

# 食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

## 第 121 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 25 年 8 月 20 日 (火) 13:58~17:01

2. 場所 食品安全委員会中会議室

### 3. 議事

(1)  $\beta$ -apo-8'-カロテナールに係る食品健康影響評価について

(2) アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム及び酸性リン酸アルミニウムナトリウムに係る食品健康影響評価について

(3) カンタキサンチンに係る食品健康影響評価について

(4) その他

### 4. 出席者

(専門委員)

今井田座長、石井専門委員、石塚専門委員、伊藤専門委員、梅村専門委員、  
江馬専門委員、久保田専門委員、高橋専門委員、塚本専門委員、中江専門委員、  
森田専門委員、山田専門委員

(専門参考人)

田平専門参考人

(食品安全委員会委員)

佐藤委員、山添委員、三森委員

(事務局)

姫田事務局長、本郷事務局次長、磯部評価第一課長、池田評価情報分析官、  
高橋課長補佐、中矢係長

### 5. 配布資料

資料 1-1 食品健康影響評価に係る補足資料の提出について ( $\beta$ -apo-8'-カロテナール)

資料 1-2 添加物評価書「 $\beta$ -apo-8'-カロテナール」(案)

資料 2 田平専門参考人によるコメント

資料 3 添加物評価書「カンタキサンチン」(案)

参考資料 添加物評価書「アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム、酸性リン酸アルミニウムナトリウム」(案) (第 120 回

## 添加物専門調査会資料)

### 6. 議事内容

○今井田座長 それでは、時間が定刻より若干早いようですけれども、皆さんおそろいですので、ただ今から第 121 回添加物専門調査会を開催いたします。先生方には御多忙中のところ、そして非常に暑いところを御参加いただきまして、まことにありがとうございます。

本日は、12 名の専門委員に御出席いただいております。そして、また今日は専門参考人といたしまして順天堂大学大学院の田平武先生に御出席を予定しております。3 時ごろに着かれるということでございます。今日は田平先生がパワーポイントを使って説明をしていただけるということで、その関係でいつもと配置が違ってきます。3 時ごろに来ていただいて説明をしていただく予定にしております。1 時間ぐらいを予定しております。

なお、頭金専門委員は御都合により御欠席との連絡をいただいております。食品安全委員会から委員の先生方にも御出席いただいております。ありがとうございます。

それでは、お手元に第 121 回添加物専門調査会議事次第を配布しておりますので御覧いただきたいと思っております。

まず、事務局のほうから配布資料の確認と、それから恒例ですけれども、「食品安全委員会における調査審議方法等について」、これは平成 15 年 10 月 2 日の食品安全委員会決定に基づくものでございますけれども、必要となります専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行っていただきたいと思っております。事務局、よろしく申し上げます。

○高橋課長補佐 それでは、資料の御確認をお願いいたします。

議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、資料 1-1、 $\beta$ -apo-8'-カロテナールの食品健康影響評価に必要な補足資料、資料 1-2、添加物評価書「 $\beta$ -apo-8'-カロテナール」(案)、資料 2、田平専門参考人によるコメント、資料 3 が添加物評価書「カンタキサンチン」(案)。

次に参考資料でございます。添加物評価書「アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム、酸性リン酸アルミニウムナトリウム」(案) (第 120 回添加物専門調査会資料)。

以上でございます。資料の不足等はございませんでしょうか。

また、本日お越しいただく田平先生には用意しているスライドでアルミニウムとアルツハイマーとの関係についてお話をいただく予定でございます。お話しいただくスライドの内容を印刷したものを委員の先生方の机上に置かせていただいております。田平先生から専門委員限りのものとしていただいておりますので、お取り扱いには御注意いただければと思います。

続きまして、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項につい

て御報告いたします。

本日の議事について、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 2 の (1) に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員はいらっしゃいません。

なお、参考資料の 72 ページに記載の参照文献 72 番、74 番につきましては、江馬先生が共著者となっていていらっしゃいますが、本文献は査読を経て公表された科学論文であり、「調査審議等に参加しないことになる事由」には該当しないことを申し添えます。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。先生方、提出していただいている確認書のとおりで相違はございませんでしょうか。ございませんね。

(「はい」の声あり。)

ありがとうございます。

では、早速ですけれども、本日の議事 (1) に入りたいと思います。

議事 (1)  $\beta$ -apo-8'-カロテナルに係る食品健康影響評価についてです。では、事務局のほうから説明をお願いいたします。

○中矢係長 よろしく申し上げます。

議事 (1) では、資料 1-1 と資料 1-2 を用いて説明させていただきます。

資料 1-2 の 3 ページを御覧ください。審議の経緯でございます。添加物「 $\beta$ -apo-8'-カロテナル」は、2011 年 4 月に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請がございまして、2012 年 3 月 27 日の第 104 回添加物専門調査会から審議をいただき、補足資料の提出依頼を行ってまいりました。8 月 7 日に補足資料の接受をいたしまして、審議をいただくものでございます。

資料 1-1 を御覧ください。こちらが厚生労働省から届きました  $\beta$ -apo-8'-カロテナルの補足資料でございます。

5 ページを御覧ください。厚生労働省に提出を依頼していた補足資料の内容につきまして御説明いたします。1 番目は、

2012 年の EFSA における添加物「 $\beta$ -apo-8'-カロテナル」の評価結果である ADI 0.05 mg/kg 体重/日の設定の根拠となった NOAEL 等に係る試験成績や重要な毒性所見が認められている試験成績について、引用されている原著論文等を提出することというものでございました。

それに対する回答が以下のとおりですが、この回答につきましては資料 1-2 の評価書 (案) に既に反映させておりますので、後ほど資料 1-2 の説明とあわせて御説明させていただきます。

続きまして、5 ページの一番下をごらん下さい、2 番目ですが、上記 1 に関連する資料や考察があれば、併せて提出することというものを提出依頼しておりました。

おめくりください。6 ページでございます。現在の使用基準案の変更の必要性について検討したが、使用基準案は、変更の理由はないと思われるということでございます。

それでは、資料 1-2 を御覧ください。前回の審議に基づく評価書（案）からの修正点や今補足資料の内容を踏まえた修正点をまとめて御説明いたします。

8 ページをごらん下さい、「安全性に係る知見の概要」の最初の文章を追加しました。今回、添加物「β-apo-8'-カロテナール」を評価するに当たって参照した文献について、「JECFA の報告及び EFSA の報告並びにこれらの参照文献等を基に、添加物『β-apo-8'-カロテナール』の安全性の評価を行った。」と記載しております。

続きまして、16 ページを御覧ください。17 行目から始まる遺伝毒性のまとめでございますが、最後の文に修正を加えております。27 行目です。「以上より、本専門調査会としては、β-apo-8'-カロテナールに生体にとって特段の問題となる遺伝毒性の懸念はないものと判断した。」と、「生体にとって特段の問題となる」という一語を挿入しております。

続きまして、18 ページを御覧ください。

18 ページの 14 行目から始まります反復投与毒性試験の記載でございます。先ほど説明いたしました補足資料の内容を記載したものでございますので、読ませさせていただきます。

「SD ラット（各群雌雄各 5 匹）に β-apo-8'-カロテナールを 1~500 mg/kg 体重/日までを最低 4 週間連続混餌投与する試験が実施されております。その結果、死亡は認められず、500 mg/kg 体重/日投与群の雌で、わずかな体重増加抑制と摂餌量減少が認められたとされている。また、100 mg/kg 体重/日以上投与群で糞と皮膚の色素沈着が認められたとしている。血液生化学的検査において、投与群でクレアチニン上昇が認められ、雄の 20、500 mg/kg 体重/日以上投与群および雌の 100 mg/kg 体重/日以上投与群で AST の増加が認められ、雄の全投与群および雌の 100 mg/kg 体重/日以上投与群で ALT の増加が認められたとしている。また、投与群の雌で総ビリルビン量の増加、肝重量の増加が認められたとされている。Loget & Morgan は、これらの変化の毒性学的意義は不明であるとしている。

剖検において、投与群の多くで皮膚や器官に色素沈着が認められ、500 mg/kg 体重/日投与群の雄一匹と雌全てで、クレアチニン上昇に相関して腎皮質の尿細管上皮細胞における好酸性顆粒の出現が認められたとされている。

EFSA は、投与群で認められた AST や ALT 活性への影響については一過性のものとみなし、病理組織学的検査において 500 mg/kg 体重/日投与群に認められた所見をもとに、本試験における NOAEL を 100 mg/kg 体重/日としている。」。

35 行目から、「本専門調査会としては、本試験で認められた血液生化学的検査において認められた肝臓に関連する数値の変化について、病理組織学的検査において肝臓の変化が認められなかったことから、毒性学的意義を認められないものと判断した。よって本試験における雄の NOAEL を本試験の最高用量である 500 mg/kg 体重/日、雌の尿細管上皮細胞における好酸性顆粒の出現に係る NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と判断した。」とい

ただいております。

19 ページの 5 行目を御覧ください。こちらにも補足資料をもとに修正したところがございます。読みます。

「SD ラット（各群雌雄各 10 匹）に  $\beta$ -apo-8'-カロテナール（0、10、30、100 mg/kg 体重/日）を 13 週間投与する試験及び SD ラットに  $\beta$ -apo-8'-カロテナール（0、100 mg/kg 体重/日）を 13 週間混餌投与した後、4 週間の回復期間を設ける試験が実施されている。その結果、体重、摂餌量、一般状態に被験物質投与に関連した変化は認められなかったとされている。全投与群の糞に色素沈着が認められ、30 mg/kg 体重/日以上投与群で、皮膚の色素沈着が認められたとされている。100 mg/kg 体重/日投与群の雄で、投与終了後、皮膚の色素沈着が 2 週間続いたとされている。血液生化学的検査において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で白血球数等の増加が認められ、100 mg/kg 体重/日投与群の雌で、AST と ALT の増加傾向が認められたが、これらの変化は回復期間終了時には認められなかったとしている。剖検において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で器官の色素沈着が認められ、回復期間終了まで認められたとしている。100 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝重量の増加が認められたが、回復期間終了時には認められなかったとしている。病理組織学的検査において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で腎臓の好酸性顆粒の出現が認められたとされているが、Edwards らは、本所見について、程度が極めて小さく、腎臓の他の変化は認められないことから、被験物質投与による影響ではないとしている。30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で肝臓の多核肝細胞の出現が認められたとされているが、Perry らは、病理学者によるピアレビューの結果、適応によるものであり毒性とは認められないとしている。100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で肝臓の炎症細胞集簇の増加が認められたとされている。以上より、Edwards ら及び Perry らは、本試験における NOAEL を雄で 100 mg/kg 体重/日、雌で 10 mg /kg 体重/日としている。しかし、EFSA は、10 mg/kg 体重/日以上雌雄で認められた腎臓の好酸性顆粒出現をもとに、本試験の LOAEL を 10 mg/kg 体重/日としている。なお、腎臓の好酸性顆粒出現について、ベンチマークドーズ分析に資する知見ではなかったとされている」。

37 行目、「本専門調査会としては、本試験で認められた腎臓の好酸性顆粒出現について、雄では発生率に有意な差が認められず、雌のみに認められる所見であると判断した。よって本試験における雄の NOAEL を本試験の最高用量である 100 mg/kg 体重/日、雌の腎臓の好酸性顆粒出現に係る LOAEL を 10 mg/kg 体重/日と判断した。」といただいております。

続きまして 22 ページを御覧ください。

22 ページの 5 行目からの生殖発生毒性試験でございます。こちらにも補足資料を受けて修正したところがございます。読みます。

「ラット（交配した雌各群 25 匹）に  $\beta$ -apo-8'-カロテナール（0、0（プラセボ）、20、100、500 mg/kg 体重/日）を妊娠 6～20 日まで混餌投与する試験が実施されている。そ

の結果、500 mg/kg 体重/日投与群で 2 匹の死亡が認められたが、被験物質投与との関連は不明とされている。全投与群で、毛皮や糞、外皮の変色が認められたとされている。100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、摂餌量の減少が認められたとされている。病理組織学的検査において、全投与群で器官の色素沈着が認められたとされている。プラセボ、20、100 mg/kg 体重/日投与群で、胎児平均体重及び妊娠子宮重量の減少が認められ、500 mg/kg 体重/日投与群で妊娠子宮重量のわずかな増加が認められたとされている。Loget らは、これらの所見について、投与物質の添加による栄養分の減少と関連している可能性があるとし、500 mg/kg 体重/日投与群で妊娠子宮重量の減少が認められなかったことについて、偶発的な胎児数の増加によるものとしている。対照群、投与群で胎児は全て生存し、被験物質投与による胚、胎児の生存に影響は認められなかったとしている。各投与群で 1～2 匹の奇形胎児が散見されたが、被験物質投与に関連する影響とは考えられないとしている。Loget らは、100、500 mg/kg 体重/日投与群で認められたわずかな体重増加抑制と摂餌量低下に基づいて、母動物に対する NOAEL を 20 mg/kg 体重/日としている。EFSA は、体重増加抑制及び摂餌量低下はそれぞれ妊娠 6～11 日及び妊娠 11～15 日に限られていることからこれらの知見を毒性とみなさず、母動物、児動物に対する NOAEL を最高用量の 500 mg/kg 体重/日としている。」。

29 行目、「本専門調査会としては、EFSA による評価を支持し、母動物及び児動物に対する NOAEL を最高用量の 500 mg/kg 体重/日と考えた。」といただいております。

続きまして、24 ページの 30 行目を御覧ください。

我が国における摂取量でございます。補足資料に基づき修正していますが、前回までで審議をいただいている初回審議の項です。説明させていただきます。

31 行目、「『β-apo-8'-カロテナル』は我が国では未指定であるため、我が国における摂取量データはない。評価要請者は、β-apo-8'-カロテナルは天然には存在しない合成品であるので、添加物『β-カロテン』が添加物『β-apo-8'-カロテナル』により置き換えられるとして、マーケットバスケット調査方式による加工食品由来の β-カロテンの摂取量及び食品添加物の生産流通調査方式に基づく β-カロテンの摂取量から、β-apo-8'-カロテナルの摂取量を推定している。」。

