

食品安全委員会汚染物質等専門調査会 第7回議事録

1. 日時 令和4年9月1日(木) 14:00~17:07

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) カドミウムの食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

姫野座長、岩澤専門委員、香川専門委員、苅田専門委員、祖父江専門委員、堤専門委員、中山専門委員、野原専門委員、松井専門委員、吉永専門委員、吉成専門委員

(専門参考人)

有澤専門参考人、川村専門参考人、広瀬専門参考人、堀口専門参考人

(食品安全委員会委員)

川西委員、脇委員

(事務局)

鋤柄事務局長、中事務局次長、紀平評価第一課長、寺谷評価調整官、猪熊課長補佐、松崎評価専門職、西村係員、森技術参与

5. 配布資料

資料1 カドミウム評価書(第2版)以降に得られた知見 概要集(案) (実験動物への影響(神経、生殖、その他))

資料2-1 カドミウム評価書(第2版)以降に得られた知見 概要集(案) (ヒトへの影響(呼吸器、心血管、神経、内分泌、生殖))

資料2-2 疫学の知見及び論点について(呼吸器、心血管、神経、内分泌、生殖)

資料3-1 カドミウム評価書(第2版)以降に得られた知見 概要集(案) (体内動態)

資料3-2 体内動態について

資料4 カドミウム評価書(第3版)の構成について(案)

参考資料1 汚染物質評価書カドミウム(第2版)

- 参考資料 2 調査審議の進め方について（案）（R3.12.2第3回会議資料3-2）
- 参考資料 3 カドミウムの評価書引用文献リスト
- 参考資料 4 評価書引用文献の作成に関与した専門委員リスト
- 参考資料 5 カドミウム評価書のイメージ

6. 議事内容

○姫野座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第7回「汚染物質等専門調査会」を開催いたします。

本日もお忙しい中、お時間をいただきまして、誠にありがとうございます。私、座長の姫野です。よろしくお願いいたします。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、新型コロナウイルス感染症の蔓延防止のため、「テレビ会議又はWeb会議システムを利用した食品安全委員会等への出席について（令和2年4月9日食品安全委員会決定）」に基づき、Web会議システムを利用して参加いただく形で行います。対面での参加が可能な専門委員及び専門参考人には、対面にての御出席をいただいております。

なお、新型コロナウイルス感染症の蔓延防止のため、本会議は傍聴者を入れずに開催することとし、本会議の様子につきましては、Web会議システムの画面をビデオキャプチャーした映像を食品安全委員会のユーチューブチャンネルにおいて動画配信しております。議事録につきましては、後日、ホームページに掲載いたします。

本日は、専門委員、専門参考人の先生方15名に御出席いただいております。

渋谷専門委員は御欠席と伺っております。

食品安全委員会からは、脇委員、川西委員に御出席いただいております。どうぞよろしくお願いいたします。

本日の議事は、（1）カドミウムの食品健康影響評価について、（2）その他となっております。

議事に入る前に、まず、事務局から配付資料の確認、「食品安全委員会における調査審議方法等について」（平成15年10月2日食品安全委員会決定）に基づき、必要となる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お願いいたします。

○猪熊課長補佐 配付資料の確認をまずさせていただきます。

本日の資料は議事次第、専門委員名簿のほかに11点ございます。

資料1といたしまして、カドミウム評価書（第2版）以降に得られた知見 概要集（案）（実験動物）。

資料2-1が同じく概要集、こちらはヒトの影響です。

資料2-2は疫学の知見及び論点について。

資料3-1といたしまして概要集、こちらは体内動態。

資料3-2はコメント等をまとめました体内動態について用意しております。

資料4はカドミウム評価書(第3版)の構成について。

参考資料1は汚染物質評価書のカドミウム(第2版)。

参考資料2は調査審議の進め方について、こちらはカドミウムの初回審議いただきました12月2日の資料でございます。こちらの参考資料1と2に関しましては、以前、お手元に保存いただくようお願いしておりました。本日、対面にて御参加の先生方はiPadの中に保存しておりますので、適宜御参照ください。

参考資料3、カドミウムの評価書引用文献リスト。

参考資料4、評価書引用文献の作成に関与した専門委員リスト。

参考資料5、カドミウム評価書のイメージ。

これらのほか、机上配付資料が2点です。

不足の資料がございましたらお教えください。大丈夫そうでしょうか。

それでは、次に、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。

議事(1)カドミウムの食品健康影響評価に関する審議につきまして、評価対象であるカドミウムについては、企業申請品目ではなく、本物質についての特定企業は存在いたしません。また、この議事につきまして、平成15年10月2日委員会決定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、本専門調査会の専門委員・参考人が文献の作成に関与した文献を参考資料4にまとめておりますので、参考までに御報告いたします。

○姫野座長 ありがとうございます。既に御提出していただいている確認書につきまして、その後、相違はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

(首肯する委員あり)

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、議事に入ります。

まず、本日の進め方ですが、事務局より説明をお願いします。

○猪熊課長補佐 それでは、資料の束をお手元にご準備ください。一番後ろが机上配付資料2ですけれども、後ろから2枚目の机上配付資料1、それから1枚前、つまり後ろから3枚目の参考資料5を御覧ください。

まず最初に、机上配付資料1からご説明させていただきます。

本日の議題は大きく分けて4つを予定しております。1つ目と2つ目においては、前回、

8月3日に御審議いただいた腎臓、骨以外の分野の動物実験、疫学について御審議をいただきたいと考えております。Iにおいて、動物のうち神経、生殖、その他を御議論いただきます。IIにおいて、疫学（呼吸器、心血管、神経、内分泌、生殖）の知見に関するものを御審議いただきます。IIIにおいて、体内動態に関するものを御議論いただいた後、最後のIVに評価書第3版の構成について御審議をお願いしたいと考えております。

続きまして、参考資料5を御覧ください。横長のものです。本日御審議いただく動物、疫学、体内動態の全てにつきまして、資料右寄りのほうにございますが、参照文献として、各分野の概要集を作成しております。今回の資料では、資料1、資料2-1、資料3-1としてまとめております。今回、この概要集に含まれた参照文献のうち、特に評価の根拠文献となる文献を選定いただきたいと考えております。疫学の知見に関しては、資料2-2として概要集のほかにも得られた知見と議論のポイントをまとめさせていただきました。体内動態に関しても、資料3-2といたしまして事前にいただきました評価の根拠文献として特に重要と考えられる知見、また、コメントをまとめさせていただきました。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

これまでの点について何か御質問等がありますでしょうか。よろしいですか。

それでは、最初の審議に入りたいと思います。

資料1をお手元に御準備ください。事務局より簡単に御説明をお願いいたします。

○松崎評価専門職 それでは、資料1「カドミウム評価書(第2版)以降に得られた知見 概要集(案)」の中の実験動物等における有害性評価の神経、生殖、その他について御説明いたします。

まず、5行目からの目次を御覧ください。仮として目次を記載しておりますが、①、②の腎臓と骨については前回の調査会で議論が終了しております。今回は③以降のうち、選定された文献のある項目、⑤神経、⑦生殖、⑩となっておりますが⑧その他について概要を記載しております。

1ページ目、25行目から神経でございます。マウスに飲水投与した試験によって、2ページ目を御覧いただきますと、様々な行動試験、学習記憶障害等に影響が見られたとしております。

続きまして、3ページ目、8行目から生殖でございます。こちらの生殖とその他の試験につきましては、野原先生より御修正いただき、また、記載ぶりのコメント等をいただいておりますので、事務局にて修正を行っております。

4ページ目から具体的な試験の概要を記載しておりますが、4ページ目の1行目、マウス2世代に飲水投与した結果、5ページ目になりますが、児動物の生殖器、神経行動、肝機能指標に影響が見られたとしております。

続きまして、5ページ目、12行目からラットに飲水投与した試験におきまして、精巣等における影響が見られたとしております。

6ページ目、16行目からその他としまして、非アルコール性脂肪性肝疾患による試験、7ページ目に、肝臓中の炎症、脂質代謝に関する影響、8ページ目、児動物の代謝性疾患に関する試験、12ページ目、肝臓に関するメタボローム解析、13ページ目にグルコースの恒常性等の試験について概要を記載しております。

簡単ではございますが、御説明は以上でございます。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、具体的な内容についての審議に入りたいと思います。最初に、資料1の1ページにあります神経についてなのですが、1つの論文だけがピックアップされております。担当は私と渋谷先生の2名でやっておりますが、今回、渋谷先生は御欠席ということです。今日の審議の一番重要なゴールは、評価書で使うような重要な論文をピックアップすることですので、その点についての意見をメールでいただいております。渋谷先生のメールでは、「カドミウムは脳血管閉門を通過しませんので、カドミウムばく露による中枢神経影響を扱った論文では毒性メカニズムについて説明ができていないようです。カドミウムは生体内で亜鉛と拮抗してカドミウムばく露により亜鉛欠乏になるとか、ニューロトランスミッターレベルを変えると、血管内皮細胞の機能を変化させて脳血管閉門を傷害するとかの記載がありますが、はっきりしません。以上のことから、概要集のみに記載する程度でよろしいかと思っております。」という御意見をいただいております。

私のほうからも少しコメントしますと、3ページ目に実験の概要がありまして、8週齢から28週齢までの20週間の間、3 mg/Lのカドミウムを含む飲水を与えるという1ドーズだけなのです。20週間ばく露した後、88週齢と書いてありますように、その後60週間、ばく露後の影響が残るかどうかを見ています。いろいろな行動試験をしております、ポジティブに何か影響が出たものとして、基本的には海馬依存的な記憶の低下が認められるのではないかということとを彼らは結論づけております。渋谷先生も御指摘のように、どのようなメカニズムでそういうことが起こるのかということについては、ほとんど他の文献を引用しての推測だけで、活性酸素説とかいろいろ出しているだけで、メカニズムについて何か有用な知見が出てきているわけではありませんでした。

それから、僕が一番気になっているのは、やはりドーズが1点であると。これは最初に論文を選定するときに、神経行動試験というのはドーズが1点でも大事な論文である場合があるということでピックアップしたのですが、やはりちょっとそこが弱いかなという気がするので、概要集に紹介するだけで、評価書の中で動物実験からカドミウムの神経毒性はこういうことが分かったというような記載に使えるようなものではないと私も思っております。

ということなのですが、ただ、今日この後の審議で、ヒトにおける神経影響に関する、

特に継代的な影響の論文が結構出てくるかと思えます。その議論の中で、やはり動物実験のデータも少し補足的に評価書の中で扱うことがあってもいいのではないかということが出てきた場合には、もう一回考える必要があると思っております。ただ、基本的には、重要論文としてこの1つの論文を採用するには至らないと考えております。

この点について、ほかの委員の先生、何かコメントを。松井先生、お願いします。

○松井専門委員 松井です。今、カドミウムは中枢神経に入りにくいというお話がありました。第2版にも確かに「ほとんど取り込まれない」と書いてあります。ところが、第2版のところに引用がないのです。だから、どこに何が書かれているのかというのが分からない。本当にそれは正しいのかなと疑問を持ちます。

