

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、果実及びフルーツジュース(0.2～230 ppm)、野菜(0.2～400 ppm)、乳製品(0.001～76 ppm)、パン(4.2～9.9 ppm)等の食品に天然に含まれている^{1),a)}。また、茶及びソフトドリンク(0.2～0.6 ppm)、ビール(0.6～24 ppm)、ワイン(0.7～290 ppm)、蒸留酒(0.5～104 ppm)等の飲料にも含まれている^{a)}。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

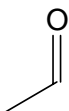
厚生労働省は、平成 14 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、JECFA で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、米国及び EU 諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、国が主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般この条件に該当する香料の成分として、アセトアルデヒドについて評価資料がまとまったことから、食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである(平成 15 年 11 月 21 日、関係書類を接受)。

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： C_2H_4O

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⁾。

なおまた、遺伝毒性そのものを示す知見ではないものの、ヒトにおけるアルコール摂取によるアセトアルデヒドのDNA付加体形成について調べたところ、血中の顆粒球及びリンパ球で付加体の形成が認められたとの報告がある^{追-20)}。

(2) 反復投与

雄のWistar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)において、500 mg/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(NOEL)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。625 mg/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⁾。NOEL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ヵ月後から1,000 ppmに減量)、6時間/日、5日/週、最長27ヵ月間)で鼻粘膜に、ハムスター吸入試験(2,500 ppm~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¹⁴⁾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⁾。

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増加した有意に高く、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群を除く雄)、子宮腺がん(雌250 mg/L群)、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)並びに胃及び腸がん(全投与群)の散発がみられた。本試験において、総悪性腫瘍数の増加が認められているが、認められた腫瘍は散発的で、用量相関性及び標的性がみられないことから、発がん性の評価に当たっては参考データとする。

(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/日、腹腔内投与)において、すべての投与群で胚死亡及び奇形の発現の増加が認められた¹⁰⁾。

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/日、静注)において、用量に依存した胚死亡及び奇形の増加がみられた^{14)、16)}。

マウスを用いた単回(妊娠6、7又は8日)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/匹/日)において、奇形胎児の発現が認められている催奇形性が確認されている^{14)、17)}。

(5) その他

内分泌かく乱性を疑わせる報告は見当たらない。

神経毒性に関し、エタノール溶液の投与による幼若ラットの脳内におけるアセトアルデヒド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 19,211 μg 及び 9,618 μg ^{2),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 9,618 から 19,211 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倍との報告がある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 (9,618 ~ 19,211 μg /ヒト/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(0.192 ~ 0.384 mg/kg 体重/日)とを比較し、安全マージン 313 ~ 625 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と同一物質であり、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 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 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(9,700 ~ 11,000 μg /ヒト/日*)は、クラスの摂取許容量(1,800 μg /ヒト/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⁾。

* JECFAにおける評価に用いられた推定摂取量

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 に分類され、11 週間反復投与試験に基づく安全マージン(313 ~ 625)は、適切な安全マージン 1,000 を下回り、想定される推定摂取量(9,618 ~ 19,211 μg /ヒト/日)は、クラスの摂取許容値(1,800 μg /ヒト/日)を超えている。

10．その他

アセトアルデヒドは水にも脂にも極めて溶けやすく、経口で容易に吸収されるが、初回通過効果によって大部分が肝臓で代謝、若しくは肝細胞の膜表面タンパクとの結合等により除去さ

れることから、循環血中に入る量は極めて少ない。また一部は、食道粘膜、胃、結腸^{追-6)}といった消化管内でもアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) により代謝される⁶⁾。ALDH によるアセトアルデヒドから酢酸への代謝は、フリーラジカル又は他の毒性を有する中間代謝物の生成を伴うものではなく^{a)}さらには、ALDH 以外にもチトクロム P-450E1 (CYP2E1)、カタラーゼ^{追-11)}及びキサンチン酸化酵素等による代謝といった別ルートも存在する^{追-2)}。