25 ページの 1 行目をごらんください。ここから、マーケットバスケット方式による結果を記載しております。7 行目を御覧ください。最新の「2000 年の国民栄養調査結果及び 2005 年度に採取した検体（加工食品のみ）の分析結果を基に行われたマーケットバスケット方式によるトータルダイエットスタディーの結果、食品からの β-カロテンの推定一日摂取量は、0.36 mg/人/日」とされています。このことから、この β-カロテンが β-apo-8'-カロテナルに置き換わったという予測のもと、添加物『β-apo-8'-カロテナル』の摂取量が 0.36 mg/人/日と推定されています。

また、分子量換算すると考えられた場合は、14 行目の中ごろで、「0.28 mg/人/日」と推定されております。

17 行目、生産量ベースの摂取量調査結果による推定でございますが、添加物「β-カロテン」と既存添加物「デュナリエラカロテン」、「ニンジンカロテン」及び「パーム油カロテン」の生産量を全て足して、我が国の総人口や年間日数で割った推定一日摂取量は、26 行目の中ほどにあるとおり、0.32 mg/人/日となります。このことから、評価要請者は、「β-apo-8'-カロテナール」の摂取量を 0.32 mg/人/日と推定しております。分子量換算して置き換えられるとすると、30 行目で、「0.25 mg/人/日」と推定されております。

26 ページの 2 行目をごらんください。担当の先生より、「本専門調査会としては、添加物『β-apo-8'-カロテナール』の一日摂取量を、0.36 mg/人/日（0.0072 mg/kg 体重/日）と判断した。」といただいております。

評価書の修正については以上でございますので、御審議をお願いいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

この件に関しまして補足資料の要求しておりましたが、全て戻ってきました。その結果を反映した形でこの評価書をつくって、今説明していただきましたとおりでございます。

最初のほうに戻って、順番にもう一度見ていきたいと思えます。

最初の 13 ページ、遺伝毒性のところに関してですけれども、最後の 16 ページのところで遺伝毒性のまとめで若干の修正が入っておりますけれども、山田先生、何かコメントございますでしょうか。お願いします。

○山田専門委員 ほかの評価書でもこのような表現を使っておりますので、それで統一するというので入れさせていただきました。

○今井田座長 ありがとうございます。遺伝毒性に関しまして、「生体にとって特段の問題となる遺伝毒性の懸念はないものと判断する」という結論でございます。この点につきまして何か御意見ございますか。よろしいですね。

ありがとうございます。では、次に 17 ページ以降、反復投与毒性のほうに入りたいと思えます。特に 18 ページ目、19 ページ目のところで新たな知見が来ておりますので、それについて少しコメントいただきたいと思えます。担当いただいた高橋先生、コメントをお願いいたします。

○高橋専門委員 まず最初に Loget & Morgan の文献のほうを確認させていただきましたけれども、18 ページの 32 行目から EFSA の評価が書いてあって、「AST と ALT の活性の影響を一過性のものとみなす」と書いてありますけれども、これは恐らくその後の Edwards の文献の回復試験のものを持ってきて述べているのだと思えますが、この Loget & Morgan の文献では一過性とみなすことのできる所見はありませんでした。

ただ、病理組織学的に見ますと肝臓の変化というのはほとんどありませんでしたので、炎症性のフォーカスはあったのですけれども、対照群との差がありませんでしたので、この AST、ALT の活性の増加というのは毒性学的意義は低いとみなしまして、このようなコメントにしてあります。

それから、腎臓のほうは雌では全例ですけれども、好酸性顆粒の出現が認められており

まして、雄のほうは 5 分の 1 例出現ということですので、雌雄差はありますけれども、雌では毒性学的意義があるものとみなすべきであると考えまして、NOAEL を雄は 500、雌は 100 mg/kg 体重/日としております。

それから、次の Edwards の追加資料のほうですけれども、こちらを確認させていただきましたが、こちらは腎臓の所見が雌で非常に強く出ておりまして、程度は写真等がありませんでしたのはっきりいたしませんでしたけれども、10 匹中全例所見が出ておりまして、それも全投与群で全て出ているということですので、LOAEL として捉えるべきであろうと考えております。

雄のほうも散発性ではありますけれども、腎臓の尿細管の好酸性顆粒というのが出ておりますけれども有意差はありませんので、毒性学的意義というのは雄のほうでは不明ですけれども、そういう雌雄差があるために、このような書き方をいたしました。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。もう一人、石塚先生、追加ありましたらお願いします。

○石塚専門委員 特に追加はありません。

○今井田座長 ありがとうございます。では、先生方何かコメント等ございましたら、お願いしたいのですが。多分今回追加で一番ポイントは腎の尿細管上皮における好酸性顆粒の出現ということではないかと思うのですけれども、今の高橋先生の説明では、一応原著でも病理組織の写真等はなかったのですよね。

○高橋専門委員 写真はないです。所見として書いてあるだけです。

○今井田座長 わかりました。

例えば、もしラットの雄の場合だと  $\alpha_{2u}$ -globulin の関与ということが議論となるかと思えます。ただ、今回は雄だけでなく雌もあるとのことですが、その辺についても何かコメントか記載とかはなかったのでしょうか。

○高橋専門委員 コメントは一切ないのですけれども、この場合は雌のほうに圧倒的に強く出ておりますので、より毒性学的変化としては強いのかなというのが個人的な印象として持ちました。

○今井田座長 わかりました。資料のところで、何例中の例というのはどこに出てきますか。表のところがあれば。

これは見ていただいたほうがいいのかもしいかなのですけれども。

○高橋専門委員 文献集の Loget & Morgan (2006) のところをごらん下さい。55 ページの Table 18、summary of Histological Findings Unaudited data というところで KIDNEY というのがあります。ここで見ますと、雌のほうでは 5 例中 5 例出ておりまして、雄は 5 例中 1 例ということになっています。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

梅村先生、どうぞ。



○梅村専門委員 通常コントロールと一番上の群だけ見て、所見が出ていたときは真ん中の群も見るとは思うのですけれども。

○高橋専門委員 幾ら見ても真ん中のところのデータがないので、これだけで評価するしかないのかなと思っているのですけれども。恐らく真ん中がなかったのかなと思うのですけれども。

○今井田座長 わかりました。これは、今回、尿細管上皮における好酸性顆粒を毒性としてとるということで評価書の案をつくっていただいていますけれども、先生方よろしいですか。

○高橋専門委員 すみません、もう一つの Edwards のほうは、文献集の Edwards (2007) という資料の 127 ページになります。Table 47 というものです。

○今井田座長 なるほど。梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 何も書いていないのでわからないとは思っているのですけれども、毒性学的な、病理学的な毒性状態といえますか、普通「顆粒」と言われても、それがどの状態を反映しているのかなかなかわからないと思うのです。例えば、内在性のたん白が異常蓄積したとか……。

○高橋専門委員 もちろん、おっしゃりたいことはよくわかるのですけれども、ただ、弱いながらも全例出ているとなると無視するわけにもいかないかなと思ひまして、雄では散発性には出ているということもありますし、それは投与群に限られてはすけれども。そうすると、毒性学的な意義があるかなと思っはいますけれども、そういう捉え方をすべきではないかと考えています。

○今井田座長 今のテーブルを見ますと、雌のほうは統計学的有意に最低用量、10 mg/kg 体重/日から有意差をもって認められると。雄のほうは全群で、有意差はないということです。なので、雌の変化を有意にとって、しかも最低用量のところからあるということで、LOAEL として 10 mg という結論だと思っはいますけれども、ほかの先生方いかがですか。

写真もないし、細かい説明もないようなので、尿細管上皮にあらわれている好酸性顆粒がどういうものであるかというものはっきりと特定はできないようすけれども、逆に言うと、特定できないからこそといいますか、より安全側に立てば、こういうものも毒性としてとらざるを得ないのではないかな、と私も思ひます。先生方いかがですか。コメントあればお願いしたいのですが。

そういう形でとるとしたら、今評価書になっているような最終的な結論です。雌のところでの LOAEL の 10 mg という形が評価書の最終的な評価になるかと思っはいますけれども、いかがでしょうか。

これ写真まで取り寄せてというか、標本まで取り寄せて確認する、ということまでは必要ないと思ひますので、今ある状態での評価ということになると思っはいますけれども、どうですか。

森田先生、お願いします。

○森田専門委員 報告の本文から読んでいきますと、21 行目に「10 mg/kg 体重/日以上  
の投与群の雌雄で出現が認められた」という記載になっていて、最終的には雄で発生率に  
有意な差が認められず、雌のみに認められる所見であると判断したということですね。し  
かし、書いてある文を最初から読んでいきますと、結論のところいきなり「雄、雌の差  
がある」というような表現になっております。最終結論がこれでしたら、「好酸性顆粒の  
出現が認められた」が「雌雄差があった」というような、この論文からの表現をこの部分  
にも、少し入れられたらいかがでしょうか。

○今井田座長 ありがとうございます。おっしゃるとおりです。そのほうがよりわかりや  
すいかもしれません。ストレートな言い方かと思しますので、その辺は修文といいますか、  
変更は可能だと思います。

ほかいかがですか。よろしいでしょうか。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 補足資料請求の Edwards (2007) の 43 ページに英文字の eosinophilic  
droplet のことが書いてあります。雄に出ていなくて雌に出ているということで  $\alpha_{2u}$ -グロ  
ブリンではないということが書いてあるので、これを入れておいたほうがよいのではない  
でしょうか。雌に出てくること自身が大体異常ですので。器質的な変化を伴っていないマ  
イナーな変化と思うのですが、否定できる理由がないですね。ですから、「 $\alpha_{2u}$ -グロブリ  
ンではない」ということも明記した上で「当専門調査会では 10 mg からとった」という  
ようにされたらいかがでしょうか。

○今井田座長 ありがとうございます。では、よろしいですか。高橋先生、いいですか。

この Edwards (2007) の 43 ページのところに「 $\alpha_{2u}$ -グロブリン」の言葉が出てきてい  
るので、では、「 $\alpha_{2u}$ -グロブリンではないだろう」ということがあるので、このことを評  
価書に反映していただいて、「 $\alpha_{2u}$ -グロブリンではないということを筆者らは言ってい  
る」ということを加えていただいて、それで結論としては、このままこういうような形の  
結論でよろしいかと思うのですけれども、追加をお願いいたします。

○高橋専門委員 了解いたしました。

○今井田座長 事務局のほう、よろしいですか。

○中矢係長 了解しました。

○今井田座長 そのほかよろしいでしょうか。この点に関しまして。

ありがとうございます。では、反復投与毒性のところまで来ましたので、また戻って  
いただいて構いませんけれども、生殖発生毒性のほうに入りたいと思います。ページで言う  
と 21 ページのところ、22 ページのところ追加がございましたけれども、江馬先生、コ  
メントをお願いいたします。

○江馬専門委員 Loget の論文の記載を追加して、若干詳しく表記したということです。

問題になっているのは体重増加抑制と摂餌量の減少で、これが投与初期の体重の増加抑

制で、摂餌量の減少は遅れて出てきています。体重増加抑制と摂餌量の低下が同時にあらわれるという所見はありません。Logetらは栄養素の偶発的な低下によるというふうに結論しております。これも一過性ですので、体重増加を毒性ととらないでいだろうということで、NOAELをEFSAの評価と同様に500 mg/kgとしました。

○今井田座長 ありがとうございます。今の点に関しまして何かコメントございませんか。よろしいでしょうか。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 江馬先生にお伺いしますが、この試験は生殖毒性試験ですね。要は、催奇形性はみていない。

○江馬専門委員 投与が6日から20日で妊娠末期にと殺していると思いますが。胎児重量等が出ていますので、妊娠末期の評価をしていると思います。それで、催奇形性かどうかは、催奇形性試験だという記載とか、あるいは胎児の形態学的な異常がどうのこうのという記載はどこにもなかったように思います。

○三森委員 そうすると、評価書の21ページにも、ほかに生殖発生毒性試験がありますが、 $\beta$ -apo-8'-カロテナールに関しては発生毒性試験はないということになりますか。

○江馬専門委員 今回の訂正をしたのがいわゆる発生毒性試験なのですが、発生毒性試験というのは母動物に投与して、その子供への影響をみたということですので、これが発生毒性試験に当たると思います。

胎児については胎児体重を測っています。奇形に関しては、外表異常は20 mgに1例みられた。それから、内臓異常は腎盂拡張がみられたと。それから、骨格奇形はmalformationはなかったということで催奇形性はないという判断でいだろうと思います。

○今井田座長 結論として催奇形性はなかったという、そういう結論だということですね。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

○江馬専門委員 それ書いておいたほうがいいですね。

○今井田座長 そうですね、せっかくそれがあるので、ぜひ追加して。

○江馬専門委員 後で追記しておきます。

○今井田座長 お願いいたします。事務局のほうもよろしくお願いします。

○中矢係長 はい。

○今井田座長 では、生殖発生毒性のところ、そのほかよろしいでしょうか。少し追加をしていただくということになりましたが。

ありがとうございます。では、次に進みたいと思います。一日摂取量の推計のところに入りたいと思います。これについては、森田先生のほうからコメントをお願いいたします。

○森田専門委員 今回厚生労働省のほうから補足資料が出た分としましては、補足資料請求の後ろのファイルに入っておりますA、Bの部分になります。生産量統計の一番新しい

データが出ましたので、生産量統計からの計算量というのが全く新しいデータとして示されました。

補足資料の資料 1-1 の 6 ページの下から記載されています。一日推定摂取量ということで厚生労働省からのまとめとしまして、マーケットバスケット調査方式による β-カロテンの摂取量と生産流通調査方式に基づく β-カロテンの摂取量、という 2 種類が資料 1-1 の 7 ページに示されております。

それを、本調査報告書に基づいて詳しく書いていただいたのが評価書の 25 ページになっております。

評価書の 25 ページの 1 行目から 15 行目まではマーケットバスケット方式による β-カロテンの推定一日摂取量ということで、これは実際の食品上の β-カロテン量を測定しまして、それぞれの食品の摂取量を国民栄養調査からとって、一人当たりの一日摂取量を出すという形になっています。

したがって、加工食品、未加工食品というような形が書かれておりますが、添加物のみの β-カロテン量ではなく、天然由来の β-カロテンも含まれた形で示されております。

これの最新の結果が 2000 年、2005 年のマーケットバスケット方式で得た推定一日摂取量は、加工食品からの β-カロテン摂取量が 0.36 mg/人/日ということです。これが 10 行目の真ん中に書かれております。

