

# 食品に関するリスクコミュニケーション（東京）

重金属と食品の安全性

平成18年3月30日（木）15：00～17：35

キャピトル東急ホテル

主催：内閣府食品安全委員会

午後3時 開会

(1) 開会

司会 皆様、こんにちは。

ただいまから「食品に関するリスクコミュニケーション(東京) - 重金属と食品の安全性 - 」を開催いたします。

本日は、お忙しい中、多数の皆様にお運びいただきまして、まことにありがとうございます。まだ前の方に席がございます。よろしければどうぞお進みください。

それでは、議事に先立ちまして、配布させていただいております資料を確認させていただきます。

封筒をあけていただきますと、「配布資料一覧」がございますので見ていただければと思います。「議事次第」、「講演者プロフィール」が1枚ずつ、講演の資料でスライドの打ち出しが2つ続いてございます。それから、アンケートでございます。お帰りになるまでにこれにご記入いただいて、帰りに受付に置いていただければと思います。このような会合を改善していくための資料とさせていただきたいと存じております。それから、食品安全委員会の小さなリーフレット「安心を食べてほしいから。見守っています、食の安全。」厚生労働省の「食品の安全確保に関する取組」というパンフレット。

それと、封筒には入れませんでした、入り口のところに置いてございます。実はきょう刷り上がってきたのですが、食品安全委員会の季刊誌でございます。もしお入り用の方は受付で1部おとりになっていただければと思います。資料、よろしゅうございますでしょうか。

それから、講演資料につきまして、2部とも、今回、ご講演いただくノルドバーグ先生ご夫妻につくっていただいたものでございます。スライドはこちらに映りますが、英語バージョンが映ります。お手元に事務局の仮訳をつけてございますので、そちらをごらんになりながら聞いていただければと存じます。

携帯電話につきましては、音が出ないようにお願いいたします。

ご講演のスライドの資料でございますが、後ほど関連の資料と同時に、コピーライトの制限を受けないものにつきましては、両博士のご好意によりまして、当委員会のホームページに掲載させていただく予定としております。よろしいでしょうか。

それでは、意見交換会に入ります。

## (2) 開会挨拶

司会 まず、主催者を代表いたしまして、食品安全委員会の寺田雅昭委員長よりごあいさつを申し上げます。

寺田委員長 食品安全委員会の寺田でございます。本日の意見交換会を開催するに当たりまして、一言ごあいさつを申し上げます。

まず最初に、年度末の大変お忙しいところを、このようにたくさんの方が集まってくださったことを心より感謝いたします。

今回、食品安全委員会では、スウェーデンからグンナー・ノルドバーグ博士及びモニカ・ノルドバーグ博士をお招きして、重金属と食品の安全性について講演をいただき、皆様と意見交換を行うことになりました。

また、意見交換の際に、私どもの委員会の汚染物質専門調査会の座長をされております佐藤先生にもご参加していただきます。佐藤先生におかれましては、きょうの講演でノルドバーグ博士が使われるパワーポイントを日本語に直すのには、旅先でいろいろとお力をかりまして、やっていただきました。大変忙しいところをそういうことをやって、万々が一間違いがあったら、それは全く事務局の方の責任でございますので、その点、よろしくお願いいたします。

お手元の中に、両ノルドバーグ博士の履歴が書いてございますが、簡単に紹介いたしますと、グンナー・ノルドバーグ博士は、スウェーデンのストックホルムにありますウメオ大学公衆衛生・臨床医学科職業・環境医学講座環境医学専攻終身教授を務められております。毒性学、金属に関する疫学及び産業環境医学をご専門とされており、国際労働衛生会議の金属毒性学科学委員会の座長なども務められており、特にカドミウムのご研究について大変高名な方でございます。

本日は、ご案内のとおり、「重金属 - 食品の安全性にどのように影響するのか？」という題でご講演をお願いいたします。

また、奥様のモニカ・ノルドバーグ博士は、スウェーデンのノーベル賞などで有名なカロリンスカ研究所で、環境医学研究部門環境健康リスク評価の准教授を務めておられます。現在は、やはり国際労働衛生会議の金属毒性学科学委員会の座長をされております。生化学的金属毒性学をご専門にされております。

今回は、「食品毒性学から見たメタロチオネインの作用」という題で講演をお願いいたします。

ご存じのとおり、メタロチオネインは、分子量 6000～7000 のたん白質でありまして、生体内でカドミウムや水銀など、有害重金属に結合して無毒化し、生体に必要な亜鉛や銅の蓄積と輸送にかかわる物質であります。

健康と金属の関係についていえば、例えばマグネシウム、亜鉛、鉄、マンガン、銅など、微量の必須金属は私たちの体の中で大変大事な働きをしております。しかし、一方、きょうのお話にありますように、カドミウムなど、有害なものもあります。

食品安全委員会では、昨年 8 月 4 日、厚生労働省から受けた諮問に対しまして、「魚介類に含まれるメチル水銀に係る食品健康影響評価」を答申いたしました。この中で、ハイリスクグループを、胎児及び妊娠中の方、あるいは妊娠している可能性のある方に、耐容週間摂取量を  $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{w}$  といたしました。

この際にもリスクコミュニケーションなどを通じまして、私ども、あるいは厚生労働省、農林水産省、管理官庁とともに、魚介類は私たちにとっては大変良質なたん白質や不飽和脂肪酸を多く含み、貴重な動物性栄養素の供給源でありますから、必要以上に神経質にならないように、正しい知識を持って、逆にいうと、魚を積極的にとっていただきたいと申し上げました。実際に私どもの立場からいうと、国民の方々は余りパニックにもならず、冷静に受けとめてくださったと考えております。

本日は、お忙しい中、ノルドバーグ両博士には、この意見交換のために、わざわざスウェーデンからお時間をとって来ていただきましたことに大変感謝しておりますし、この場をかりて、心よりお礼を申し上げます。また、佐藤先生には、大変お忙しいところを、時間を割いてこの意見交換会に参加していただきまして、本当にありがたく思っております。

きょうの会を通じまして、皆様の重金属に対するさらなる理解の促進になれば幸いです。

今後とも、このような金属の話だけではなくて、食の安全につきましては、一緒に考えていきたいと思っております。ご理解とご協力のほどをお願いいたします。

簡単ですが、私のあいさつにかえさせていただきます。(拍手)

司会 どうもありがとうございました。

### (3) 講演

司会 それでは、これから講演に入らせていただきます。

お配りしております同時通訳のイヤホンでございますが、前に書いてございますように、

第1チャンネルが日本語、第2チャンネルが英語となっております。調節をよろしくお  
願いしたいと存じます。よろしいでしょうか。

それでは、ご講演をお願いしたいと存じます。

まず、スウェーデン・ウメオ大学教授のグンナー・ノルドバーグ博士に、「重金属 食品  
の安全性にどのように影響するのか？」というタイトルでご講演をいただきます。

それでは、グンナー・ノルドバーグ教授、よろしくお願い申し上げます。

講演

## 重金属 食品の安全性にどのように影響するのか？

スウェーデン・ウメオ大学教授

ゲンナー・ノルドバーグ博士

西郷さん、また寺田先生、ご紹介ありがとうございました。

私にとっても、今回の来日、楽しく思います。食品安全委員会の皆様、今回のご招待、本当にありがとうございました。桜がきれいなシーズンに来日できて、我々、本当にうれしく思っております。今回の訪日を楽しんでおります。

(パワーポイント1)

さて、きょうのお話ですが、「重金属 食品の安全性にどのように影響するのか？」というお話であります。

(パワーポイント2)

それでは、「重金属」という言葉から説明していきたいと思います。

皆さんもご存じのように、重金属というのは、いわゆる高比重の金属であるということでありまして、例えばタングステンも重金属、水銀、鉛、カドミウムも比重の高い金属であります。

高比重の重金属のうちの幾つかは、例えば亜鉛も必須金属であります。若干の毒性を持っています。タングステンに関しても、食品では毒性影響が非常に限られております。ところが、水銀、鉛、カドミウムの毒性はかなり多く、これが食品中にも含まれている場合もあり、きょうは特に水銀、カドミウムを中心にお話ししたいと考えております。

(パワーポイント3)

人間の水銀に対する曝露は、職業的曝露、吸入的な曝露があります。例えば歯科で使われておりますし、蛍光灯の製造時にも使われております。ただし、そのような部分に関しては、きょうのお話では触れません。

むしろきょうは、環境中に放出された水銀の人体に対する影響ということでお話をしたいと思います。水銀がメチル化合物の形で水棲生物の中に蓄積し、人間の食料として消費される、この過程の方に重点を置いてお話ししましょう。

(パワーポイント4)

皆様ご存じのように、魚介類を食べるということでありまして、その中に例えば 20mg/kg 以上のメチル水銀が含まれている。それが体内に蓄積しまして、1953 年からいわれてきました水俣病の原因になりました。これで重度の神経障害、死に至るものもありました。68 年の水俣病研究班の発表では、このように定義されております。

水質汚染がなければ、魚類のメチル水銀のレベルは 0.1 ~ 1 mg/kg でありまして、これは魚介類の種類によって異なります。

(パワーポイント 5)

食品によるメチル水銀の摂取ということですが、人では、食品経由の摂取が 90% を超えています。これは人体内のあらゆる組織に分布していますが、特に濃度が高いのは中枢神経系であり、胎児であります。これは胎盤バリアを超えるということなのです。

生物学的半減期が 65 日。主として糞便を通じて排泄されます。脱メチル化されますと、ごく一部が尿を通じて排泄されます。

毒性動態学的な(トキシコキネティクス)モデルがあり、これが説明されております。

体内負荷レベルは生物学的な指標がありまして、血中レベル、毛髪レベルで観察することが可能です。

(パワーポイント 6)

また、標的臓器の中で重要なものは、胎児の脳でしょう。水俣病のまん延地域では高度な曝露が起りました。1950 年代のことでありまして、胎児にさまざまな影響が出てきました。例えば脳性小児麻痺の方がいらっしゃったりという形であります。

これを母体の毛髪レベルで見ると、子供の知的障害の発生率増加と関係があるといわれております。I P C S という WHO 機関が 90 年に発表した、イラクから出てきたデータでも確認されております。

母体毛髪レベルで 1 ~ 12mg/kg は、セイシェルやフェロー諸島でも観察されております。その場合には、子供の神経発達に対し軽度の影響があるというフェロー諸島の観察がありますが、セイシェルでは影響は観察されておられません。

(パワーポイント 7)

