、投与の影響とは考えませんでした。これまでの報告で認められている神経行動学的変化は、本研究よりも高濃度のアルミニウムを摂取した結果によると考えられました。

(スライド47・48)

このスライドは、硫酸アルミニウムの実験の結果をまとめたものです。これは変化の認められた所見に矢印を入れております。飲水量の変化、摂餌量の変化、体重の変化がF1の親の最高投与量、児動物の授乳中の体重の低下が最高投与量で雌雄に観察されております。

す。

また、肝臓重量の低下、それから脾臓重量の変化、膈開口の遅延が認められました。親動物及び生殖発生毒性の無毒性量は600 ppm (41 mg/kg) でした。飲水及び餌由来のアルミニウムを加えた総アルミニウム摂取量は8.06 mg Al/kg でした。

(スライド49・50)

これは、硫酸アルミニウムアンモニウムの試験結果をまとめたものであります。これも、有意差が出た所見をここに示しております。先程の試験とほぼ同様の結果であります。親動物及び生殖発生毒性の無毒性量は500 ppm (33.5 mg/kg) でした。飲水及び餌由来のアルミニウムを加えたアルミニウム総摂取量は5.35 mg Al/kg でした。

(スライド51)

スライドには、結論を示しております。硫酸アルミニウムまたは硫酸アルミニウムアンモニウムを飲水投与したところ、飲水量の減少が観察され、摂餌量の低下及び体重低下の原因と考えられました。最高投与量では、雌雄の児動物に低体重が見られ、膈開口の遅れが観察されました。

しかしながら、生殖、神経行動学的指標には投与の影響は認められませんでした。これらの知見から、生殖発生毒性の無毒性量は、硫酸アルミニウムについては600 ppm、硫酸アルミニウムアンモニウムにつきましては500 ppmと考えられました。飲水及び餌由来のアルミニウムを加えた総アルミニウム摂取量は、硫酸アルミニウムについては8.06 mg Al/kg、硫酸アルミニウムアンモニウムについては5.35 mg Al/kg でした。以上です。どうもありがとうございました。

○広瀬専門委員 江馬先生どうもありがとうございました。

引き続き、次の演題に移りたいと思います。次はアルミニウムの最新のリスク評価指の開発といった観点から、神戸大学医学部医学研究科の入野康宏先生から、「アルミニウムの精神・神経疾患、新生児育成に対する新たなリスク評価指標の開発に向けた取り組み」といったタイトルで講演をいただきと思います。それでは入野先生よろしくお願い致します。

講演4 「アルミニウムの精神・神経疾患、新生児発育に対する新たなリスク評価指標の開発に向けた取り組み」

入野 康宏 博士 (神戸大学医学研究科)

皆さん、こんにちは。神戸大学の入野と申します。本日は、この様な発表の機会を頂きまして、食品安全委員会の関係者の皆様に感謝申し上げます。

本日、私が紹介する内容は「アルミニウムの精神・神経疾患、新生児発育に対する新たなリスク評価指標の開発に向けた取り組み」という内容で発表させていただきます。

(スライド3・4・5・6)

こちらに示すマークは皆さん日頃よく目にするマークだと思います。この様に、アルミニウムというのは飲料缶のみならず、こちらに示す様な調理器具などに幅広く利用されています。元素の中では、酸素、ケイ素に次ぐ三番目に多い元素として知られており、アルミニウムは私達の非常に身近に存在する元素であります。高濃度アルミニウムを摂取しますと、神経毒性が生じるという疑いが考えられております。

また、疫学調査から、アルミニウムの摂取とアルツハイマー病の発症の間に何らかの関連性があると考えられていますが、これを証明する証拠は未だ不十分でございます。アルミニウムは食品のみならず医薬品として用いられており、また、ベーキングパウダーなどの食品添加物にもアルミニウムは含有されていることが知られております。この様に、アルミニウムは食品や食品添加物に含まれていること、調理器具や容器に広く利用されていることから、私達は日常生活の中でアルミニウムを摂取する機会が多いことが考えられます。

そこで、私たちが一体どの位のアルミニウムを摂取しているのか、アルミニウムが生物に与える影響が、どの様なものなのか、どの位のアルミニウムを摂取しても安全なのか、などといった、アルミニウムのリスク評価をすることが求められております。

(スライド7・8)

現在、日本では食品の安全を確保するために、食品安全委員会という国の機関がございます。この食品安全委員会は食品の安全を守る為に、食品や食品添加物に含まれる化学物質の健康に対する影響についてリスク評価をすること。

また、リスク評価によって得られた情報を国民と共有すること。不幸にして起こってしまった食品が原因となった緊急事態に対応し、その情報を公開するという役割を果たしています。食品安全委員会の働きによって、私達の日々の食品の安全が守られております。

(スライド9・10)

食品安全委員会の大切な役割の1つでありますリスク評価の実施というのは、科学的に裏付けられた客観的なデータによる評価が必要であります。その為、食品安全委員会では、リスク評価の推進と発展に科学技術を用いた研究を支援しております。

(スライド11・12)