それは次の動態のところでは実は採択しなかったのですけれども、ねずみにカドミウムをばく露すると、下垂体のカドミウム濃度はものすごく上がります。視床下部も調べているのですが、視床下部はもともとの濃度が低いですが、やはり視床下部でもカドミウム投与によって上昇しているのですね。濃度が低い理由というのは、本当に脳血管関門の関与なのか、それとも、下垂体は別ですけれども、脳は結構脂分が多いのですね。油脂が60%ぐらいかな。ですから、カドミウム濃度は低くても当然かなと思えます。今もお話がありましたけれども、ヒトではいろいろな発達障害が起こっているところがありますので、それが本当に言えるのか。本当に脳にカドミウムが入っていかないのかという問題。特に胎生期だと、多分、脳血管関門も開きやすいのではないかと思うのです。

そこは専門ではないのであまり詳しくは分からないのですが、そのような問題もあるような気がします。ですから、脳には入らないというような書き方をするなら、その根拠というものを明確に示していく必要があると思えます。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。松井先生からの御意見について、どなたか補足的なコメントとか、いや、こういう知見がありますよとか、何かございますでしょうか。

先ほど渋谷先生のコメントを紹介しましたがけれども、実はほかのいろいろな論文でもカドミウムの神経症状を調べている動物実験は結構あるのですね。そのたびにカドミウムは脳神経系にはあまり行かないけれども影響があるみたいなことで、結構ディスカッションのポイントになっているかと思えます。

第2版のちょっと足りない点として、カドミウムの基本的な体内動態に関するきちんとした記述が少し足りないのではないかという話を以前ちょっと体内動態の先生方ともしました。そこのところをもし根拠となるような論文があればそこはきちんとしたほうがいいと私も思っております。

ただ、そんなに肝臓や腎臓みたいにカドミウムが脳神経系に入るわけではないということだけは確かなのですが、先生がおっしゃるように、胎児期にはどうなのかということま

できちんと調べたものがどこまであるかとなると、ちょっと調べないと分からないと思っております。御指摘ありがとうございます。

ただ、現時点では、この論文を重要論文として何か評価書で大きく扱うというところまではいかないかなと思っております。

ヒトで神経のことを扱われた先生から何かコメントはございますでしょうか。あとのヒトのところの議論でも構わないですけれども、特によろしいですか。

広瀬先生、ありがとうございます。

○広瀬専門参考人 多分それは入る量と生体の反応との用量反応の関係から、昔の研究はかなり高濃度が入った影響をある程度目指してやって、入らないから関係ないだろうということと終わっているのですけれども、今言った胎児期とかそういうのは低濃度で起きる話だとすると、昔の入らないといったのは、高用量は入らないけれども、低用量はどうかというところの不確かさは残っているので、単に入る、入らないの問題ではないので、量の関係も少し押さえながら考察したほうがいいかと思います。

○姫野座長 ありがとうございます。後半の議論でも出てくるかと思うのですが、カドミウムは胎盤でトラップをされて、そこでメタロチオネインという金属結合タンパク質を誘導して、そこで本来胎児側に行くべき亜鉛などの必須金属もトラップして胎児に移行する量を少なくしてしまいます。そうするとカドミウムがそんなに胎児に行かない、あるいは胎児の脳まで行かなくても、別の微量元素の欠乏という状況、あるいは全般的な栄養欠乏を起こす可能性もあるので、単純にカドミウムが脳神経系にどのぐらい入るということだけで議論できないところがあると思っていて、なかなか難しいところだと思っています。

ほかに何かございますでしょうか。

では、よろしければ、神経についてはここまでにしたいと思います。

⑥の内分泌については、もともと該当文献なしですので、⑦の生殖に入りたいと思います。生殖のところについては2つの論文が概要集にあっていいのではないかとということでピックアップされておりますが、その論文の概要が3ページから6ページまで出ております。幾つかコメントもついております。

まず、いろいろコメントをいただきました野原先生から、コメントの内容と、それから、これが重要と思われるということについて御意見がありましたら、お願いいたします。

○野原専門委員 ありがとうございます。事務局の方に細かいことを言っているいろいろ直していただきましたけれども、私が1つお願いしたかったポイントは、この論文は非常に低用量で影響が出ているということを見ているのですね。100 $\mu\text{g Cd/L}$ というところ、そこでいろいろな影響が見えていまして、ほかの論文よりもドーズが低く見えていますので注意したほうがいいかなと思いました。

この1つのポイントは、親にばく露すると低用量のカドミウムであっても子供に影響が出るということだと思います。ただ、影響に関しましては各影響が変化があったということなのですけれども、physiologicalに悪いのかどうか分からないというような影響もあると思います。それで、ここの影響が出たよというだけではなくて、全体を書いていただきたいということをお願いしました。

例えば、精子の分化段階のヒストをやってみると、あるところで少し比率に変化があったということは出ているのですけれども、精子の数とかその後には影響が見られないとか、肝臓の指標なども出ていますけれども、例えばALA、通常ALTですけれども、これは増加すると肝障害の指標だと思うのですが、その値が下がっているという変化などが出ているので、その意味合いはちょっと考える必要があるのかなと思いました。

ただ、やはりポイントは親へのばく露、特に妊娠中の母親も含めたばく露によって、この場合は雄の親もばく露しているのですけれども、それで低用量で子供に影響が出ることがポイントであろうと思いました。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。今のは1つ目の。

○野原専門委員 そうですね。では、続けて2つ目を言ったほうがよろしいですか。

○姫野座長 すみません。一緒にやってしまおうかと思えます。

○野原専門委員 2つ目は、タイトルがEnvironmentally Realistic Doses of Cadmium as a Possible Etiologic Agent for Idiopathic Pathologiesというのですけれども、よく読んでみますと、私はあまりデータが十分に結論をサポートしていないと思いました。ちょっと解析の仕方が定量をしていなかったり、変化がないような項目もあったり、また、少し変化が出ていますけれども、やはりちょっとphysiologicalな影響までは定量が見られていなかったりして、どうなのかなと。かなり用量の高いところでも影響が出ているということだと思いますので、こちらはちょっと新規性もそんなにならないように思いまして、特に取り上げるということではなくてもいいのではないかなと思いました。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

香川先生。

○香川専門委員 香川です。よろしく願いいたします。

評価の根拠となる重要な文献ということだと、例えばヒトを対象とした疫学調査で生

殖系に影響があるという、何か肯定的なことが見られるようでしたら、そのときに動物実験ではこういうメカニズムがあるということで残していただいてもいいのかもしれませんが、重要な根拠となる文献としては2つともどうかなという気がいたしました。

○姫野座長 ありがとうございます。

今のような御意見が出ているのですが、ほかの委員の方からいかがでしょうか。私からも動物実験なのでコメントしますと、最初の論文は父親側、母親側の両方の影響を見ているというのですが、父親だけの場合と母親だけの場合と両方の場合を分けてやっているわけではなくて、父親と母親と両方にばく露している実験しかないので、一体どの影響なのかさっぱり分からないなという疑問がちょっとあります。

それから、ポジティブな結果としては血清コルチコステロンが上がって不安行動が出ています。ただ、それについてメカニズムが何か示されているわけでもないので、今、香川先生から話がありましたように、ヒトでの研究結果についてsupportiveな知見とも言えないし、特に評価書で使うまでもないと思っています。

それから、2つ目については、そもそも別添の概要集に入れることをやめてもいいのではないかなと思っています。かなりレベルが低い論文が出てきてしまったなという気がするので、ここからも削除するはどうでしょうか。やはり概要集には入れたほうがいいですか。

○野原専門委員 野原です。2つ目の論文については、今の姫野先生の御意見に私も同じように感じました。2つ目の論文はデータの主張に対してやや不十分なところが目に付きますので、特に概要集に入れる必要もないのかなということは感じました。

前半のほうにつきましては、ヒトの知見をサポートするという意味ではやはりちょっと直接的に結びつくものではないなということは思います。

○姫野座長 香川先生、いかがですか。よろしいですか。

○香川専門委員 はい。姫野先生の御意見と同じです。

○姫野座長 分かりました。では、生殖に関する動物実験に関しては、最初の論文は一応概要集には残し、2つ目の論文は概要集からも削除するということで進めさせていただきたいと思います。

続きまして、その他の影響ということで、肝障害、糖尿病との関連について4つの論文が出ているのですが、時間もありませんので、個別に議論するのではなくて、これが大事なのではないかというのをピックアップして解説いただけるとありがたいです。

野原先生、よろしくお願ひします。

○野原専門委員 62番につきましては、実験としては、これはやはり胎児期ばく露で低用量で影響が見られると。それから、性差依存的な肝臓のInsulin Insensitivity、こういうものに関係があるという新知見を得ているということで、動物実験としては興味深い論文だと思います。そこをヒトの影響評価としてどうかということは、ちょっと違う観点から考えなければいけないと思いますので、私は動物実験側から見させていただきました。

あと、67番の論文は、評価書には入れなくていいと思いますし、新規性という点でもそんなに高くはないのかなという感じを改めて読ませていただいて思いました。

あと、68番は、比較的低用量でインスリン抵抗性があって、これも性差があるという意味で、動物実験としては価値が高いと思いました。

そこまでです。以上です。

○姫野座長 香川先生、いかがでしょうか。

○香川専門委員 香川です。こちら先ほどの評価のポイントとして重要な文献という意味では、いずれもどうかという気がしてまして、先ほどと同じようにヒトで何か事象が起こったときのサポート的なメカニズムを考えるとときに必要であれば、そこを引用する程度ということでいかがかなと思っています。

○姫野座長 ありがとうございます。その他のうち、最初のほうはNAFLDですね。非アルコール性肝障害にもしかしてカドミウムが関わっているかもしれないというようなヒトでのデータがあればちょっと興味深い論文かと思います。しかし、そういう知見がそもそもなくて、カドミウムが肝障害を起こすことは分かっているので、そうしたらNAFLDと比べればここが同じというのは出てしまうかなという印象を持ちました。

2つ目、3つ目は、確かに脂肪量が増えたり、少し肝臓が脂肪変性を起こしたりということで、特にその影響が雌で強い。私も雌動物にカドミウムを与えることがあるのですが、解剖するときに嫌になるぐらい脂肪が増えるという経験はあります。肥満を起こす化学物質をobesogenといっていますが、カドミウムをobesogenとして扱っている論文を重要論文とするというのはちょっとどうなのかなという気がしています。

あと、糖尿病とカドミウムに関しての実験をやっているものについて、ヒトで糖尿病とカドミウムがこんなに調べる価値があるのではないかという知見がいろいろあったら、ここもちょっと面白いと思うのですが、ほとんどそういう知見が出てきていません。今回の評価書に使える部分は、4つの論文ともあまりないのではないと思っています。

ですから、僕も香川先生の4つとも評価書では使わないという意見に賛成ですが、野原先生やほかの委員の先生はいかがでしょう。

○野原専門委員 評価書はヒトでの現象を解釈するというものですから、私もそれに賛成

です。

○姫野座長 ありがとうございます。

ほかの委員の先生、いやちょっと待てというようなことは何かございますでしょうか。よろしいですか。

では、その他の項目の4つの論文については、概要集からも削除というほどの意見は今のところ出ておりませんので、概要集には一応こういうことがあるということを残しておいて、評価書で使う重要論文は、なしということで終わりたいと思います。動物実験の先生方、ありがとうございました。