もう一つの証拠として、フィンランドのものがあります。ここでは、男性ですけれども、共通リスクファクターが心血管系疾患で高い方を見ますと、例えば飽和脂肪酸の摂取率が高いとかそういうものがありまして、毛髪水銀レベルが 2.0mg/kg 以上の場合、通常の人たちに比べて、心血管系疾患リスクが 2.9 倍という人たちがいました。また、頸部動

脈にも同様の変化が見られました。

しかし、このような影響が日本の集団で起こるかどうかわかることは、日本人の場合、飽和脂肪酸の摂取量が多いと考えられるので、余り考えられないでしょう。

(パワーポイント8)

また、フェロー諸島とセイシェルでのデータに基づきまして、2003年、第61回WHO会合において、無毒性量は母体の毛髪レベルで14mg/kgであるという推定がなされました。週間摂取量との変換モデルを用いまして、暫定的耐容週間摂取量は1.6µg/kgbw/週と算出されております。

(パワーポイント9)

日本の推奨安全摂取量は、食品安全委員会が策定したものでありまして、2005年に発表されています。リスクアセスメントを行った後、無毒性量は母体毛髪水銀量で12mg/kgと推定されました。これは毒性がない量ということでありまして、そのときに参照データとして、セイシェルやフェローのデータ等を使っています。

日本では、食品安全委員会がウェブサイトで公表しているデータですが、ほとんどの日本人女性は毛髪水銀量が10mg/kg未満であるということでもあります。

食品安全委員会では、日本人に対して、耐容週間摂取量は2µg/kgbw/週を推定しております。特に妊産婦に関しては、このような推定になっています。

私も、その評価を見せていただきました。私も評価を独自にやってみましたが、合理的であると思います。よく計算されたものだと考えます。

水銀関連は以上にしまして、次に、カドミウム関連でお話をいたしましょう。

(パワーポイント10)

カドミウムの金属毒性等に関しては、『金属毒性ハンドブック』第3版がことし公表されることになっておりまして、それに準拠しております。

このカドミウムの章は共著になっておりまして、私以外に、能川先生は日本の方。シャルストローム先生は日本人ではありませんが、日本語をしゃべる方だったので、その方のかわりに能川先生が入りました。というのは、日本語が解読できるメンバーが1人入ることになっております。日本語データがたくさんあるものですから、1人は日本語専門にできる方が入っておりまして、今日では能川教授がそのお役を務めておられます。カドミウムの項に関しては、先生の協力もありました。

それから、フリーバーグ先生も共著という形で入っておりまして、ここに載っております。



す。モニカ・ノルドバーグも載っております。

このカドミウムの章は、まず、カドミウムについて物理化学的特性を説明しております。分析方法、分析上の問題点、製造、利用・用途、環境濃度、曝露というふうになっております。このハンドブックの詳細の解説はいたしません。もし関連質問がありましたら、後に少しお話ししてみたいと思います。

(パワーポイント 11)

まず、カドミウムの1日摂取量から見てみましょう。国によってどのくらい違うのでしょうか。国際的なデータでありまして、JECFAの2003年報告であります。

一番高いのはギリシャです。それから、相対的に高いのがオランダ、日本、イタリアでしょうか。スウェーデン、ベルギー等々が続きます。

見てみますと、0.1~0.84  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ くらいまであります。これが国際的なレンジであるということでありまして、一般人口ではこのようなレベルが見られるということです。

また、国の汚染地域に関しては、摂取量が過多であるということが報告されています。スウェーデン、ベルギー、日本などで報告例があります。イギリスでも、そういった汚染地域で摂取量が高いところがあります。恐らくほかの国でもそういった地域はあるのだと思いますが、まだ特定されていないのでしょう。見つかっていないだけだと思います。

(パワーポイント 12)

次に、職業的曝露限界値に関して。これも国によって違います。日本、スウェーデンは0.05  $\text{mg}/\text{m}^3$  となっております。アメリカの産業衛生専門家会議の推奨量は0.01  $\text{mg}/\text{m}^3$  であります。呼吸器に吸い込まれるダストのようなものに関しては、0.002  $\text{mg}/\text{m}^3$  となっておりますが、これはきょうは詳細には報告いたしません。

(パワーポイント 13)

次に、カドミウムの体内代謝に関して考えてみます。

まず摂取されますが、その経路としては、吸入が考えられます。パーティクルサイズによって、エアロゾル、噴霧中にどのくらいの粒子量であるかということによって決まってきます。例えば10%ぐらいが吸収される。カドミウムフューム、カドミウム、喫煙によっても50%ぐらいが、これは微量になるわけですが、吸い込まれるということでもあります。

摂取量は、男性で5%、女性で10%ぐらい。鉄貯蔵量の少ない女性だと、これがちょっと多くなりまして、20%ぐらいということになります。

カナダの実験的な研究で、1978年にフラナガン報告というので確認されております。幾

つかの最近の研究でも確認されているところです。

カドミウムは血中を運ばれまして、アルブミンとメタロチオネインが関与しています。これが次の図で出てまいります。

(パワーポイント 14)

まず、これはちょっと古いのですけれども、オートラジオグラム、これはマウスのものを示した図です。随分古いものなのですが、マウスにカドミウムを1回注射します。そうすると、濃度が一番高いのが黒いところなのですが、腎臓と肝臓が非常に黒くなっていて、濃度が高いことがわかります。

マウスに注射直後、カドミウムは主として肝と腎にあるわけです。これが再分布いたします。肝から腎に行くということで、メタロチオネインにカドミウムが結合すると、そういう状況が起こります。

(パワーポイント 15)

カドミウムを注射して、それがメタロチオネインに結合するといいましたけれども、カドミウムはすぐ腎臓に集まります。これは全身のオートラジオグラムですが、見ますと、腎臓しか見えませんね。ここにしかないわけです。

次に、カドミウムを注射しまして、同じ生存時間でマウスを見てみまして、塩化カドミウムとして入れますと、肝で取り込まれていることがわかります。

腎臓内での状況を、組織切片で見てみましょう。カドミウムはこういうふうに蓄積しています。すなわち、近位尿細管に多いことがわかるわけです。これがこの分布パターンが示しているところであります。

(パワーポイント 16)

このようなことがわかってきましたので、カドミウムの毒性に関するトキシコキネティクスモデルをつくりました。

吸収しますと、まず血漿中でアルブミンにくっつきます。この種のカドミウムは、先ほどお見せしましたけれども、どんどん動いていって肝に効率よく吸収されます。肝臓内でのカドミウムは、メタロチオネインの合成を促進します。カドミウムとメタロチオネイン(MT)が結合して、小さい分子なのですけれども、カドミウム-メタロチオネイン・コンプレックスという複合体ができ上がります。

これは主として肝にとどまりますが、血流にちょっと戻っていく、漏れていくものがあります。低分子量ですので、さっと輸送されて、フィルターを通して糸球体の方、つまり、

腎に行くということであります。メタロチオネインが腎尿細管の方に来ているというのは、それです。そして、分子量が小さいたん白ですので効率よく運搬されて、腎尿細管のルーメン（内腔）のところに行きまして、腎臓のリソソームシステムに取り込まれます。そして、ここで分解されます。そうすると、カドミウムは遊離しまして、今度はほかの細胞の内容と反応するということでもあります。これがカドミウムの体内での流れ、特に腎臓での流れであります。

メタロチオネイン カドミウムを実験動物に注射しますと、こういったことが起こります。ここにプールがたくさんできまして、蓄積されまして、遊離カドミウムがたくさん出てくる。それが腎細胞を破壊するということが起きます。極めて低濃度でありましても、腎臓でそういった現象が起こっていきます。例えば 10  $\mu\text{g/g}$  で組織中にあったとしても起こるわけです。

経口摂取した場合はどうなるのでしょうか。カドミウムはこちらの長い方の経路を通ります。かなり低濃度のカドミウム メタロチオネインしか血漿中にできませんので、ここに影響が出てくるまで非常に長い時間がかかる。蓄積に関してスローなプロセスだということでもあります。まず、局所的に腎で合成されたメタロチオネインに結合するカドミウムができまして、それが壊れるとまた遊離したカドミウムになります。ここの部分の系の濃度が高くなりませんと、遊離カドミウム量は十分に多くはなりません。ですから、そこまで来ないと腎臓に損傷はこないということになります。

ここでメタロチオネインは局所合成もしていますので、個人によって合成能力が違う。合成能力のすぐれた人は遊離カドミウムは余り生み出さないということになるわけです。結合したものが多からです。ですので、これは保護作用といえましょう。これは腎臓で 50～数百  $\text{mg/kg}$  のものです。それによって腎毒性が決まってくるわけです。腎細胞でこういった現象が起きています。

（パワーポイント 17）

というわけで、カドミウムは組織によって違う状態であるということを行いました。腎皮質とか筋肉とか肝臓では、この蓄積の半減期は 10～30 年ぐらい。血中ですと 100 日、もしくは長いコンポーネントで 7～16 年ということで、このスライドは Järup らの 1983 年論文から掲載いたしました。

（パワーポイント 18）

ですので、バックグラウンドレベルの曝露と、長期曝露によるもの、短期間の半減期の

組み合わせで、最終的な現象は決まってくる。

(パワーポイント 19)

そこで、腎皮質へのカドミウム蓄積のコンパートメントモデルがあるということですが、まず、コンパートメントが1つあるモデルが、日本で最初に発表されました。その後、Friberg からも発表しています。I P C S のドキュメントではこれが92年に採用されています。

その後、バイオマーカーで血中・尿中カドミウムということではかれるようになりました。それで腎臓のカドミウムの状態を見るということであります。これは、腎内でどのように毒性レベルに達するであろうかということ、コンパートメントモデルとして示した。これはWHOが採用していたものです。

我々が新たに開発いたしました薬理動態モデルがあります。これもカドミウムのフローを示したのですが、複数コンパートメント、8つのコンパートメントモデルといわれています。これは摂取レベルとバイオモニタリングデータを使っています。

(パワーポイント 20)

複数コンパートメントモデルですが、摂取した後でカドミウムは3つの血中コンパートメントに所属することになります。第1は、カドミウムが血漿中でアルブミンにくっつく部分です。2番目のものはカドミウムの取り込みが血液細胞で行われる。3番目のものは、カドミウムと血中のメタロチオネインの結合です。ブラッドコンパートメントが、まず非常に重要である。体内のカドミウムの流れを見た場合に、組織内を移動しますので非常に重要になります。

先ほどの説明でもいいましたが、カドミウムとアルブミンがくっついたものが、肝に効率よく運ばれ、あと幾つかはその他組織に行きます。

血液細胞のカドミウムが回転しますと、低分子量の例えばメタロチオネインのようなものと結合いたします。その種類のものはさらに運搬されて、腎にたどり着くわけです。これも効率のよいメカニズムです。先ほど説明いたしました。腎臓のカドミウムが尿という形で排泄されます。

