

アセトアルデヒドを添加物として定めることに 係る食品健康影響評価について

1. はじめに

アセトアルデヒドは、フルーツ様の香気を有し、果実等の食品に天然に含まれている¹⁾。欧米では、清涼飲料、キャンディー等、様々な加工食品に香りを再現するため添加されている。

2. 背景等

厚生労働省は、平成 14 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①JECFA で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及び EU 諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、国が主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般この条件に該当する香料の成分として、アセトアルデヒドについて評価資料がまとまったことから、食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである。

なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

3. 名称等

名称：アセトアルデヒド

英名：Acetaldehyde

構造式：



化学式：C₂H₄O

分子量：44.1

CAS 番号：75-07-0

4. 安全性

(1) 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性の結果が報告されている³⁾が、酵母を含め真核生物においては多くの試験系において陽性の結果が報告されている。

動物個体を用いる試験系では、吸入による DNA 鎖切断⁸⁾、腹腔内投与による姉妹染色分体交換試験⁸⁾、腹腔内投与によるげっ歯類を用いた小核試験⁴⁾で陽性の結果の報告がある。一方、腹腔内投与による生殖細胞の小核試験において陰性との報告もある⁸⁾。

(2) 反復投与

Wistar 系雄ラットへの飲水投与 11 週間反復投与試験 (24 匹、0、120、500 mg/kg 体重/日) に

において、500mg/kg 体重/日では肝臓の小胞性脂肪滴変性等が認められたが、120 mg/kg 体重/日投与群では影響は認められなかった⁶⁾。無毒性量 (NOAEL) は、120 mg/kg 体重/日と考えられている。

SPF ラット(Cpb:WU; Wistar)への飲水投与 4 週間反復投与試験 (0、25、125、625 mg/kg 体重/日) において、625 mg/kg 体重/日投与群の雄で、腎重量が有意に増加した。625mg/kg 体重/日投与群において、前胃の粘膜肥厚がみられ、そのうち雌 1 例のみ組織学的に乳頭状過形成を示した⁷⁾。NOAEL は、125 mg/kg 体重/日と考えられている。

(3) 発がん性

International Agency for Research on Cancer (IARC)ではラット吸入試験 (0、750、1,500、3,000 ppm(11 ヶ月後から 1,000 ppm に減量)、6 時間/日、5 日/週、最長 27 ヶ月間) で鼻粘膜に、ハムスター吸入試験 (2,500ppm~1,650 ppm に減量、7 時間/日、5 日/週、52 週間) で喉頭にがんの発生が認められる⁸⁻²⁾ため、グループ 2B (ヒトに対して発がん性があるかもしれない) に分類されている⁸⁻¹⁾。

SD ラットへの飲水投与一生涯発がん性試験 (50、250、500、1,500、2,500 mg/L)⁹⁾において、雄の 250 mg/L 群を除く全ての投与群において総悪性腫瘍数が対照群に比べ増加し、雌の 50 mg/L 及び雌雄の 2,500 mg/L 群で悪性腫瘍の発生率が有意に高く、乳がん (250 mg/L を除く雌雄、雌で用量相関性はない)、Zymbal 腺、外耳管、鼻腔及び口腔腫瘍 (雌雄 2,500 mg/L 群)、精巣間細胞腺腫 (250 mg/L を除く雄)、子宮腺がん (雌 250 mg/L)、頭蓋骨肉腫 (雄 50、2,500 mg/L 群) 並びに血リンパ網状腫瘍形成 (全投与群) の発生が増加し、肺腺腫/腺がん (500、1,500、2,500 mg/L 群) 並びに胃及び腸にがん (投与群) の散発がみられた。

(4) 催奇形性

ラットによる催奇形性試験 (妊娠 8-15 日、50、75、100、150 mg/kg 体重、腹腔内投与) において、すべての投与群で奇形発現及び胚死亡の増加が認められた¹⁰⁾。

ラットを用いた催奇形性試験 (妊娠 13 日、1 及び 10%溶液 0.02 ml (1.0~1.1 mg/kg 体重及び 10~11 mg/kg 体重相当)、羊水内投与) において、高用量群では全数が胚死亡し、低用量群でも高率の胚死亡が認められた。また、低用量群で奇形発現率の増加及び胚細胞に明確な染色体異常の誘発が認められた^{14)、15)}。