一方、17 行目以降は生産量ベースの摂取量調査ということで、これは一番新しい 2007 年のデータのみを示しております。生産量は β-カロテンの生産量及びその他の細かいデュナリエラカロテン、ニンジンカロテン、パーム油カロテンの生産量ということで全て計算されています。けれども、β-カロテンに関しては生産者報告が非常に少なかったということで、厚生労働省としては余り生産量は変わらないだろうという見積りのもと、実際の生産量報告としては 4,800 kg 程度しか報告がなかったのですけれども、前回報告が 7,000 kg であったということで、最終的には 6,000 kg というふうに多めに推定しております。そこから、廃棄率を 20% と見込んで、それを総人口が毎日当量とったとして計算したものになっております。

一方、デュナリエラカロテン、ニンジンカロテン、パーム油カロテンのほうは年間の総出荷量ということで、これはまた別途の調査の結果ですので、それぞれのカロテンに含まれている β-カロテンの換算量を計算しまして、ここは廃棄量を入れず、また総人口及び 365 日毎日当量として計算したということで、少し計算方法が違っております。このような摂取量推計は、もともとの調査方法や報告数などにより左右されますので、今回としては厚生労働省側が出してきた推計量ということで、そのまま採用させていただいております。

比較しますと、生産量ベースですと、足しあわせたところ 26 行目の右側にある「0.32 mg/人/日」、マーケットバスケットだと「0.36 mg/人/日」というようになります。マーケットバスケットのほうは天然物も含まれておりますが、一方生産量ベースのほうは 1

億 2,000 万人が全員がとっているという計算であり、やや過小推計になるというような性質もあわせ持っておりますので、マーケットバスケット方式のほうの値を今回は採用しまして、 $\beta$ -カロテンとしての一日推定摂取量が 0.36 mg ということで、これをそのまま  $\beta$ -apo-8'-カロテナールの摂取量と考えて 0.36 mg としております。

「分子当量に置き換えると」という計算も、一応厚生労働省の資料には書いてあるのですけれども、これまで当該物質で置き換えた場合に、このような分子当量というような考え方しておりませんので、そのまま  $\beta$ -カロテンの量としてを評価書としては書かせていただきました。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。詳しく説明していただきました。それから、最新のデータをもとにした摂取量の推計ですけれども、この点に関しまして、何か御質問ございますか。よろしいでしょうか。

26 ページの最初、2 行目、3 行目に今説明がありましたけれども、マーケットバスケット方式での値をもとに、0.36 mg/人/日で 0.0072 mg/kg 体重/日が一日摂取量であるというふうな結論でございます。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、国際機関等における評価等は終了しておりますけれども、今日のところを含めて全般を通してでも結構ですけれども、何かコメント等、それから追加ありましたらお願いしたいのですけれども、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、この品目「 $\beta$ -apo-8'-カロテナール」、追加資料等請求してきて、最新の全ての回答も得られて、一応今一通り全て目を通したことになると思います。これで最終的な評価に入れると思うのですけれども、最終的な評価、まとめに入ってよろしいでしょうか。

もし、コメント等あればお願いしたいのですが、よろしいでしょうか。

では、最終的なまとめに入りたいと思います。

厚生労働省のほうから食品安全委員会に対して意見求められました添加物「 $\beta$ -apo-8'-カロテナール」について審議を行いました。生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はない、という評価をいただいておりますので、最終的に ADI を特定、設定することが可能であるというふうに思いますけれども、そのように判断してよろしいでしょうか。

(「はい」の声あり。)

ありがとうございます。では、これで ADI の設定ができる、可能ということですが、引き続きまして、ADI の特定の必要性があるかどうか、値を決める必要があるかどうかということを議論いただきたいのですけれども、今日先ほどの一日摂取量の推定のところで値が出てきましたのが、0.0072 mg/kg 体重/日という値が出ております。先ほど反復投与毒性のところでも出した 13 週間の反復投与毒性試験で、雌で 10 mg/kg 体重/日という値が、これは LOAEL なのですから出ております。それで、この値と、先ほど

の一日摂取量の値を換算してその結果を見てみますと、ADI を特定したほうが良いと思います。ADI を特定する、ということによろしいでしょうか。

(「はい」の声あり。)

では、ADI を特定するという事で進めさせていただきます。

それで、今回審議をいただきたいのですけれども、安全係数をどうするかということになります。通常、動物の実験でのデータをもとにする場合は、安全係数として種差と個体差というのをそれぞれ 10、10 という事で 100 の安全係数を掛けるといいますか、割って決定しておりますけれども、今回は NOAEL ではなくて LOAEL の値が 10 mg/kg 体重/日、これが一番低い値になります。先ほどの生殖発生毒性等ですと 500 mg/kg 体重/日がありますが、一番低い値としては、この LOAEL としてとった 10 mg/kg 体重/日が一番低い値なので、この値を使いたいと思います。そうすると、通常の NOAEL ではないので、何かの追加の安全係数が必要と思います。

これは先生方、意見があったらいただきたいのですけれども、追加の安全係数の候補としては、1~10 までの値があるわけですけれども、今まで添加物専門調査会で LOAEL をもとに ADI を設定した前例はどうでしょうか。事務局のほう、いかがですか。

○高橋課長補佐 添加物専門調査会では、LOAEL をもとに ADI を設定していただいたという前例はないと認識しております。

○今井田座長 ということで、前例がないということなので、初めてのケースということになります。もちろん、食品安全委員会のほかの専門調査会のほうでは LOAEL をとっているという話は聞いておりますので設定することは可能と思います。どういう値をとったらいいかということで 1 つの参考になるかと思いますが、評価書の 29 ページを見ていただけますか。29 ページの 30 行目以下に 2012 年の EFSA がどのような評価を行ったかという記載が 29 ページの 30 行目以下、それから 30 ページの 1 行目から 10 行目のところがございます。

それで、この場合は 30 ページの 7 行目、8 行目のところを見ていただくとわかるのですけれども、LOAEL を採用したということと、それから病変が腎臓の好酸性顆粒が出現しているということで、しかもこれは先ほど議論しなかったのですけれども、変化としては非常に小さい変化、軽い変化ということです。minimal な変化ということだと思います。その程度が軽微であったということを考慮して追加の安全係数として 2 を掛けているということです。ですから、 $2 \times 10 \times 10$  で、安全係数として 200 で割っている、というのが EFSA では行っている評価ということです。

ですので、この添加物の専門調査会としても今回は LOAEL を使っているということ、それから病変が非常に軽微な、程度としては軽微な変化であるということで、追加の安全係数として掛ける 2 をつけて、 $2 \times 10 \times 10$  で、安全係数を 200 としてはいかがかと思

ます。先生方御意見いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

(「はい」の声あり。)

ありがとうございます。それでは、厚生労働省のほうから求められました  $\beta$ -apo-8'-カロテナルについて審議を行った結果、90 日間の反復投与毒性試験の結果に基づきまして、LOAEL10 mg/kg 体重/日を根拠にしまして、安全係数 200 で除しまして、0.05 mg/kg 体重/日という結論にしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」の声あり。)

ありがとうございます。それでは、30 ページのところで食品健康影響評価で座長案というのがあると思います。これ今の説明したところで一応たたき台という形で示しておりますけれども、まず、これ事務局のほうから説明していただいて、また後から議論いただきたいと思います。事務局お願いします。

○中矢係長 読ませていただきます。30 ページの 28 行目から御覧ください。

「 $\beta$ -apo-8'-カロテナルの体内動態及び一般薬理に係る知見を検討した結果、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。

本専門調査会としては、 $\beta$ -apo-8'-カロテナルについて生体にとって特段の問題となる遺伝毒性の懸念はないと判断した。

本専門調査会としては、 $\beta$ -apo-8'-カロテナルについての急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性及びアレルギー性の試験成績を検討した結果、ラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験において 10 mg/kg 体重/日投与群で認められた腎臓における好酸性顆粒の出現を投与に起因する変化と考え、10 mg/kg 体重/日を  $\beta$ -apo-8'-カロテナルの毒性に係る LOAEL と考えた。また、発がん性は認められないと判断した。」

31 ページの 3 行目に行っています。

「本専門調査会としては、入手したヒトに係る知見から、 $\beta$ -apo-8'-カロテナルについて、安全性上の懸念をもたらすような証拠は得られていないと判断した。

本専門調査会としては、認められた毒性所見及び我が国において使用が認められた場合の添加物『 $\beta$ -apo-8'-カロテナル』の推定摂取量 (0.36 mg/人/日 (0.0072 mg/kg 体重/日)) を勘案すると、添加物『 $\beta$ -apo-8'-カロテナル』の ADI を特定することが必要と判断した。本専門調査会としては、ラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験の LOAEL10 mg/kg 体重/日を根拠とし、LOAEL を根拠にしたものであること及び認められた毒性所見 (雌の腎臓の好酸性顆粒の出現) が軽微なものであったことを考慮して安全係数 200 で除した 0.05 mg/kg 体重/日を添加物『 $\beta$ -apo-8'-カロテナル』の ADI とした。」。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。一応今議論いただいた内容を食品健康影響評価として、文章化したものになっておりますけれども、先生方、もし何かございましたらお願いしたいのですが、よろしいですか。

30 ページの 37 行目とそれから 31 ページの 11 行目、例の「腎臓の好酸性顆粒の出現」とあるのですけれども、評価書のこの部分だけを見ると「腎臓の好酸性顆粒出現」というと、漠然とし過ぎているので、「腎臓の尿細管上皮の好酸性顆粒出現」というふうに「尿細管上皮の」というのをつけ加えてもらえませんか。

○中矢係長 了解しました。

○今井田座長 お願いします。そのほか何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。では、まだ一部文章の追加、それから変更等ございますけれども、いずれも大きな変化ではありませんので、今の食品健康影響評価をもとに、文章をもとに最終的に食品安全委員会のほうに返事を返したいと思います。

あと文章少し修正が入りますので、その文章に関しましては担当の先生方のほうから修正見ていただいて、そして最終的には私座長のほうに文章のことにしましては一任をいただきたいと思います。よろしいでしょうか。

お願いします。

○高橋課長補佐 非常に細かいことなのですが、ただ今、座長から、最後に「尿細管上皮の」という文言を追加するとの御発言がございました。根拠となる Edwards の論文につきましては、19 ページから記載がございましたが、ここでも「腎臓の」と記載しておりますので、19 ページの記載も必要に応じて修正をさせていただきたいと思いますが、専門委員の先生方はいかがでしょうか。

○今井田座長 先生方、どうですか。

○高橋課長補佐 結論の食品健康影響評価のところだけ修正するのは違和感がありますので、必要があればどちらも修正させていただきます。

○今井田座長 高橋先生、どうですか。

○高橋専門委員 「尿細管」入れたほうがいいと思います。すみません、私が修正して。

○高橋課長補佐 それでは先生と相談しながら修正させていただきたいと思います。

○今井田座長 よろしくお願いたします。ほかよろしいですか。

梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 本質的なことではないのですけれども、最後の結論のところでも 31 ページ 10 行目ですけれども、「LOAEL を根拠とし」で、また「LOAEL を根拠にしたものであること」というのは、くどくはないですか。

○今井田座長 確かにそうですね。

○梅村専門委員 LOAEL を根拠にしているのは、もうここで「LOAEL を根拠とし」で示しているので、以降はただ単に「認められた毒性所見」云々でいいのかなと思います。



○今井田座長 そうですね。いいですか。その前に出てきているので、それでよろしい。

○中矢係長 追加の安全係数を 2 とした理由が、ADI の根拠が LOAEL を根拠にしたものであるということと、軽微であることということの 2 つなので、削除すべきでないと思います。

○梅村専門委員 それはわかるのですけれども、「LOAEL10 mg/kg 体重/日を根拠とし」と書いてあるので。

○中矢係長 では、文章を検討させていただきます。

○今井田座長 ちょっと文章を整えましょう。ありがとうございます。

ほかよろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、今後の進め方について、事務局のほうから説明をお願いいたします。

○中矢係長 先生方には評価書（案）ができ次第、その御確認をお願いし、座長に報告、取りまとめをお願いいたします。取りまとめいただいた評価書（案）につきましては、本専門調査会の審議結果として委員会に御報告とさせていただきます、了とされましたら、ホームページ等を通じてのパブリックコメントを募集とさせていただく予定です。いただいた御意見等への対応については座長と相談することとさせていただきたいと存じます。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。では、今日の議事（1）は終了とさせていただきます。

今日の議事（2）は、アルミニウムに関することでございます。評価書としては、アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム、酸性リン酸アルミニウムナトリウムでございますけれども、これに関しましてアルミニウムとアルツハイマーに関するということで、今日、田平先生にお忙しいところ来ていただきまして、到着直後でまことに申しわけないのですが、よろしいですか。先生、休憩とりましょうか。

○田平専門参考人 私はいいです。

○今井田座長 大丈夫ですか。大丈夫という返事ですので、では、準備でき次第ということで結構でございますので、田平先生をお願いしたいと思います。

先生方の机の上には、これのハンドアウトがあると思いますので、それを御覧ください。しばらくお待ちください。

準備していただいている間に、参考までに今日の資料 2 のところで田平先生によるコメントがつけ加えております。今日説明の中に出てくると思いますので、両方見ながら説明をお聞きください。説明のところで症例、例えば「追加 35」とかというのが出てきます。これは説明のほうにも出てくると思いますので、参考にしながら見ていただければと思います。

では、よろしければよろしく申し上げます。ありがとうございます。

○田平専門参考人 田平といいます。岐阜のほうから飛んできましたもので、若干おくれ

まして申しわけございません。

アルツハイマー病につきまして御説明しながら、お送りいただきました論文のコメントも加えまして、これから少しお話しさせていただきます。

アルツハイマー病というのは、高齢者に非常に多い病気でありまして、物忘れから始まります。認知症が徐々に徐々に進行してまいります、アセチルコリンが非常に減っているということがわかっています。

病理学的には、ここにあります老人斑というものと神経原線維変化、この 2 つが二大特徴の病理でありまして、前者にはベータアミロイドというたん白が沈着しております。後者はタウたん白というたん白が過剰にリン酸化されて沈着しているということで病気が成り立っているというふうに考えられております。

その成り立ちですが、現在、このアミロイド・カスケード仮説というものが一番広く信じられているわけですが、老人斑にありますアミロイドというものは、アミロイドベータたん白、これを  $A\beta$  といいます、それが凝集したものであります。この  $A\beta$  というのはアミロイド前駆体たん白から一部が切り出されたものであります。若い人でも全員皆さん、このアミロイドベータたん白を持っているわけですが、通常は直ちに分解・除去されて、たまることはありません。

