

第 18 回添加物専門調査会（平成 17 年 2 月 23 日）における議論の概要

香料アセトアルデヒドの遺伝毒性、発がん性、催奇形性、生体内における代謝等についての議論のポイントは以下のとおり。

（遺伝毒性）

- Ames 試験では陰性、その他の広範囲の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験において陽性の結果が得られており、遺伝毒性を有するものと考えられる。
- *in vivo* 試験は、ほとんどが腹腔内投与によるものであるが、特に小核試験は投与経路に関わらず骨髓細胞をターゲットにしていることから、陽性の結果は腹腔内投与による特異的な現象と言う事はできない。
- アルコール摂取による血中の顆粒球及びリンパ球での DNA 付加体形成に関する報告がある。これらは生体内でアルコールからアセトアルデヒドが生成した場合、付加体が生成することを示すものと考えられる。

（発がん性）

- ラット及びハムスターを用いた高用量における吸入暴露試験において、アセトアルデヒドに直接暴露された部位（上気道）に腫瘍形成が誘発されたが、腫瘍発生に先立って細胞の再生増殖等がみられた。
- 飲水投与によるラット一生涯試験では、総腫瘍数の増加はみられたものの用量相関性は認められず、臓器特異的な発がん（標的性）は認められなかったことから、発がん性の評価としては、本試験は参考データとして取り扱うことが適当であり、例えば発がん性があったとしても非常に弱いものと考えられる。

（発がんメカニズムの推定）

- アセトアルデヒドは高用量では細胞毒性が強いことから、高用量の吸入暴露では、粘膜の細胞がかなりの形態学的な損傷を受け、その組織再生の過程における修復ミス等が最終的に腫瘍発生につながったのではないかと推定される。
DNA 傷害が固定され、最終的に遺伝子変異や染色体異常につながっていくという作用機作であれば、低用量でも発がんが認められるはずである。
- 腫瘍が発生する部位での遺伝子傷害性が認められて初めて、遺伝毒性発がん物質とすることができる（なお、DNA 付加体が認められた試験は、アセトアルデヒドを投与したものではなく、アルコール投与による試験である）。現在のところ、吸入暴露による上気道での遺伝毒性の証明はなされていない。

（催奇形性）

- ラット腹腔内及びマウス静注による催奇形性試験において、催奇形性が認められた。

(生体内における代謝)

- アルデヒド脱水素酵素系は、ALDH ほどではないが、ある程度の範囲でアセトアルデヒドの酸化活性を有する。
- アセトアルデヒドを経口で摂取した場合、消化管粘膜の ALDH による代謝を受け、またタンパク質との結合により除去され、さらに消化管から吸収されたものは門脈を通過して肝臓に運ばれ、基本的に初回通過効果により酢酸等に代謝され、除去されると考えられる。
- アセトアルデヒドは、果物や酒類など日常の食品から摂取しており、その量は香料として添加する量と比べて多いという報告がある。

アセトアルデヒドの DNA 付加体形成に関する報告において、コントロールの人では、付加体形成が見つかっておらず、これらの人も通常の食生活の中で果物等からアセトアルデヒドを摂取しているものと考えられることから、経口摂取の場合には、ほとんど循環血中には入ってこないという傍証になるのではないかと考えられる。

- 日本人のアセトアルデヒドの代謝能には差が認められる。

(評価の方向性)

- アセトアルデヒドは生体成分であって、これまで欧米において使用され、長い使用経験もあり、香料としての使用による健康被害の報告はない。
- また、アセトアルデヒドは、果物や酒類など日常の食品から摂取しており、その量は香料として添加する量と比べて多いという報告がある。
- 食品として摂取する際の想定される量のレベルでは、消化管粘膜における代謝及びタンパク質との結合による除去され、吸収されたとしても肝臓における初回通過効果により大部分が代謝され、血中にはほとんど入らないと考えられる。
- 遺伝毒性は、各種試験成績から定性的には陽性と判断されるが、発がん試験において腫瘍が認められた上気道においては、確証となるデータは得られていない。
- 吸入試験の用量は、ヒトの想定される暴露量より高いレベルであり、認められた発がん性は、細胞毒性の強いアセトアルデヒドの直接暴露によるものと考えられる。
- JECFA における評価では、遺伝毒性及び発がん性については言及せずに、生体成分であること及び香料としての摂取レベルから結論付けているが、この考え方を踏襲して結論付けていいのではないかと考えられる。

○その他整理すべきポイント

- (1) ハイリスクグループ（妊婦（胎児）、乳幼児、ALDH 欠損又は多型）に対する考慮
- (2) 食道・頭頸部がんと ALDH との因果関係に関する研究報告の解釈