なお、ALDH は、成人のみでなく胎児及び幼児においても肝臓等で認められ^{追-11), 追-12), 追-14), 追-15)}、ヒト胎児の肝臓におけるアルデヒド酸化能は、成人の約 1/10 ~ 1/5 に相当するとの報告がある^{追-13)}。

アセトアルデヒドの生体内生成量については、個人差もあいまって、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 1.3 μM^{追-3)} 及び 203.9 μM^{追-15)}程度のアセトアルデヒドが検出されるとの報告がある。一方、過大な見積もりではあるが、わが国におけるアセトアルデヒドの一日当たりの想定される推定摂取量 (約 19 mg/ヒト/日) を一度に摂取し、かつ摂取したアセトアルデヒドが 100% 吸収され、また初回通過効果による代謝を受けずに体内に分布したとしても仮定すると、血中濃度は、14 μM を超えることはないと考えられるに達すると算出される。しかしながら、香料として使用される量 (濃度) 程度のアセトアルデヒドを含む食品を日常の食生活において摂取する状況は、この仮定とは大きく異なり、実際には、経口摂取したアセトアルデヒドの全てが直接体内に吸収されることはなく、消化管及び肝臓の ALDH 等で大部分が酢酸に代謝されることが考えられる。

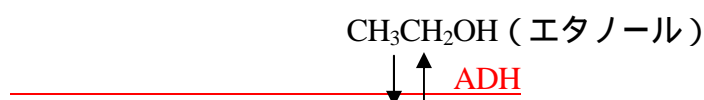
なお、ヒトのデータではないものの、哺乳類のアセトアルデヒドの代謝 (酸化) 速度は、肝臓 1 g あたり 0.75 μmol/分との報告^{a)}もあり、ヒトでも同様とすると成人の肝臓 (約 1 kg) の処理能力は 750 μmol/分 (約 33 mg/分) であり、例え前述のような摂取状況 (約 19 mg/日を一度に摂取し、かつ 100% 吸収されるとした場合) であったとしても、肝臓において 1 分以内に代謝されることが考えられ、初回通過効果によって循環血中に入る量は極めて少ないと考えられる。ちなみに、推定摂取量 (約 0.38 mg/kg 体重/日) の約 24 倍に相当する約 9 mg/kg 体重のアセトアルデヒドを雄ラットの胃内に一度に投与した後の全身循環血液中アセトアルデヒドの最高濃度は 10 μM 以下であった⁶⁾。

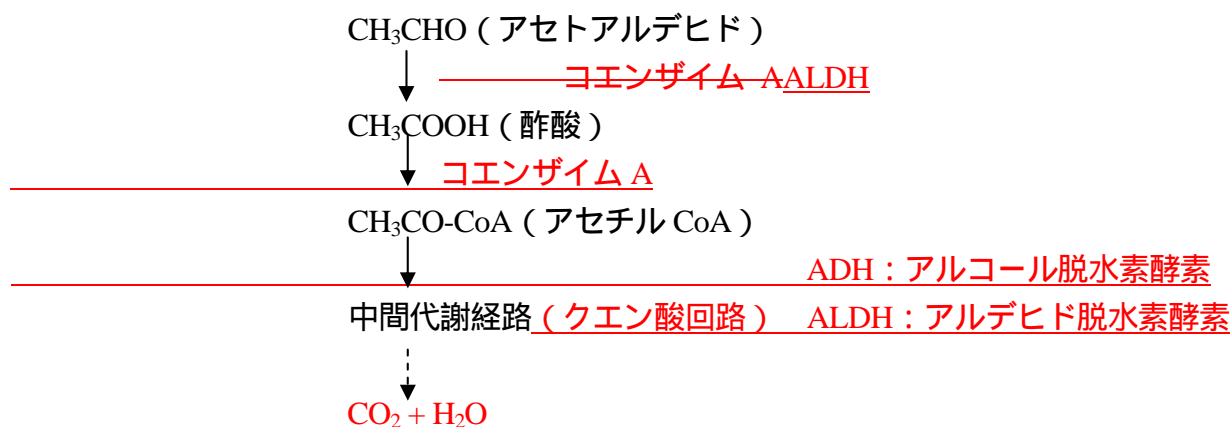
この値は、上記の正常人の血中濃度 (20 μM) を超えるものではないが、消失過程が二相性であると、血中半減期として 46 分 (0~30 分) 198 分 (30~60 分)^{追-5)}を試算に用いると、摂取後 9.7 時間後には、血中濃度は 1.3 μM 以下にまで低下すると考えられる。