次は疫学で、呼吸器、心疾患等、たくさんございますが、順番にやっていきたいと思えます。資料は資料2-1と2-2の両方になりますので、お手元に2-1、2-2を御用意いただければと思います。2-1には個別の論文の概要が記載されています。数も多いので、2-2に論点をピックアップして、どちらにも岩澤先生、川村先生からいろいろコメントもいただいております。

まずは事務局のほうから簡単に御紹介いただければと思います。

○猪熊課長補佐 それでは、簡単に御説明させていただきます。資料2-1から御説明させていただきます。事前に複数名の先生方から御意見いただきまして、ありがとうございました。いただいたコメントのうち、事務局にて修正可能なものは既に修正しております。本日は大変議題数が多くなっておりますので、後ほど議論をお願いしたいと思うところのみ、資料の2-1の中で御説明させていただきたいと思えます。

まず2ページを御覧ください。下のほうのボックスにチュニジアの鼻ポリープ群と健常群を分けた知見について川村先生よりコメントをいただいております。こちらは人数比も恣意的ですし、鼻ポリープ群と健常群を併合して背景値を出したり用量反応関係を論じているので、ちょっと評価書に記述すべきではないのではないかと。ですので、概要集からも削除すべきかどうか、後ほど御議論をお願いしたいと思っております。

次に、また5ページ目に行っていただければと思います。こちらは9行目から始まっておりますWangらの知見なのですけれども、川村先生よりコメントいただいております。こちらは予測モデルをつくって、そのモデルを検証するものなので、通常解析に相当するのは前者のほう、トレーニングセットのほうであるので、論文の趣旨が予測モデル作成とその評価なので、結果の書き方が通常分析疫学研究とは異なる、というコメントをいただいております。後ほど御議論いただければと思っております。

続きまして、20ページ目の33行目から始まっておりますNi et al. 2018ですけれども、21ページ目に川村先生からいただいておりますコメントを記載しております。こちらにも症例と対象を併合しておりますよと。なので、先ほどとも似ていますが、併合してはいけないというコメントをいただいております。こちらにつきましても、概要集からも削除

すべきかどうか、御議論をお願いしたいと思っております。

資料2-1につきましては、以上3点御議論をお願いしたいところのみ御説明させていただきました。

引き続きまして、資料2-2も簡単に御説明させていただければと思っております。こちらは分野ごとに分けておりまして、まず1、呼吸器、2は高血圧、心血管、3といたしまして神経、4に内分泌、5に生殖と分けております。それぞれの分野のところで(1)ではカドミウム評価書(第2版)での記載、(2)で今回得られた知見の概要、(3)論点というような構成にしております。

まず最初に呼吸器から説明させていただきますが、第2版では、呼吸器に対する影響が指摘されているのはいずれも吸入ばく露による試験であるといった記載となっております。今回得られた知見の概要ですが、横断研究で関連が見られた知見が3報ほどございましたけれども、岩澤先生と川村先生から事前にコメントいただいております。岩澤先生からは、いずれの論文も評価の根拠論文に至るようなものではないのではないか。ただ、結果として概要集に記載するには問題ないと。呼吸器への影響について、経口ばく露に限定した知見は得られていませんというものでした。

そして、川村先生からのコメント、先ほど2-1の中で一番最初に御紹介させていただいたものですが、111番、チュニジアのKhlifiの鼻ポリープですけれども、こちらは概要集からも削除すべきかどうか、後ほど御議論をお願いいたします。

続きまして、2ページ目、高血圧と心血管です。第2版の記載では、低用量のカドミウム長期ばく露と高血圧、心血管影響との関係について明確な結果を示す研究報告はほとんどないといったものでした。今回得られた知見も結構多いものですが、コホート、横断研究、症例対照研究などの知見が得られていますが、コホートの中では関連があったものもありますし、なかったものもあるよと、横断でも関連が見られた知見、そして症例対照研究でも関連が見られた知見などを御紹介させていただいております。

こちらの分野は岩澤先生より最初にコメントをいただいております。媒介分析による知見に関しては、根拠論文の扱いまでは至らないのではないかと、川村先生からも、下のほうにありますけれども、同様の直接証明されたものがあるならそちらを優先するといったコメントをいただいております。

岩澤先生のコメントに戻りますけれども、評価書に引用すべき重要な知見については、疫学の結果として記載するには全て問題ないと思いますというコメントをいただいております。

そして、高血圧及び心血管への影響については、前回、つまり第2版の表記同様に特に変わらない書きぶりでのよいのではないかとコメントをいただいております。

川村先生のコメントに戻りまして、5ページのほうから御紹介させていただきます。まず、高血圧についてですけれども、循環器疾患のリスク因子はたくさんあるのですけれども、高血圧はone of themにすぎないと。最終的に重要なのは真の病態ですといったコメン

トをいただいております。

また、下のほうにGao et al. 2018についてと記載しておりますけれども、すみません、こちらはWangの誤植でございますが、先ほど御紹介させていただいたとおりのものでございます。こちらについても概要集での書きぶりについて御議論をお願いできればと思っております。

それでは、6ページ目に行ってください。こちらは神経についての第2版での記載ぶりですけれども、カドミウムは脳は影響発現の場とはみなされていないと。特に取り上げるべき神経系障害に関する知見は報告されていないといった記載がされておりました。

(2) 今回得られた知見の概要ですけれども、こちらでもコホート研究の中でも関連があるもの、ないものがありました。

横断研究では関連が見られた知見があります。

岩澤先生から、こちらの中で疫学の結果として記載するには、つまり、概要集の中で記載するには全て問題ないと思いますといったコメントをいただいております。

8ページに移ります。内分泌についてです。第2版では、ヒトを対象とした疫学的データでは肯定的な報告はほとんどないということでした。

今回、横断研究でエコチル調査の関連が見られなかった知見が報告されております。こちらについては、岩澤先生より、疫学の結果として記載するには問題ないのではないかとコメントいただいております。

最後に生殖です。第2版では、ヒトを対象とした疫学的データでは、肯定的な報告はほとんどないといったものでした。今回得られた知見の概要も(2)に記載させていただいております。

次のページ、10ページ目に参りまして、この生殖のところでは、苅田先生から以前よりコメントをいただいております。FDAの著者、Flanneryが総説を今年出しておりまして、カドミウムによる生殖、次世代影響は複数の疫学研究で示唆されていると判断されるのではないかと6月2日の調査会に際してコメントをいただいております。また、今回も改めてコメントをいただいております、Flanneryらの総説を見ると、肯定的な報告はほとんどないという第2版での記載ぶりはもう言えないのではないかと。確証的な報告はそろっていないなど、結論の表現について御検討くださいというコメントをいただいております。

また、川村先生からもコメントをいただいております。Ni et al.の知見について、こちらでも症例と対象の併合を行っているというコメントをいただいておりますので、こちらの知見を概要集からも削除すべきかどうか、後ほど御議論いただければと思います。

以上、かいつまんで事務局より御説明させていただきましたが、補足などがありましたら、先生方、どうぞよろしく願いいたします。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。何が問題になっているか、論点を事務局のほうから事前に紹介いただきましたので、その辺を中心に議論を進めたいと思います。

まず呼吸器について2つの論文がピックアップされております。1つは韓国のKNHANESで血中のカドミウムとCOPDに関係があるかないか。2つ目は、先ほどコメントもありましたチュニジアでの鼻ポリープ症でケースコントロールスタディをやっているのですが、まずケースコントロールスタディそのものとしてどうかというのと、ケースコントロールでしかないのに、ケースコントロールを超えてもっとその先まで行っているところが問題にされているような気がします。

川村先生からチュニジアのスタディに関してはかなり厳しいコメントがついておりましたが、川村先生、補足していただけますとありがたいです。

○川村専門参考人 この研究と、後のほうで出てくる研究と2つあるのですが、症例対照研究において症例と対照を合算して新たにドーズ別に分けているというやり方自体が正当ではないと。ナチュラルな単一集団をばく露量別に分けるということは構わないのですが、別々に設定したものをがっちゃんこしてまた仕切り直すということはとても恣意的で、結果がどんどん変わっていってしまう。最後にまた時間があればシミュレーションの結果を示しますけれども、やはりそれはやってはいけないことなので、あくまでも症例対照研究は症例と対照を比較するところだけが正当化されて、それ以外の併合して組み立て直すという部分は切り捨てないといけないと考えています。

○姫野座長 ありがとうございます。これについてはそもそも概要集からも削ってしまうぐらいでよろしいでしょうか。

○川村専門参考人 全体を否定していいかどうかはちょっと、そこまでdrasticにやるつもりはないのですが、間違った方法を取っている部分は掲載しない、あるいは間違っているということを書いて掲載するか。正しい部分は別に掲載しても構わないと思うのだけれども、間違った措置があると研究が信用できなくなってしまうなというちょっと悲しい面はあるのですが、勘違いとか、疫学のことがよく分からないためにエラーを起こしてしまうということはあることなので、私は比較的寛大ですが、食品安全委員会の権威が揺らぐといけないので、切ってしまうも構わないし、少なくとも間違った部分は記載しない。正しい部分は採用してもいいと考えます。

○姫野座長 岩澤先生、いかがでしょうか。

○岩澤専門委員 なくても結果は変わらないというか、採用しなくても方向性は変わらないと思いますので、そういった文献は削除しても構わないのではないかと思います。

○姫野座長 ちょっと気になるのは、チュニジアの論文で正しいところだけというのは、症例対照研究の結果だけは正しいというふうにするのか、川村先生のコメントは選び方も少し恣意的ではないかということだと、症例対照研究の枠内に収まっていたとしてもちょっと問題があるということになると、正しい部分は一体どこが残るのか。そこまで鼻ポリープが大事だろうかと考えると、上手に出すということがなかなか難しいなと感じているのです。

○川村専門委員 あえて入れなくても、これが決定打になるようなものであれば何らかの言及は必要だと思うけれども、そこまで影響力がなければ、十分な質を持っていないということで記載しないというのが一つのやり方かとは思いますが。

○姫野座長 分かりました。少なくとも評価書にこれに基づいて何か書くことはないということはお二人ともよろしいですね。

概要集への記載について、僕は個人的にはなくてもいいのではないかと考えているのですが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。ほかの先生はいかがですか。特によろしければ、これは削除というふうにさせていただきたいと思います。

韓国の論文は、呼吸器からのカドミウムばく露ではなくて、単に血中のカドミウムを測ってCOPDが増えるかどうかという、しかも、男だけでちょっとオッズ比が上がったという半端なデータです。これは評価書でこれに基づいて何か書くような内容ではないけれども、概要集に入れておく分にはいいのかなど。特に方法論的にもおかしくはないという気がしているので、よろしいですか。