ところが、老化とか遺伝的な素因とか環境的な要因がありますと、こちらが凝集を開始し始める。そして、オリゴマーというステージで非常に毒性の強いものになりまして、直接神経系を障害すると。また、そのシグナルから神経原線維変化というカスケードがスタートしまして、これが加わってくる。さらに炎症も加わりまして、こういったものが総合されてアルツハイマー病になるというふうに考えられています。

したがいまして、現在は、この凝集を抑える、あるいは凝集したものを除去するという治療法の開発が行われておりまして、私自身、このワクチン開発をやっている最中がございます。これは経口のワクチンというものであります。

もう一つの大きな流れは、タウの凝集を抑え、あるいは凝集したものを除去する、そういう治療法の開発が進んでおります。

35 番の論文にありました Exley さんの論文ですけれども、これは 1988 年に英国のカメルフォードの浄水場に約 20 t の硫酸アルミが投入されました。その飲水を飲まれたと思われる女性、当時 44 歳が 58 歳で認知機能の低下を来しております。言葉が出ない、計算ができない、幻視がある、驚愕反射がある、失語症などがある、そういった症状を呈して、約 1 年の経過で亡くなりました。

剖検を見ますと、Cerebral amyloid angiopathy (CAA) というものでありまして、血管の周囲のみにベータアミロイドが沈着しておりました。つまり、老人斑にはたまっておらず、血管壁だけにたまる病気、これを CAA と申しております。

この症例の脳のアルミニウムの量が定量されておるわけですが、通常のアルツハイマー病の一例では 2.46  $\mu\text{g/g dry weight}$ 。それから、違う症例の CAA で 4.76、それから鬱病

の患者で 1.47 であったのに対して、この症例は 23 であったと。これはブラインドで行われております。

ところが、その後でまた追加が行われまして、この症例の左の脳から 2 カ所測りますと 3.24 と 11.01、右の脳を 2 カ所測りますと 4.33 と 5.71、余り高くない。そして、違う症例の CAA を測りますと 25.16 ということでありました。

このレポートではアミロイドが高かったので、このカメルフォードのアクシデントが関係あるのではないかとということが述べてありますけれども、この測定値が非常にばらついておりまして、本当に本例で高かったと言えるのかどうか疑わしい。

それから、大量の硫酸アルミが投入されますと非常に強い酸性になりまして、銅とか鉄とか、そういったものも溶け出ているということが言われております。アルミだけではないだろうと。

それから、カメルフォード地域にアルツハイマー病や CAA が多発しているという疫学的な報告はございません。CAA というのは我が国も含め世界中に散発しておりまして、オランダでは家族性の CAA というのが存在しております。

これは、アミロイド前駆体たん白遺伝子を示しておりますけれども、長い前駆体たん白の一部分、赤い字で書いてあるところはアミロイドベータたん白になります。この 22 番目のグルタミン酸がグルタミンに変異する家系がございます。これがオランダ型の CAA といまして、この変異がありますと、今の血管性のアミロイドーシスになります。しかし、近辺にあるこういった変異はアルツハイマー病になっていきます。また、この辺の変異もアルツハイマー病になります。

この症例では、Braak の stage I・II の神経原線維変化がみられたというふうに書いてございます。Braak の stage I・II というのはどういうものかといまして、この Braak and Braak がヒトの脳の加齢変化を詳しく調べたわけです。そうしますと、この神経原線維変化というのは嗅内野皮質、*entorhinal cortex* というところからスタートして（それが stage I です）、それが海馬のところに波及したものの、これが stage II であります。ここまでが完全に老化によって起こる病態であります。

そして、それが limbic——辺縁系です。こういったところの辺縁系に広がったものが stage III・IV。さらに新皮質に広がったものは V・VI でありまして、アルツハイマー病では当然こういう変化をとってくるわけですが、この症例の場合は stage II ですから、老化による神経原線維変化がみられたということでもあります。

それから、この症例は Apo E4 であったということが書いてあります。Apo E4 というのはこのようなたん白質でありまして、112 番目のシステイン、158 番目のアルギニン、これがワイルドタイプ（野生型）ですが、このアルギニンがシステインに変わったものが Apo E の 2 型、それからこのシステインがアルギニンに変わったものが Apo E の 4 型といまして、4 型を持っているとアルツハイマー病が増えるということがわかっています。

こちらを御覧いただきますと、Apo E4 を持たない場合は、このようなスピードでアル

ツハイマー病が起こるわけですが、1本持っているとそのぐらい速く、2本持っていると非常に速く起こってくると。

通常アルツハイマー病は約30%がE4であります。この症例はE4がございましたが、E4はCAAの遺伝的危険因子でもあると言われておりますので、Apo E4によってアミロイドが沈着しやすかった遺伝的な背景があるということで、この症例はカメルフォード地域から出てきた散発性のアミロイド血管症であって、特別なことはなさそうだというふうに私は考えました。

次の症例報告は、36番のNeurotoxicologyのWaltonの報告でありますけれども、Waltonは自分自身がアルミニウム染色、Walton染色というものを開発しております。その特異性については検証した論文がなくてわからないのですけれども、顆粒空包変性という、こういうものに染まってくると。これは老化のマーカーと言われるものでして、加齢性変化です。病的意義はございません。

神経細胞でみると、核の核小体に染まってくる、だんだん核にたまっていく。こういう老化の過程を通るそうでありまして、それが一部細胞質のほうにたまり始めると、神経原線維変化を伴ってくるので、アルミニウムが細胞質にたまるのが神経原線維変化に関係しているという論文でありますけれども、果たしてその原因なのか結果であるのか、またはこれが本当にアルミニウムを染めているのかどうか、その辺が私にはよくわからないところであります。

老人斑にアルミニウムがあるという論文が幾つかあるのですけれども、この染色では老人斑は染まりません。ディスカッションを読みますと、老人斑は無機のアルミニウムであって、無機のアルミはこの方法では染まらないというふうに書いてございました。

次の37番の論文でありますけれども、これはYumotoさん、日本人の研究者による報告であります。

通常の孤発性のアルツハイマー病の脳を電子顕微鏡の切片にしまして、その切片上で——これは老人斑ですけれども、切片上のある病変部位にアルミニウムがあるかどうかということをTEM-EDXという方法で調べたわけでありまして。

まず切片は、Formvarというフィルム上に乗っけますので、フィルム、Formvarを調べております。これです。そうしますとアルミはないと。そして、組織切片をグリッドに乗っけてみますが、グリッドがCuでできています。あるいは鉄も含んでいます。それでCuやFeのシグナルが出ています。組織は、エポキシ樹脂という樹脂に包埋して切片を切りますので、エポキシの組織のないところを調べていますが、やはりアルミニウムはないと。

それから、この老人斑のコアの部分です。この真っ黒いところ。この部分を見ると、アルミニウムのシグナルが少し出ると。それから、Extracellular Spaceといまして、細胞と細胞の間隙部分にはまたアルミニウムがなかったということで、この論文では老人斑のコアの部分にアルミニウムが証明されるということが述べられております。

このコアというのは一体何かと申しますと、これは老人斑で真ん中に黒いところがあります。これがコアであります。アミロイドベータたん白と言いましたが、実はこれは 40 個のものと 42 個のものがございます。これは C 末端側の 2 個のアミノ酸がくっついていただけのことなのですけれども、42 になりますと非常に凝集性が上がるのです。沈着しやすくなります。この 2 つのペプチドを見きわめる抗体をつくったのは武田製薬の研究所の人なのですけれども、BA27 は 40 を BC05 は 42 を染めることができます。この抗体ができたときに、いち早く東京大学の Iwatsubo 先生がアルツハイマー病の脳を染色して見られたわけです。

これは家族性アルツハイマー病の脳ですけれども、通常孤発性のアルツハイマー病でも同じように、まず 42 がたまってまいります。そしておくれましてコアの部分、この芯の部分に 40 がたまってくるということがわかっておりますので、コアの部分というのはおくれたステージの病変であって、そこにアルミニウムが高いからといって、さほど重要な、発病において意義を持っているものではないというふうに考えられます。

問題は間質部分でありまして、可溶性の A $\beta$  が存在しており、これが問題で、そこにアルミが高かったら、こういうこともあったのでしょうかけれども、なかったということです。可溶性の A $\beta$  は、モノマーからオリゴマーになりまして、この辺が可溶性であります。さらに線維化が進みますと、老人斑に沈着してコアの部分ができってくるわけですが、この可溶性のオリゴマーと言われるものが実は毒性が非常に強くて、アルツハイマー病の病因に関係しているだろうと現在考えられています。

オリゴマーにはダイマーとかトライマーとかヘキサマーとか、こういった小分子のものから中分子の A $\beta$ \*56、12-mer ぐらいのもの、それから 35 から 150、あるいはプロトフィブリルといった大きなものまでいろいろありまして、現在どのオリゴマーが重要なかわかっておりませんが、一応全て毒性があるということになっております。線維化すると、もはや毒性がないか、あるいは少ないというふうに言われているわけでありまして、ですから、このオリゴマー形成にかかわる金属がもしあるとすれば、それが非常に重要であるというふうに考えられます。

実は、アミロイドベータたん白、A $\beta$  には金属の結合部位がございまして、この論文、Bush 先生が「サイエンス」に 94 年に書いておりますけれども、見ますと、一番よく凝集しているのが亜鉛でございます、Zn。皆さんにお渡ししたのは、ちょっとずれているかもしれません。その隣にありますのが Cu であります。ここに水銀があります。アルミニウムは左から 3 番目ぐらいにありますが、このように、アルミニウムは余り凝集には関与しませんで、Zn とか Cu、あるいは水銀が関与するだろうと。

そうしまして、A $\beta$  のこういうところに入りますと、ダイマー形成を促進するということがわかっております。

ですから、オリゴマーを形成するとすれば、Zn や Cu のほうが重要であろうというふうに考えられています。

次の 39 番目の論文は、国立精神・神経医療研究センターの小児神経科の症例報告であります。

これは、6 歳のときに頭部外傷を受けるのです。これは余り強い外傷ではなかったようですが、軽い外傷をきっかけに学習障害がスタートしております。そして、小脳失調が急性発症しております。14 歳のときに知的機能が退行しております。そのときの MRI はこれでありまして、両側の白質に T2 強調画像で白く出ていますので、何らかの白質病変がびまん性に起こっているということがうかがわれます。

20 歳のときに呼吸器感染症をきっかけに急激に悪化しております。右脳が著しく腫大しまして、真ん中の線が右に、つまり脳では左にシフトしています。こちらが右です。こういうふうに脳が非常に浮腫状になる、そういう病変が起こっております。脳幹を圧迫しまして、このままいきますと、脳のヘルニアで亡くなりますので、脳外科ではこれをシャント手術しまして除圧をするわけです。除圧に成功しましてシフトはなくなったのですが、2 カ月後の MRI を見ると、左側にも病変が出てきていると。そして、最終的には亡くなられたわけでありまして。

診断は炎症を伴わない白質ジストロフィーであるということになっております。ところが、そして切片上でミエリンの正常そうな部分 (P1) と異常、脱髄が起こった、顆粒状になっている部分 (P2) の電子顕微鏡上のスペクトロスコピーが行われています。P1 部分はこちらです。正常と。P2 部分を見ますと、矢印が恐らくアルミという意味でしょうが、アルミのシグナルが高いので、病変部位にアルミが高かったということが述べられているのですが、P2 部分はノイズがあって、みんなどれも高いのです。どのシグナルが特別高いということは言えないし、このシグナルは恐らくリンだと思いますが、リンが非常に高く出ておりますし、これをもってアルミが原因であると本当に言えるのかどうか。仮にそうだとした場合、6 歳以前からアルミニウムに暴露され続けていて、感染症をきっかけに急激に悪くなるような病態と、そういったことは考えにくいのではないかなというふうに私は思います。

では、炎症が余りなくて浮腫が非常に強い白質の脳症というのはあるかということ、実は Baló 病というのがございます。これは私がよく研究していた病気でありまして、フィリピンに多発しております。我が国にも散発しております。小児も起こりますし、50 歳ぐらいでも起こります。これは脱髄が同心円状に起こるのですけれども、これがほとんど同心円が目立たないような症例もございます。

これは非常に脳が腫れまして、左右差ももちろん持ってきてまして、ヘルニアで死亡した症例がかなりみられます。

最近、この Baló 病を用いた研究で Matsuoka さんたちが組織染色してみたところ、正常では白質に Aquaporin-4 というものが存在しているのですが、この病気では消失している。それで、この Aquaporin-4 というのは水チャンネルでございまして、水の出入りを調節しているわけですが、アジア人に多い Devic 病、視神経脊髄型の脱髄疾患の原因、

標的たん白になるわけです。これに対する免疫応答によって Devic 病が起こるのです。それが広範に障害されると Baló 病のようなことが起こる。つまり、脳が非常に腫れて脱髄疾患が起こるということがわかってきました。

また、次の論文では Masaki さんが Connexin 類が消失しているということで、グリア・グリア間のギャップジャンクションにも障害があつて、何らかの情報伝達障害があるということを見出しておりますけれども、こういった病気の可能性があるのではないかなというふうに考えております。

41 番のレポートは、トルコにおきまして——トルコはここにございますが、このトルコのこの部位です。ここに半島がありますけれども、ここは特殊な地質をしております Kirazli という町です。こちらです。「キラジー」と言うのですか。こちらは非常にアルミが高い、飲料水に高いと。コントロールとして、こちらの何 10 km か離れたこの地点をとっておりますけれども、Ciplak という場所です。飲料水を比べますと、確かにアルミニウム、コバルト、鉄、マンガン、鉛、それから一番下が亜鉛、こういったものが非常に高い地域であります。これだけ違っておりますも、血中のアルミニウムを調べますと差がなかったということで、これだけ飲料水中に入っている bioavailable ではなさそうだと思います。

ただ、こちらの高い地域では葉酸が低かったとか、末梢神経障害が多かったということが述べられていますが、これだけいろいろなことが起こっていれば、何が原因かよくわかりません。特にマンガンがこれだけ高いと、パーキンソンが多くなるのではないかなと想像されます。

42 番に Lancet に報告がある、Martyn らの論文です。英国とウエールズの 88 の郡について、飲料水中のアルミニウム濃度とアルツハイマー病のリスクを比較しております。非常に低い、0.01 以下のところを 1 としますと、0.11 以上のところはオッズ比が 1.5 であつたと。Possible は 1.2 ぐらいです。Epilepsy (てんかん) は関係ないということで、アルツハイマー病は関係がありそうだと述べているわけです。しかし、ほかの金属の比較は行われていません。