マウスを用いた催奇形性試験 (妊娠 7-9 日、約 31、62 mg/kg 体重、静注) において、用量に依存した胚死亡の増加および奇形等がみられた^{14)、16)}。

マウスを用いた単回 (妊娠 6、7 又は 8 日目) あるいは反復 (妊娠 6-8 日又は 7-9 日) 静脈内投与による催奇形性試験 (2%溶液 0.1 ml) において、催奇形性が確認されている^{14)、17)}。

(5) その他

- ①内分泌かく乱性を疑わせる報告は見当たらない。
- ②神経毒性に関し、ラットを用いたエタノール溶液のタンパク付加体の生成が確認されている¹¹⁾が、タンパク付加体についての生物学的影響に関しては今後の研究の課題であり、現段階での判断はできないとされている¹²⁾。

5. 摂取量の推定

本物質の香料としての年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT 法に基づく米国及び欧州における一人一日当りの推定摂取量は、それぞれ 9,700 μg 及び 11,000 μg ⁵⁾。正確には認可後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に許可されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 9,700 μg から 11,000 μg の範囲にあると想定される。なお、米国では、食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の4倍との報告もある¹³⁾。

6. 安全マージンの算出

11 週間反復投与試験成績から得られる NOAEL 120 mg/kg 体重/日と、推定摂取量 (9,700~11,000 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) を日本人平均体重 (50 kg) で割ることで算出される推定摂取量 (0.194~0.22 mg/kg 体重/日) とを比較し、安全マージン 545~619 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

本物質及びその代謝産物は生体成分であり、主な代謝産物は酢酸であり、さらに二酸化炭素と水に代謝され、尿中及び呼気中に比較的速やかに排泄され、クラス I に分類される⁵⁾。

8. JECFA における評価

JECFA では、1997 年に飽和脂肪族非環式鎖状一級アルコール類、アルデヒド類、酸類のグループとして評価され、クラス II に分類され、NOAEL は 125 mg/kg 体重/日 (ラット) が採用されている。推定摂取量 (11,000 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) は、クラス I の摂取許容量 (1,800 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) を上回るが、完全に生体成分に代謝され、かつそのレベルは生理的範囲を超えないと予測されるため香料としての安全性の問題はないとされている⁵⁾。

9. 「国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法」に基づく評価

本物質は、クラス I に分類され、想定される推定摂取量 (11,000 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) は、クラス I の摂取許容値 (1,800 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) を超え、11 週間反復投与試験に基づく安全マージンは 545~619 である。

アセトアルデヒドは化学反応性物質であり、高用量 (高濃度) では生体物質と反応し、毒性を発揮することが予想され、投与条件によっては遺伝毒性を示すこともあり得、腹腔内投与の小核試験で陽性を示している。IARC の評価では、ヒトへの発ガン性を疑わせる物質 (Group 2B) に分類されており、腹腔内、羊水内及び静脈内投与の催奇形性試験で奇形及び胚死亡等が発生している。

また、アセトアルデヒド添加量が多いと指摘されるチューインガムなどによる口腔粘膜からの直接吸収による暴露、新生児、幼児、小児の食品からの摂取量の一般成人との異同、体質的に飲酒できないと感じて飲酒しない成人 (酵素型の変異個体を含む) が好んで摂取する食品中からのアセトアルデヒド平均的摂取量など、今までに疫学的に考察されていないと考えられる食経験問題は、今後、食品安全の面から考察する必要があるとされている。

アセトアルデヒドは様々な食品に含まれており、食品に含まれている程度の量は長期にわたり摂取されてきており、かつ、欧米では既に香料として汎用されているが、アセトアルデヒドを含む食品による健康被害は報告されていない。米国では食品からの摂取量が香料としての摂取量の4倍多いというデータがある¹³⁾。個々の食品における濃度は、物によって大きなばらつきはあるが、香料としての使用量は食品と同等かそれ以下である^{1),2)}。