ところが、一部、若干ですが血中に戻っていきます。肝のカドミウムも血液に還流されてしまう部分と、腎臓のコンパートメントに行く部分がありまして、複数の行き先があるわけです。メタロチオネインと結合した肝臓のカドミウムが血漿中に放出されるということがありまして、それが腎臓にたどり着くというのがあります。肝臓でのカドミウムはグ

ルタチオンと結合するものがありまして、排泄される。これは糞便中の排泄経路ということになります。胆汁経路の糞便です。

ここまで説明いたしますと、あと、これに定量性を出す式を当てはめていきますと、トランスファーファクター（運搬因子）がありますので、計算が成り立つわけでありまして。時系列的に、いろんな組織中の濃度とか排泄を計算することができるのです。

（パワーポイント 21）

このモデルですが、最近これを使っておりまして、米国の Chowdhury 先生が使っています。彼は、このモデルをさらに改善しまして、最近アメリカで収集した国民健康栄養調査（NHANES）プロジェクトのデータと比較しました。アメリカ人のランダムサンプルをとって、血液、尿サンプルでカドミウムを分析したわけです。

（パワーポイント 22）

その結果がこちらです。こちらに示しますのは、横軸がヒトの年齢、縦軸がカドミウムの尿中濃度です。それぞれのヒトに関して示しております。

この線で示しておりますのは、NHANES スタディーのデータです。こういう形になります。そして、このレベルはこのモデルの予測ですが、上がってから下がっていった、加齢とともに、またさらに増加していきます。中央値がアメリカの実測値、調査の結果とかなり一致します。

また、Dr . Chowdhury は、信頼間隔を調べました。平均値に基づいての信頼区間ですが、すべてのデータは信頼区間内に入ったということで、モデルと米国の実測データとはかなり高い一貫性が認められました。

（パワーポイント 23）

次に、生物学的モニタリングの話です。

体内量のバイオマーカーは、血中カドミウムに関しましては、カドミウムへの現行の曝露及び体内負荷を反映します。そして、尿中カドミウムは、体内負荷と腎内レベルを反映します。これも体内負荷のよいマーカーになります。

腎臓中のカドミウムは、体内での中性子放射化分析で直接はかることができます。決定臓器である腎のレベルを直接測定します。この方法はまだ確実性のないところがありまして、高くつく方法ではありますが、ある程度は成功裏に使われてきております。

（パワーポイント 24）

次は、腎への影響をはかるバイオマーカーとしては、糸球体のマーカーがあります。糸

球体ろ過率、尿中アルブミン。

尿細管に関しては、尿中レチノール結合たん白を使います。また、尿中  $\beta_2$  アルブミン、尿中プロテインHC、NAG (N - アセチル -  $\beta$  - グルコサミンダーゼ) A、B、アイソフォーム、クララ細胞たん白 (CC16) などが、カドミウムの尿細管への影響のよいマーカーとなっております。

骨への影響をはかるバイオマーカーとしては、携帯できる装置を使って、最近、一般集団を、日本においても、またほかの国においてもうまく使って、骨中無機質密度をはかっております。

(パワーポイント 25)

次に、カドミウムの影響と用量反応関係ですが、急性影響に関して、吸入に関しては、非常に大量に曝露すると影響が全身に出ます。また、摂取した場合でも、飲料中の濃度が非常に高い場合、急性で嘔吐を引き起こすわけです。しかし、ここまで起きるということはおくまれですので、ここではこれ以上お話しいたしません。

(パワーポイント 26)

次に、職業上の曝露ということですが、長期の曝露によりまして、肺気腫、腎の機能障害が生じます。Friberg が 1950 年に慢性カドミウム中毒の腎機能障害を報告しています。

腎機能障害に関しましては、カドミウムに曝露した場合、 $\beta_2$  (ミクロ) グロブリンが上昇する、レチノール結合プロテインも上昇する等が、今ではわかっております。また、糸球体ろ過率、尿中のアルブミンレベルも、過度にカドミウムに曝露された労働者で上昇しています。

また、骨軟化症や骨粗しょう症も、職業上のカドミウムへの曝露で報告されています。

(パワーポイント 27)

フランスですが、既に 1942 年に報告があります。英国でも 1970 年代に報告があります。スウェーデンはリン酸カルシウム腎結石がかなり前、1950 年代に報告されています。そして、60 年代、Friberg、Ahlmark が報告しておりますし、最近 Dr . Alfvén の報告もありまして、こういった労働者の場合には、骨粗しょう症も一部に認められたということです。ニッカド電池製造に携わった労働者です。

(パワーポイント 28)

次が、今回のお話で最も重要な部分ですが、一般集団における経口摂取ということで、大量に摂取した場合、例えば日本におけるイタイイタイ病の場合がそういう状況でした。

富山県神通川流域、第2次世界大戦後でそういった事態がありまして、それによりまして、非常に重度な障害につながり得るわけです。骨軟化症、骨粗しょう症、腎疾患等です。

(パワーポイント 29)

皆さんよくご存じと思いますが、この疾患はかなりまん延していたわけです。特に神通川の流域においてまん延しておりました。第2次世界大戦中、神岡鉱山がこの上流にあって、そこから汚染されていたわけです。女性人口の50%までがイタイタイ病を発症していました。1967年から93年の間です。

(パワーポイント 30)

この写真は、私がおその地域に69年に行ったときに撮ったものです。萩野先生にお会いしたときですが、萩野先生が患者さんの1人と一緒に映っています。大量ビタミンDを投与して治療していました。

この患者さんは骨折がかなり多く、立つことも、歩くこともできなかったわけです。萩野先生に治療していただきまして、状態はかなりよくなりました。しかしながら、身長のかなりの減少がありました。もとの身長よりもかなり低くなっています。なぜならば、脊椎で圧迫骨折が多発していたからです。萩野先生が今、示しておりますが、以前は身長がずっと高かったということ、この写真で示しております。

(パワーポイント 31)

この特徴としては、このような骨折が長管骨で生じます。これが骨軟化症の特徴的な状態です。こういったことをご存じの方も多くいらっしゃると思います。

(パワーポイント 32)

金沢の石崎教授が、69年にこのスライドを報告しましたが、カドミウム濃度は、イタイタイ病が認められた地域は、対照地域と非常に大きく違ったということです。

(パワーポイント 33)

イタイタイ病の患者数は、今現在まで188名。124例は既に67年から70年の間に診断されています。それ以降、もっと近年になって、数例診断されました。

同じ症候群、すなわち腎障害、骨軟化症が、兵庫県市川流域でも5例診断されています。それから、石川県の梯川流域2例、長崎県対馬で9例が診断されています。したがって、この疾患は神通川以外の地域でも発生しているわけです。

(パワーポイント 34)

カドミウムのほかの影響としては、申し上げましたように、肺疾患が挙げられます。さ

らに、腎障害、骨疾患、腎が臨界影響を受けます。長期カドミウム曝露による影響がまず最初に出るのが腎です。尿細管、糸球体、両方が障害されます。特に糖尿病患者において感受性が増加します。

カドミウムの曝露により、貧血も誘発されます。

(パワーポイント 35)

高血圧に関しては、まだ疑問があります。果たしてカドミウムが原因なのかどうか、はっきりとはわかっていません。少なくとも動物実験では 1962 年に報告されております。それ以来、かなりの議論がありますが、まだヒトでは確認されていません。実際、日本で高レベルの曝露集団で検討されていますが、対照群と比べて、曝露群で血圧が低目に出たという報告もあります。

肝障害に関しては、動物実験では顕著な影響が出ておりますが、これは短期間の実験でありまして、ヒトで長期曝露した場合には、このような所見は出ておりません。

また、骨への影響に関しては、先ほど申し上げました。イタイイタイ病で典型的にこういった影響が出ますが、神通川流域以外のところでも、こういった影響が出るわけです。

(パワーポイント 36)

また、神通川流域において、コメの中のカドミウムは、1970 年代、最大で 1.1mg/kg 測定されております。さらに、梯川流域でも骨粗しょう症及び尿細管性たん白尿が報告されております。この地域でのコメの中のカドミウムは、1970 年代に最大で 0.67mg/kg 測定されております。

(パワーポイント 37)

どのような機序でカドミウムが骨に影響を与えるか、このような影響が考えられます。これは動物実験に基づいたものですが、ヒトに関してはエビデンスがあります。

高曝露したヒトの場合、ビタミンDの加水分解が進み、尿細管においてこれが下がってしまいます。その結果、腸管内において、活性ビタミンD代謝物のカルシトリオールが下がってしまいます。したがって、腸管内でカルシウムの取り込みが少なくなる。血漿中でもこの濃度が低くなる。そうしますと、カルシウムが骨格から出ていきます。そして、血漿中のカルシウム値を維持しようとする。また、腎細胞において、尿細管によるカルシウムの吸収が下がってしまいます。ヒトでこれが示されております。そして、尿中のカルシウム排泄がふえる。そうしますと、血漿中のカルシウムレベルが低くなってしまいます。そして、骨格において、カルシウムの取り込みがカドミウムによって阻害されるというこ



とです。これは骨細胞に対する直接の影響として出てきます。

ただ、これはまだヒトでははっきりとは示されておりませんが、既に動物では示されておりますので、同じような影響がヒトでも考えられます。

(パワーポイント 38)

大きな懸念となっている問題は、カドミウムの生殖並びに発育に対する影響です。かなり前に報告されておりますが、大量のカドミウムを動物に注射することによって、雄、雌、両方の生殖腺への急性毒性及び催奇形性が認められています。しかし、長期低量の場合は、こういった影響はないということです。実際、カドミウムに対する長期曝露の場合には、逆にテストステロンが上昇するということです。急性の曝露では下がるということです。これはカドミウムのほかの影響と相まって、興味深い所見だと思えます。

カドミウムを妊娠期の動物に与えた場合、長期にわたって与えると、やはり子ラットの脳の発育に変化が認められます。

しかし、ヒトにおきましては、男性、女性の生殖機能への影響について、疫学的な報告が幾つかありますが、また、胎児に対する影響、小児に対する影響、例えば出生時体重に関して報告はあるものの、今まで報告されている内容は、影響あり、なし、いずれもありまして、一致していません。コントロールされたスタディーはヒトではされていないので、よりしっかりデザインされた質の高い疫学調査研究が必要と考えられます。一般集団でこのような影響が実際に生じるかどうかを確認する必要があります。

(パワーポイント 39)