では、評価書に採用する重要論文はなしということと、チュニジアの論文については概要集からも削除するということにしたいと思います。

次が非常にたくさんある高血圧及び心血管系への影響なのですが、資料2-2の4ページから5ページに、これもかなり川村先生、岩澤先生から事前に論点に関わるコメントをいただいております。先ほど事務局からも御紹介いただきましたが、もう一回ポイントを言うと、岩澤先生は特に真ん中辺ですね。喫煙の交絡を調整し切れている疫学論文はほとんどなのではないかということが問題ではないかということかと思えます。川村先生は、媒介分析はこういうものかということと、高血圧は臨床的なアウトカムとしてはどうか、もっと疾患そのもののほうが安全性の評価のためには重要だから、ほかに何もなければ使ってもいいけれどもという御意見をいただいております。

最後に、食品安全委員会として具体的な評価ポリシーを明確にする必要がありますというコメントをいただいているのですが、少なくともカドミウムの評価書をつくるに当たってはどうかということぐらいはここでコンセンサスを得られるかなと考えているので、その辺について議論をしていただければと思います。

たくさんの論文が資料2-1にあるので、僕なりにどんなものがあるかをちょっと数えてみると、日本からは残念ながら1報しかなくて、ほとんどがアメリカのNHANESとかストロングハートスタディなどアメリカ発が8報、それから、スウェーデンのマルメスタディとかそういうのが5報ぐらいあります。あとスペインから1報あって、岩澤先生の御指摘のように喫煙の交絡を十分に調整し切れていないのではないかと。ただ、どのロジスティック解析を見ても、全て喫煙を因子に入れて解析しているのですが、恐らく最初からノンスモーカーだけを集めて、そこでも影響があるかというところまでやらないと駄目なのではないかと、岩澤先生の御意見はそういうことかなと思ったのですが、川村先生もそれでよろしいですか。

そうすると、ノンスモーカーだけでもこうだったという論文が3つぐらいはあるので、その辺でもし何か意味があるものが出ていれば、重要論文の候補になるのかなという印象を私としては持っております。

血圧の論文は1個しかなかったのですが、あれは追加で私が足させてもらった論文です。何で出したかという点、eGFRの群別に分けて血圧を評価したらどうなるかという点が面白いと思ったのですが、今回概要を見てみますと、カドミウム濃度が上がるほどeGFRが下がるのではなくて、逆でした。何かよく分からない。これは僕が間違った論文を選んでしまったという気もしているので、血圧の議論を深めるというより、論文としてちょっとどうだったかなという気持ちを持っております。

それで、最終的には評価の作文をするときに、これは必要でしょうというのを決めていかなければいけないので、まず川村先生から、これとこれだけは使えるのではないかみたいなものを言ってもらえるとありがたいのですけれども。

○川村専門参考人 使えるかどうかという点、つまり研究として妥当かどうかという判断と、それから、用量反応関係が出ないなら出ない、出るなら出ているということで、きちんと結論に導くための資料になるという二段階あると思うのですね。たしか最初に星取表みたいに○、△を描いたときは、ちょっと事務局にお願いして、どのレベルまで○にして、段階によって方法論的にどうかではなくて、まず研究として方法論が妥当かということと、用量反応関係が出ているかどうか、その基準値をつくるのに有用かどうか、そういう視点で○をつけていったのです。そういう視点で見ないと、全部がレビューし切れていないのですが、一応全部は見て、最後まで行けたものが幾つか出ていたので、その資料が今手持ちではないものですから、一回事務局に提出したもので、右のほうの最後まで○があるものは使えるというふうに私は見えています。

○姫野座長 事務局のほうでちょっと見ていただく間に、岩澤先生のコメントだと、疫学の論文として、みんなオクケーではないかというコメントだったのですが、それは概要集に入れる分には問題ないということですよ。

○岩澤専門委員 そうですね。

○姫野座長 評価の作文をもし自分でされるという観点から、カドミウムが心臓血管系の疾患のリスクに対してどういう影響を与えるのかというときに、この文献を引用しながら論文を書くような感じで、これが必要というのをある程度指示していただけるとありがたいのですが。

○岩澤専門委員 やはり非喫煙者のみの解析があるというところを使うかどうかということになるかと思うのですが、そちらに関しても受動喫煙とかの影響はクリアになっていないと思うところを考えると、やはり喫煙と高血圧であるとか、冠動脈カルシウムスコアであったりプラークというところに関しては、非喫煙者のみの解析でポジティブだとしても、やはり受動喫煙の影響はクリアしていないのではないかと思いますので、これがカドミウムの影響というふうに結びつけていいのかなというところはあるので、根拠として使うアウトカムに心血管系を使うのはどうかなという疑念は残りますね。

○姫野座長 ありがとうございます。岩澤先生はもう第2版の結論を変える必要はないのではないかとコメントをいただいているので、そうすると結局、特にどの文献もあまり使う必要がないのではないかとということになるのでしょうか。概要集にはたくさん入るので。

○岩澤専門委員 もちろん概要集にはたくさん入ってくるかと思うのですが、中山先生がお手を挙げていらっしゃるのです。

○姫野座長 中山先生、ありがとうございます。

○中山専門委員 すみません。先生方にも教えていただきたいのですが、食品安全委員会としては、この評価書であるところに線を引いて、これ以上はリスクが幾つかあると考える、これ以下はないと考えるというふうにするを指しているということで、それ以外に例えば、鉛のように線は引けませんという結論でも、食品安全委員会としては問題がないということでしょうか。そこがこの川村先生が5ページに書いていらっしゃるコメントにも関係していて、血圧についてというところなのですが、例えばカドミウムがこういう連続的な数値で測れるもので、かつ、他の疾患のリスク因子となるものを連続的に下げていくと。しかも、その閾値が見つからない可能性があるという場合においては、それも非常に重要な知見ではないかと私は思っています。例えば、鉛の場合などは出生体重を結構低い濃度でも下げるのですね。それがlinearに結構下まで見えて

いくということが分かっています。ですので、それを基に考えると、やはり線は引けないのではないかなという結論が、例えば鉛については十分支持できるのではないかと思います。

ですので、これは川村先生もお書きになっていますけれども、どういうスタンスで具体的に評価をするのか、どういうポリシーで評価をするのかということ合意しておいたほうがいいのではないかなと私は思うのですけれども、いかがでしょうか。私の考えが間違っていればそうなのですが。

○姫野座長 ありがとうございます。

川村先生、岩澤先生、何か今のことに関して。

○川村専門参考人 今、御指摘があったように、PODという点を明確に算出できる、どこかに閾値的なものがある、そこから明確に上がってくることが示せばそこをPODとして示すのですけれども、continuousに上がっていく。例えばそれは発がん物質で閾値なし仮説というものもあって、変曲点なり閾値というものをもともと設定できない性質のものもあるかと思います。先ほどの出生児体重がその後の成長にどれぐらい意味を持つか。それはそれでまた別に議論されていることなのですけれども、そういうところで臨床的に、あるいは発達的に明確に基準値とつながるようなものがあるのであれば、それは十分吟味しなければいけないのですけれども、その数値、出生児体重自体がどのくらいの将来に対する意義があるかというのがはっきりしないと、その決めるポリシー自体が設定されないと思いますので、そういうところについてはこれこれの意味があるからこの指標は重要だと。かつ、どこかで変曲点といいますか、閾値的なものを見いだせるのであればそれを書くとし、見いだせないのだったら見いだせないということを評価書には記載することになるだろうと思います。

ただ、国として何も決定できないということになるといけないというか、実際の食品の流通を考えると野放しになるのは好ましくないというときは暫定的に、例えば産業衛生の世界では管理濃度という、つまり、学術的に評価したものとは別に、行政としてこの濃度で管理しましょうという、必ずしも学術的な根拠が明確でないものについても管理濃度というので規制していますけれども、それと同じような概念で食品についても何らかの措置を講ずることはある。

ただ、これは食品安全委員会の仕事というよりは、リスク管理機関の仕事かもしれないとは思いますが、いずれにしてもそこをどこまできちんと書く方針なのかということは、この専門調査会だけではない話なので、それでちょっと先ほど余計な一言を書いてしまったのですが、基本的にどういう論文を取り上げて、どういう評価までをする、どういう出し方をするというのは、例えば微生物なんかだと同じではないかもしれませんが、化学物質については比較的共通な書き方もあろうかと思うので、そうい

うことについては、今まで長年蓄積されたものがあるのだけれども、1つのポリシーというものに沿って書いていくと、国としてのスタンスは明確になりやすいし、専門調査会での議論も、ゴールはこういう書き方というのが分かると審議もしやすいのかなと思います。ちょっと曖昧ですけれども。

○姫野座長 岩澤先生は何か今の点に関してコメントとか御意見はありますでしょうか。

○岩澤専門委員 どこまでを許容するかというところにゼロリスクはないですので、何をもち健康影響とするのかということに関しては、ある程度一致したところを持ったほうがいいのかなどは思っております。それが、高血圧が健康影響ではなく、治療すれば何とかなるところだからいいという考え方もあるでしょうし、血圧が上がることで体がリスクが上がるということなのでよくないという考え方もあると思いますので、どこまでを許容するリスクと考えるかということかと思っておりますので、それは物によるかと思っております。

ただ、あとは、ばく露に関してはきちんと評価してきているかということとの整合性もあると思いますので、アウトカムだけにとられるのもどうかと考えます。

○姫野座長 ありがとうございます。例えば腎障害だとβ2ミクログロブリンとか具体的なindicatorがあって、どこら辺で線を引くかという議論をしやすいのですが、心臓血管系はなかなか難しいです。川村先生のおっしゃる真の疾患のアウトカムとなると、実際に出てくる論文はカドミウムのレベルを4分割すると一番高いところではCVDの死亡リスクのハザード比が有意に上がっているという論文がいくつも出てくるわけです。それだけ見ると、カドミウムは心臓疾患の死亡リスク上げるんだということになってしまうわけです。でも、具体的にどのラインでカドミウムのレベルを安全なレベルとして設定するかとなると、国によってもととの尿中、血中レベルの範囲が違うのが雑多に並んでいるので、どれかをまねしようということもできない。一番の問題は日本でたったの1報しかないという問題だといつも僕は感じているのです。

連続量といったときに、血圧だけではなくていろいろ出てきます。僕にとってよく分からないのは、例えば足関節上腕血比とか、頸動脈のプラーク、冠動脈のカルシウムスコアなど色々な指標が調べられています。それは先生のおっしゃる中間的なマーカーにすぎなくて、疾患とは言わないのか。これらの連続量を、ある程度の重要な臨床的なアウトカムとして捉えるのか、そこら辺がちょっとよく分からない。要するに、血圧は問題になりましたけれども、ほかのものも実際どうなのか。もっと言えば、腎臓もβ2ミクログロブリンの排泄量はあくまでマーカーであって、本当に真の疾患と言っているのかという議論に入ってしまうと、もう堂々めぐりで何も決められなくなってしまうという心配があるのです。

ただ、腎臓に関してはβ2ミクログロブリンを世界的に使っているもので、それに合わせるという議論はできるのですが、心臓血管系の何かについて、例えばある指標を用いて、心