本日は、食品安全委員会のサポートを受けた研究結果を発表させていただきます。アルミニウムのリスク評価をする為に、本研究では大きく2つの目的を設定しました。1つは、臨床研究で血中アルミニウムの測定を行い、日本人が日々どれ位アルミニウムを摂取しているかどうかを知る為のデータを採取するという事を目的にしました。その為に、先ずアルミニウムの高感度測定法の確立を行いました。アルミニウムの高感度測定システムが構築した後に、日本におけるヒト血液中のアルミニウムの測定分析を行うことにしました。もう1つは、動物実験を考えました。アルミニウム暴露によって引き起こされると予想される神経毒性のリスク評価をする為に、網羅的に行動解析することによって、アルミニウ

ムによって引き起こされる神経毒性を知る為の新しい指標を探索できないかということで、アルミニウム負荷時の動物の網羅的な行動解析を行いました。

(スライド13・14)

始めに、血中アルミニウムの測定についてお話しさせていただきます。血中アルミニウムの測定をするにあたって、大きく3つの問題点が考えられました。血中アルミニウムの測定というのは本研究が初めてではなく、いくつかの先行実験がありました。その先行実験の測定値を評価してみますと、血中アルミニウム濃度はかなり低いということが解っており、血中アルミニウムの検出が困難であることが考えられました。

また、測定試料、ここでは血液ですが、血液にはアルブミンと呼ばれる蛋白をはじめ、様々な雑多な成分を含んでいることが知られており、アルミニウム分析において、これらの物質が障害になる恐れが考えられます。

そこで、アルミニウム分析に適切な科学的処理を行うことが必要で、この処理をどうするかという問題があります。

3つ目は、入手できる血液が微量であるということ。人間の血でございませうから、無限度に採取するという訳にもいきません。

また、本研究は、新生児に関する評価をするということなので、小さな子から沢山の血液を採取するのは非常に困難で非現実的でございます。

そこで、我々は、血液一滴、約50 μ lの血液を用いたアルミニウム測定システムの開発を目指しました。

(スライド15・16)

そこで、我々が用いた機器というのが、こちらに示すICP-MS（高周波誘導結合プラズマ質量分析計）というものです。このICP-MSの特徴を、ここでは5つ挙げております。特徴として、測定限界が十分に低いということから、アルミニウムの高感度分析ができるだろうと期待できます。

また、マトリックス効果や分子イオンによる干渉に対して強いということから、様々な物質が含まれている血中のアルミニウムを測定するには最適ではないかというふうに考えました。血液は微量にしか採取できませんので、微量サンプルを処理するという能力も求められます。ヒトにおけるアルミニウム濃度は、ヒトによって様々な濃度で存在することが十分考えられますので、ヒトのアルミニウムの測定域を担保する為に、高い低領域を保持していることが必要でございます。ICP-MSは、定量的に測定できる範囲も広いという特徴を持っております。大量にヒトの分析をするには、それに耐え得る堅牢性を保持していることも大切でございますので、ICP-MSは、この様な大量の測定に耐える堅牢性も保持しております。

(スライド17・18)

ここでは、ヒト血中アルミニウム濃度の方法を示しております。全血ではなく、ヒトの血清を測定対象としました。一般的に元素分析というのは、硝酸などに代表される酸処理

を行うのですが、今回は予備実験の結果、硝酸で処理するより、こちらに示したアンモニア、EDTA、T r i t o n、ブタノールを含むアルカリ性溶液で前処理の方が、血中のアルミニウムを感度良く測定できることが解りましたので、こちらの方法を採用しました。

また、サンプル間での誤差を補正する為に、ヒトの血液に存在しないと考えられるロジウムを一定量加え、これを内部標準物質としてICP-MSを用いて分析を行いました。

(スライド19・20)

A g i l e n t社の7700x ICP-MSというものを用い、細かい測定条件は、こちらにお示し致します。この様な前処理方法と測定条件を用いて、血中アルミニウムの測定計開発を行いました。ICP-MSというのは、どの様にしてアルミニウムやロジウムの量を測定しているのか、簡単に説明させていただきます。

(スライド21・22)

物質によって特有の質量、ここでは元素を挙げていますが、原子量が決まっております。アルミニウムは原子量27を持っており、ロジウムは103という原子量を持っています。これは、元素によって特有な値ですので、分析の際に27の質量数を持った物質の数を数えることによってアルミニウムの量を検出し、ロジウムに関しては103の質量数を持った物質、イオンを測定することによって、ロジウムの量を測定することができる訳です。

(スライド23・24)

それで、今回私達が作成した血中アルミニウム濃度分析システムの検証を行いました。始めに、検出限界と定量測定可能な濃度域の決定を行いました。その結果、検出限界は1 p p bであり、定量的に測定できる濃度域は1 p p b - 1 0 0 p p bの間にあることが解りました。このp p bというのはパーツパービリオンという単位なのですが、皆様の間では少しイメージできないかも知れません。25mプールを想像してみてください。長さ25m幅20m高さ1mのプールに0.5gの物質を溶かしたときの濃度が、およそ1 p p bに当たります。0.5gというのは、小さじで言いますと約10分の1ですので、かなり微量な、かなり薄い濃度であることがイメージできるかと思います。検出限界は1 p p bでありましたが、分析精度の問題となります。そこで私たちは、アルミニウムの濃度が既知で、測定値が保証されている標準血清の分析を行いました。私達が購入しました標準物質の定量値の許容範囲は、92 - 116 p p bでありましたが、我々の開発したシステムで分析しましたところ、111.45 p p bと許容範囲に収まっていることが解り、私達が構築したシステムの精度には問題がないということが分かります。