次に、カドミウムの発癌性に関してですが、国際癌研究機関は、カドミウムとその化合物をヒトの発癌物質と分類しています。これはヒトのエビデンスに基づいています。職業吸入曝露によって、肺癌が発症したというデータに基づいて、それから、動物吸入データに基づいて、これが分類されております。

また、後で幾つか研究がされていまして、この所見が確認されなかったこともあります。が、いずれにいたしましても、職業曝露はヒトにおいてある程度影響があるだろうとされています。

ただ、日本におきましては、カドミウム汚染地域において癌の発生率が著しく高いという事実はありません。ただ、これは未確認で、はっきりとしておりません。Nawrot によることしの報告によりますと、カドミウム汚染地域の集団で肺癌の有病率が上がっているということです。また、最近の中国の報告もあります。カドミウム汚染地域において、男

子において前立腺の腫瘍が上がっているということですが、これは未確認ということで、さらに検証する必要があります。

(パワーポイント 40)

時間がなくなってきましたので、こちらは飛ばします。

(パワーポイント 41)

次に、カドミウムの用量反応に関してですが、以前、私たちは、トキシコキネティクスモデリングを行いました。そして、カドミウムの臨界濃度を検討しましたところ、食品では  $200 \mu\text{g}/\text{日}$ 、職場の吸入曝露で  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$  摂取した場合、バックグラウンドを 10% 超える反応率になると推定されました。これはわずか 10 年の曝露ですので、実際に職業上の曝露はもっと長く曝露されるということで、この計算の結果は、今現在の状況では、余り関連性はないかもしれません。

(パワーポイント 42)

したがって、次の日本における疫学的な研究の直接の測定結果の方がいいと思います。これは許容限界値が算出されています。尿細管機能障害を引き起こす可能性があるカドミウムの許容限界値は、コメでは  $0.11\text{mg}/\text{kg}$ 、生涯累積摂取量では  $1.7 \sim 2.1 \text{g}$  であると推定されています。これによって、日本人において、尿細管機能障害が引き起こされるであろうということです。同じような推定は、I P C S が 1993 年の評価で使っています。

(パワーポイント 42)

このデータですが、ごらんのように、コメの中のカドミウムレベルを示しております。0.1 ぐらいになりますと、そこから尿細管機能障害の発症率が上がってきます。これは梯川流域においてです。

(パワーポイント 43)

1998 年までに出てきたデータに基づきまして、Järup 先生と私自身、このグループのメンバーだったのですが、次の評価をいたしました。

そこまで出版されているすべての文献を検索いたしました。そして、腎皮質におけるカドミウム、尿中のカドミウムによって、バックグラウンド以上の各影響が出てくるということで、 $2.5 \mu\text{g}/\text{g cre}$  未満であれば、尿細管に関して影響は出ないということです。そして、このレベルが尿中、腎皮質で上がっていきますと、尿細管機能障害が生じます。我々は、このような推定を行いました。

(パワーポイント 44)

これを、より最近のデータと比較してみました。後で報告されたデータと一緒に考えました。

例えば私たちのデータがあります。これは中国の Jin 先生と一緒に出したデータですが、いわゆるローベンチマークドースを算出しました。これはバックグラウンドレベルを 5% 超えたところで、腎機能に対しての影響として調べました。3.7~8.5  $\mu\text{g/g}$  crea のレベルがないと、その影響レベルには達しないということです。

これは、NAG-B、<sub>2</sub> (マイクロ) グロブリン、その他の幾つかのバイオマーカーに関してです。尿中アルブミンでは、尿中カドミウムよりもっと高いレベルが必要です。11.3~12.2  $\mu\text{g/g}$  crea です。

最近になりまして、日本の宇野先生らが報告しておりますが、LBMD 10、これは 10% の影響で見えておりますが、<sub>2</sub> (マイクロ) グロブリンで非常に低い値、男性で 0.6~1.2  $\mu\text{g/g}$  crea、女性の場合、1.2~3.6  $\mu\text{g/g}$  crea です。

これがどこまで妥当なものか、私はまだ詳しく吟味はしておりませんが、この数値に関しても、まだ少し不確実性はあるようです。ただ、これは文献で報告されておりますので、ここで言及するのが妥当と考えました。

また、スウェーデン女性における低レベルのカドミウム曝露、UCd 0.8  $\mu\text{g/g}$  crea が、腎臓に対する影響のバイオマーカー、すなわち NAG、Prot HC、クレアチニン・クリアランスの変化と関連づけられております。こういった報告もあります。

(パワーポイント 46)

最後に、結論ということですが、用量反応関係に関する私自身の結論です。

<sub>2</sub> (マイクロ) グロブリン値の上昇を避けるためには、尿中カドミウム量が 2.5  $\mu\text{g/g}$  crea 以下であることが必要である。最近のスタディーはもっと低いという報告もあります。NAG などの感度の高い尿細管機能障害バイオマーカーを考慮した場合です。

また、これらの数値は JECFA、PTWI 推奨値 7  $\mu\text{g/kg/週}$ 、すなわち 1  $\mu\text{g/kg/日}$  よりも、さらに低い摂取量になっています。

以上で私のお話を終わらせていただきます。ありがとうございました。(拍手)

司会 ノルドバーグ先生、大変ありがとうございました。

重金属と食品の関係、特にカドミウムにつきまして、今までの知見を体系的に整理いただいたかと存じます。ご質問等多々あるかと存じますけれども、次の講演が終わった後

の意見交換のときに、まとめてさせていただきたいと思います。

それでは、次の講演に移ります。ノルドバーグ先生、どうも大変ありがとうございました。(拍手)

さて、続きまして、今度は「食品毒性学から見たメタロチオネインの作用」と題しまして、カロリンスカ研究所のモニカ・ノルドバーグ博士からご講演をいただきたいと存じます。

では、ノルドバーグ博士、よろしくお願い申し上げます。

## 食品毒性学から見たメタロチオネインの作用

スウェーデン・カロリンスカ研究所准教授

モニカ・ノルドバーグ博士

寺田先生、食品安全委員会の皆様、今回はご招待いただきまして、本当にありがとうございます。特に日本もきれいなシーズンですし、桜もきれいでございます。ありがとうございます。

(パワーポイント1)

それでは、きょうはプレゼンテーションということでお話しさせていただきます。

(パワーポイント2)

金属毒性は、バイオアベイラビリティ、種、その他曝露条件に左右されます。これが生命に影響を与えることがありますし、また、曝露レベルが高度であるとき。化学種によってもそうです。生理学的な許容範囲を超えてしまいますと、そういったことが起こる。

食品由来金属毒性及び吸収に関しては、鉄状態、たん白質の摂取、カルシウム、亜鉛などの個人の栄養因子によっても変化します。

金属毒性メカニズムに関しては、メタロチオネインというたん白が関与しています。

また、人間の金属への曝露は、メタロチオネインなど金属結合たん白が生じている食物を經由して起こります。

(パワーポイント3)

さて、多くの金属及び金属種が食品中に存在しておりまして、ヒトの健康に影響を与えます。しかし、カドミウム、亜鉛、銅、水銀とメタロチオネインの関係についてのデータは、限られたものしかありません。

カドミウム結合たん白の分子量は異なっています。例えばコメ、カキ、肝臓、腎臓、存在場所によって違います。これも後でプレゼンテーションの中で触れたいと思います。

(パワーポイント4)

メタロチオネインは、複数種あるのですが、低分子量のシステインに富む金属結合たん白であり、バクテリア、真菌類、すべての真核植物、動物種、さまざまな生物に広範囲に見られます。

メタロチオネインは、亜鉛、カドミウム、水銀、銅などの必須金属、非必須金属の毒性、

生化学と関係づけられることが多いです。また、セレン、ビスマスといった他の金属/反金属との結合については、まだ理解が進んでおりません。また、主に細胞内に見つけられるたん白ではありますが、血中、尿中からも少量検出されています。これは細胞間たん白質ということですが、わずかな量が血中、尿中にもあります。

(パワーポイント5)

さて、メタロチオネインの特性ですが、分子量は大体 6000~7000。それぞれ分子内に含まれる金属の種類、また量によって変わってきます。

また 62~68 個のアミノ酸で構成されている。

20 個のシステイン、サルファリッチなものがあります。これがN末端でアセチルメチオニンであり、C末端、アラニンという形になっておりまして、芳香族アミノ酸やヒスチジンは含んでおりません。

独自のアミノ酸配列を持っています。

3次構造は、2つの金属クラスターから成っています。

金属含有量ですが、亜鉛、カドミウム、水銀、銅で5~10%、ウエート・バイ・ウエートで比較したものです。

メタロチオネインに関しては、吸収光線の波長が決まっています。亜鉛は 225nm です。カドミウム 250nm、水銀 300nm、銅は 275nm ということから、こういった形で何の金属と結びついているかは検出が可能であるということです。

(パワーポイント6)

ジスルフィドボンドがないというのが特徴であり、熱的に安定したたん白であること。細胞質内局在のものであること。イソフォームがヒトもマウスもあります。これも局在しています。染色体中の遺伝子のところに局在している。カドミウム、亜鉛によって誘導合成が促進されます。

(パワーポイント7)

、 、 、 型という4つの型のメタロチオネインがあります。それぞれ 、 というのもありますし、 は脳に特異的、 は皮膚もしくは内皮細胞といってもいいでしょう。MT は、細胞のイソフォームもありますが、これまた亜型が幾つかあります。表現型、たん白の存在によってイソフォームは変わってきまして、年齢に関係があるかもしれません。というのは、胎児、肝臓は銅の含有量が非常に多いのです。成人では、これはありません。したがって、胎児組織か、新生児か、成人か、高齢者かということで違ってくるよ

うです。

性差もありまして、男性、女性では違います。女性は、肝臓のメタロチオネインのレベルが男性に比べて高いです。血中カドミウムの濃度が増加している女性が見られます。

ところが、鉄欠乏がありますと、カドミウムの吸収が進みます。これが女性のカドミウム値が男性に比べて高いという説明につながると思います。しかし、もう1つのデータで、鉄欠乏の場合、骨髄中のメタロチオネインの増加というのは説明がありますが、肝臓中では変化なし、腎臓中では減少するということがわかります。これはエリスロポエチンと関係あるのではないかと、ヘモグロビンと関係があるのではないかとということで、ヒトのヘモグロビン形成部分と関係があります。

メタロチオネインとカドミウムにもいろいろ関係があります。

人口母集団で遺伝多形、もしくは遺伝的差異があるわけでありまして、それによって幾つかのMT遺伝子、同一染色体上にあるものが恐らくコーディングを規定する、もしくはたん白産生を規定するのだと思います。それによって特定のメタロチオネインの機能が発現するという事なのではないでしょうか。

(パワーポイント8)