それから、仮にそれを 1 日 2 L 飲んだとしても、1 日 0.22 mg にしかなりませんで、紅茶を 150 cc 飲むと 1.35 mg と、もうとんでもない量入ってくるわけでありまして、それだけの微量で果たして本当にアルツハイマーが増えるのかどうかということが大変疑問に思われます。

それから、飲料水中のアルミは、より bioavailable であると言われておりますけれども、クエン酸とか胃酸過多とか、そういった酸性の状況で飲みますと、食品中のアルミもかなり簡単に入ることがわかっております。

それから、実際聞いた話ですけれども、浄水場でどのようにしてアルミを投入するかといいますと、雨が降りましたら、どんと入れるのです。そうしますと、その直後ぽーんと高い状態になっている。その水は皆さん飲まれているわけです。そして、ある程度一定に

なったところで測定して記録に入れるわけです。ですから、過去の記録さかのぼったものは、どんと高くなった後は記録されず、一定状態になったものが記録されていると。それを見ているわけで、雨降り後の高い濃度のものは、ここに出てまいりません。

Negative data が少ないというのは、余り論文にならないからだ。

実際、この著者の Martyn がその後「Epidemiology」という雑誌に 1997 年にもう一度詳しい調査をした。そうすると、今度は関係なかったと。もうほとんど問題ないということのみずからのデータを否定する論文を書いておられるわけです。

次は、44 番の透析の脳症の患者さんにおける金属の血中濃度の論文なのですが、腎不全患者 45 人について血中の金属を調べたと。認知症ありとなしに分けた。そうすると、アルミニウムや亜鉛、マグネシウム、銅、鉄、そういったものがいずれも認知症あり群において高かった。それから、その結果、酸化ストレスマーカーが高かったという論文であります。

「認知症」とだけ言っていて、これが「アルツハイマー」ということは言っていないのです。一体何が増えていったのかよくわからない。

それから、仮にこれがアルツハイマーだとしても、アルミニウムだけではなく、ほかの金属も関係している可能性がある。

それから、認知症のあり群、全例にこのアルミニウムの hydroxide 3.375 mg/日が投与されているわけです。これは血中のリンを調節するために加えるのです。ところが、アルミが高かったのは、認知症あり群で、これだけ投与されてもなし群には高くないということから、ひょっとしたら認知症ではなくてアルミ脳症が起こっていたのではないかと。脳症と認知症と区別できていない可能性があるわけなのです。

それから、現在、尿毒症になりますと、脳症が起こってくるのですが、なぜあの脳症が起こるか実はよくわかっていないのです。尿素窒素が増えるからだとか、クレアチニンが増えるからだとか、いろいろなことが考えられていますけれども、本当に脳症を起こす原因物質はわかりません。

最近、佐賀女子短期大学におられました Hasegawa さんという人がホモシステイン酸というのが関係しているということを述べられまして、私が共同研究でブラインドでアルツハイマー病の患者さん、その他のコントロールの患者さんの尿を送りまして測ってもらったのです。そうしましたら、MMSE という認知機能のスコアと尿のホモシステイン酸とが、相関するということがわかりました。即ち、認知機能が高ければ、尿中のホモシステイン酸が高いと。尿中に低ければ認知機能も下がると。こういうことがわかってきたわけです。

このホモシステイン酸というのは何かといいますと、ホモシステインから腎の尿細管で生成されます。これは毒性物質ですので、つくられたら尿中に排泄されるわけです。再吸収されません。ところが、腎機能が落ちると排泄が悪くなってきて血中に上がってくる。それが脳に行くと、グルタミン酸受容体に結合してアゴニスト作用を起こして認知機能障



害を起こすのではないかというふうに Hasegawa さんは考えておられるようで、ホモシステイン酸のようなものがあるいは関係しているかもしれないと思われます。

腎透析が認知症とアルツハイマー病とどういう関係にあるかと申しますと、実はアルツハイマー病に関して言うと、腎透析はよいものであるということが最近わかっているわけです。これは名古屋大学の Kitaguchi さんが研究発表しておりますけれども、血中のアミロイドベータたん白というのは透析後減るのです。アミロイドベータたん白というのは脳だけでなく末梢の血液中にも髄液中にもあるのです。それでバランスを保っているわけです。末梢の Aβ、アミロイドベータが減りますと、中枢と末端に濃度勾配が生じ、中枢から引き抜かれて出てきます。そうしますと、中枢のアミロイドベータが減りますので、アルツハイマー病の変化は減るだろうと言われて、実際そういうふうにして動物モデルでは認知機能が改善するということがわかっているわけです。ですから、腎透析は、むしろアルツハイマー病を予防するテクニックであるというふうに考えられます。

ここで透析脳症のサマリーをしておきますけれども、初期の透析脳症は水道水が使用され、さらに水酸化アルミが投与されております。その結果、アルミが体内に蓄積して、アルミ脳症を起こしたわけです。そのアルミ脳症の患者の脳に神経原線維変化様の病変がみられたので、アルツハイマー病と関係があるのではないかとということで、ウサギの脳にアルミニウムを注射したわけです。そうすると、痙攣を起こして神経原線維変化様の病変が出た。アルツハイマー病はアルミが原因だと、ここで大騒ぎになったわけですがけれども、よくよく調べますと、これは神経原線維変化とは違うものであると。全く違うものであって、アルミによって引き起こされるのは、ニューロフィラメントが凝集したものです。アルツハイマー病はタウが過剰にリン酸化されて凝集してたまるわけです。両者は全く違うものであるということが現在結論づけられているわけです。

それでも、いろいろ問題があると言われていたので、そこでモデルマウスを用いまして、長期間投与したときにどのようなことになるかということをお Akiyama さんが報告しています。私も共同研究者になっておりますけれども。

そうしますと、アルツハイマー病のモデルマウスである Tg2576 というのは老人斑がいっぱいできてきます。さらに、このタウマウスを掛け合わせたものはタウも出てきます。これに塩化アルミ、あるいは塩化亜鉛を 100 mg/kg/日になるように調整しまして、飲料水中で何か月も飲ませたわけです。その結果、こちらにありますように、アミロイドベータのデポジット（沈着）はこれがコントロール、これがアルミニウム、これが亜鉛で全く差がないと。タウのデポジットも、これが前頭葉、海馬、橋。一番左がコントロール、アルミ、亜鉛ということで全くタウの凝集も増えない。それから、先ほど言いましたオリゴマーが増えたら困ると思ひまして、オリゴマーを調べたのですけれども、オリゴマーもコントロール、アルミニウム、亜鉛でいずれも増えていなかったということで、これだけ飲ませても少なくとも動物においては平気だったという結果を報告しております。

次、これは Rogers さんらが、では、食べ物のアルミは関係あるかという論文を書かれ

ているわけですが、全体としてアルツハイマー病になるほうは **Odds Ratio** が高くて大体 **8.6** であったと。ところが、これは統計学的に有意ではない。しかし、パンケーキとかワッフルとか、そういったものに関して、この群に関して言うと、**5/0** でしたので有意差がついたということが書いてありまして、こういう食べ物はアルツハイマー病になりやすいかもしれないという論文であります。これはコントロールとペアにして **age match** と **sex match** とで調べたものなのです。

ところが、カロリー摂取とか **BMI**——肥満度です。**BMI** とか体重とか、こういったものとは相関がなかったのですけれども、この論文になぜか糖尿病のありなしが書いていないのです。なぜ糖尿病を調べなかったのかよくわからないのですが、実は糖尿病が現在アルツハイマー病の一番の危険因子になっているのです。環境因子として。

これは久山町の調査によりますと、アルツハイマー病では **2.3**、血管性認知症 **2.7** という **Odds Ratio** を出しております。海外の調査でもメタ解析しますと、全て右にシフトしていきまして、**1.5** から **2** 近くなると思いますけれども、**Odds Ratio** が高く出てまいります。ですから、今糖尿病がアルツハイマー病に一番関係していると言われていきまして、先日の **7月25日** でしたか、朝日新聞では「アルツハイマー病は脳の糖尿病」という記事が出ておりました。実際、脳の神経細胞のインシュリンの利用が非常に悪くなっているということがわかっております。

それから、この **Gauthier** さんのカナダの論文ですけれども、カナダでは——日本でもそうですけれども、水道局のアルミの濃度の記録がずっと残っているのです。調べましたら、約 **50年** さかのぼって記録が大体 **reliable** であると。それで近隣の地域の水をとってきて調べて、そして、それが無機アルミか有機の (**organic**) アルミか、どういう分布かを調べたわけなんです。調べてみますと、**total** のアルミに関しては問題ないけれども、**organic** の **monomeric** のアルミに関して言うと、この図のように、**45年** 先にさかのぼって、コントロールがこうで、アルツハイマーがこうだったということでは有意差が出たということが書いてあります。ただ、その有意差は **at the onset of the disease** ということが書いてありまして、病気の発症時において差が出てくるということが書いてあります。つまり、アルツハイマー病が認知症を出してくる時点でアルミが高いほうほどまずいという言い方になるわけです。

この図を見ますと、**45年** 前からアルミはずっと落ちてきていきまして、最近数年間はほぼ一定状態です。ですから、アルミはどんどん増えているという状況はないのですけれども、実は世界中の傾向としてアルツハイマー病はどんどん増えているのです。我が国では、これが **1970年** から **1980年** では高齢者の **6.7%** だったのです。ところが、最近の調査では何と **14.7%**。2倍強に増えているわけです。わずか **30~40年** で。これだけ増えているのは何が原因か。少なくとも、このアルミがどんどん増えていけば考えられるのですけれども、そういうことはあり得ないので、そうすると何かというと、これが久山町の調査ですけれども、やはり肥満、コレステロール、糖尿病、こういったものが数倍に増えている

わけです。これが一番関係しているだろうと言われていまして、生活習慣病がアルツハイマー病を増加させているというふうに考えられております。

それから、先ほど病気の onset のところで有意差が出たということで、その意味を考えてみますと、実は最近この Sperling らがこういう図を出したわけです。これは、ここがアルツハイマー病の認知症の発症時点になります。そして、だんだん悪くなっていくと。

実は、脳を詳しく調べると、認知症の発症にさかのぼること 20 年前から私たちの脳ではアルツハイマー病の変化が始まっているということがわかってきたわけです。一番早い変化は、アミロイドベータたん白の蓄積。それに伴って起こってくるシナプスの異常、それからおくれでタウがたまってきまして、そして脳の萎縮が始まって、——ようやくこの辺から物忘れをし始める。しかし、この物忘れも、まだたちのいい物忘れで認知症ではない。この段階を MCI と言うのですけれども、軽度認知障害。そして、それを過ぎまして、ようやくここから認知症、アルツハイマー病という診断がつくわけです。

先ほどの論文は at the onset (発病時) ですから、ここでアルミが有意にきいているということなのですから、病態はもう 20 年前からこうやってどんどん進んでいるわけです。そういうものに対して影響を与えていないとすれば、余り意味がないのではないかなど。

最近、いろいろな治験が次々と失敗していますが、発症してからやってももう遅いのだということで、この脳にたまり始めた段階、まだ認知症はないけれども、たまり始めた段階を Preclinical AD と診断しまして、ここで治療するのだということで、実際もう Preclinical AD の治験が始まっております。将来的にはこのアミロイドはイメージングでつかむことができますので、アミロイドイメージングを行って、大体 70 歳ぐらいでアルツハイマー病が起りますので、50 歳ぐらいで健康診断を受けて、あなたは脳にたまっていきますねということになりますと、そこで治療を開始する。そのための安全な薬は今世界中が競って開発していると、そういう状況でございます。

ということで、余りアルミは話題に上っていない。学会ではほとんど話題に上っていないというのが現状です。

最後に、胃薬の影響。正常の人、あるいはアルツハイマー病の患者に Amphogel という Wyeth の胃薬があるのですが、これを投与して調べた。そうすると、血中に上がってくるのです。これは citric acid (クエン酸) を一緒に飲ませます。そして調べると、上がる人と上がらない人がばらばらなのですから、認知機能は変わらないと。急性には変わらないということが書いてあります。

こういったものがありまして、子供さんによく使う——私もあせもがあるので昨日買ってつけてたのですけれども、こちらはクロルヒドロキシアルミニウムなのです。それから、こういったもの、飲み過ぎ食べ過ぎの薬がありますが、1 包中に 273.4 mg 入っている。これはケイ酸アルミニウムです。これのものすごい量なのです。

ところが、川崎医科大学の Shirabe 先生は、これは透析脳症の患者さんですけれども、

腎透析をやっている、毎日 3 g の aluminium hydroxide を飲んでいて脳症になって亡くなられた方があったのです。調べましたら、血中にも、それから組織中にもアルミが高かった。剖検をしましたら、神経細胞の脱落があって、神経細胞に神経原線維変化様の病変がみられたけれども、これはニューロフィラメントであって、アルツハイマー病の変化ではなかったということで、15 年間、総量 17 kg の水酸化アルミを飲んだ患者さんでもアルツハイマー病の変化はないという剖検報告が出ていますので、私も先ほどの胃酸を少々飲んだぐらいでは大丈夫なのではないかと思って飲んでおる次第であります。

実際食品を調べますと、紅茶は非常に高いです。150 cc 飲むと 900——これは  $\mu\text{g}$ 、0.9 mg。ホットケーキ類も非常に多いし、スコーン、こういうパンです。それから、何とクラゲが多いのだそうです。クラゲ 50 g 食べますと 20 mg から 90 mg ということで、PTWI を超えるのです。ということで、こんなものを食べると、若干の 1 歳から 6 歳の小児においては、5% が PTWI が超える可能性があるということです。ただ、アルツハイマーに関しては、もうほとんど問題にしなくていいのではないかと思います。

ですから、1~6 歳の小児が余りそういったパンを食べない。メロンパンとかホットケーキを食べないように指導するしかないのかなど。クラゲとかは余り食べませんので、子供さんは問題ないかと思えますけれども。

以上、時間になりましたので、これで終わります。

○今井田座長 田平先生、どうもありがとうございました。

到着していただいて、すぐお話しいただいて申しわけなかったのですけれども、せっかくの機会ですので、前のほうだけ暗くしてもらって、後ろのほうだけ明かりをつけてもらうことはできますか。先生方、何か御質問をぜひしていただきたいと思いますが、いかがですか。