(スライド25・26)

この様にして、血中アルミニウムの測定計の方法が確立されたので、いよいよ日本人における血中アルミニウム濃度の分析を行うことにしました。

今回の検証では、男性29人、女性22人、合計51人の方の血液を採取しました。その方達の平均中間年齢は13歳で、年齢域は1~27歳までの方の血液を分析することにし

ました。0～10歳で分けますと、男10人、女8人、計18人。11～20歳では、男13人、女12人、計25人。21歳以上の方は、男6人、女2人、計8人の血液を集めました。

しかし、小さな子、特に0～10歳の健康な方の血液を集めるのは非常に困難ですので、今回の実験では入院している患者さん、特に腎臓病を患って入院している患者さんの血液を分析することにしました。

(スライド27・28)

その結果を、こちらのグラフに示しております。0～10歳18人の血中アルミニウム濃度平均値は56.89ppbでありました。11～20歳25人の血中アルミニウム濃度平均値は32.91ppb、21歳以上8人の血中アルミニウム濃度平均値は14.51ppbでありました。こちらの結果を見ると解る様に、年齢層が若くなるにつれ、血中アルミニウム濃度の上昇が見受けられると思います。

(スライド29・30)

そこで、0～10歳の男女間での血中アルミニウム濃度の差があるかどうか検討してみました。その結果、0～10歳男10人の血中アルミニウム濃度平均値は52.03ppb、女性8人の血中アルミニウム濃度平均値は59.74ppbで、0～10歳においては男女間での血中アルミニウム濃度の差はありませんでした。

(スライド31・32)

同じ様な検討を11～20歳の年齢層において男女間での血中アルミニウム濃度の差を見たところ、男13人の血中アルミニウム濃度平均値は36.53ppb、女12人の血中アルミニウム濃度平均値は25.40ppbでございました。11～20歳においては、男性の方が高い血中アルミニウム濃度を持っていると考えられました。

(スライド33・34)

21歳以上の男女間での血中アルミニウム濃度の差を見たところ、男性6人の血中アルミニウム濃度平均値は17.55ppb、女性2人の血中アルミニウム濃度平均値は5.41ppbで、この年齢層においても男性の方が高い傾向にあることが解りますが、6人対2人という少ない献体数でございますので、この差がはっきりしたものかどうか、更なる検討が必要だと考えられます。

(スライド35・36)

最後に、全年齢層の男女間での血中アルミニウム濃度の比較を行ってみました。男29人の血中アルミニウム濃度平均値は36.07ppb、女性22人の血中アルミニウム濃度平均値は40.32ppbで、全年齢を併せると、男女間での血中アルミニウム濃度の差は認められませんでした。

(スライド37・38)

次に、動物を用いたアルミニウム負荷実験を行いました。ここでは妊娠マウスに対してアルミニウムを負荷し、その後生まれて来る子供マウスの体重を測定しました。E11妊

娠マウスにアルミニウムを投与し、その後3週例程度まで発育させて、その間の体重を測定しました。

(スライド39・40・41・42)

その結果、雄雌問わず、ここでは1,000ppmのアルミニウム濃度を自由飲水で投与していますが、陰性対象群に比べ、アルミニウム投与群で体重の減少傾向が認められました。こちらでは、個々のマウスの体重をグラフ化しておりますが、アルミニウム投与をすることによって体重減少する傾向が見受けられました。

(スライド43・44)

次に、網羅的な行動解析を行いました。実験スキームは、C57BL/6Jマウスの雌19匹をそれぞれアルミニウム負荷群、陰性対象群としまして、4週例のマウスに、ここでは75ppmのアルミニウムを自由飲料水で投与し、10週になった時点で網羅的な行動解析を実施することにしました。

(スライド45・46)

始めに、一般的健康状態や神経学的スクリーニングを行いました。その結果、体重や体温、握力に関しては、アルミニウムの影響は認められませんでした。

次に、不安様行動をとるかということをも暗選択テストで行いました。マウスは暗い所を好む性質を持っていますので、不安を感じた場合、なるべく明るい所へ出なくなります。その明るい所に出た回数や、明るい所に居た時間を測定することによって、このマウスが不安を感じているか、そうでないかということの評価ができる訳です。その結果、陰性対象群とアルミニウム負荷群とでの差は認められませんでした。

次に、オープンフィールドテストで、探索的な活動性や情動性の評価を行いました。その結果、コントロール群とアルミニウム群で有意な差は認められませんでした。

これも、また不安様行動テストの評価ですが、高架式十字迷路テストというものを用いました。これは、壁のあるアームと壁のないアームを迷路にしまして、どちらのアームにマウスが頻繁に行くかというのを評価するテストで、不安を感じておりますと壁のあるアームを好んで移動する訳です。その結果、コントロール群とアルミニウム群で、不安様行動評価の結果、有意な差は認められませんでした。