私の方からは、3次構造の説明図を挙げておきます。

これは幾つかのアミノ酸から構成されていまして、ここはリボン状になっている。黄色はシステインです。サルファ基があるものです。このクラスターのところで3つの金属と結びついておりまして、セカンドクラスターで4つのメタルと結びついています。それぞれのたん白分子は、メタルイオンをいつも7つ抱えていることになります。これが亜鉛の場合ですが、カドミウムになりますと、たん白の近傍にカドミウムが来ますと、亜鉛が外れてカドミウムがくっつきます。そういう形でカドミウムが取り込まれるわけです。

これも、水銀が近傍にある場合、銅がある場合で変わってきますけれども、銅の結合はちょっと違います。銅とメタロチオネインは、銅イオンの数がトータルで多くなりますが、カドミウム、亜鉛、水銀の場合は、その数が少ないというわけです。

これを見ていただきますと、遺伝子の一部ですが、染色体上の遺伝子で、たん白合成の信号を与えるわけです。真ん中はヒトですが、それぞれメタロチオネインのメインフォームの形が違います。エンブティなものから複数のイソフォームを持ったものです。

(パワーポイント9)

こちらが、私が、説明用につくってきた、後ほど公開される資料ですが、その中から抜

粹したものであります。染色体上の遺伝子のあり方を説明したものです。

メタロチオネインは、カドミウムに曝露しますと合成が促進されるということがありますが、ほかの金属でも同様なことが起こっております。例えば水銀、銅でも起こります。

というわけで、このようにインターアクションがあるわけです。遺伝子のスイッチがオンになると、たん白がどんどんつくられるようになるわけです。メタリンクスオンファクションと転写因子もたくさんありますし、メタルプロテインのセルがこのようにありまして、これを見ると、遺伝子がどのようにさらにメタロチオネインを合成していくかということが、細胞内の仕組みとしてわかるわけです。

(パワーポイント 10)

さて、メタロチオネインは、たん白質として生体系でのいろいろな機能があります。その中でも重要なのは、カドミウムに関連するものでありまして、カドミウム、銅、亜鉛を体内で運搬するものであります。

それから、メタロチオネインは生体内において金属の毒性を防ぐ、もしくは保護するという作用があるわけでありまして、ですので、メタロチオネインに結合する金属がそうでないかによって、その防御作用が発現できるかどうかが決まってくるわけです。構造的に結合ができないということと、できるということで、人体に対する有害作用が決まってきます。

フリーラジカルのスカベンジャーでもありますし、金属を蓄積するメカニズムもあります。それから、必須金属、亜鉛のようなものの代謝にかかわっております。免疫応答系に関してもかかわっております。また、遺伝子毒性や癌原性にもかかわりを持っているものです。

(パワーポイント 11)

代謝とキネティクス(動力学)を見てみましょう。メタロチオネインの濃度を見てみたいと思います。これが非常に重要なところでありまして、あと、吸収、分布、蓄積といったことが起こりますので、これによってカドミウム、銅、水銀に関しては、メタロチオネインは非常に重要な役割を果たす。ですので、その関係をきちんと把握しておくことが重要であります。このような金属を研究するには欠かせません。

半減期に関しても、毒性に影響を与えますので、見ておく必要があります。

カドミウムは、メタロチオネインの化合物の形で排泄されることとなります。ほかの金属に関しては、まだこの経路が完全には解明されておられません。



(パワーポイント 12)

メタロチオネインと疾患との関係を見てみましょう。

例えばカドミウム関連でいえば、腎臓への損傷が考えられる。それから、たん白尿とかカルシウム尿、イタイタイ病との関連を指摘されています。

銅に関していえば、メタロチオネインとの結合で、ウィルソン病とかインドにおける肝硬変に関して、肝臓への影響があります。インドでは、調理用器具から銅が溶出するということがありまして、しばらくの間、インドの人たちは調理済み食品由来の銅の曝露量が非常に多かったわけでありまして。それで肝硬変になった人が多かったということで、銅の蓄積が起こったということだと思えます。メタロチオネインというバリアがあるわけですが、この防御機能が崩れてしまいますと、つまり、飽和した状態になってしまいますとメカニズムとしても働かず、その余分なものは過剰摂取という形になる。したがって、銅の蓄積が始まる。これによって、最終的には肝臓に障害が起こったということでありませう。

また、もう1ついわれているのは、メタロチオネイン 型に関して、G I Fということで影響がありまして、アルツハイマー病の関連を指摘されています。アルツハイマー病患者の脳皮質を調べてみますと、濃度が違うということがいわれております。

(パワーポイント 13)

化学種の金属の存在、例えばカドミウムがどのような形で食品中に存在するかということとは、調べる上で非常に役に立つわけです。

牛肉、肝臓、腎臓はわかっております。甲殻類、カキに関しては、このような形であるだろうということで、生物種によっても違います。カキの種類にもよります。メタロチオネインが主のものか、もしくはほかのカドミウム結合たん白なのかということでありませう。コメ、水、魚、パン酵母もあるのですけれども、これに関してはまだクエスチョンマークがついていますので、確認が得られないということでありませう。

(パワーポイント 14)

これは余りにも小さ過ぎて読めないかもしれないのですけれども、構造特性を書きおきました。すなわち、このたん白を特定すれば、分子量、重さがわかりますし、メタルイオンは幾つ結合できるのかということもありますし、その他特性もわかります。ですので、この構造表を見れば、複数の食品で分子量がわかります。通常とられる食品品目で書いてあります。

カドミウム、メタロチオネイン、マッシュルーム、きのこ類、コメ、ムール貝、カキ、甲殻類、エビ、カニ、ロブスター、魚類ということではいろいろあるのですが、分子量が書いてありまして、ものによっては異なります。ただ、これは、こういうテクニックを使ってたん白の同定ができるということを見ていただければ結構です。

(パワーポイント 15)

この研究は、ニュージーランドの研究者、また米国の研究者と共同で行いました。

まず、カキを集めました。私自身がカキをとったのではなくて、ニュージーランドの人たちがニュージーランド産のカキを集めてくれて、2種類のカキを収集しました。そして、分離して、精製して、たん白を同定しました。そのときに使ったテクニックは、ゲルクロマトグラフィーでした。

このカキに関してですが、ピークが出てきました。これがメタロチオネインと同一でした。これがカドミウムの濃度、ここにピークが出て、分離しています。もう1種のカキでは、カドミウムのピークは全く溶出しませんでした。同じところでは出てきませんでした。亜鉛もほとんどなかった。しかし、こちらの種類では亜鉛が非常に高レベルで出てきました。たん白質のピークも出てきましたので、たん白があるということがわかります。

免疫学的なテクニックをあわせて用いたところ、このカキにはメタロチオネインがある、カドミウムがあるということがわかりました。もう1つの種類のカキは、また異なったカドミウム結合たん白が含有されることがわかりました。

(パワーポイント 16)

慢性カドミウム曝露は、亜鉛、銅との関連もあるのですが、簡単にご紹介したいと思います。

(パワーポイント 17)

カドミウムが体内に取り込まれると、通常、他のたん白、アルブミンに結合します。その場合には肝に行き、肝臓で取り込まれて、カドミウムがそこでメタロチオネインと相互作用する。そして、亜鉛がある場合もあります。ただ、亜鉛がカドミウムで置換されず。カドミウムメタロチオネインとなって、これが血漿中に放出されて、運搬されて、腎組織に取り込まれて細胞に入る。たん白はどこに行っても分解されます。異化作用で分解します。そのたん白からメタルが出てくる。そして、腎で時間がかかって合成されて、ある程度時間がかかると、放出された遊離カドミウムイオンが他のメタロチオネインによって取り込まれる。この時点で腎細胞が損傷されます。尿中にマグネシウム、低分子たん白、

カルシウムが放出されます。メタロチオネインもある程度出てきます。NAGも尿中に排出されます。

ただ、実験動物で行った実験によりましては、カドミウムにメタロチオネインという形で曝露すると、この場合には、肝に行かないで、腎に直接行くことがわかりました。そうしますと、腎組織においてずっと低濃度でダメージが生じます。カドミウムが肝を通過してから腎細胞に行き、腎組織に取り込まれた場合とは違うわけです。ずっと早く損傷が生じます。これで説明がつくわけです。そのために、普通のケミカルフォーム、カドミウムのどの化学種に曝露されるかということと同定しなくてはなりません。その種によって、感受性の最も高い臓器において、より低濃度で損傷が生じることもできるし、もっと高濃度にならないと損傷が生じないこともあるわけです。

(パワーポイント 18)

ただ、メタロチオネインに関しまして、また、この細胞、毒性に関して、金属結合たん白が幾つかあって、金属に対応して結合してくれます。そうすれば、金属が有害作用を及ぼさないで済むわけです。そういった防御のメカニズムがあります。

また、細胞内のどこにあるか、局在性にもよります。主として、細胞質内にメタロチオネインがあります。また、これが解毒たん白として機能してくれます。

化学をご存じの方はご存じと思いますが、リソソームでのpHの変化も結果を左右する。そして、メタロチオネインに結合したカドミウムはよい状態です。そういった状態であれば、カドミウムは悪さができない、防御される。亜鉛状態、鉄状態、たん白摂取も防御のメカニズムという意味で重要です。

(パワーポイント 19)

申し上げましたように、7つの金属がメタロチオネインに分子当たりによりまして、カドミウムが腎皮質で蓄積されます。

最初の講演にもありましたが、腎皮質の研究を行いました。カドミウムの濃度を振って、また、メタロチオネインの濃度もいろいろと振って調べてみました。また、カドミウム、亜鉛、銅の含有量をメタロチオネイン中で調べました。

その結果、わかったこととしては、腎の中にありますメタロチオネインの濃度を上げますと、亜鉛の濃度が下がります。たん白の中でパーセントとして低くする。また、同時に、カドミウム濃度がたん白で上がります。また、銅の濃度はかなり安定しています。この場合には、影響は余り受けません。

興味深いのは、このような曲線が出てきて、ここで交わっています。ここから下、腎のメタロチオネイン濃度をここで見て、ここから逆に計算して、カドミウムの濃度を算出しますと、腎組織あるいは腎皮質におけるカドミウムの濃度を見ますと、これでわかるのは、ここで腎の損傷が始まるわけです。ここまで来て、損傷が始まるわけです。

(パワーポイント 20)

この図は、動物実験に基づいています。動物にカドミウムを曝露しました。総投与量はこれだけ曝露しております。カドミウムの濃度ですが、腎皮質においてこれを分析しました。