臓血管系のこういうリスクを上げるからこの指標はこのぐらいにしましょうなどという参考になるような例があったのでしょうか。

○岩澤専門委員 ちょっと分からないですけども、二硫化炭素とか動脈硬化を引き起こす化学物質に関しては、結構心血管系の影響というところで、これは食品のほうで決まっているかどうか分からないんですけども、日本産業衛生学会の許容濃度では、そういった動脈硬化性変化を根拠にしているものもあるかと思います。

○姫野座長 動脈硬化のパラメータで安全レベルを決めるという事例が産業衛生的にはあるということですね。

○岩澤専門委員 あったことがあります。

○姫野座長 幾つか動脈硬化のパラメータとか石灰化のパラメータとかも出ているんですけども、ここでは死亡率もごちゃごちゃに混ざっているので、どういうふうにこれを整理して、それこそどういうポリシーで評価書をまとめるか。

○岩澤専門委員 やはり日本のばく露レベルからかなりかけ離れたところの低濃度の死亡のハザード比上昇であったり、スコア上昇であったりということを考えると、あまりこれを非常に大きく扱うのは濃度差があり過ぎるのではないかと思うのですが。

○姫野座長 あと、それこそ心臓血管系の疾患というのはマルチファクターで、カドミウムだけで決まるものではないので、喫煙だけではなく、交絡因子がどのぐらい排除できているか。ここまで排除しているのだったらみたいな論文がもしあったら使えることになるのかと思うのです。少なくとも岩澤先生のコメントを見ると、全体的に喫煙の影響を十分に排除できているとは現状では言えないのではないかということになると、カドミウムがリスクとしてこれだけ心臓血管系に影響を与えているというのは、交絡因子の多さだけを考えても、もともと無理難題に挑んでいるのかなという気もしているのです。

例えばぱっと見てみますと、マルメ・スタディでCVDのハザードリスクがノンスモーカーでも上がっているという論文が出ているのですね。ところが、同じマルメスタディで頸動脈プラークを調べると、ノンスモーカーではネガティブになってしまったという論文も出ているわけです。そうすると、最終的なアウトカムであるCVDの死亡リスクはノンスモーカーでもカドミウムで影響が出ているのに、頸動脈プラークに関してはノンスモーカーに分けて見ると差がない。僕がもし論文の総説を書くのだったら、こんな現状だから結論を出せない、ということになるのですけれども、この専門調査会でそんなスタンスでいいのかがよく分からないのです。

○川村専門参考人 循環器についてはかなり世界中でやられていて、基本的にリスクファクターが何であるとか、どういう用量反応関係にあるというのはほぼ調べ尽くされているとか、まだちょっと穴があったりして私たちは今調べているところがあるのですが、しかし、かなりよく調べられていて、用量反応関係の形自体は日本も西洋も一緒で、ただ、絶対値が違うのですね。だから、平行移動したようなグラフになっていますけれども、かなり検討されているので、本当のdisease、cardiovascular diseaseとかcoronary heart diseaseといったかなりスペシフィックに検討したものから、脳卒中についても病理というかタイプですね。脳出血と脳梗塞の中に大血管がやられるのと微小血管がやられるのとあるので、そういうものに分けて検討したりして、かなり細部まで分かっている。リスクファクターのメジャーなものも確立していて、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙が四大因子になっていて、最近CKDとかそういうのもリスクファクターに入ってきてはいるけれども、かなり確立している。

だから通常の疫学研究の論文であれば、そういったestablishされたリスクファクターについては必ず調整されている。今どきされていない論文は基本的にないと思います。

そういうメジャーなファクターが確立している中で、カドミウムの占める位置、寄与の大きさは相対的にかなり小さいので、メジャーなファクターを調整しているとはいったって、ある一点の喫煙の有無、ある一点の血圧値とか、たいていは検診時ですけども、そこでの補正は限界があるわけですね。例えば私がやった研究の中でも、血圧で補正していても、血圧で補正し切れないから尿たんぱくとか、脂質なんかも脂質で補正しても補正し切れないから肝臓のマーカー、ALTなんかはリスク因子に出てきてしまう。それは長年の脂肪の蓄積の脂肪肝のマーカーであったり、たんぱく尿も腎臓が悪いという以上に、高血圧が長年続いてきた、糖尿病が長年続いてきた、そういった累積のマーカーとしてたんぱく尿なんかが出てくるわけです。

そうすると、一生懸命補正というか調整はするのだけれども、しょせん調整には限界がある。メジャーな因子の調整も大変な状態の中で、その影に隠れてしまうカドミウムのことを議論する余地があるのかどうかというところがかなり問題なのです。

だから、もちろん喫煙も補正しなければいけないのだけれども、受動喫煙の影響だって結構あるわけですね。肺がんに対しては受動喫煙もしっかりリスクを上げているということも分かっているので、非喫煙者であるから調整済みというわけにはいかないところもある。それを受動喫煙の影響を超える影響がカドミウムにあるかどうか分からないし、そういう不確定な要素がいっぱいあるわけですね。

ですので、私の基本的な考え方は、やはり動物実験であるかないかを見ておかないといけないのだけれども、ただ、非常にまれな疾患は動物実験では検出し切れないですね。どうしても動物の頭数が少ないので。そういう意味では動物実験のメタアナリシスが要るなと思っているぐらいですけども、今はデータの統合まではいっていないので、単体の研

究ではなかなかまれな疾患は動物実験で検出できないから、疫学研究で決めなければいけない部分も十分残ってしまうのです。それで、疫学研究はさっき言ったみたいに調整のことを言い出すと、あるいは交絡因子のことを言い出すと収拾がつかないくらい不完全ですので、そういう点で、これ一本の論理でいけるというほどははっきりしたものはないのです。

だから、ある意味でconsistencyというのですかね、いろいろな論文の共通の方向性であるとか動物実験との矛盾のなさとか、そういうのを総合しないとなかなか結論は出せないというところがあって、国策としてPODを決めるのは、正直いって細かいところは難しいなと思うところです。思うだけで、ではどうするのと言われたときに、なかなかこうだと言いついていないところが問題なのですが、できるだけ曖昧なところは取り上げない。疑わしいのだけれども、definiteでないところはなかなか決め切れない。これをどう扱うというところで国としてのポリシーが要るのだらうとかいろいろ思うので、この辺は議論して、議論した結果を残しておいて、ここの専門調査会ではこういう方針を取ったという記録を残さないといけないかと思っています。

○姫野座長 疫学の先生方は、いろいろな可能性を常に考えるというシンキングスタイルみたいながあるので、1つ何か数字を決めましょうというのにはかなり抵抗があるのかなという印象を持っています。全体として第2版の結論をひっくり返すようなすごいデータが出ていると言えないのではないかというのが、特にお二人の意見のように感じます。ただ、第2版のままで特に新しい知見はございませんと書いておいて、概要集にずらっと論文を並べるのも能がないので、なぜまだ変えられないかということに関して、特にいろいろ問題があっても、ノンスモーカーでもこうだったとか、幾つかの論文を引用しながら現時点で心臓血管系の疾患とカドミウムとの関係について明確な結論を出せないのなら出せない、なぜ出せないかということを書文しなければいけないと思います。ちょっとこれは時間の問題もございますので。

○松崎評価専門職 事務局より補足しますと、川村先生に以前、文献を選定していただくときに追加の採用理由として、研究設計が適切である、関連の有無が明確である、ドーズレスポンスがある、PODの議論に用いることができるという観点で改めてチェックをしていたときに、心血管につきましたは、岩澤先生、川村先生、どちらの先生も一つもチェックをつける論文はなかったという結果になっておりました。

以上でございます。

○姫野座長 ありがとうございます。ちょっと時間も限られていますので、今日この論文が重要じゃないかということをお用意いただいたわけでもなさそうですので、申し訳ないのですけれども、宿題にさせていただきたい。評価書の中でこれとこの論文は、ネガティブデータとしても使っていけるのではないかと、お二人で連絡を取り合いながら幾つか候

補を絞っていただけるとありがたいのですが、よろしいでしょうか。この場で結論を出すのは厳しそうなので。ただ、いろいろな問題点は皆さんで少し共有できたかなと思います。中山先生からの質問に答えられる議論になったかどうか、ちょっと自信はないのですが、何が問題かというのは随分いろいろ出てきたかもしれません。

ほかの先生、どうでしょうか。この点について、何かありますでしょうか。よろしいですか。

では、次に進めさせていただきたいと思います。

ただ、僕のほうからちょっと個人的に一言追加したいと思います。アメリカのカドミウムの摂取源をいろいろ調べていたときに、ほとんどが穀物、芋が中心でした。つまり、エネルギー摂取源が多ければカドミウムの摂取量も多くて、何かの論文でエネルギー摂取量が多い人ほどカドミウムのばく露レベルが高いというのがありました。そうするとスモークキングだけではなくて、エネルギー摂取の高い人はCVDのリスクが高いのではないかと、そういう交絡もあるのではないかと感じています。それから、この前、スウェーデンはもともと世界一のレベルで骨折を起こしている国であり、ハイリスク集団であると報告しました。心臓血管系の疾患も北欧の国は実は世界でもとても多いハイリスク集団なのではないかなとちょっと思っています。そこは調べ切れていないのですけれども、スウェーデンで調査するからこんなに低いカドミウムでもポジティブなデータがどんどん出てくるのかなと、骨折と同じような部分があるのかなというのがちょっと気になっています。その辺の情報が少し加わると、諸外国のデータをそのまま日本では使えないのではないかと議論ができるかなと感じていて、僕も少し探してみようかと思っています。ありがとうございます。では、心臓血管系についてはこのぐらいで議論を終わりにしたいと思います。

それで、次に神経についてですが、2-2では岩澤先生から問題ないと思いますとのことです。2-1の文献の神経のところを11ページから見ていただきますと、エコチルのデータが2つあります。それから、海外のデータとしてNHANESとクレタ島とバングラデシュ、中国と出てきています。エコチルのデータは神経に関して出ているのですが、これについては妊娠中に喫煙した母親でカドミウムの影響が出ているという論文です。ここでまた喫煙というのが関わってくるのと、12ページの下にある出生後の発達指標の検査では、6か月、1年、1.5歳まででは発達遅延が多少見られるけれども、2歳ではなくなってしまったという論文が出ています。

どうなのでしょう。第3版の評価書では神経について何か具体的にコメントを加えていったほうがいいのか、この辺について何か御意見があったらお願いしたいです。

神経という言葉を使っていますが、海外のだとフルスケールIQ、パフォーマンスIQ、バーバルIQというのが多いですね。しかも、ほとんどが子供のデータで、カドミウムに長くばく露されたおじいちゃん、おばあちゃんの認知機能がさらに下がるとかそういう話ではないのですね。どちらかというといと継代的な影響とか、若い頃のばく露がどうなるのだろうみたいなものが多い。エコチルのデータは当然そこに関わるわけですが、これは

どうしたものかと思っているのです。

中山先生、エコチルに関わっている立場で何か御意見ありますでしょうか。

○中山専門委員 何件かありまして、1件はエコチル調査でよく見られているのは、発達を各年齢で連続して取っていくと、小さい頃には影響が見られるのだけれども、大きくなると見られなくなるということは多くあります。これは議論になるところなのですが、一応我々の中では、発達というものをアウトカムとして捉えるのであれば、一番遅いところの発達を見ればいいのではないかと考えていて、どこで取ったかということが重要で、例えばここにありますように6か月や1歳、1歳半ではあるのだけれども、2歳になると関連がなくなったというのであれば、これは関連なしとして見ても、発達自体をアウトカムとするのであれば問題ないのではないかと我々としては解釈をしています。