しかし、アルミニウムを負荷することによって、全体的な活動量の亢進が認められました。

次に、回転するロットに乗せてマウスの運動能力を評価したものです。その結果、コントロール群とアルミニウム群で運動能力の差はありませんでした。痛覚感受性の評価も行っていますが、こちらのテストを行っても、コントロール群とアルミニウム群で有意な差は認められませんでした。

(スライド47・48)

次に、社会的行動テストというものを用いました。ここでは詳細は省きますが、コントロール群とアルミニウム群で有意な差は認められませんでした。同様に、社交性・社会的

行動テストを行っておりますが、こちらでも、有意な差はありませんでした。こちらも同様です。

次に、プレパルス抑制テストというものをいたしました。プレパルス抑制というのは、突然大きな音を聞かせると驚愕反応が起こりますが、その前に、ある程度小さな音を聞かせることによって、大きな音を聞かせたときの驚きが減少するという現象です。これは人間にもありまして、私たちが煩い中でも会話を続けられるのは、このプレパルス抑制が起きているからで、自然に大切な情報と大切なでない情報を取捨選択しているのです。このプレパルス抑制テストを行った結果、アルミニウム投与群で、かなり小さな差ですが、プレパルス抑制の低下が認められました。このプレパルス抑制の低下というのは、人間で言いますと統合失調症病の患者さんによく見られる現象だそうです。

従って、アルミニウムを投与することによって統合失調症病の症状が現れたのではないかと考えられますが、差が小さいということから、更なる検討が必要であると考えられます。

次に、ポーソルト強制水泳テストを行いました。このテストで何が分かるかということ、うつであるか、うつでないかということが分かります。水を張ったケージにマウスを入れますと、そこから脱出しようとしてもがきます。

しかし、次第に諦める様になっていくのです。うつ病の行動をとるマウスは、もがく運動量も小さくなりますし、直ぐに諦める様になります。アルミニウム投与群では2日目の実験において、諦めるまでの時間が短く、且つ、激しく運動をしていることが分かりました。

このことは、何を意味しているかと言いますと、ストレス場面下において、パニックや逃避用の行動をとっているのではないかと考えられます。

しかしながら、やはりコントロール群とアルミニウム群の差は小さく、これも結論を出すには更なる検討が必要であると考えられます。

次に、空間学習テストを行いました。T字迷路テストを行うことによって空間学習の評価を行いました。その結果、コントロール群とアルミニウム群で有意な差は認められませんでした。

最後に、Y字迷路テストを行いまして、短期記憶能力評価を行いました。こちらのテスト結果も、コントロール群とアルミニウム群で有意な差を見出すことはできませんでした。

以上をまとめますと、高感度の血中アルミニウム定量測定法を確立することができました。この定量法を用いて、日本人における血中アルミニウム濃度を測定したところ、0～10歳の年齢層で、血中アルミニウム濃度が高い傾向が測定できました。網羅的行動テストを行うことによって、アルミニウム摂取による神経影響が観察されました。本実験は神戸大学の吉田先生の下行われ、血中アルミニウム濃度測定に関しては大阪大学の馬場先生のご協力を戴きました。網羅的な行動解析に関しましては、藤田保健衛生大学の宮川先生

のご協力を戴きました。

最後に、本プロジェクトは内閣府食品安全委員会・委託研究のサポートを戴きました。この場を借りてお礼申し上げます。以上です。ご清聴ありがとうございました。

－ 休憩 －

意見交換会

○広瀬専門委員 それでは、時間となりましたので、これから会場の皆様を交え、質疑応答・意見交換を行いたいと思います。

先程ご講演をいただきました4名の先生方に、ご意見やご質問に答えていただきたいと思えます。4名の先生方よろしくお願ひ致します。

まず、皆様からの質疑・意見等をいただく前に、ご登壇いただいている4名の先生方の間で、他の先生方の御講演内容等について、ご意見・ご質問とはございませんでしょうか。

○ポアリエ博士 1つ質問があります。まず3名のスピーカーの方々、とても明瞭なプレゼン、そして、科学的な知見に基づいたプレゼンありがとうございました。

入野先生に質問があります。アルミニウムの血中濃度の測定に関するものです。アルミニウムの濃度の測定に際して、モニタリングする時のスタンダードのSDは10です。

しかし、血中濃度はかなりバラつきがありました。何故、そのようなバラつきがあったのか、自然になったのか、それとも、テクニカルなバックグラウンドのノイズでその様なバラつきになったのか教えていただきたいと思えます。

○入野博士 ご質問ありがとうございました。この場合は、人の血中アルミニウムの測定ですので、食べた食事の影響や、1番大きな原因は腎臓病を患っている患者の血中のアルミニウムの測定をせざるを得なかった現状を考えると、この様なバラつきが出てきました。特に0歳から10歳児において、血液アルミニウムの濃度のバラつきが出たのではないかと考えています。現に21歳以上のバラつきは小さくなっていることから、食事と病気の影響が強く反映された結果と現在考えております。

○ベンフォード博士 ありがとうございます。すべてのプレゼン楽しく聞かせていただきました。1つ1つのプレゼンに質問していきたいと思えます。

まず、入野先生のプレゼンに質問です。今、ポアリエ先生がされたので質問したいと思えます。各グループの男性にアウトレイヤーがいたと思えます。その人に関して、何か具体的にその様な高いレベルになった理由はあるのでしょうか。