こちらですが、カドミウムの曝露量が上がると、腎皮質内のカドミウムがある一定の濃度まで上がって、その後は、また下がっていきます。

ほかの点が出ておりますが、これは相対クリアランスです。 <sub>2</sub> (マイクロ)グロブリンです。これはクレアチニンとして使って、果たして腎損傷があるかどうかを見ているわけです。 <sub>2</sub> (マイクロ)グロブリンの尿中排泄があるかどうかで損傷を見ている。

これでわかるのは、腎においてカドミウムの同じ濃度で、2つの可能性があることがわかります。1つは、下降が始まる前、下降が始まるということは損傷があるということです。低分子量のたん白が排泄されているからです。 <sub>2</sub> (マイクロ)グロブリンなどが尿中に排泄されているということで、損傷があることがわかります。

(パワーポイント 21)

新しいバイオマーカーが常に求められているわけですが、新しいテクニックで「オミクス」分子科学という手法が今では使われています。遺伝子に対して影響を見るゲノミクス、たん白質の変化を見るプロテオミクス、代謝産物を見るメタボロミクス、こういった手法を使えば新しいバイオマーカーが発見されるであります。

メタロチオネインは、バイオマーカーとして初期のカドミウムの影響を調べるのにとっても向いていると思います。リスク・曝露評価でこれを使うことができるようになります。

(パワーポイント 22)

メタロチオネインは、血液、尿で既に一部使われております。曝露と影響を関連づけることができます。

(パワーポイント 23)

初期のメタロチオネインの研究におきましては、いろいろな方法を使っておりましたが、今では、かなり原始的な方法です。たん白質を分離して、粗組織画分内においてフリーズ

ドライ法で調べたり、あるいは、アミノ酸分析をして、重量比で組織内のレベルを算出することもしております。

また、試験管内の方法、ビトロの方法もありました。放射性アイソトープを使いますが、これで比較的low濃度のところで放射活性を感度高く使うことができるわけです。

また、抗体を使う方法もありまして、種々の免疫学的な技術、テクニックが使えます。

(パワーポイント 24)

最近の研究で、メタロチオネインに関しましては、メタロチオネインメッセンジャーの発現、メッセンジャーRNAをリンパ球で見える方法があります。これで、カドミウム曝露に感受性の高い人を見つけることができます。

(パワーポイント 28)

この図は飛ばしまして、最後になりますが、我々としては新しいテクニックを開発したいと考えております。それによりまして、評価をさらに改善していきたいと考えております。

どうもありがとうございました。(拍手)

司会 モニカ・ノルドバーグ博士、どうもありがとうございました。

バイオマーカーとか、金属とか、いろいろのお話が出てまいりましたが、要は、有害重金属が入ってきたときに、どのようなメカニズムで体を守っているかとか、その限界とかいったことについて、いろんな示唆のあるお話がいただけたかと存じます。

いろいろなご質問もあろうかと存じますけれども、それは後ほどいただくことにしまして、ただいまから休憩に入りたいと思います。

今、私の時計ですとちょうど4時半前でございますので、4時40分から意見交換を始めたいと思います。それまでにお席にお戻りください。

それでは、休憩に入ります。

休 憩

(4) 会場との意見交換

司会 お待たせいたしました。それでは、意見交換の部に入りたいと思います。

壇上には、今回ご講演いただきましたグンナー・ノルドバーグ、モニカ・ノルドバーグ

両博士にご登壇していただいております。

また、きょうはこの意見交換のコメンテーターということで、食品安全委員会汚染物質専門調査会の座長を務めていらっしゃいます東北大学医学部の佐藤 洋先生をお願いをしているところでございます。

進め方でございますけれども、佐藤先生が交通整理をしながら、意見交換、あるいは質疑といったことで進めていただきたいと思います。

真ん中にスライドがございますが、きょうご講演になったスライドで、ここの部分についてちょっと聞きたいということがあれば、例えばモニカ先生の何ページの何番とっていただければ、英語の方ではありますが投影いたしますので、そのこのころ辺を聞きたいというふうにいっていただければと思います。

それから、会場からの意見ということになりますと、佐藤コメンテーターから、では、どうぞというふうな声がかかると思います。そうしたら、手を挙げていただきまして佐藤先生に指名いただいたら、マイクを持って、お名前等をいただければと思いますが、ご発言ください。

食品安全委員会の意見交換はルールというかお願いとしまして、なるべくたくさんの皆様にご発言いただくということで、1人のご発言は1回最大2分ということでお願いしております。しつこいのですけれども、1分40秒たちますとベルを1回鳴らします。そうしたらまとめに入っていて、2分たちますと、今度はベルが2回鳴ります。そうしたら、次の方にお譲り願うということで、恐縮でございますが、ご協力をお願いしたいと思います。

なお、会場の都合によりまして、本日、終了は5時半を予定しておりますので、議事進行にご協力いただければと存じます。

それでは、意見交換に入ります。佐藤先生、よろしくお願い申し上げます。

佐藤 皆さん、こんにちは。東北大学の佐藤でございます。

今、グンナー・ノルドバーグ先生とモニカ・ノルドバーグ先生にお話を伺ったわけですが、グンナー・ノルドバーグ先生からは、カドミウムについて大変幅の広いお話を伺ったように思います。カドミウムの影響についてもいろんな立場から研究がなされていて、そのご紹介をいただいたように思います。

モニカ・ノルドバーグ先生からは、メタロチオネインという、小さいたん白でございますけれども、本当にいろいろな役割を持っていて、金属に対していろんな役割を持っているだけではなくて、ストレスとかそういったことに対しても、大変ないろんな役割を持っている、小さいけれども重要なたん白について、カドミウムとの関係を中心にお話しただいたと思います。

私も今、聞かせていただいていたわけですがけれども、講演の中で、若干理解をしにくいとかとりにくい部分があったように思いますので、まず私の方からお2人に少しずつ質問をさせていただく。それをきっかけに、また会場の方からご質問やらいただければと思っております。

まず、グンナー・ノルドバーグ先生のお話だったのですけれども、曝露についてです。曝露というのは日本語としてもわかりにくくて、最近、こういう言葉を使うのはあまりよくないんじゃないかというようなことをおっしゃっている方もいらっしゃるのですが、要するに、我々が有害物に触れて、それが体に入ってくる、まさにそのプロセスのことを曝露というわけです。

カドミウムの場合、職業的な曝露があるというお話があったと思います。我々がふだん生活しておっても、カドミウムの曝露、体内に入ってくることもあるわけですが、その辺の曝露の経路の違いについて、グンナー・ノルドバーグ先生にご追加の発言をいただければと思います。特に職業性曝露と一般生活における曝露についての違いということで、お願いいたします。

G・ノルドバーグ ご質問ありがとうございました。

もちろん曝露というのはさらされるということで、人体、生体が何々にさらされるというときに使います。

そうすると、カドミウムが幾つかの経路で体内に取り込まれるということがあります。まず、作業環境があります。職業曝露と呼ばれているものですが、カドミウムは通常は職場の作業場の空気内に入っています。例えば製造現場でカドミウムが使われたとしましょう。もしくは、それが入っている原料があります。そうすると、空気中に含まれることになり、それを呼吸器経路で作業者が吸い込むということで、肺内に曝露されるわけです。そうすると、カドミウムに関しては肺で取り込まれることがあります。ただし、これは粒子の径、大きさによります。それが1つです。作業現場での職業的曝露。

(パワーポイント12)

画面が出てまいりましたけれども、国によって、その許容限界値が違っておりました、アメリカでは、最近、これが低くなりました。過去においては、50年代の規定があったのですが、アメリカでの産業衛生専門家会議で  $100 \mu\text{g}$  という規定をしていたのです。もしくは、 $0.1\text{mg}/\text{m}^3$  と決まっておりました。ところが、今、この値が  $1/10$  になったということで、新しい値がここに載っております。それは過去の高レベルが許容されていたときの健康に対する影響がもとになって、変更が加えられたわけです。

ヒトが体内にカドミウムを取り込むことは、より低用量のもので、別の経路で入ることがあります。一般環境の中で、普通の生活をしている人たちで、例えば喫煙者があります。喫煙者も毎年減っております。スウェーデンでは大分減ってきました。というのは、喫煙の有害性がますます認識されるようになりまして、禁煙する人もふえております。

それにもかかわらず、まだ喫煙を続ける人もいるわけですが、たばこにはカドミウムが含まれています。たばこはカドミウムを高温で燃焼させるわけで、それによって非常に微小の粒子が形成される。それがたばこの煙です。たばこの煙は肺にかなり効率よく吸収されます。煙中のカドミウムの50%が血中に肺経由で取り込まれます。ですので、一般人口のカドミウム曝露の1つの経路は、これがあるわけです。

第3の経路は、ほかの食物摂取という経路があります。きょうは、これが主として語られたわけですが、ご存じのように、カドミウムが含まれているものとして、コメがあります。汚染物質でカドミウムが過剰にあって、摂取されるということがあります。

それを食べると、食べ物が胃に到達しまして、消化管を歩いていきます。そのカドミウムのうちの幾ばくかが血中に入ります。その後、体内臓器の幾つかに到達するというわけです。それは先ほど説明いたしました。

カドミウムは食品中にも含まれます。食品の種類にもよります。過去において、富山県のイタイタイ病の主要原因は、カドミウムがコメ経由で摂取されたといわれています。あと、飲料水も原因だったといわれております。そちらの方のカドミウム濃度が極めて高かったからです。ですので、この地域の人たちは中毒になりまして、結果、イタイタイ病が発症いたしました。

日本におきましては、聴衆の皆さんの方が私よりもよくご存じだと思いますが、この数十年来、一般環境においてカドミウム濃度が低下してきました。一定の努力がされて、これを下げてきたわけです。コメ、その他の食品中の濃度も下げられてきてまして、それが功を奏しています。したがって、今現在の普通の日本人の摂取量は、過去と比べて低くなっ



ています。また、日本における汚染地域において、お金をかなり投じて、田んぼの浄化を行っています。きれいな土壌と置きかえて、改良を図っています。その結果として、コメに含まれるカドミウム濃度は大幅に低下しました。

まだ続けてよろしいのでしょうか。もう足りませんでしたでしょうか。

佐藤 大体オーケーです。ありがとうございました。

カドミウムの曝露というか体の中に入ってくるのには、たくさんの筋道があるということがよくわかったと思います。

続いて、モニカ・ノルドバーグ先生にお伺いしたいと思うのですが、カドミウムを結合するたくさんのたん白があるというお話があったと思います。メタロチオネインだけではなくて、あるいは、それに似たものだと理解しますけれども、そこでご紹介いただいたカドミ結合たん白は、メタロチオネインにほとんど似たものだと思ってもよろしいのでしょうか。それとも、生物の種類によっては全然違うカドミ結合たん白、メタロチオネインとは違うカドミと結合するたん白があると考えたらいいのでしょうか。