佐藤先生、どうぞ。

○佐藤委員 田平先生、どうもありがとうございました。今のお話を伺っていると、透析患者さんで神経原線維（ニューロフィラメント）のほうに影響がある症例が幾つかあるということですが、アルツハイマーとは関係ないようなデータであると、そのように今までの研究成果だと考えられるという、そういう理解でよろしいですね。

○田平専門参考人 そうだと思います。

○佐藤委員 透析患者さんも今たくさんいらっしゃると思うのですけれども、症例報告が出るぐらいだから、透析患者さんの中でも数少ないというふうに考えられて。

○田平専門参考人 先ほど申しましたように、透析によってアルツハイマー病変は減るだろうと。ですから、アルツハイマーの人は少ないと思います。

○今井田座長 そのほかよろしいでしょうか。

私のほうから。結論はここに出していただいているということで、一番上ですよ。アルミニウムはアルツハイマーの原因、あるいは危険因子であるというエビデンスはないという、そういうまとめでよろしいですよ。

○田平専門参考人 はい。

○今井田座長 ありがとうございます。透析脳症のところでも少し先生に説明していただいたのですが、アルミニウム脳症というのを先生言われたのですが、アルミニウム脳症というのは、具体的にどういう症状をいうのですか？

○田平専門参考人 アルミニウムが脳にたまりますと、いろいろな毒性を出してくるのです。特に酸化ストレスによって神経細胞は傷害を受けるわけです。その結果、あらゆる症状、失語症が出たり、物忘れが出たり、いろいろなことが起こるわけです。こういうのを脳症と言っているわけです。

○今井田座長 それは、一応アルツハイマー病とは完全に区別して。

○田平専門参考人 病理学的には全く別物で、アルミの毒性によるもので、これはどのような金属でも大量に投与しますと起こってくるものです。

○今井田座長 それと、私も昔、老人病院での剖検症例を多くやりまして、脳の変化を見ていまして、先生今日出されました神経原線維変化をよく見ていたのですが、今日のお話しですと、神経原線維変化も1つのタイプだけではなく、それがあるからアルツハイマー病の病理形態学的な変化とは必ずしも言えないわけですね。

○田平専門参考人 神経原線維変化は老化によっても出てまいります。

○今井田座長 なるほど。それはアルツハイマー病のこういう認知症ではなくても出てくるということですね。

○田平専門参考人 アルツハイマー病になりますと、老人斑というのは必ず必須になります。それが出てきますと、神経原線維変化を増強します。ですから、新皮質、大脳にずっと神経原線維変化が出てくる。そういう状態がアルツハイマー病。

○今井田座長 部位といいますか、起こっている部位が例えば海馬ですとか傍海馬とか、特定の部位になるかと思いますが、その点はいかがですか？

○田平専門参考人 ええ、傍海馬と、海馬に起こるのは老化です。

○今井田座長 それが老化。

○田平専門参考人 はい、老化で、そこに……

○今井田座長 アルツハイマー病の場合は全体に起こってくると。

○田平専門参考人 アルツハイマー病はここからは始まらないのですが、傍海馬からアミロイドもよくたまるのですが、ほかの部位にもたまりやすい場所がありまして、そういうところにたまると、そこから神経原線維変化も始まってくるわけです。

○今井田座長 わかりました。

それと、モデル動物の話をしされたのですが、このモデル動物での場合にも、神経原線維変化が出てくるのですよね。

○田平専門参考人 あれは、タウの遺伝子変異を持ったマウスなのです。それは神経原線維変化、タウがたまってくる、そういうモデルがありまして。

○今井田座長 それ部位的には、やはり……。

○田平専門参考人 あのマウスは脊髄の神経細胞にタウがたまりやすいマウスなのです。それとアミロイドを掛け合わせると、今度は脳のほうにもたまってきます。

○今井田座長 そういう動物での認知症の症状の判断は難しいと思うのですが、何かそういう症状みたいなものが出てくるわけですか。

○田平専門参考人 動物でも結構認知機能をみることができまして、例えば **Novel object recognition test** というのがありますが、2つの物体（珍しいもの）を入れておきます、ケージに。そうすると、珍しいと同じ頻度でアプローチします。アプローチしている時間をはかりますと、大体トータル分のこちらで左は50%ぐらいなのです。1対1で行きます。次の日、片方を違うものに変えるわけです。そうすると、こちらが Novel になりますから、昨日の記憶のあるネズミはそちらに余計行くようになる。そうすると、スコアは上がるわけです。それでアルツハイマーのネズミは変わらないと。そういうことを実際やっております。

○今井田座長 ありがとうございます。私ばかり質問してはいけませんが、先生方よろしいですか。

森田先生、何か。よろしいですか。

○森田専門委員 先生、本当にどうもありがとうございました。

疫学研究でどちらかという、地域相関的な研究が多くて、最初に言われたのは、いわゆる飲料水中のアルミニウムと認知症ということだったと思います。先生が言われましたように、病的に見てもアルツハイマーではないということが証明されていますが、その他の脳への影響というのも含め、アルミの毒性というものはある程度今後も考えていかなければならない、人に対しての影響も考えていかなければならない、というような見方でよろしいでしょうか。

○田平専門参考人 結局、どんな金属も高い濃度で長期間暴露すれば、何らかの脳の障害が出るわけで、アルミだけではないのです。特に亜鉛だとか、鉄もそうです。そういったものも大事であって、そういったものを長期間投与すると、当然脳に酸化ストレスが起こります。その酸化ストレスというのは老化を促進します。老化というのはアルツハイマー病の危険因子になっていますから、アルツハイマー病も起こってくるということになりますから、非常に高いアルミをずっと飲ませるといことはやめたほうがいいだろう。それはどの金属についても言えることで、きちんとコントロールしたほうがよろしかろう。

そういう意味では、この PTWI の 2 mg/kg/week ですか、リーズナブルなのではないかと私は思います。

○今井田座長 そのほかよろしいですか。

では、ないようなので、しつこくて申しわけないのですが、最初のほうのスライドで老人斑ができる過程のところを少し説明されて、**amylospheroid** ですか、そういうのができて、そういうもののほうが毒性が強くて、老人斑のようになってしまっていて、線維化とか、そういうのが起こってくれば、余り毒性出てこないということですか。

この場合の毒性というのは、具体的にはどういうのを指して、脳神経の壊死とか、そういうものを起こすということですか。

○田平専門参考人 オリゴマーが神経細胞に作用しますと、一番大事なシナプス、これを破壊してしまいます。その破壊がどんどん進むと、今度は神経突起が破壊されて、ずたずたになってきます。さらに進みますと、神経細胞自体が死んでしまう。これを毒性と言っている。

○今井田座長 なるほど。ありがとうございます。

この専門調査会はアルミニウムに関しての健康影響評価をするということで、特にこのアルミニウムに関してはアルツハイマー病との関連性が田平先生に説明していただきました。少し懸念されているというか、一般的にも気になる、気にする人が多いだろうと思いますので、今日詳しく田平先生に来ていただいて説明をしていただきました。大変わかりやすく詳細に説明いただけたと思います。

それでは、よろしいですか。せっかくの機会ですけれども、4時まで来ましたので、では、これで田平先生の説明を終わらせていただきたいと思います。田平先生、どうもありがとうございました。（拍手）

また、引き続き食品安全委員会のほうからコメント等行くかと思えますけれども、また御協力ぜひよろしくお願ひいたします。ありがとうございます。

それでは、ここで10分間ほど休憩をとりたいと思いますので、4時10分に再開したいと思いますので、よろしくお願ひいたします。

（休憩）

○今井田座長 そろそろ時間ですので再開したいと思いますが、よろしいでしょうか。

今日は、先ほどのアルミに関しては田平先生のお話を伺って、それで途中参考文献といひますか、参考論文に関してのコメント等も入っておりましたので、評価書にその辺は反映できるところは反映してもらうようにして、今日のところはアルミに関してはここまでにしたいと思ひます。

次、今日の議題（3）に入りたいと思ひます。

議事（3）カンタキサンチンに関してでございます。カンタキサンチンに係る食品健康影響評価についてでございます。資料3になります。

では、事務局のほうから説明をお願いいたします。

○中矢係長 よろしくお願ひします。議事（3）ですが、資料3を用いて審議をいただきたいと思ひます。

資料3の4ページを御覧ください。審議の経緯をまとめてございます。添加物カンタキサンチンは2011年4月に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請をいただきました。2012年3月、7月の添加物専門調査会で審議をいただき、8月に補足資料の提

出依頼をしております。補足資料の提出はまだいただいておりますが、補足資料と関係ない部分について本日御審議をいただきたいと思っております。

実質的な審議をしたのは2012年3月の第104回添加物専門調査会で、そのとき概要などについて御確認いただいたところがあるのですが、1年以上前のことなので、改めて最初から御説明させていただきたいと思っております。

7ページを御覧ください。

評価対象品目の概要でございます。用途は着色料でございます。5行目に主成分の名称、11行目に分子式、構造式、16行目に分子量などを記載しております。

19行目、「性状等」でございます。評価要請者による成分規格案では、含量として「カンタキサンチンを96.0%以上含む。」、性状として「深紫色の結晶又は結晶性粉末である。」とされております。純度試験項目として、「他のカロテノイド色素5%以下」との規定がされております。

また、25行目のパラですが、米国やJECFA、EU等でも同様の規格が設定されているということでございます。

31行目から評価要請の経緯でございます。

32行目、「評価要請者によれば、添加物『カンタキサンチン』は着色料として広く欧米諸国等で使用されている添加物である」とされております。

8ページの2行目、「カンタキサンチンは自然界に存在するカロテノイドの一種で、甲殻類、食用きのこ類等に天然に微量含まれている」とされております。

また、6行目、12行目、16行目ですが、CODEX、国際規格や米国、EUなどで使用基準が設けられているということを紹介しております。

なお、16行目のEUの使用基準なのですが、現在厚生労働省にこの内容につきまして、「現在のEUにおける使用実態を調査し、報告すること」という補足資料の提出依頼をしておりますので、このとおりペンディングの印をつけております。

21行目、我が国では、添加物「カンタキサンチン」は未指定です。

23行目と28行目のパラグラフですが、飼料添加物としてカンタキサンチンが指定を受け、残留基準値が設定されているということを紹介しております。

33行目です。「厚生労働省は、2002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、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示しております。今般、厚生労働省において添加物『カンタキサンチン』についての評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法の規定に基づき、食品健康影響評価の依頼がなされたもの」でございます。

7行目、添加物指定及び規格基準設定の概要ですが、「厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、『カンタキサンチン』について、『ソーセ



ージ類に最高使用濃度 15 mg/kg まで使用する場合以外に使用してはならない。』という使用基準を設定し、JECFA 等を参考に成分規格を定めた上で新たに添加物として指定しようとするものであるとしている。」としております。

続きまして、安全性に係る知見の概要について御説明いたします。

16 行目から、食品中での安定性についてです。

評価要請者によりますと、カンタキサンチンは空気中の酸素及び光によって酸化され、変色することがあるようなので、遮光した密封容器に入れ、空気を不活性ガスで置換して保存することが好ましいとしております。

23 行目、保存試験が実施されております。

飼料をペレット化すると 15～20%減少、2 か月間室温保管すると更に 16～18%の減少があるということでございます。

30 行目、栄養成分に及ぼす影響でございますが、「カンタキサンチンの化学的反応性は少なく、食品中のたん白質、油脂、糖類、ビタミン類、ミネラル類への影響はない」とされております。

35 行目から体内動態でございます。

カンタキサンチンはカロテノイド類であり、一般にカロテノイド類は、小腸粘膜において、脂肪とともに吸収されるといわれているとされております。

10 ページの 2 行目から吸収及び排泄について御説明いたします。

3 行目からヒトでの吸収及び排泄です。

ヒト 10 例にカンタキサンチンを 75、150 mg/人を単回経口摂取させる試験が実施されております。消失半減期はいずれの群でも 4.5 日間、吸収率が 9%から 12%だったということでございます。

同じ報告の中で、ヒトにカンタキサンチンを合計量で 30 mg 又は 96 mg 摂取させる試験が実施されております。定常状態で血漿中のカンタキサンチン濃度が 30 mg 摂取群では 1,843 µg/L、96 mg 摂取群では 10,346 µg/L だったということでございます。

17 行目、今の 4 行目のパラの試験の考察が実施されておまして、最高血漿中濃度到達時間は 48 時間、血清中からの消失半減期は 5.3 日間、吸収率は 1 mg/人/日と低用量の摂取でも摂取量の 34%を超えないとされております。

23 行目、ヒトにカンタキサンチンを 75、150 mg/人を単回経口摂取させる試験が実施されております。カンタキサンチンの吸収率 8～15%で、微量摂取の場合は最大で 20%だったということでございます。

29 行目、33 歳、50 歳の女性にカンタキサンチンなどを一定間隔で高脂肪の朝食とともに単回経口摂取させ、血清中濃度の測定が実施されております。その結果、血清中のカンタキサンチン濃度は摂取 6～11 時間後にピークで 72 時間後までに穏やかな減少だったということでございます。また、β-カロテンを併用すると、38.8±6.5%減少し、24 時間や 72 時間の AUC は β-カロテンの併用によって 38.1±6.4%、34.4±7.4%減少したとい

うこととございます。

11 ページの 7 行目、サルでの吸収及び排泄でございます。

8 行目からの試験ですが、カニクイザルを各群雌雄各 2 匹に放射標識体のカンタキサンチンを単回強制投与する試験が実施されております。

14 行目の中ごろ、糞便中の排泄率は投与放射能の 85～89%だということです。

15 行目の後半ですが、尿中排泄率は投与放射能の 1.6～3.6%で、投与放射能の 1.6～4.6%が組織中に保持されたので、吸収率が 3～8%だと推定されています。

血中濃度半減期は、36～92 時間の範囲にあったということとございます。

21 行目からの試験ですが、サルに放射標識体のカンタキサンチンを単回経口投与する試験が実施されております。投与後 96 時間の尿中排泄率は投与放射能の 2.1%、ラットでは 4.6%、糞中の排泄率は 87.2%、ラットで 91.4%だったということとございます。