○入野博士 1人高い値を示しております。この方の患者背景を調べたところ、特に私の記憶している限り、目立った特徴がなかったために、技術的なトラブルなのか、実際に何らかの影響で血中アルミニウムが高かったか、今のところ明確な証拠が出ておりません。

○ベンフォード博士 ありがとうございます。次にポアリア先生、質問良いですか。

認知機能に関する影響はみなさん興味があるところだと思います。また、神経行動に関する筋骨の影響ということですが、また、グリップや握力の影響がありましたけども、人間でいうとどういうことを意味するのでしょうか。

○ポアリエ博士 そうですね。最初の部分に関しては、既存の文献に関しては、認知の低下が予想されます。ですから、非常に慎重に複数の試験をして、モニタリング、そして、学習をしていかなければなりません。我々は、まだ、最高の濃度に達成していない訳です。神経、筋肉に関して濃度がかなり高かったと思います。ですから、私が思うには、こういった動物において、どちらかというと間接的な影響だと思うのです。腎臓機能が低下することによってだと思います。

そして、その結果ということだと思います。あまりにも多くの毒性のあるアルミニウム、いろいろなグルコースメタボリズムの複製生物として蓄積していく。腎臓、恐らくこれらの容量に関していうと、若干、毒性がある。少なくとも問題ありと言えるでしょう。その結果、筋肉のパフォーマンスに影響を受けます。

また、水迷路を使いました。そして、泳ぐ能力とスピードを見ました。そして、全身的な筋肉への影響が起きております。確かに、今、おっしゃったようなこと、例えば、マラソンをするスポーツマンで、ある時間が経った場合、毒素がグルコースの代謝によって蓄積され四肢に広がっていくことがあります。

まず、1番に腎不全、そして、そういったものがあつた後に蓄積されていくと思います。つまり、バイオマーカーということですね。明確な有害致傷というよりも、インジケータと考えた方が良いでしょう。

○ベンフォード博士 江馬先生、私、先生の研究をけなすつもりはなかったのです。とても、有益な試験だと思ったのです。生殖毒性はないということでしたが、子に出てきた影響として、恐らく、水消費、母体で減少したことによって緩和されている。

そして、それは、すべての容量で見られた。その結果、授乳、そして、子が受ける栄養に影響を受けたかも知れません。そのように思ったのですが。

○江馬専門委員 私どもがNOAELを判定したのは、すべてのアルミニウム投与群で飲水量が減っているのですが、体重は1番上の最高投与量しか減少していなかったことに基づいています。安全サイドに立って、その下の投与量をNOAELにしたということです。

投与量を上げれば、母体毒性が出るような用量、生殖、あるいは発生毒性指標に変化が出てくるかも知れませんが、そこまでは、摂取しなかったのだらうと考えています。

○江馬専門委員 我々の実験でも雌の膣開口の遅延があった訳です。最高投与量で2日程度の遅延です。ポアリエ先生の実験では、最高投与量4日の遅延があった訳ですが、その時の雌の体重に変化はなかったでしょうか。もし変化がないのであれば、膣開口の4日の遅れを毒性指標としなかった理由は何でしょうか。

○ポアリエ博士 実際、同じようなことがクエン酸ナトリウムでもありました。よって、クエン酸の影響だと思えます。金属の影響ではないと思えます。暴露に関して、雄に関しても、同じようなことが見られました。勿論、同じ塩を使った訳ではないですが。

しかしながら、ポジティブコントロール、まったく同じ濃度でクエン酸ナトリウムを与えました。クエン酸アルミニウムと同じです。よって、鉄・金属による影響は緩和されたと思えます。

○入野博士 先程、ポアリエ先生は腎不全が起こっていると言われましたが、それを輔佐する炎症が起こっているとか、血中のインターロイキンが増えているとか、そういった生物学的なデータは取っているのでしょうか。腎不全の原因を探るような研究を今もされているのでしょうか。

○ポアリエ博士 フォローアップのスタディをやった訳ではないですが、おっしゃるとおりで、初歩的な測定を行いました。高容量の雄は腎障害ということで、結晶化が尿路において起こったことにより、大半が死亡し処分しました。

そして、生物学的な変化というものは、それに関係して、あるいはメタボイテックな変化というのも見られました。一覧表にできる位なのですが、実際にそういったものを検証しております。25の血液の検査も行っているのですが、すべて一貫した所見がありました。腎臓の中の蓄積におきまして、結晶化が起こったと。雄の死亡が起こったのですね。雌においても、腎臓障害がいくらか見られました。そういった代謝的な変化があったのですが、それは高容量の300mgのレベルにおいてのみ見られております。

○広瀬専門委員 今日の発表の中で、今のディスカッションは毒性学のNOAELをどうするのかというかなり専門的なディスカッションですが、発表の中で触れられなかったことが、少し細くしてクリアになったのではと思います。ここで、生殖発生の影響とか神経毒性の影響は近年の研究で明らかになってきて、JECFAの評価も2006年、2011年と変わってきたこともあって、皆さんの関心も高いと思いますけども、フロアの方からご質問があればお願い致します。