M・ノルドバーグ 私の話の中で示しましたのは、実験動物で検討したのですが、カドミ結合形態によって、メタロチオネインに関しては、この化学物質を研究したわけです。佐藤先生がおっしゃったように、幾つか複数のカドミウム結合たん白があります。たん白にカドミウムが含まれるということで、これに関しては、さらなる研究はされておられません。果たしてこういったほかのカドミウム結合たん白それぞれが、メタロチオネインと同じような形でカドミウムを体内運搬するのかどうか、まだ調べられていません。

したがって、私としては、これは考慮に入れるべきだと思います。体内でカドミウムがいろんな形で運搬されるということですから、代謝は化学種によって異なるということと同じことです。

考えられるのは、非常に類似の特性なのかもしれません。メタロチオネインと同じような形で体内に運搬されるのかもしれません。

佐藤 どうもありがとうございました。

佐藤 それでは、会場の方で何かご質問がある方がいれば、挙手をお願いしたいと思うのですが、いかがでしょうか。

では、その今、手を挙げられた方。できればお名前とか組織をいっていただけるとあ

りがたいのですが。

ツネミ 産業技術総合研究所のツネミと申します。化学物質のリスク評価をやっております。

曝露経路に関するご質問ですが、グンナー・ノルドバーグ先生の 32 枚目のスライドですが、吸入経路と経口経路で毒性のメカニズムは同じと考えてよろしいでしょうか。また、吸入経路と経口経路で、例えば吸収率が異なる、もしくは体内のプロセスのスピードが異なる、もしくは化学種の違いによって何か異なるということはございますでしょうか。

G・ノルドバーグ ツネミさん、ご質問ありがとうございました。

今の点に関してですが、今おっしゃったのは、果たして経口経路と吸入経路で同じ毒性に至るのかということだったと思います。答えはイエスであり、ノーなのです。差もあるし、類似性もあります。

まず、わかっているのは、吸入しても経口であっても、長期で低レベルで曝露した場合、大体の場合がそうですが、その場合には、いずれの場合にも、主として出てくるのは腎に対する影響です。そういった曝露の場合に、まず最初に影響を受けるクリティカルオーガン（標的臓器）は腎臓です。その後で、2次的に骨に対して影響が出てき得るということになります。あるいは、ある一定のレベルに達したら、その他の影響も出てきます。

さらに、吸入曝露の場合には、作業環境で十分な濃度があった場合には、最近では余りないと思いますが、過去におきまして、職場で非常に高濃度の大気があった場合、例えば 1950 年代ですが、 $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$  というのが結構ありました。そういった状況におきましては、それだけの濃度のカドミウムを吸入すると、やはり肺に影響が生じます。その出てくる影響は COPD（慢性閉塞性肺疾患）の場合と似ています。肺気腫等の変化が肺で生じます。それがまず最初のご質問だったと思います。

2 つ目のご質問は、吸収に関してでした。経口と吸入で吸収が違うのか同じかということですが、答えはノーです。吸収はかなり違います。経口で曝露した場合には 5 ~ 10% なのですが、申し上げましたように、経口曝露の場合の吸収は性差があります。男女で違います。女性の場合には、男性と比べて鉄貯蔵量が低いということで、その個体の鉄状態によって吸収が違います。鉄がしっかりと摂取されていれば、例えば赤身の肉を十分に食べているとか、鉄貯蔵状態が良好であれば、鉄の摂取量が低い人と比べて、カドミウムの吸収は少な目になります。また、女性は毎月生理で鉄分を失います。そのために差が出ます。また、その個人間でも出血量が違うわけですから、そうしますと、鉄の貯蔵量がより低くなっ

て、カドミウムの吸収が多くなります。

消化管の吸収もありますけれども、ほかにもありまして、例えば亜鉛の濃度もあります。食事時の亜鉛濃度にもよるし、また、食事全般の構成にもよります。食事時のカルシウム濃度も関連しています。また、たん白質の濃度も大事です。現代の日本では余りないと思いますが、第2次世界大戦中は主としてコメしか摂取していなかった、たん白質を余り摂取していなかった。そういった場合には、たん白濃度がかなり低くなります。そういった場合には、カドミウムの吸収が高くなります。しかし、最近になりましては、食事情もよくなったと思います。

さて、吸収経路でのカドミウムの吸収、先ほどいった喫煙の煙によるものは結構高いです。腸管、消化管からの吸収は総量の5~10%だといいましたけれども、より微小粒子で取り込むと、これが喫煙ということなのですが、50%の吸収量があります。だから、高いです。経路によって、それだけ差があります。

それから、粒子サイズによって違います。つまり、より大きな粒子であると、消化管にしか到達しません。というのは、不溶性で、カドミウムサルファイドとかいった形で存在する大きな分子は輸送されて、まず最初に呼吸器、気管支といったところに残ります。そして、粘膜の絨毛がカドミウムの粒子をどんどん運んでいって、咽頭に行って、そこで飲み込んで胃に入る。より大きな粒径のカドミウムは、経口でとったものと同じ経路で胃で吸収されることになります。ですから、これは経口経路とほとんど変わらないメカニズム、吸収量で取り込まれることになります。

もう1つ、差異はどこかということですが、カドミウムの化学種によっても違います。例えば、吸入した空気、経口ですが、これはカドミウムの化合物がどれだけ水に溶けるかということで、取り込む率は違ってくるわけです。空気中のそれがどれだけ溶け込むかということで違います。不溶性であれば、例えば直径10 $\mu$ mのものは大きいということになりまして、これはそのまま水に溶けませんから、気管支粘膜に付着し、それが粘膜絨毛にどんどん運ばれて、飲み込んで胃内に到達するということです。ですから、経口と同じような経路になります。

ところが、同じサイズでも、可溶性、水溶性のものであれば、呼吸器系の器官から取り込まれていく。ですから、肺から直接吸収になるということなのです。

原則的には、取り込みは以上のような違いを持っております。

胃とか消化管での取り込み、例えば食物を食べた、その形で取り込んだ場合の取り込み

率も、やはり化学種によって違います。先ほどモニカ・ノルドバーグがしゃべりましたけれども、メタロチオネインが食物成分と結合する場合、メタロチオネインも部分吸収されるのです。そのときに、完全消化でなくても吸収される部分があります。メタロチオネインの一部はそのような形で取り込まれまして、腎臓に直接行きます。特殊なメカニズムがあるのです。メタロチオネインと結合したカドミウムは、そういったものです。

動物実験でこういったものを比べてみましたけれども、恐らくそれほど個別の差はないのではないかと思います。その辺のところは、彼女が詳しいと思います。

ほかにも差異がありまして、例えば化学種の違い、食品種類によっても違います。動物実験によって確認しましたところ、カドミウムを動物に与える。そのときに食事にまぜて、違う栄養素成分の食事で与えると、取り込み率が違うそうです。例えば亜鉛が低い食物ですと、カドミウム取り込み量が多い。カルシウム量が低いと取り込み量は高くなるとか、鉄に関しては、先ほどお話ししましたように、もともとの食事に含まれている鉄分も重要だといいました。生体の鉄状態が重要だといいました。これは動物でも人間でもそうなのです。

食事における食物繊維の割合も重要です。というのは、動物実験によりますと、合成食で食物繊維の少ないものをつくって与えてみますと、取り込み量が正常食よりも高くなります。ほかにも影響を与えるものがありますので、食物繊維量だけの違いではないようです。

各種因子がありまして、完全解明がされているわけではありません。ただし、食物の摂取条件によっては、結果はかなり違うのだということは申し上げておきましょう。

ひょっとしたら答え忘れた質問がありましたら、発言してください。

佐藤 まだほかにも質問する人がいますから、ありがとうございました。

今のお答えでおわかりのように、曝露という体の中に入ってくる入り口1つをとっても、すごく複雑というか、たくさんの経路があったり、あるいはそれによって影響が違ったり、あるいは、違って同じような影響が出るとか、ほかに考えるべき要素があるという複雑性がよくおわかりになったかと思います。

それでは、別な方のご質問を受けたいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

長尾 国立環境研の長尾と申します。簡単な質問なのかもしれないのですが、どちらの先生に対しての質問かわからない。どちらの先生にお答えいただいてもよろしいのですが、3つお聞きしたいことがあります。

1つは、メタロチオネインがカドミウム曝露のバイオマーカーとして使えるということだったのですけれども、血中や尿中のメタロチオネインを測定するのと、直接カドミウムの量を測定するのと、どちらが簡単な方法なのでしょう。

2つ目は、メタロチオネインと結合が外れたカドミウムが生体にダメージを与えるということだったのですけれども、その結合を強くするというか、ずっと結合したままでダメージを与えないような方法というか、そういう仕組みはないのかということ。

3つ目は、メタロチオネインはバイオマーカーとなるぐらいなので、体内で常に高いレベルを保つことは難しいのかもしれないのですが、メタロチオネインを食品とか薬のような形でとるとするのはなかなか難しいのかもしれないのですが、体で高いレベルを保って、重金属などのストレスに備えるようなことはできないのでしょうかという3つです。

佐藤 どちらの先生にお答えいただけますか。

M・ノルドバーグ ご質問ありがとうございました。大変興味深い質問を幾つかいただきました。

それでは、カドミウムの曝露についてですが、こういった形で血中カドミウムをはかった方が簡単だと思います。メタロチオネインの濃度を血中で直接はかるという方法もあります。メタロチオネインは、バイオマーカーとして使えますし、私のプレゼンテーションの中でも、直接法と間接法でメタロチオネインをはかるのだということを申し上げましたが、1つ、この方法の中で幾つかの研究で使われているのは、メタロチオネインのメッセンジャーRNAの発現レベルを測定することです。これは遺伝子に影響が出たか出ないかということを見ることができる。つまり、たん白産生能をつかさどっている遺伝子に異常があったかどうか見るというものです。このような分子生物学的なテクニックを使うことによりまして、発現というシグナルを取り込み、それによって、濃度以下のものを検出することができます。

理想的な状況であれば、ネズミとりみたいにカドミウムをつかまえる働きをさせればいいのではないかと、そのままつかまえておけばいいのではないかとということですが、これに関しては、すべてのたん白はいずれは生体を離れるまでに分解していくという運命を持っています。ですので、アミノ酸が幾つかありますけれども、巾着の袋がぐっと締まるとたん白ができるのですが、巾着袋のようなたん白質は行く行くは分解してしまうということになります。ですから、メタロチオネインでも、その他のものでも、分解しますと、その