アセトアルデヒドは、生体内における中間代謝物であり、アセトアルデヒド暴露は本来避け得ない。アセトアルデヒドの生体内生成量の測定値には大きなばらつきがあるものの、正常人の血中濃度として0~15 μM 程度のアセトアルデヒドが検出されるとの報告がある。香料としてのアセトアルデヒドの濃度は多くて4 μM 程度であり、標準的には数 μM 程度である。一方アセトアルデヒドの代謝酵素であるアルデヒド脱水素酵素のI型の K_m 値は30 μM 程度、II型の K_m 値は0.3 μM 程度と、基質濃度が低くとも代謝能を示す。アセトアルデヒドは、水にも脂にも極めて溶けやすく、膜透過性も高く、蓄積性はない。経口摂取では、初回通過効果によって大部分が肝臓で代謝され、循環血中に入る量は極めて少ない⁶⁾。アルコール感受性が高いヒトの場合は、II型アルデヒド脱水素酵素の欠損により、感受性が低いヒトと比較して血中アルデヒド濃度が上昇しやすい可能性はあるが、毒性を現すと考えられるような高濃度(数十 mM)まで、一時的にせよ体内濃度が上昇するとは考えがたいとされている。

【引用文献】

- 1) TNO (1996) Volatile compounds in food. Ed. By L.M.Nijssen et.al. 7th.ed. Index of compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist.
- 2) RIFM/FEMA database Material information on acetaldehyde
- 3) Dillon DM, McGregor DB, Combes RD, Zeiger E. Detection of mutagenicity in Salmonella of some aldehydes and peroxides. *Environ. Mol. Mutagen.* (1992) 19(suppl. 20):, 15.
- 4) Ozawa S, Kimura Y, Hitotsumachi S. Acetaldehyde induces micronuclei in mice administered intraperitoneally. *Mam. Mutagen. Study Group Community* (1994) 2: 33-34.
- 5) 第49回 JECFA WHO Food Additives Series 40
- 6) Matysiak-Budnik T, Jokelainen K, Karkkainen P, Makisalo H, Ohisalo J, Salaspuro M. Hepatotoxicity and absorption of extrahepatic acetaldehyde in rats. *J. Pathol.* (1996) 178: 469-474.
- 7) Til HP, Woutersen RA, Falke HE. Short-term (4-week) oral toxicity study with acetaldehyde and formaldehyde in rats. (1986) Final report. Report No. V 86.588/250160. CIVO Institutes tno.
- 8) IARC (1999) vol 71, pg 319.
- 9) Soffritti M, Belpoggi F, Lambertini L, Lauriola M, Padovani M, Maltoni C. Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of formaldehyde and acetaldehyde in-rats. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (2002) 982: 87-105.
- 10) Padmanabhan RN, Sreenathan RN, Shamer S. Studies on the lethal and teratogenic effects of acetaldehyde in the rat. *Cong. Anom.* (1983) 23: 13-23.
- 11) Hamby-Mason R, Chen JJ, Schenker S, Perez A, Henderson GI. Catalase mediates acetaldehyde formation from ethanol in fetal and neonatal rat brain. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* (1997) 21:

1063-1072.

- 12) WHO (1995) Environmental Health Criteria 167.
- 13) Stofberg J, Grundschober F. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perf. Flav.* (1987) 12: 27-56.
- 14) IARC (1985) vol 36, pg 101. [=資料 3 - 1 追加提出資料 (1)]
- 15) Bariliak IR, Kozachuk SIu. Embryotoxic and mutagenic activity of ethanol and acetaldehyde in intra-amniotic exposure. *Tsitol. Genet.* (1983) 17: 57-60. [=資料 3 - 3 追加関連論文 3]
- 16) O'Shea KS, Kaufman MH. The teratogenic effect of acetaldehyde: implications for the study of the fetal alcohol syndrome. *J. Anat.* (1979) 128: 65-76. [=資料 3 - 3 追加関連論文 4]
- 17) O'Shea KS, Kaufman MH. Effect of acetaldehyde on the neuroepithelium of early mouse embryos. *J. Anat.* (1981) 132: 107-118. [=資料 3 - 3 追加関連論文 5]

香料構造クラス分類 (アセトアルデヒド)

YES : → , NO : ----->