○食品安全委員会委員 ダイアン・ベンフォードさんにお聞きしたい。2011年のJECFAでのPTWIを評価された時のディスカッションの内容をお聞かせいただきたい。私の質問ですけれども、神経毒性に関しては、アルツハイマー病との関連性はないと理解していますが、動物実験データで、ラットの場合は神経毒性の感受性は鈍いと理解しています。

一方、ウサギの実験がありますが、私の知る限り、3カ月位ウサギにアルミニウムを投与した飲水投与の実験があったと思うのですが、それでは確か用量は1.3mg/kg体重でした。その3か月のデータで、神経細胞の変性が認められているという報告があったと思います。JECFAの2011年のレポートに載っているはずですが。そのウサギでの神経毒性の感受性が高いということを最後のPTWI設定の時にJECFAは考慮されていたのでしょうか。

○ベンフォード博士 どの具体的なウサギの試験を言及されているのか分かりませんが、JECFA4では、利用可能なデータを検討致しました。中にはウサギ、ラットやマウスもございました。JECFAは特によく実施された試験ということで、色々な反応試験も検討致しました。アルミニウムの総合の投与量も評価されたかどうかも見ているのですが、試験によってはそうでもないものもありました。GLPを取って試験を行ったものに関しては、そういったものが期待できる訳です。ポアリエ先生、具体的にどのウサギの試験かということも合わせて、言及いただけませんか。

○食品安全委員会委員 JECFAレポートの27ページに記載されていますが、出典はアブドエルガーファーという2007年のデータです。このパラグラフを見ると1.3mg/kg体重のアルミニウムとして、換算した場合のデータですが、3か月間投与でそこに書いてありますね。

英語で読みますと、大脳の皮質における脳神経、あるいは神経細胞の萎縮等がアルミニウム投与群において見られたというような記載になっています。

○ベンフォード博士 ありがとうございます。私も今手元にあります。この試験は、塩化アルミニウム一用量群のみ使われておりました。

そして、食料の注入におけるアルミニウムの含量が評価されていなかったということがございます。これによって、これに基づく結論に導くことができません。というのは、投与されたトータルのアルミニウムの摂取量は1.3より上回る可能性があるからです。報告されたものより大きく上回る可能性があります。飲料水ということ、プラスアルファで想定されるということでありまして、だからこそ、この試験の評価をよりどころにすることができなかったということが経緯だと思います。

○食品安全委員会委員 分かりました。非常に低い容量で神経毒性が出ていますので、これをどのように J E C F A が評価したのか知りたかったので質問しました。

○質問者 1（食品関連事業者） ダイアン先生にお尋ねしたいのですが、56と58頁に大豆調整乳を与えられる幼児は食事による暴露が高くなることが予想されますということと、58頁には大豆調整乳を与えられる幼児には潜在リスクの評価を行う前に、アルミニウムの存在形態及びそのバイオアベイラビリティを特定する試験が必要であるとありますが、どれ位の危険性があるのかということについて教えていただきたい。

○ベンフォード博士 大豆ベースの人工乳というのは、例えば、牛乳や牛由来よりもアルミニウムの含量が高い可能性があります。よって、大豆調整乳の方がアルミニウム含有が高いと考えられます。唯一、当該人工乳を取得していた場合には、他の乳製品ベース、あるいは乳由来の調整乳、人工乳を取得していたものよりも、暴露量が多いと考えられます。

あと、もう1つ考えなければならないのは、大豆調整乳はアルミニウム含有量が高いのかということですが、もしかすると、大豆のアルミニウムの取り込み量が高い、あるいは加工においてアルミニウムの含量が増えるということがあるのですが、どの様にアルミニウムが高い濃度に混入するか分からないのですね。アルミニウムはアルミニウムイオンとして測定されておりますので、どの様な形態で存在しているのか分からない訳です。イオンの形態で測定されるので、更なるリスクの情報が必要となっております。どれ位大豆調整乳が日本の乳児に使われているか分からないのですが、英国においては使うべきでないとしております。アルミニウムが理由ではなく、他の理由があった訳です。とにかく他の牛由来のそれよりも大豆調整乳の取得の方が乳児にとっては、適切ではないと英国では判断しているからです。

○質問者 2（食品関連事業者） ダイアン先生に質問があるのですが、先程の講演の中の98頁にパールエッセンスのピグメント中の真珠光沢剤から、アルミニウムが生体利用されないことを立証するための説得力のあるデータが必要であるという記述があります。つい最近、私どもの会社にこの原料の売込みがあり、現在、検討中です。原料ベースが中国製であり、ご存知のとおり、パールパウダーというのは、何十年も昔から顔に付けたり、飲んだりしているのですが、英国等で問題になったのでしょうか。

○ベンフォード博士 真珠のエッセンスですが、恐らく、ポタシウム塩、ポタシウムシリケートですけども、ここにはそれ以外の塩も含まれております。

つまり、様々なものを加えて色が出されております。レーキ作用でありますとか、こういった物を使って白色を出しているのです。J E C F A では、特に色素についての評価を依頼されました。特にアルミニウムの含有量からの観点であり、ピグメントの観点からでは

ありません。従って、私どもで提示しているデータというのは、1つだけ。それは可溶性、不溶性といった方が良いでしょう。それだけです。それは、バイオベルではないと仮定してやっております。それについて言いますと、これはバイオアベイラビリティがないと出ております。