ときには結合していたはずの金属イオンはとれてしまうこととなります。

いつもある程度のメタロチオネインはありますから、これがカドミウムを捕獲することはできます。そして、たん白の中で亜鉛にとってかわるのですが、ただ、加齢とともに、細胞における新しいメタロチオネインの産生能が低下します。そうしますと、カドミウムの結合に関して問題が出てきます。

例えばカドミウムその他の多くの金属は、硫黄グループ、SH残基を好みます。SH残基は常に細胞のどこかにはあります。多分このメカニズムがあるので、ほかの機能の細胞で始められる。そうしますと、細胞に損傷が生じて、臓器全体に損傷が及ぶわけです。そこからプロセスがスタートします。

2人の話で出しましたが、カドミウムの体内の運搬に関するモデルがあります。メタロチオネイン結合カドミウムの方が、肝臓でなくて、腎に直接行くようです。そうしますと、たん白の部分、メタルのないような形というアイデアを出されたわけです。果たしてそういった形で、これを与えて金属をつかまえることができるかということでご提案があったのですが、それは細胞にとっては惨憺たる状況になります。こういったトランスポーター、カドミウムメタロチオネインは、より直接に腎組織に行く。そうしますと、その考え方はちょっと躊躇してしまいます。

ただ、データがありまして、メタロチオネインのたん白の部分と同じ目的で使っている試みもあります。今のご提案と同じなのですが、ただ、腎組織は見えておりません。まだほかの影響しか検討していません。したがって、この方法は、細胞内のメタルを捕獲するために使う前に、もう少し調べる必要があると思います。それ自体がどのような影響を与えるのか、腎の解毒作用はどうなるのか、あるいは発達はどうかということで、調べる必要があると思います。サプリメントとしては、まだお勧めできないと思います。

佐藤 メタロチオネインが防御的に働くという話には否定的というか、そういうことにはならないようなお話だったかと思います。

それでは、もうおひと方、伺いたいと思うのですけれども、では、先に手を挙げられた男の方。

山浦 日本消費者連盟の山浦と申します。

グンナー先生に、カドミウムの1日許容摂取量についてお伺いしたいと思います。先ほどのスライドの84番のところで、尿細管機能障害を引き起こす可能性があるカドミウムの許容限界値が、日本人の場合、コメでは0.11mg/kgというご紹介がありました。

私ども、日本の消費者にとりまして、おコメは主食ですので非常に気になるところなのですが、ご存じのように、日本は火山国でありますし、また、鉱山由来のカドミウム、最近ではニッカド電池等による産業廃棄物由来のカドミウム汚染があるのではないかとということで、非常に心配しております。

この 84 番の数値にありますような、こういったことからいたしまして、現在のCODEX委員会での食品添加物・汚染物質部会のカドミウムの基準値をめぐる議論の中で、日本政府が0.4mg/kgを提案しておりまして、0.2との議論が続いておりますけれども、私ども消費者としましては、やはりこういった値は非常に低くすべきではないかと思っております。これにつきまして、コメントをいただきたいと思っております。

G・ノルドバーグ ご質問ありがとうございました。これは非常に大事なご質問だと思います。このデータですが、日本の研究者が、コメで0.11といているわけです。これが許容量であって、このレベルまでであれば有害作用、悪影響が出ないということですが、これを超えますと、この人口母集団においては、尿細管機能障害のリスクが出てくるということなんです。

この梯川流域の状況なのですが、これはいわゆる伝統的にコメをたくさん摂取する人口に関してです。以前は、日本では1日当たり多分500gぐらいコメを食べていたと思います。したがって、1 $\mu$ g/kg/日ということですから、ここでの摂取量は体重50kgの人であれば、1人当たり50~55 $\mu$ g/日ぐらいになると思います。これは、今現在のWHO合同委員会の推奨値と同じです。

現代の日本人がコメをどのぐらい摂取しているかわかりませんが、コメに0.2mg/kg含まれていれば、1日当たりそのうちの半分、0.4であれば、1日当たりその1/4までの消費であれば、尿細管障害を防げるということですから、その人がどれだけコメを食べるかによって違うと思います。日本人のコメの消費量に関しては、多分皆さんの方がよくご存じと思いますが、耐容量が0.4mg/kgという高いレベルになりますと、その場合には、日本人の中で、昔ながらにコメをたくさん食べる人に関しては、その消費量を下げなくてはいけないというような条件をつける必要があるかもしれません。耐容量が法定で0.4としますと、ほとんどのコメはそれよりもずっと下のレベルになりますから、コメの大好きな人には、低カドミウムコメを売ったらいいかもしれません。でも、これは日本の政府当局が扱わなくてはいけない問題だと思います。

以上が私自身のコメントです。ありがとうございました。

佐藤 ありがとうございます。

おコメを食べる量によって摂取量が変わるわけだから、濃度だけでは一概にいけないというお話だったろうと思います。

わずかですが時間がありますので、もうおひと方、短目をお願いいたします。

水石 東京都の健康安全研究センターの水石です。東京都に搬入されるおコメの中のカドミとか、東京湾のスズキなどの水銀などを検査しています。

メタロチオネインについて、1つだけ質問したいのです。日本人は魚から水銀を摂取するのがほとんどなのです。摂取量は世界の国々に比べるとかなり高いけれども、結構とっけていても水俣病という重篤な症状を示さないというところは、セレンが魚の中に一緒に入っているから、それで解毒されるからという説があるのです。いまいち定説にはならないのですけれども。

先ほど博士が説明されたメタロチオネインについては、セレンとの関係が不明だということなのですけれども、それがやはり原因なののでしょうか。水銀とセレンとメタロチオネインの関係という研究はなされていないのでしょうか。そこを簡単にお聞きしたいのです。

G・ノルドバーグ ご質問ありがとうございます。

セレンとカドミウムの相互関係は非常に重要であります。セレンとカドミウムの間には、Parizekの研究があります。1960年代の研究でありまして、カドミウムとセレンを動物と一緒に注射すると、カドミウムが高分子量のものになる。そして、カドミウムが腎まで行かなければ毒性の発現はない。精巣とかそういったところに行かなければ、です。セレンがカドミウムと生体内で反応することはわかっています。実験でも知られています。

ところが、低レベルの反応ではどうなるか。例えば食品だとそうなので、わかっていません。もっと実務的な食品中のセレンのレベルとカドミウムの毒性の関係は、まだ解明されていないと思います。重要だと思います。恐らくセレンがあるということで、より高レベルのカドミウムを認容することができるのかもしれませんが、まだ研究で確認されてはおりません。カドミウムをもっと取り込んだときに、セレンがもっと豊富な食物で悪影響を出さないようにできるのか。話的には合うのですが、データの的にはまだ示されていません。

佐藤 どうもありがとうございます。

動物実験では、セレンのカドミウムの毒性に対する防御的な作用は明らかですけれども、



我々が環境中で曝露する量では、まだわかっていないところが多いというお話だったと思います。

それから、水銀のこともちょっとおっしゃっていましたが、先ほどのグンナー・ノルドバーグ先生の講演の中でもありましたけれども、日本人は決して高くはないのです。髪の毛のレベルで見ますと、99.9%の人が10ppm以下であるというデータを出されたかと思うのですが、現在では、決して高くはないのだろうと考えられると思います。

それでは、ちょうど5時半になりましたので、まだご質問がある方もいらっしゃるかもしれませんが、これでこのセッションを終わらせていただきたいと思います。

熱心にご質問いただいた方、それから、両先生には丁寧にお答えいただきまして、大変ありがとうございました。拍手をもって御礼とさせていただきますと思います。(拍手)

司会 どうもありがとうございました。ノルドバーグご夫妻、佐藤先生にもう一度大きな拍手をお送りいただければと存じます。

また、会場から熱心なご議論、本当にありがとうございました。

#### (5) 閉会挨拶

司会 それでは、最後に、食品安全委員会の寺尾委員長代理より、ごあいさつを申し上げます。

寺尾委員長代理 本日は、「食品に関するリスクコミュニケーション(東京) - 重金属と食品の安全性 - 」の会にご参加いただきまして、会場の皆様方、どうもありがとうございました。

それから、本日、ご講演をいただくためにわざわざスウェーデンからおいでいただきました両ノルドバーグ先生、コメンテーターを務めていただきました佐藤東北大学教授には、心からお礼を申し上げたいと思います。

本日のご講演につきましては、食品中の重金属の安全性ということでございまして、なかなか難しい問題ではございますけれども、両先生には、非常にわかりやすくレビューをしていただきました。ただ、内容が内容でございまして、専門的な用語もかなり出てまいりまして、よくご存じの方には非常に理解しやすかったと思うのですが、中には、なかなか理解しがたいところもあった方もいらっしゃるかと思います。ただ、重金属と食品の安全性に関しまして理解を深めていただくには、非常によい機会であったのではないかと考えております。

これまで常に私ども、申し上げているわけでございますけれども、食品安全委員会の役割は幾つかございますけれども、その中で、科学的なデータに基づくリスク評価、それからこの評価につかましてのリスクコミュニケーションが、私どもの非常に重要な役割となっております。この役割を果たしていくために、食品安全委員会に対しまして国民の皆様方の信頼が得られることが非常に大事であると思っております。この信頼を確実にしていくためには、私どもといたしましては、このようなリスクコミュニケーションの場を設けて、皆様方からいろいろのご質問、あるいはご意見をいただきまして、お互いに理解を深めていくことが非常に大切ではないかと思っております。

このような考えのもとで、従来から意見交換会を開催してきておりますけれども、本日のご講演、それから意見交換は、今後の当委員会の評価等に関します活動にとりましても、大変意義があったものと感じております。

私どもは、今後とも国内の専門家の先生、海外からの有識者をお招きいたしまして、意見交換会などを開催していきたいと思っております。意見交換会でいただきました皆様方のさまざまな声、また、私ども「食の安全ダイヤル」というものを設けてございますけれども、こういうチャンネルを通じていただきました皆様方からの貴重なご意見等を、厚生労働省あるいは農林水産省などのリスク管理機関とも連携を図りながら、生かしていきたいと思っております。こういうことによりまして、我が国の食品安全行政を総合的に推進していくように努力したいと思っております。

非常に簡単ではございますけれども、これをもちまして閉会のあいさつとさせていただきます。

本日は、どうもありがとうございました。(拍手)

司会 ありがとうございました。

それでは、「本日の食品に関するリスクコミュニケーション(東京) - 重金属と食品の安全性 - 」につかましては、これでおしまいということにさせていただきます。本日は、ご来場ありがとうございました。

なお、アンケートをご記入いただきましたら、受付の方に置いていただければと存じます。ありがとうございました。

午後5時35分 閉会