それから、IQについては、実はこれまでIQというのは生まれてから変わらないのではないかと言われていたのですが、少し最近報告があって、ある程度は動くのではないかといい言われています。ここもどの時点のIQを見るのかということで、それはIQ自体が本当に変わっているのか、あるいはIQを測定するツールが小さい頃に取った場合に本当に妥当なのかという問題が両方あると思っています。

ですので、エコチル調査では10歳で取る予定にしています。ここまで行くとバーバルの発達もほとんど問題ないだろうと考えていますので、10歳で取れば恐らく確定的なIQが取れるのではないかと考えています。IQについてはかなり低い年齢で取ったスタディもあると思いますので、この辺りは年齢を気にしておいたほうがいいかもしれないなどは考えています。IQについては多分ファイナルの影響としていいと考えていますので、何点下がるのかということも含めて、あとは何歳時点で、そこら辺でちょっと気をつけて見ればいいのかと思っています。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。エコチルで出てきたカドミウムの影響が2歳で消えてしまったというのはネガティブなデータと捉えていいのではないかといいことですね。

それから、バングラデシュで2つ出ていて、これは同じコホートで追跡をしている調査だと思うのですが、5歳児の論文と10歳児の論文があって、あそこはヒ素汚染地なので、当然ヒ素の交絡などを除いた上でも、フルスケールIQ、バーバルIQ、パフォーマンスIQ、いずれも有意に母親のカドミウムばく露が高いほど、10歳になった時点で子供のIQが低いというのが出ています。

ただ、クレタ島のものはスモーカーの母親でのみのようですし、中国の論文は男女差があったり、ちょっとよく分からないので、案外このバングラデシュのものはポジティブなデータなのですが、これをある程度肯定的に捉えるのかどうかというのはどうしたものかというところなんです。

松井先生、お願いします。

○松井専門委員 1点先生方の御意見を伺いたいのですが、確かに数値、テストの結果としては有意にカドミウムばく露の影響があった。それで、発達障害が起こっているとの判断でいいのか。その数値の低下がハザードとして捉えられるのかどうか。特にその人が本当に社会において問題行動を起こしてるのか、その数値では分からないのではないですか。前も似たようなことがあって、この程度の影響は公衆衛生上意味があるのかという議論がありました。

○姫野座長 鉛のときはどうだったのですか。

○松井専門委員 それです。

○中山専門委員 よろしいでしょうか。公衆衛生学的な話をするのが重要だと思うのですが、私の認識では、例えばIQが平均で5下がると、IQ70以下の人たちが50%増えます。それが大きいと考えるかどうかは国によって違うと思うのですが、平均で5下がるというのが一つのメルクマールになるのではないかなと考えます。

ただ、最近の考えでは、IQが平均で1下がるというのも、その後の経済的効果を考えると大きいのではないかとされていますが、確実性を考えるのであれば、私は5ぐらいを取るのがいいのかなと思っていて、たしか鉛の評価書でもIQが5下がるという点を一つの基準とされていたように私も記憶しておりますので、私の感じではそのぐらいかなと考えているのです。

○姫野座長 それは要するに、公衆衛生学的に意味があるという立場ですね。5も下がると公衆衛生学的な問題が起こりますと。

○中山専門委員 はい。あれは水銀だったかな。ごめんなさい。

○松井専門委員 それは基準を考えられたらいいのですが。今回の発達障害について、その基準と比べてどうなのかという議論が少なくとも要と思います。

○姫野座長 ほかではこうだからというわけにはいかないということですね。ほかの分野でいつも問題なのが、日本のデータがないということなのですが、エコチルのおかげで最近n数が非常に多い日本発のデータが出ているので、エコチルのデータをどう評価するかというのが日本の安全基準を決める上では大事だろうとちょっとと思っています。そうすると先ほどの2歳で影響が消えたというのは非常に意味のあるデータだと思っています。

それから、最初の体内動態絡みの動物実験の話に戻りますが、ほとんどの論文が母親のカドミウムばく露と子供の発達障害を議論しています。そうなるとカドミウムが胎盤を通過して胎児に行き、さらに胎児の脳神経系まで到達して作用を起こすという機序を考えると、それを実験的に証明した仕事というのはほとんどないし、なかなか難しい話になると思うのです。

そこで、先ほどちょっと私も言いましたけれども、後でも数値が出てきますが、胎盤でカドミウムがトラップされる。そこでメタロチオネインを誘導して胎児を亜鉛欠乏状態にしてしまう可能性もあります。実は昨日、一昨日、ある学会に出ていて、DOHaDのセッションがあったのですが、オランダの母親が飢餓状態になったときに生まれた子供は将来成人病が多いという有名な話があると思うのですが、その人たちに実は統合失調症も多い。つまり、妊娠期の低栄養というのは脳神経系に影響を与える。IQの話もちょっと出ていました。その辺は野原先生のほうが詳しいかもしれないですが、そうなると後でカドミウムが子供のサイズを小さくしてしまうのではないかという論文が結構出てくるのですが、カドミウムがダイレクトに胎児の脳まで行ってIQを下げるようなことをするのではなく、亜鉛欠乏とか何らかの低栄養状態による全身的な発達障害が起こると、それを介して、IQにまで影響が起こるといようなことが可能性としてはあるのかなと思っていて、そうなるとなかなか難しい話だなという気がしているのです。

FDAの総説は、子供の身長、体重、頭囲などにカドミウムが影響を与えるという論文がかなり出ているという総説なので、エコチルのデータも大まかに言えばそういうデータはポジティブかもしれないという印象を持っています。ただ、安全性を決めるPODにどれをどうしましょうとなるとかなり難しい話になるのですが、野原先生、DOHaDの観点から何かコメントございますでしょうか。急に振ってしまってすみません。

○野原専門委員 今、姫野先生がおっしゃったようなDOHaD、胎児期や発達期に受けた曝露の影響が後発的に表れるという現象、の研究結果は動物実験でもヒトの結果でもたくさん出ていて、低体重で生まれた子供に成人後の成人病や、いろいろな疾患、代謝疾患とか神経疾患のリスクが増加するという報告もたくさん出ています。そのメカニズムははっきり分かっていない部分が多いですが、やはりDOHaDの可能性は私も考えておかなければいけないのかなと思います。

先ほど動物実験で出てきた、雄の親と雌の親にばく露して子供に影響が出るというのも、今のところどういうメカニズムかというのは分からない部分が多いですけれども、そういうことがあることも注意しておくことは必要ではないかなと。そういう考え方があるということをバックグラウンドにいろいろな結果を見ていくということも意識しておく必要があるのではないかなと私は思っております。

以上です。

○中山専門委員 もう一点よろしいでしょうか。多分最近だと思えるのですが、カドミウムが甲状腺機能に影響するのではないかというようなレビューがあったと思うのですが、その場合、胎盤を通らなくても母親の甲状腺機能を低下させた場合は、子供の精神神経発達、脳の発達に影響する可能性はあると思いますので、必ずしもカドミウムが胎盤を通らないということをもって影響が少ないのだろうということは言いにくい可能性があるのではないかと考えています。多分、secondary toxicityといえますか、そういう一段階置いたtoxicityにはなると思うのですが。

○姫野座長 ありがとうございます。これが学会の議論ですと非常に面白い議論なのですが、この専門調査会としては実際どうしたらいいのかという問題があります。次の生殖の影響のところも見てから最終的に判断したほうがいいかなと思います。生殖はエコチルのデータが結構たくさんありまして、資料2-1の17ページから見ていきますと、エコチルの論文が6報出ています。簡単に言うと、母体血中カドミウム濃度が高いほど、ちょっと早産が増えるけれども、前置胎盤は増えません、少し子供のサイズが小さくなります、口蓋裂や腹部の奇形はネガティブ、などです。最初は1万7000人ぐらいのデータが2020年に出て、出生児のサイズが少し小さいというのが出て、2022年に今度は8万2000人を対象にして、やはりサイズが少し小さくなるという、これだけの論文が出ています。僕の意見を先に言ってしまうと、エコチルのデータは個々の論文を採用する、しないではなくて、評価書の中で一つの表にまとめられないかなと考えています。ポジティブもネガティブも含めて。今、非常に貴重なデータがそれぐらいの分量で出ていて、全体としては赤ちゃんのサイズとカドミウムに関しては割にポジティブな、何しろn数が多いので、多いからいかどうかは議論のあるところですが、非常に貴重な日本のデータが出ています。FDAのFlanneryたちの総説のまとめを22ページに表にさせていただいているのですが、そこでも出生児体重、身長、頭囲、SGAなどで関連があったという論文がたくさん出ています。この両方を併せてみると、荻田先生のコメントにありましたように、第2版のように胎児への影響は全然ない、みたいな言い方はちょっと難しいのではないかと考えています。2-2の最後のページです。生殖影響につきましては、肯定的な報告はほとんどないとは言えないと思います。荻田先生から、確証的な報告がそろっていないなど結論の表現について御検討くださいということが出ているのですが、荻田先生、さらにプラスで何かコメントはございますでしょうか。

○荻田専門委員 出生児の体格等について研究した論文がたくさんここ数年で出たということもありまして、もちろんパブリケーションバイアスも考えられるかと思うのですが、関連があったとする報告がエコチルでも出ています。私もエコチル論文をまとめた表をつくってもらおうというのは大賛成で、さらにもう一点、男児と女児で影響が違いそうということが多くの論文で指摘されています。それも重要な知見だと思うので、女児と男児の

差が分かるような表もつけていただければ、何らかの影響が示唆されている根拠の表になると考えております。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。ただ、この辺りで何か設定しなきゃいけないというような、PODにつながるような決定的なデータがあるかということ、それはちょっと厳しいと思います。何しろ対象となるポピュレーションが妊婦さんに限られているという問題があるので、日本人全体になかなか使えないという問題がある。ただ、この現状は概要集に紹介し、第2版とは異なるコメントを、特にエコチルとFDAのデータに基づいて何か書いていく必要があるのではないかと考えています。それがPODにつながるかどうかは別にして、最近の知見を食品安全委員会としてきちんと把握しているということを示すのは必要なのではないかと考えているのですが。

○中山専門委員 よろしいでしょうか。1点、エコチル調査の限界が、エコチル調査は血中濃度を測っています。出生児体格等はやはり妊婦さんの腎機能にも影響されると思いますので、そこをどう解釈するかというのはエコチル調査の限界点であると考えています。

もう一つは、連続量として検討しているのが多いのですが、低出生体重児といわゆる2,500g以下であると、少し影響が小さくなるというか、見られにくくなるということがありますので、これもPODをどう設定するかという問題に多分行き着くのだろうと思います。その辺りはエコチル調査から、これからも多分少しずつ出てくるだろうと思いますけれども、そういうところが少し問題になる可能性はあると思うのですが、先ほどの発達のところも含めて、発達のところは特にまだ証拠不十分という結論でもいいかもしれないと思いますが、影響がないとは言い切れなくなっているというような表現になるのかもしれないなと思っています。