従って、感覚的にはもっと説得力のあるデータが必要だと考えます。だからと言って安全ではないということではないです。今の段階では、データとして十分に安全性が示されていないという解釈が正しいと思います。

○広瀬専門委員 私の方から特に質問する訳ではないですが、バイオアベイラビリティはアルミの評価をするのに重要なファクターを占めていると思いますし、ポアリエさんのデータでも、塩によって血中濃度が変化する。そういう観点からすると、現状で暴露評価としてデータがないので評価できない一方、ADIを設定する観点から、どの試験でやったNOAELがADIとして適切かという問題と、1つの試験で行ったADIと他のアルミの塩に対してADIとして設定することについて、ポアリエさんとダイアンさんから、ご意見があれば、いただきたいと思うのですが。多分、皆さん管理上、関心のある点ではないかと思うのですが。

○ベンフォード博士 私の方から良いですか。それと2つ目の前に話を止めますね。まず分かっていることです。アルミニウム化合物の毒性ですが、これをどうやって決めるかという、アルミニウムイオンで決めます。様々な化合物ですが、様々なバイオアベイラビリティ。そのイオンのバイオアベイラビリティに基づいて決めておりますので、JECFAの方では適切にトータルなアルミニウムをすべてのソースに対して評価するようにということを求めています。もっとも関連のあるNOAELということですが、JECFAで定義されていますアプローチにおきましては、WHOの原則としてリスクアセスメント。化合物に関するものとして発表されております。NOAELが、もしかしたら可能性のあるベンチマーク、投与類として使って、PTWIもしくは、許容可能な1日投与量を決める際に使いなさいとしています。

そして、1番低いLOAELにですが、これは人に関連のあるものと考えられております。その際には、すべての入手可能なデータを加味することとされております。これによって、データの一過性を持たせるようになっております。1番低い投与量を出したのも、つまり、コンサバティブなアプローチを消費者保全の観点からとったものを使うようになっております。非常に低いソースを使ったものが試験の中に1つあったとします。そうすると、何故という疑問が出てくると思います。そのためにそこから出てきた結論というのは、一時的なベースラインとしてリスクアセスメントを使う上では、何故というところを確認していることになると思います。

次に人に対する影響ですが、アルミニウムでは違いますが、他の状況では関連してくる

場合がございます。その場合には、NOAELを無視ということになります。その影響を割り引いて考えるということです。そうでなければ、1番低いものを使うことになります。そうすると人の安全を守るという観点から、保守的な立場がとれるからです。

○広瀬専門委員 そうすると、例えば、不溶性で吸収率の低い物質については、少し割り引いた評価も成り立つと考えてよろしいでしょうか。もし、暴露のリスクとして不溶性のバイオアベイラビリティの低いアルミ化合物の場合は、NOAEL、ADIをそのまま適用するのではなく、少しは緩めの管理も適用できるという考え方でしょうか。

○ベンフォード博士 バイオアベイラビリティはないということであれば、逆にLOAELを特定できないと思います。効果がないですから。従って、実際に上昇しなければならぬのは特定の形態のアルミニウム化合物で、恐らく不溶性だと思います。特定の形状が不溶性ということもあるかも知れませんが、それをトータル暴露量にいれなくても良いです。

しかしながら、説得力のあるエビデンスは必要で、いずれも一切吸収されていない、あるいは吸収されているが有意なレベルまではないということを実証しなければならないです。JECFAが最初にアルミニウムを含んでいるものを評価した時に、何も吸収されていないということを実証しようとしてしました。その中で時間が経つに従って、分析法が確立され、アルミニウムを検出する手法も改善され、アベイラビリティをより低いレベルで確認した証拠もどんどん出てきました。

そして、実はアルミニウムがある程度不溶性でも、バイオアベイラビリティがあると分かったのです。従ってこの様な状況ですから、この形態であってもないということを実証して出さないと無理だと思います。

○広瀬専門委員 ポアリエ先生の方で、もし、先生の実験は吸収率の高いアルミでやっておられますけども、同じようなものを吸収率の低いものでやると高いNOAELになると思いますけど、それについて、同じアルミニウムでも違う結果が出た時についての評価をADIに、先生はADIの専門ではないかも知れませんが、そういう時にどういった観点で、ADIを設定したら良いとお考えでしょうか。

○ポアリエ博士 私が答えて良いかどうかという感じですけど。私のプレゼンの最後のところで、様々な塩を使っておりました。こちらは私たちのグループでクエン酸を選びましたが、極めてバイオアベイラビリティが高いからです。アルミニウムの塩の中でも、極めて高い。これに対して硫酸アルミニウムは低い方です。私の驚きでもあったのですが、陽性結果が得られたということでは非常に低いのです。今回の江馬先生の結果のことを考えますと、世界中で非常に重要な点と言えます。1番最後のバイオアベイラビリティの実験

結果のところを見ますと、暴露期間によって影響されている結果が得られています。骨と腎臓を除いて、ある程度の暴露期間の影響が出ております。対照群以上の蓄積を示したのは、殆どの場合が、クエン酸のケースとなっております。他の臓器は対象動物と同様の濃度で検出されています。どれも小さく有意なものはないですが、暴露期間に依存した蓄積の影響は出ているのです。これは様々な塩で出ております。ADIも特定なものに対して…。ADIの方は彼女に移します。