29 行目の試験です。1 歳から 3 歳のカニクイザル、各群雌雄各 4～11 匹にカンタキサンチンを 0～49 mg/kg 体重/日を 3 年間強制経口投与する試験が実施されております。また、試験開始 2 年目から別途カニクイザル、各群雌雄各 2～4 匹にカンタキサンチンを 0、200、500、1,000 mg/kg 体重/日の投与群を追加して、投与 3 年目からは上記 49、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 1 匹の片眼にレーザー処理をする試験が実施されております。その結果、血漿中の *trans*-カンタキサンチン濃度が用量に応じた増加がみられまして、各群とも 3 か月後に最高値に達しましたが、投与開始 1 年後以降試験終了まで徐々に低下し、200 mg/kg 体重/日以上投与群ではより高値であったが用量相関性は認められなかったとされております。

12 ページ、7 行目からラットでの吸収及び排泄の話です。

8 行目から、ラットに放射標識体のカンタキサンチンを単回経口投与する試験が実施されております。

その結果、カンタキサンチンの吸収率が 8%であったと推定されております。

13 行目、体内残存放射能は投与 24 時間後で投与量の約 16%、投与 7 日後で 0.3%まで低下したということです。体内に吸収された放射能の尿中排泄率は投与後 24 時間で約 50%、投与後 7 日間で 96%だったということとございます。

19 行目の試験です。

雄ラットにカンタキサンチンを最大 5 mg/kg 体重/日 5 週間混餌投与し、その後放射標識体のカンタキサンチンを単回強制経口投与、単回混餌投与する試験が実施されております。その結果、組織・器官中の分布パターン並びに糞便及び尿への排泄パターンについて、両投与方法で類似性が認められたとされております。投与後 24 時間排泄率は投与放射能の 46～89%、投与後 7 日間排泄率は同 98%以上であったとされております。

29 行目の試験です。

11 ページにあった試験と同じ試験を引用していますので、方法を省略して記載しております。

この上述の試験におきまして、投与後 96 時間におけるラットにおける尿中排泄率は投与放射能の 4.6%、また糞中排泄率は同 91.4%だったとされております。

13 ページ、2 行目、ラットの十二指腸においてカンタキサンチンを含有する脂質エマルジョンを灌流する試験が実施されております。灌流開始 6 時間後までに定常状態に達したということがございます。

また同様に灌流試験が実施されておきまして、リンパ液中のカンタキサンチン濃度が用量依存的に増加したということがございます。カンタキサンチン吸収率は、全灌流濃度で平均 16%だったということがございます。

13 ページ、12 行目から分布でございます。

13 行目から網膜への分布についてということで、特にカンタキサンチンの網膜への分布についてまとめております。

14 行目から、ヒト及び霊長類では網膜全体にこのカンタキサンチンと類似物質であるルテイン、網膜のうち黄斑に主にゼアキサンチンというものがそもそも存在しているとされております。

19 行目、非極性カロテノイド類は網膜内への侵入を排除されているものの、極性カロテノイドであるカンタキサンチンについては、血漿中に過剰な状態になったときに、通常は起こらない網膜内への運搬が見られるのではないかと推定がされています。そのメカニズムについては、カンタキサンチンは高用量投与で網膜内に蓄積することから、網膜内に受動輸送されず、おそらくレチノールにとっての IRBP のような特殊な担体たん白質によって血液網膜関門の追加を調節されているのではないかと考察されています。

29 行目からです。2004 年に出ております食品安全委員会の飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書があるのですが、そこでは「ヒトあるいは霊長類において、血漿中のカンタキサンチンは、低密度リポタンパク質 (LDL) によって運搬されるため、LDL 受容体を介したエンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれることが想定された。細胞膜内に取り込まれて過剰に蓄積することにより、脂肪親和性の状態ではカンタキサンチンの溶解性が低下し、結晶化すると考えられた。慢性的に高用量を摂取し、血漿中に高濃度を維持することにより、網膜への沈着を引き起こすことが考えられた。」とされております。

38 行目ですが、なお、網膜への分布に関連すると考えられる眼毒性については、「長期反復投与毒性試験 (眼毒性の確認)」という項を立てております。また、ヒトにおける網膜への分布及びそれに伴う影響については、「ヒトにおける知見の網膜への影響」という項を後に立てておきまして、そこでそれぞれまとめております。

5 行目からヒトでの分布でございます。

6 行目からの試験ですが、吸収されたカンタキサンチンの脂肪組織移行率は推定で約 60%であるとされております。

11 行目からの試験ですが、カンタキサンチンを服用したことがないとされる 38 の剖検例の各組織及び血清中のカンタキサンチン濃度の測定が実施されております。その結果、

カンタキサンチン濃度は皮下脂肪組織及び大網で最も高かったということでございます。

以下、症例報告がありますが、同様の分布であったということが報告されております。

27 行目、カンタキサンチンは肝臓に取り込まれ、血流に放出された後、48%が血漿中で VLDL、LDL、HDL 画分のリポたん白とともに存在し、52%がカイロミクロン画分を通じて脂肪組織に移行し、脂肪組織に移行したカンタキサンチンはゆっくりと血流に再移行する。半減期は約 5 日間だと推定されております。

34 行目からサルでの分布です。こちらも 11 ページで引用しました試験の再掲です。

カンタキサンチンの組織・器官中濃度は、副腎において最も高く、眼や脳においては比較的低かったということでございます。

15 ページの 5 行目、こちら飼料添加物のカンタキサンチンの評価書でも引用されているものでございますが、サルにおけるカンタキサンチンの投与 96 時間後の組織・器官中放射能濃度は合計で 7.4%であり、副腎において高かったということでございます。

15 ページの 13 行目から、サルの網膜とヒトの網膜におけるカンタキサンチンの分布を比較した知見です。

結論ですけれども、21 行目を御覧ください。ヒト網膜中カンタキサンチン濃度はサルの 100~500 倍であったことから、ヒトはサルに比べて網膜にカンタキサンチン沈着物を生じやすいと推定されております。

26 行目の試験です。こちら先ほど 11 ページで引用した試験の再掲でございます。

31 行目を御覧ください。サルに 0.2~49 mg/kg 体重/日投与群では用量に相関して非直線的に網膜中のカンタキサンチン濃度が増加したことから、高用量では飽和に達することが示唆されております。血漿中のカンタキサンチン濃度は、網膜中のカンタキサンチン濃度に相関が見られたということでございます。

37 行目から、網膜中のルテインやゼアキサンチン濃度はカンタキサンチン濃度と相関していなかったことから、カンタキサンチンの投与は黄斑中ルテイン/ゼアキサンチン濃度に影響を及ぼさないと推定がされております。

16 ページ 4 行目からラットでの分布をまとめています。

ラットにカンタキサンチンを 5 週間反復経口投与する試験が実施されております。その結果、肝臓や脾臓で最も高かったということでございます。

14 行目の試験ですが、ラットにカンタキサンチンを 13 週間又は 20 週間経口投与する試験が実施されております。カンタキサンチンの蓄積は、脂肪組織及び、特に肝臓及び脾臓で認められたということでございます。

19 行目後半ですが、脂肪組織からのカンタキサンチンの消失は緩慢であることが示唆されたとされております。

23 行目、ラットにカンタキサンチンを 96 日間又は 137 日間混餌投与する試験が実施されております。その結果、組織と器官中のカンタキサンチン濃度は、用量に依存がみられたとされております。28.4 ppm 投与群での組織・器官中のカンタキサンチン濃度は、

脾臓や小腸、肝臓、脂肪組織で高かったですが、大脳、甲状腺や眼では低かったとされており、

32 行目後半です。休薬期間中のカンタキサンチン濃度はほとんどの組織・器官において低下したが、脂肪組織においては緩やかに下降したとされており、脾臓中のカンタキサンチン濃度は 7 日間に約 20%まで急速に低下し、その後非常にゆっくりと低下した一方、肝臓中濃度は休薬期間全般にわたって極めて急速に低下したとされており、

16 ページ、38 行目の試験です。17 ページ、1 行目から読みます。

ラットにカンタキサンチンを混餌投与する試験が実施されており、その結果、眼球中のカンタキサンチン濃度は約 0.1  $\mu\text{g/g}$  で定常状態となり、それ以上蓄積しなかったということでございます。

同じ報告の中で、ラットにカンタキサンチンを 20 週間混餌投与する試験が実施されており、そのときの眼球内カンタキサンチン濃度は最高約 0.01  $\mu\text{g/g}$  で、投与終了後にカンタキサンチンを含まない飼料の投与を開始して 4 週間後 0.002  $\mu\text{g/g}$  低下したということでございます。

11 行目ですが、12 ページで引用した試験におきまして、胃腸及びその内容物を除く組織・器官中放射能濃度は肝臓において最高であって、眼においては投与量の 0.05%以下だったということでございます。

17 行目の試験ですが、ラットにカンタキサンチンを 13~14 週間混餌投与する試験が実施されており、その結果、腎臓脂肪中のカンタキサンチン濃度は 0.43  $\mu\text{g/g}$  となり、投与終了後の休薬開始 4 週間後で 0.29  $\mu\text{g/g}$  に低下したということでございます。

同様に、ラットにカンタキサンチンを 31 週間混餌投与する試験が実施されており、腎臓脂肪中のカンタキサンチン濃度は 4.3  $\mu\text{g/g}$  となり、投与終了後 14 週間で 35%、31 週間で 49%低下したとされており、

27 行目、脂肪組織中のカンタキサンチン濃度の半減期は非常に長いと推定されております。

30 行目、雄有色系ラット及び雄アルビノラットにカンタキサンチンを 5 週間経口投与する試験が実施されており、その結果、有色系ラットの組織・器官中カンタキサンチン蓄積量は、アルビノラットのそれと比較して、脾臓、肝臓及び皮膚で 1/10 以下、小腸及び腎臓脂肪で約 1/2、眼では 0.13  $\mu\text{g/g}$  に対し 0.02  $\mu\text{g/g}$  と約 1/6 であったとされており、以上より Bausch らは、有色系ラットはアルビノラットに比べてカンタキサンチンの蓄積性を見る上で適切な実験動物モデルであるとはいえないと結論しております。

18 ページの 3 行目、ラットにおけるカンタキサンチンの投与 96 時間後の組織・器官中放射能濃度は合計で投与放射能の 1%未満だったとされており、また脾臓及び肝臓で最高だったとされており、ラットの眼球中の放射能濃度はサルの約 1/100 であったとされており、ラットではサルのように副腎が標的器官とはなっていないことが示唆されております。

12 行目、モルモットでの分布です。

13 行目からの試験ですが、モルモットにカンタキサンチンを 10 か月間反復投与する試験では、網膜中のカンタキサンチン濃度は 0.032 µg/g であったとされております。

18 行目、イヌでの分布でございます。

19 行目からの試験です。イヌにカンタキサンチンを最高 250 mg/kg 体重/日投与する試験を 52 週間反復投与する試験では、組織・器官中カンタキサンチン濃度は、脂肪組織で 24 µg/g と高く、副腎、皮膚、肝臓で比較的高いのがみられたということでございます。

EFSA も同様の考察をしております。脂肪組織で 24 µg/g、副腎で 15.1 µg/g、皮膚で 9.6 µg/g 及び肝臓で 5.2 µg/g であり、バックグラウンドでは各組織・器官が 0.1 µg/g 以下だったとされております。投与群の眼球 8 個中のカンタキサンチン量は 0.1~0.4 µg であったが、眼科学的検査結果の報告がないとされております。

33 行目、フェレットでの分布でございますが、カンタキサンチン 0~50 mg/kg 体重/日を週 5 日、12 か月間反復強制経口投与する試験が実施されております。

19 ページに行きます。

血清中カンタキサンチン濃度は 70.2 µg/mL と脂肪組織中濃度の 12 倍、肝臓中濃度の 20 倍高かったにもかかわらず、網膜からはカンタキサンチンは検出されなかったとされております。

5 行目からニワトリでの分布ですが、参考ということにさせていただいておりますので、読むのは省略させていただきます。

19 ページ 27 行目、代謝に参ります。28 行目からヒトでの代謝でございます。

29 行目、ヒトでのカンタキサンチンの生体内変換に関するデータの報告は認められないとされております。

32 行目、72 歳女性剖検例の網膜沈着物についての鏡検並びに当該網膜から抽出した色素についての分析が実施されております。その結果、網膜中のカンタキサンチンの片方のケトン基が水酸基となった 4'-ヒドロキシエチネノン濃度は、同カンタキサンチン濃度の約 1/10 であったとされております。また、脈絡膜及び色素上皮部中にはカンタキサンチンのほか、4'-ヒドロキシエチネノン及びカンタキサンチンの両方のケトン基が水酸基となったイソゼアキサンチンが存在したとされております。

4 行目からサルでの代謝でございます。

サルにおいて、網膜からは 4'-ヒドロキシエチネノン及びイソゼアキサンチンが代謝物として検出されたとされております。尿中から、ラットには見られなかった極性の低い化合物が見出された一方、ラットに見られた非常に極性の高い化合物は痕跡量だったとされております。

13 行目、同じくサルで代謝物である 4'-ヒドロキシエチネノン及びイソゼアキサンチンの網膜内濃度は、カンタキサンチンの用量に相関しており、これら代謝物濃度と網膜中カンタキサンチン濃度の比は一定であったとされております。

21 行目の試験です。

カニクイザルにカンタキサンチンを 0~48.6 mg/kg 体重/日を 2.5 年間反復経口投与する試験が実施されております。その結果、0.6 mg/kg 体重/日以上投与群の全網膜中に結晶性沈着物が見られたとされております。また、残る対照群や投与群に 3 年間反復経口投与する試験と別にカンタキサンチンを 0~500 mg/kg 体重/日まで 4.5 年間反復経口投与する試験やカンタキサンチンを 6 か月間反復経口投与する試験がありますが、網膜辺縁部において被験物質がほとんどそのまま存在していたが、黄斑においては 4'-ヒドロキシエチネノンが主たる代謝物として存在していたとされております。

20 ページの 35 行目からラットでの代謝です。

36 行目からの試験ですが、これについては、同じ 20 ページの 5 行目からの試験の記載と同じなので、読むのは省略させていただきます。

21 ページの 6 行目から、カンタキサンチンを投与したラットの尿中から 3-ヒドロキシ-4-オキソ-7,8-ジヒドロ- $\beta$ -イオノンを検出したとされております。