○姫野座長 ありがとうございます。

あと、論文の選定の時点でも中山先生から御指摘があった鉄栄養の指標が今のエコチルでは十分には取れていない。フェリチンを測っていないという問題があるので、評価書に何らかの記述をする場合には、その辺の限界はもちろん書く必要があると考えています。

こちらで予定していた時間より大分延びているのですが、つい内容がサイエンティフィックに走り過ぎて、この専門調査会らしくなくしてしまう座長の悪い癖なのかもしれません。

○松井専門委員 エコチル調査について1つお伺いします。例えば先ほどの神経の場合は臍帯血で分析していらっしゃるんですよね。今の出生児の体格とかの場合は臍帯血で評価していないのでしょうか。

○中山専門委員 臍帯血については約5,000検体を測っています。エコチル調査としてはアクションナブルな指標を出したいと思いましたが、母親の血液を優先して測っています。現在、母親の血液から臍帯血を予測するモデルというのを5,000検体、ペアで測っておりますので作成中です。それができれば恐らくほかの、ある程度のuncertaintyはあるのですけれども、10万人分の臍帯血中濃度を予測していくようなことも可能になるかなと思っています。

ただ、臍帯血中濃度で規制できませんので、どうしても母体血中濃度、あるいは尿中濃度に持っていく必要があるということで、そういうふうにしております。

○松井専門委員 分かりました。もう一点お願いします。そうしますと、先ほど座長からお話がありましたように、カドミウムにばく露されると胎児は亜鉛欠乏になるのだというような説でしたね。ということは、例えば出生児の体重、身長、全て亜鉛欠乏の影響だというふうに考えられませんか。臍帯血中の亜鉛のデータがあったら少しは交絡因子の補正ができると思うのですが。

○姫野座長 亜鉛の濃度はありますか。

○中山専門委員 今のところないですが、今測定中です。

○姫野座長 測定予定、結果が出るということですね。

○中山専門委員 はい。

○姫野座長 その結果がサイエンティフィックには楽しみです。もちろんその可能性はあると思いますが、ちょっと心配なのは、亜鉛だけでなく、いろいろなものがメタロチオネインにトラップされて、単なる亜鉛欠乏とは違うことが起こるかもしれないというのと、先ほど中山先生から指摘があったように、甲状腺機能が低下するといろいろなことが起こって、最近IQにも影響があるという話が出ていますので、その辺は大事なところだと思います。ただ、いずれにしろ未確定の部分が多いので、決定的な結論は出せないと思うのですが、紹介をする必要はあると思っています。

ここら辺について、ほかにどなたか。

子供というか、次世代というか、その人々に対する影響というのは食品安全委員会として別枠で何か項目を立ててやるということはあるのですか。

○松崎評価専門職 ハイリスクグループを設定するということはあると思うのですけれど

も、子供はPOD幾つ、大人はPOD幾つみたいなふうにはしなくて、どちらかという安全側を取った値を決めるのだと思います。

○姫野座長 確かにハイリスクかどうか分からないですものね。分かりました。

そうしますと、あと何か飛ばしてしまったかな。内分泌は関連なしということで、特にいいと思います。

ちょっと長くなってしまったのですが、ここで一旦休憩にしてよいですか。4時まで休憩にさせていただければと思います。

(休憩)

○姫野座長 では、再開したいと思います。

先ほどちょっと生殖と神経について結論が曖昧なまま終わってしまいました。私のほうから提案させていただいたように、エコチルの生殖影響というのは全体的に一つの表にまとめてしまう。台湾やバングラデシュでも少し子供のサイズが小さくなる、また、性差があるというのが出ていますから、それは付随的に何らかのコメントをしながら使う。FDAがそこに注目しているみたいなことで評価書の中で扱っていく。つまり、苧田先生が指摘されたように、第2版のような書き方はしないで、いろいろなデータが出ていて、確証的なことは言えないけれども、こういうデータが出ているということについてはコメントする。論文の扱い方としては、そういう流れでよろしいですかね。中山先生、苧田先生、いかがでしょうか。

(首肯する委員あり)

○姫野座長 では、御承諾いただきました。神経のところは御担当の先生が違うのですが、神経のデータはほとんど子供のIQについてなので、そことも絡むと思います。ただ、ヒトでの神経への影響についての重要な論文として評価書の中で独立して扱うのはちょっと今のところ難しいかなと思います。

ですので、神経の項目では特に触れずに、生殖影響のところ、バングラデシュの5歳児、10歳児のデータとか、日本では2歳児になると影響が消えてしまうとかいうことも一緒にまとめて紹介するのはいかがでしょうか。どうでしょうか。

今日の座長としての必要なゴールは、どれを評価書に使う大事な論文として決めるかなのですが、神経のほうでエコチルの調査で2歳児になるまでには影響が消えてしまうというのを何らかの形で、ネガティブなデータだけれども、大事なデータとして紹介したほうがいでしょうかと言ひ換えてもいいのですが、いかがでしょうか。

中山先生、どうですか。

（「同意」の提示あり）

ありがとうございます。

荻田先生もよろしいですか。

○荻田専門委員 よろしいかと思いますが、1点、資料2-1の12ページの上の行のMa et al.の報告は違う検査なのですけれども、京都式の発達検査のほうでは2歳で得点の低下が見られていますので、そこも併せて紹介した方がよろしいかと。

○姫野座長 ただ、これは喫煙歴のある母親が多いのですが、それもあえて含めて紹介したほうがいいでしょうか。エコチルのデータですし。

○荻田専門委員 はい。

○姫野座長 分かりました。では、このエコチルの2つの論文については評価書の中で生殖影響と併せた形で紹介していくということでよろしいでしょうか。

そうしましたら、次は体内動態ですかね。体内動態について簡単に事務局のほうで状況を説明していただきたいと思います。

○松崎評価専門職 それでは、事務局より資料3-1、カドミウムの評価書の概要集（体内動態）について簡単に御説明いたします。今回、体内動態についてはヒトの影響を重視した観点で資料を作成しております。また、事前に松井先生、吉成先生に全体的に大幅に御修正をいただきましたので、見え消しでは資料が見にくいいため、全て反映した資料にしております。

ボックスを見ていただきますと、第2版では「5. ヒトにおける動態及び代謝」として5. 1から5. 7で吸収、輸送、分布、排泄、半減期、ばく露指標、メタロチオネインという項目になっていますが、今回、第2版以降に得られた知見としてまとめる際に5行目からの目次として、(1) 吸収・分布・代謝・排泄、(2) バイオアベイラビリティ、その中の①食事組成の吸収への影響、②ばく露量推定、(3) 妊娠期の影響というふうに資料を構成しております。こちらは第2版との併せ方についても今後、御議論、御検討をお願いしたいと考えております。

まず1ページ、15行目から吸収・分布・代謝・排泄として、マウスやラットに飲水投与した試験において、体内でのカドミウムの挙動について報告されております。

また、前回、8月の議論に上りました動物実験のBrzóskaについて、血中、尿中の濃度が記載されておりましたので、こちらを体内動態にも再記載しております。

また、11ページを御覧ください。7行目から(2) バイオアベイラビリティ、①食事組成の吸収への影響ですが、カドミウムの形態や同時に摂取する物質によって吸収率が異な

ることを記載しております。

次に16ページを御覧ください。9行目から②ばく露量推定ですが、バイオアベイラビリティを考慮した値のほうが実測値に近い値になるという文献が多く報告されております。そのため、バイオアベイラビリティを考慮した値を用いることの重要性が報告されております。

続きまして、28ページを御覧ください。4行目から(3)妊娠期の影響を記載しております。母体血、臍帯血、胎盤、胎児等のカドミウム濃度が測定されておりますが、全体として母体血、臍帯血よりも胎盤でカドミウム濃度が高いことが報告されております。

続きまして、資料3-2を御覧ください。こちらは事前に松井先生、吉成先生に重要文献として選定していただいたものをまとめております。併せまして、先生方からのコメントについても26行目から記載しております。簡単に御説明しますと、32行目から吉成先生から資料の構成についてコメントいただいております。

2ページ目を御覧ください。松井先生より、バイオアベイラビリティ、バイオアクセシビリティの語句の解説等をいただいております。

続きまして、3ページ目ですが、松井先生より追加の検討として鉄欠乏や亜鉛欠乏とのカドミウム吸収の関連についてコメントをいただいております。全体的に松井先生、吉成先生から補足いただけますと幸いです。

御説明は以上でございます。

○姫野座長 ありがとうございます。

体内動態の資料は3-1と3-2があるのですが、既に松井先生と吉成先生のほうで、この辺の論文が評価書でも直接引用する必要がある重要な論文ではないかというのもピックアップしていただいています。まずお二人の先生に、これについて簡単に、なぜここにあるのかということをお紹介いただければと思います。

○吉成専門委員 では、吉成から先に説明させていただきたいと思いますが、松井先生と相談しまして、吸収・分布・代謝・排泄のところを私が少し説明させていただこうと思います。

今回、ヒトを中心とした評価書であることから、一般的な動物の体内動態の記載というよりは、カドミウムの体内動態にどういうものが影響を与えるかという観点で選んだほうがいだろうということになりました。資料3-2の(1)の吸収・分布・代謝・排泄に5つ載っていますが、資料3-1のページ数が書いてありますので、少しずつ見ていただければと思うのですが、最初のLee et al.は韓国の健康調査の中で鉄レベルとカドミウムの吸収を調べているものになりますので、先ほど少し議論がありましたけれども、血中カドミウムの濃度に鉄が与える影響を示されている論文になります。

それから、その次の3ページ、Brzóskaの論文は先ほども御説明がありましたけれども、

そこも複数の用量で比較的、経時的に実験されていますが、そこで血中、尿中の経時的な変化がでている、非常に重要なデータではないかと思って入れております。

あと、OishiらとParkらの5ページ、6ページの論文ですが、Oishiらのほうは餌にカドミウムで汚染した米を混ぜて与えているもので、通常ですと塩化カドミウムなどが投与されていますが、そうではなくて実際のばく露状況を考えて、米で与えたときにはどうなるかということが示されている論文になります。それから、Parkらのほうは鉄欠乏飼料と鉄を付加したような飼料をつくりまして、やはり鉄の影響を見ていて、かつ腸管の2価の金属イオンの吸収に係るようなトランスポーターの発現なんかも調べていて、機序を少し示唆するような論文だということでそれを入れてあります。

ちょっとここで松井先生に交代して、2のほうをお願いします。

○姫野座長 ありがとうございます。では、松井先生、お願いします。

○松井専門委員 資料3-1の11ページを御覧ください。これが先ほど私が御紹介しました論文です。これは実際にラットに投与して脳にどのくらい入ったかという話ですね。ここで見て分かりますように、下垂体はかなり縦軸の濃度が高くなっています。それに比べて視床下部のほうは低いですけれども、やはりカドミウム補給によって視床下部にカドミウムは入るのだというようなことを示した論文だと思います。ですから、先ほどの脳にカドミウムは入らないというのは、どうも本当かなという気がしております。でも、これは、採択しておりません。