○ベンフォード博士 クエン酸の使用は適切なものだと考えております。それに加えて、クエン酸アルミニウム、そして、同じ吸収をやると、これはクエン酸アルミニウム、クエン酸ナトリウムと同じ様にやるということですが、このクエン酸自体私たちの食事に良く入っております。従って、クエン酸アルミニウムの影響を排除することはできないということです。

もう1つは、ポリバイオアビオリティということです。そうしますと、全体のクエン酸アルミニウム塩の評価に影響が出てきてしまいます。そうしますと、大衆の健康を守れないということになります。私達が望む反対になってしまうということで、よりコンサバティブなアプローチであるクエン酸の方を使うということです。

○広瀬専門委員 どういうアルミを使うかという観点で、バイオアベイラビリティが重要であると。暴露のリスクを評価するためにも重要だという観点でディスカッションを進めました。一方で入野先生の方からは、まだはっきりとは言えないけれど、行動的な問題が少し出てきているという話があるのですが、この辺のことで、入野先生からこの影響を、もっと高容量、容量が1点だった気がするのですが、そういった容量の試験の計画があるとか、その辺のことについてご意見をいただけますでしょうか。

○入野博士 今回は4週例のマウスに対してのアルミニウムを付加した時の行動解析のみ実施致しましたが、現在は妊娠マウスから高容量のアルミニウムを付加させて生まれてくる子の行動にどのような異常があるかを検討する予定にしております。

○質問者3（教育機関） 入野先生にお尋ねしたいのですが、血中アルミとして血清をお使いになっていますが、赤血球の方は無視できる程少ないのかということが1つ、あと腎障害の患者さんの血液ですが、尿細管障害と糸球体障害とで血清中のアルミニウムに差があるのでしょうか。

○入野博士 血清を用いた理由というのは、実際の現場で血液を採取するのは非常に困難ですので、ある血液検査を行った残りの検体を今のところ使用する他ありませんので、その観点からも、全血とかではなくて、血清を対象にしております。病気に関しては、私は

医師ではありませんので、よく分かりません。その辺の違いの比較はまだしておりません。

○質問者4（教育機関） 同じく入野先生に。聞き逃したかも知れませんが、投与されたアルミニウムの形態は。それと実験値からいくと人と同じくらいの濃度に計画されたのでしょうか。日常的にかなり他の実験から比べると低容量を投与されたと思うのですが。

○入野博士 私のミスでどのアルミニウムを使用したかを説明しなかったのですが、今回の実験で用いたのは、硫酸アンモニウムアルミニウムを用いました。あと、容量に関しては、完全に実験的な値です。

○広瀬専門委員 江馬先生に先程聞かれた母体毒性と生殖毒性の境目は難しいということですが、ポアリエ先生の話を経合すると、先生の話も高容量ではあるけれど、少し生殖毒性が起こす可能性もありそうだという話ではありますが、その辺少しまとめてくださいますか。

○江馬専門委員 ポアリエ先生の影響が出たドーズも母体毒性が出たドーズだと思います。容量を上げれば、色々な相反する結果があるのですが、例えば口蓋裂が出るとか、そういう報告もありますし、受動物が死ぬという報告もありますので、それは濃度を上げればそういう影響は出てくるのだと思います。

ただ、それが次世代に特異的に出るのではなくて、母体毒性と絡んで出る可能性はあると思います。受動物だけに出るのではなくて、母体毒性が出るような高容量であれば何らかの影響は出てくるのであろうということは、今までの研究報告で想像されるころだと思います。

○広瀬専門委員 容量設定は難しいということで、このアルミの研究の難しさはバイオアベイラビリティも含めて今後の研究、あるいは今日は直接の論点にはならなかったかも知れませんが、暴露におけるバイオアベイラビリティも今後の研究課題だと。それで新しい研究も進みつつあるといったところで、アルミに関しての最新、あるいは国際的なJECFAでの判断について、情報を共有できたと私は感じております。

まだまだ、ご発言をいただきたいのですが、予定しておりました時間となりますので、以上で質疑応答・意見交換を終了したいと思います。皆様、熱心な御議論をありがとうございました。これで、セミナーの進行を事務局へお返しします。

（4）閉会

○司会 ありがとうございました。今一度、ご講演をいただいた4名の先生方、並びにコーディネーターの広瀬専門委員に、会場の皆様方から、拍手をお願い致します。

時間の都合上、御発言いただけなかった方、大変申し訳ありませんでした。是非、お手元にありますアンケートに、ご意見等ご記入の上、出口の回収箱にお入れください。

また、食品安全委員会の食の安全ダイヤルでも、日常のご意見や情報を受け付けておりますので、そちらも、是非、御活用ください。

本日は、長時間にわたりありがとうございました。これをもちまして、本日のセミナーを終了させていただきます。円滑な進行にご協力いただきましてありがとうございました。

なお、お手元にあります通訳レシーバーに関しましては、出口付近で回収させていただきますので、お持ち帰りになりませんようお願い申し上げます。

午後5時15分 閉会