21 ページの 9 行目からニワトリでの代謝なのですが、参考とさせていただいておりますので、読むのは省略させていただきます。

概要から体内動態まで以上です。御審議よろしく申し上げます。

○今井田座長 ありがとうございます。大変御苦労さまでした。非常に分量が多いので、本当お疲れさまでした。

では、最初のところに戻って、少しでも審議を時間の許す限りしていきたいと思えます。

最初、7 ページの概要のところです。久保田先生、何かコメントございませんでしょうか。

○久保田専門委員 きちんと整理されまして、このとおりでよろしいかと思えます。

○今井田座長 ありがとうございます。概要のところでは先生方、何か御質問ございますか。一部補足資料提出依頼中ということですので、その部分は来てからということ、そのほかよろしいでしょうか。

それでは、非常に大量になるのですけれども、食品中での安定性、それから栄養成分に及ぼす影響、それから体内動態のところになります。9 ページからになるのですけれども、非常に量がたくさんあるのですけれども、これは伊藤先生、コメントお願いできますか。

○伊藤専門委員 前回、104 回のときに大体内容的には全て審議されていまして、今回少し記載箇所の移動ですとか表現の変更があっただけでしたので、そういうところを中心に確認いたしました。

安定性のところにつきましては、これは少し表記が変わっただけかと思うのですけれども、最後 21 行目に「また、」とかというのが残ってしまっている。そこは削除していただいて、あと 28 行目に「。」が 2 つあったりとか、その辺はと思いますが、内容的には問題ないと思えます。

それから、体内動態のほうに関しても大きな変更は特になくて、主に表現の変更、ある

いは記載箇所の移動ということだったのですけれども、細かい表記の統一ということで、中矢さんの御説明にもあったのですけれども、同じ論文が何度も引用されていまして、ラットとサルと両方でやった試験とかがラットとサルそれぞれのところに出てきたりするときに、「上述の」というところにページが入っていたり、入っていなかったりというのは統一していただいたほうがいいと思いました。

それから、1つ分布のところなのですけれども、15ページの37行目からで「一方」という段落があるのですが、網膜中のルテイン/ゼアキササンチン濃度がカンタキササンチンの投与によって影響を受けないということが書かれているのですけれども、これカンタキササンチンそのものの分布ではないと思いますので、ここに記載する必要があるのかどうかということは、体内動態ということで記載する必要があるのかどうかはわからないと思いました。

○今井田座長 先生、今のは除いてもいいのではないかという、そういうことですか。

○伊藤専門委員 あるいはもし、これが——すみません、私わからないのですが、毒性に関係するということでしたら、毒性のほうに移動していただいたほうがいいというふうに思いました。ほかの項目と一緒に毒性のほうに書かれていたものをこちらに今回移動されているのですけれども、この部分を一緒にこちらに移動するべきなのかどうかということが私はわからないように思いました。

あとは移動に伴って少し重複ですとか削除し過ぎたところとかがありましたので、そういうところは修正既にさせていただいていますので、ほかには特にございません。

以上です。

○今井田座長 これ副担当で石井先生にお願いしていると思うのですけれども、コメントをお願いしたい。

○石井専門委員 今伊藤先生がおっしゃったとおりでございまして、いろいろ文章の追加とか、それから移動とかに伴いまして記述が変更されておりますけれども、内容については以前書かれていた内容と大きな変更はございませんので、このままでよろしいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

確認なのですけれども、先ほど伊藤先生言われた15ページの37行目以降の部分なのですけれども、これも差し当たっては一応代謝というか、分布というか、に相当するところなので、ここにあっても違和感はないというか、いいですよ。どうですか。

○伊藤専門委員 カンタキササンチンそのものの分布ではないと思いましたが、類似物質、類縁物質ですか。ということでここに書くべきなのかもしれません。その判断がわからなかったのですけれども。

○今井田座長 なるほど。石井先生、これはいかがですか。

○石井専門委員 伊藤先生おっしゃるように、あえてここに書く必要もないのかなという気はいたしますが。



○今井田座長 わかりました。では、これは後で毒性のところを見て最終的に判断ということによろしいですか。

○石井専門委員 はい、そうさせていただきます。

○今井田座長 それと確認なのですけれども、これ種差といいますか、例えば 15 ページの 21 行目からのところで「ヒト網膜中カンタキサンチン濃度はサルの 100~500 倍であった」という記載があります。だから、ヒトはサルの 100~500 倍ですか。片や今度ラットのほうを見ると、18 ページの 8 行目から 9 行目ぐらいのところだと思うのですけれども、「ラットの眼球中放射能濃度はサルの約 1/100 であったとされている。」という記載があるので、これヒトとサルは 100~500 倍ぐらい、ラットとサルもまた 100 倍ぐらい違うと。ラットが一番少なくて、ヒトが一番高いという、そういう解釈でよろしいのですか。

○石井専門委員 はい。

○今井田座長 そうすると、これヒトが非常に高いので、分布でいろいろ見るときに、例えばラットだとかサルだとかという場合に注意が必要と、そういうことですね。

○石井専門委員 そうですね。そういった実験データをそのままヒトに適用するのは問題かなというふうに思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

それと、ここでもいろいろ出てくるのですけれども、眼の網膜への蓄積というか、網膜での分布のことがいろいろ出てきていて、それで後々網膜の眼の変化というか、網膜への蓄積性の変化についても毒性が出てき得るようなのですけれども、どうなのですか。網膜への分布のところでも先ほどの種差がかなりあって、眼の毒性をみるのに注意が必要と、そういうことですよ。ちょっと繰り返しになってしまいましたけれども。

この分布のことで何かございますか。種差含めてなののですけれども。

高橋先生、どうぞ。

○高橋専門委員 11 ページの 35 行目、36 行目、37 行目のところ、片眼にレーザー処理をしたことが書いてありますけれども、これに対する結果みたいなのはコメントとしてないのでしょうか。これは何を目的としたものかよくわからなかったのですけれども。

○伊藤専門委員 これたしか毒性のほうで引用されている論文の中に濃度のことが記載されていたためにこちらに追加された部分だと思うのですけれども、毒性のほうの何か目的で処理をされているのだと思います。動態だけをみるための試験ではないと思いますので。

○高橋専門委員 そうすると、ここの部分は毒性のほうに移したほうがよろしいということですか。

○伊藤専門委員 今回、こちらに移動したほうがいいということで濃度に関するところは動態のほうにまとめるということで毒性の先生のほうからそういう御意見で移動されたのだと思うのですけれども、レーザーに関しては動態とは関係ないかもしれません。

○今井田座長 いずれにしろ、レーザーに関してのコメントの記載がここにあって、それ

がどうかという結論というか、記載がないので、どうなのですか。ここの部分は毒性のほうに移して毒性で評価するのか、あるいはこれ余り関係ないようだったら、ここにわざわざ書かなくてもいいか、どちらかですよね。毒性のところに関係なかったら、とりあえず、ここからは削除してもいいのではないですか。どうですか。これも毒性のところまでで保留にするのですか。

中江先生、どうぞ。お願いします。

○中江専門委員 これは毒性の部分にも書いてあります。書いてありますというのは方法として書いてあるわけです。マテリアルメソッドとして残しているだけで、それ以上のものではないので、削除しても構わないと言えば構わないですけども、この実験はあくまでもこういうプロトコルでやっているということを示してあるというだけです。

○今井田座長 なるほど。目的はよくわからぬけれどもということですね。

○中江専門委員 目的は恐らく眼毒性があったので、それに対する影響を見たかったということなのでしょうけれども、毒性のところにはそのレーザーの影響が特に書いていません。だから、そもそもレーザーの関係を全部外してもいいですけども、一応マテリアルメソッドとしてはそういうふうになっているので、そのまま書いてあるのだと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。わかりました。これどうしましょうか。これ似たような記載が毒性のところに出てくるということですね。

○中江専門委員 マテリアルメソッドとしては、全く同じものが出てきます。

○今井田座長 わかりました。どうしたものでしょう。ここ残しておく、確かに高橋先生のような疑問が出てきますよね。そして、ここのところでは特に分布とか代謝とか動態を見る上で、これは要らないような気もするのです。実際にこれを処理している、処理したことに対して動態なりが影響を受けるということであれば、記載を残しておくというのは必要かと思いますがけれども、これ困りますね。

山添先生、お願いします。

○山添委員 これ記載のところ「片眼にレーザー処理をする目的で投与実験が行われている」というような記載にしておけばいいのではないですか。どういう目的で——本来の目的はこういう目的だけれども、実際投与実験でその際に濃度が測られているということに記載しておけばいいのではないですか。

○今井田座長 なるほど。たまたまその実験の濃度の特定も行われていると、そういうことですね。そういうのでよろしいですか。文案は事務局に練ってもらう形で。そういうような書き方で練っていただくことにします。ありがとうございます。よろしいですか。

どうぞ。

○高橋専門委員 もう一つは、本当に細かいのですけれども、17 ページの 20 行目、23 行目、35 行目と「腎臓脂肪」という言葉が出てくるのですけれども、これには少し違和感を感じるのですが、この「腎臓脂肪」というのは何を指しているのですか。腎臓周囲の脂肪ですか、それとも腎盂周囲の脂肪なのですか。

○今井田座長 これは私もどういう意味かなと思ったのですけれども、3 か所出てくるのですか。

○高橋専門委員 3 か所です。20 行目、23 行目、35 行目で。

○今井田座長 すみません、すぐ出ないかもしれないので見ておいていただいて、「腎臓の」でいいような気もしないではないのですけれども、具体的に「腎臓脂肪」という言葉が出てきたのを見ていただいて確認していただくということでいいですか。

何かわかりましたか。石井先生、どうぞ。

○石井専門委員 いえ、そうさせていただきます。

○今井田座長 では、確認していただくということでよろしくお願いします。

では、そのほかございますか。

山添先生、お願いします。

○山添委員 理解しにくいところが 12 ページのところの 14 行目から 16 行目のところに吸収率の「腸肝循環がないと仮定した場合」という記載があって、そのところで「吸収された放射能の尿中排泄率は 24 時間後で約 50%」という記載があるのですけれども、これあくまでも「腸肝循環がないと仮定している」というふうに書いてあるのですが、この目的は何かあったのですか。

というのは、いずれもほとんど糞中排泄ですよ、どの動物種でも。それなのに、こっただけで尿中排泄率を「腸肝循環」と書いているというのは、何か別の目的があったのかどうか。これだけ見ってしまうと非常に紛らわしくて、ラットだけが違うのではないかと一瞬思ってしまうのですけれども、ここに記載しておく必要が何かあったのかどうかと思ったのですけれども。

○今井田座長 いかがですか。伊藤先生か石井先生、コメントありましたらお願いします。

○伊藤専門委員 恐らく正確に書くには「腸肝循環がないと仮定した場合」と書かないといけないと思いますので、恐らく論文によって、そういうことが書かれている論文と書かれていないのがあったということかとは思っているのですけれども。ラットだけで特に書く必要はないのかもしれないです。

○山添委員 というか、例えば、胆管結紮するなりしたときとの差の実際のデータなのか、あくまでも数字上の計算だけ。

○伊藤専門委員 そうすることはしていないから多分仮定しているのだと思うのですけれども。

○山添委員 そうということですね。わかりました。

○今井田座長 よろしいでしょうか。これは残すということでよろしいですか、このままで。

○山添委員 はい。EFSA で書いている。

○今井田座長 これ多分オリジナルの論文がこういうような書き方をしているということなのですよ。

ありがとうございます。

事務局、どうぞ。

○中矢係長 さっきの腎臓脂肪なのですから、**「renal fat」**と書いていました。

○今井田座長 **「renal fat」**といってもいろいろ解釈ありますよね。例えば、腎臓をすり潰してファットの成分だけを抽出して、その中のものを測った。いや、わからないですね。**「renal fat」**ですか。これはもうちょっと検討しますということでもいいですか。ありがとうございます。

それでは、時間がおしていますので、ちょうどここで分布、体内動態のところを一応終了ということ、体内動態まで終わったということにさせていただこうかと思えます。よろしいですか。

どうぞ。

○石塚専門委員 後々毒性のところにもちらちら出てくるのですけれども、最初のところでトランスカシスかというのは記載しなくてもよかったですでしょうか。7ページのところ。

○今井田座長 トランスカシスか。これは毒性ではちゃんと区別してやっているということですか。

○石塚専門委員 区別している論文としていない論文があるのですけれども、基本的には多分オールトランスということでやっているのだと思うのですけれども。

○今井田座長 どうですか。事務局、どうぞ。

○中矢係長 検討させてください。

○今井田座長 お願いします。では、それ検討していただいて、反映できるようだったら、概要のところ少し反映して加えてもらうようにします。

「米国 FDA では *trans*」云々と書いている表現ありますね。ですので、検討していただくということにしようと思えます。

それと、先走ってしまっただけなのですから、この物質、眼の毒性がいろいろ出てきているし、今回も分布のところ「網膜」云々という表現がいろいろ出てくるのです。それで、今日そちらには入らないのですけれども、毒性のところでも眼の話、網膜の話が出てきていますので、眼の毒性は結構専門性が高いというか、かなり評価できる人が限られてしまうところもありますので、眼の毒性のことに関しての専門家を専門参考人として意見を聞くなり、直接来ていただくなりというのは必要になるのではないかと思うのです。ですので、毒性、それからヒトのほうも含めて事務局のほうで専門家の先生と検討してもらおうということをお願いしたいと思うのですけれども、よろしいですか。事務局。

○高橋課長補佐 承知いたしました。

○今井田座長 ぜひお願いいたします。

それでは、この品目、今日のところはここまでということにさせていただきたいと思えます。よろしいですか。

それでは今後の進め方について、事務局のほうから説明をお願いします。

- 中矢係長 必要な資料の準備ができ次第、改めて審議をお願いしたいと考えております。
- 今井田座長 ありがとうございます。

では、議事（4）のその他になるのですけれども、事務局より何かありますか。

- 高橋課長補佐 以前に御審議いただきました4品目、ポリビニルピロリドン、アドバンテーム、ひまわりレシチン、グルタミルバリルグリシンの評価結果につきましては7月29日、また8月5日の第483回、484回の食品安全委員会です承されまして、厚生労働省に通知いたしましたということを報告させていただきます。

以上でございます。

- 今井田座長 ありがとうございます。

では、全般を通してで結構ですけれども、ほかに何かございますか。よろしいでしょうか。

なければ、本日の添加物専門調査会の全ての議事を終了したいと思います。事務局のほうから次回の調査会について説明をお願いします。

- 高橋課長補佐 次回の会合につきましては、9月24日火曜日、14時から御審議をいただくことを予定しております。

- 今井田座長 ありがとうございます。それでは、以上をもちまして、第121回添加物専門調査会を終了いたします。どうもありがとうございました。