ただし、香料として使用される量 (濃度) 程度のアセトアルデヒドを含む食品を日常の食生活において摂取する状況は、この仮定とは大きく異なる。

なお、ALDH の遺伝的多型性とアルコール代謝との関連が報告されており、日本人では ALDH 型欠損のヒトが多いことが知られている。ALDH 型の欠損により、アルコール感受性が高いヒトの場合は、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、別の代謝経路が補完的に働く^{追-2), 追-8)}ものと考えられる。

(参考) アセトアルデヒドの主要な代謝経路^{追-12)}





参考資料 : International Program on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 167: Acetaldehyde

【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.
- 15) Fukunaga T, Sillanaukee P, Peter Eriksson CJ. Problems involved in the determination of endogenous acetaldehyde in human blood. *Alcohol Alcohol.* (1993) 28: 535-541.

- 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.
- 17) O'Shea KS, Kaufman MH. Effect of acetaldehyde on the neuroepithelium of early mouse embryos. *J. Anat.* (1981) 132: 107-118.
- 追-2) Nakao LS, Kadiiska MB, Mason RP, Grijalba MT, Augusto O. Metabolism of acetaldehyde to methyl and acetyl radicals: in vitro and in vivo electron paramagnetic resonance spin-trapping studies. *Free Radic. Biol. Med.* (2000) 29: 721-729.
- 追-3) Lynch C, Lim CK, Thomas M, Peters TJ. Assay of blood and tissue aldehydes by HPLC analysis of their 2,4-dinitrophenylhydrazine adducts. *Clin. Chim. Acta.* (1983) 130: 117-122.
- 追-5) Ohlin H, Brattstrom L, Israelsson B, Bergqvist D, Jerntorp P. Atherosclerosis and acetaldehyde metabolism in blood. *Biochem. Med. Metab. Biol.* (1991) 46: 317-328.
- 追-8) Yoshida A, Huang I-Y, Ikawa M. Molecular abnormality of an inactive aldehyde dehydrogenase variant commonly found in Orientals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (1984) 81: 258-261.
- 追-11) Zorzano A, Herrera E. Decreased in vivo rate of ethanol metabolism in the suckling rat. *Alcohol Clin. Exp. Res.* (1989) 13: 527-532.
- 追-12) WHO IPCS Environmental Health Criteria 167 (1995) (抜粋)
- 追-13) Pikkarainen PH. Aldehyde-oxidizing capacity during development in human and rat liver. *Ann. Med. Exp. Biol. Fenn.* (1971) 49: 151-156.
- 追-14) Yoshida A, Shibuya A, Dave V, Nakayama M, Hayashi A. Developmental changes of aldehyde dehydrogenase isozymes in human livers: mitochondrial ALDH₂ isozyme is expressed in fetal livers. *Experientia.* (1990) 46: 747-750.
- 追-15) Stewart MJ, Malek K, Crabb DW. Distribution of messenger RNAs for aldehyde dehydrogenase 1, aldehyde dehydrogenase 2, and aldehyde dehydrogenase 5 in human tissues. *J. Investig. Med.* (1996) 44: 42-46.
- 追-20) Fang JL, Vaca CE. Detection of DNA adducts of acetaldehyde in peripheral white blood cells of alcohol abusers. *Carcinogenesis.* (1997) 18: 627-632.
- a) Cantox Health Sciences International. Toxicity and risk assessment of acetaldehyde exposure from cosmetic products (2003) (= 第7回添加物専門調査会 資料3-1(2)-)

香料構造クラス分類 (アセトアルデヒド)

YES : → , NO :→