次はNo. 012の論文ですが、12ページを御覧ください。実際のデータがありますけれども、ねずみに標準的な餌、それと小麦パン飼料、アマニパン飼料、標準精製飼料にカドミウムを添加した飼料で蓄積を見ているわけですが、塩化カドミウム投与群と食パン飼料、これはもともと小麦粉が汚染されていたものですが、そのカドミウム摂取量はほぼ一緒なのですけれども、臓器中の分布が全然違う。食品中のカドミウムよりも塩化カドミウムのほうが吸収されやすい。バイオアベイラビリティが高いというようなことを示した論文になります。

その次がZhaoです。16ページ以降にあります。ここで何点かありまして、まず、表にはなっておりませんが、17ページの16行目ぐらいから、これは実際にねずみを使ってバイオアベイラビリティを調べた試験ですけれども、例えば米の場合は約20から60%と、バイオアベイラビリティが米によって大きく違う。小麦でも37から67%と倍くらい違う。そのほか野菜なども物によってバイオアベイラビリティはかなり違う。このバイオアベイラビリティはねずみに投与して、腎臓の濃度の変化から調べたものですが、このように大きく異なっているということです。

次の18ページの9行目と10行目の間に式が載っております。この式で摂取したカドミウム、またはバイオアベイラブルなカドミウムから尿中カドミウムを推計した試験です。こ

これはヒトでの結果です。その結果を示したのが19ページの図9になります。一番左側が実際のヒトの尿中のカドミウム排泄データです。2番目がバイオアベイラビリティ100%と考えて計算しています。そうするとこういうふうになる。そして、米のバイオアベイラビリティですが、実測したバイオアベイラビリティからバイオアベイラブルなカドミウムの摂取量を出して、それで計算したのがこの式になります。これで分かるように、バイオアベイラビリティを考慮するとかなり実測値と近いものになる。バイオアベイラビリティを考慮しないと、当然これは濃度が高くはなるのですけれども、それ以外にばらつきが物すごく大きくなる。

その次がYaoの試験ですが、これはマウスを使ったバイオアベイラビリティと人工消化を使ったバイオアクセシビリティの比較をしたものです。バイオアクセシビリティとねずみを使ったバイオアベイラビリティには直線関係があった。それは21ページの22行目に書いてあります。このような結果になっております。

その次に選びましたのはWeiです。22ページからになります。これは3種類の米を使いまして、ねずみを使ってバイオアベイラビリティを求めた試験です腎臓、肝臓、腎臓+肝臓の3つのタイプで計算しておりますが、それなりに差があるということになります。

この試験では、バイオアベイラビリティを考慮しないとカドミウムの健康影響リスクを過大評価することになるというコメントがついております。

その次がWeiの論文です。22ページからになりますが、25ページを御覧ください。これもやはり動物を使った *in vivo* バイオアベイラビリティと人工消化、*in vitro* バイオアクセシビリティの比較をしたものです。ただ、この *in vitro* バイオアクセシビリティ、つまり人工消化の方法はいろいろあるのです。ここではその異なる方法の比較をしております。さらに、先ほどのYaoは米ですけれども、これは全部野菜です。このように全般的にバイオアクセシビリティとバイオアベイラビリティは相関があったと。特にPBET-GP法がよかったと書いてあったと思います。ですから、米でも野菜でも実際のねずみを使ったバイオアベイラビリティと *in vitro* バイオアクセシビリティというのはかなり関連が認められるということになります。

その次はXuの試験です。この試験は野菜と米のバイオアクセシビリティ、人工消化の溶解性を調べたら、米の溶解性が高かったと。あと、ここで特に特徴的なのは、調理の影響を調べています。これは検討しておく必要があります。例えば現在、食品成分データベースでは、調理による総量の変化というのが一部ありますけれども、このようなバイオアクセシビリティの変化はありません。調理による変化は27ページの3行目ぐらいから書いてあります。生米のバイオアクセシビリティは炊飯によって多少減少しますが、そんなに大きな差ではない。炒め調理もそんなに大したことはないのですけれども、茹で調理によって増えてしまったという話になります。これはどうしてか分かりませんが、調理による影響もある程度はある。けれども、それほど多くなかったという結論になります。

そして、この試験では先ほどZhaoのところでも報告しましたように、実際のヒトの尿中排泄量とカドミウム摂取量の関連を検討しています。これはいろいろな調理のパターンを組み合わせてカドミウム摂取量を調べています。27ページの図13ですけれども、一番左側が実測値です。真ん中がバイオアベイラビリティを100%としたもの、つまり全部吸収されると仮定したもの。そして、その次のBASというのはバイオアクセシビリティで、調理による差がいろいろ調理の組み合わせで書いてあります。最後は動物試験で得たバイオアベイラビリティですが、どうも実測値と比べるとバイオアクセシビリティを用いた推定値のほうが実測値に近い。やはり先ほど申しましたように、尿中カドミウム濃度から摂取した食品中のカドミウム摂取量を推計するという作業がありますけれども、そのとき、こういうものがあるのだということを前提にいろいろ考えておく。実際に日本の食事でバイオアベイラビリティ、バイオアクセシビリティを調べたというのはなかなかないので、こういう点に留意する必要があると評価書には書く必要があると考えております。

その次が妊娠の話になります。これは28ページにWangらの報告があります。そのデータが29、30ページにありますけれども、30ページのデータを御覧ください。これは妊娠9日目にカドミウムを腹腔内投与して、18日目のカドミウムを調べた試験です。当然この投与期間がありますが、Aで示しますように母親の血清のカドミウム濃度が投与により増加したと。腎臓はおいておきまして、胎盤もかなりカドミウムが増加している。これは先ほど座長からお話がありましたように、かなり胎盤でトラップされているのだらうというようなことを示唆する論文です。

ここで調べて強調しておきたいのは図15のFです。これは胎児の肝臓のカドミウムですが、肝臓にトラップされているといっても、やはり胎児の肝臓中のカドミウムは上昇する。ただ、これは量的な問題がありますけれども、ですから、必ずしも完全に胎児は母親のカドミウムばく露から守られているのだとは言いきれないということになります。

最後が31ページの東北コホートの試験です。この試験では、ここに書いてありますように、600名程度の妊娠中の母体カドミウム濃度と臍帯血の濃度を測っております。あとは胎盤中濃度も測っていますけれども、そのデータが次の32ページの図16と図17になります。図16は母体血と臍帯血のカドミウム濃度の関連ですが、非常に弱いのですけれども、これだけたくさんデータを集めるとこの関係は有意であるということです。

次に図17ですけれども、胎盤の濃度と血液中の濃度を比較するというのはちょっと問題かなと思います。母親の全血と臍帯血の全血のカドミウム濃度を見ますと、一番上のバーがありますね。星2つがついています。つまり、これは何を意味しているかということ、臍帯血のほうが母体血よりもカドミウム濃度が低いのだと。これも先ほどのお話のように、胎盤である程度胎児はカドミウム汚染から守られているのだということを示す論文です。

以上を採択案とさせていただきます。

○姫野座長 ありがとうございます。

体内動態については既にお二人の先生からかなり詳細な検討を経て候補論文を出しているだけで、ほかの委員の先生方からさらに何かこれについてコメントがあればと思うのですが、いかがでしょうか。

吉成先生。

○吉成専門委員 松井先生、ちょっと確認なのですが、最後の妊娠期の影響の論文で、Wangらの28ページの論文というのは、資料3-2には入れていなかったのですが、削除の予定ではなかったですか。

○松井専門委員 事務局、どうですか。事務局のリストには。

○吉成専門委員 リストには入っていないのです。

○松井専門委員 ごめんなさい。では、Wangらのものは私のミスです。

○吉成専門委員 実験系の課題か何かで多分記載までは、ラットだけでよかったのではないかと思います。

○松井専門委員 申し訳ありません。ありがとうございます。

○吉成専門委員 以上です。

○姫野座長 先ほどの松井先生の紹介のときに数字が出てきて、ちょっと誤解を与えるかなと思ったところがあります。17ページのお米や小麦のカドミウムのバイオアベイラビリティのところではRBAとRがついていて、それがちょっと伝わらなかったかなと思います。Rは、relativeなバイオアベイラビリティなので、これは塩化カドミウムに対して相対的にどのぐらいかということです。塩化カドミウムを与えても吸収率がよくないので、塩化カドミウムのバイオアベイラビリティはもともと低いのですが、それに比べてさらに16%ぐらい、あるいは67%ぐらいなど、そういうrelativeな値ですので、誤解をしないほうがいいかなと思いました。補足をさせていただきました。

○松井専門委員 ありがとうございます。姫野先生がおっしゃるとおりで、もともと塩化カドミウムのアベイラビリティはそれほど高くありませんので、相当低いと考えられると思います。

○姫野座長 選んでいただいた論文は、要するに、鉄やカルシウムが不足すると吸収が高

くなりますよということです。資料3-2の4ページ目に松井先生から、日本人の食事摂取基準に掲載されている日本人の具体的な摂取量の数値が文中に出ています。上が亜鉛で下が鉄なのですが、表を見ていただきますと亜鉛の推奨量は男で11、女性で8ぐらいなのですが、実際の摂取のデータは男で8.8、女で7.3と足りていません。鉄の摂取基準も男で7.5ぐらい、女性は月経ありなしで違いますが、6.5から10.5あるいは11.0。それに対して実際の摂取レベルは男で8.1、女性では7.3というふうに、これもなかなか足りていないです。こういう日本の状況の中で、鉄欠乏やカルシウム欠乏になるとカドミウムの吸収率が高くなりますというデータは重要で、体内分布の知見の中できちんと日本の現状とともに議論したほうがいいのではないかということだと思っております。

堀口先生、疫学のデータで日本でカルシウムレベルとか鉄の摂取レベルの影響を、カドミウムばく露レベルに関して実際に調べたデータはありますか。

○堀口専門参考人 まだ論文になっていないのですが、自分自身の調査結果でフェリチンとの関係を見たというのがあったのですが、フェリチンもなかなか難しく、カドミウムのばく露を受けている場合、必ずしも鉄の貯蔵量を反映しないところがあって、ちょっと難しいところがあったかなと。

○姫野座長 汚染地域の住民と一般住民とでまたちょっと意味が違って来る。

○堀口専門参考人 ちょっと意味が違うのです。あとは池田正之先生の論文で鉄欠乏状態とカドミウム、血中か尿中かは忘れましたが、両方だったかもしれないですが、かなりnが大きい全国調査ですね。そのような論文はありました。

○姫野座長 それはカルシウムや鉄の栄養レベルの違いによって血中、尿中のカドミレベルが変化するかしないかということ。

○堀口専門参考人 そうですね。鉄欠乏状態であれば恐らくカドミウムの吸収が亢進して、それで血中、尿中カドミウムレベルが高いという妥当な結果といえますか、そういう結果だったというのが池田先生の論文にあったと思います。

○姫野座長 日本人の食事摂取基準プラスそういうデータもあると説得力があるという気がしました。なので、鉄、カルシウムの影響についての論文を入れるということは、先生方、特に異論はないかと思うのですが、よろしいですか。

それから、バイオアベイラビリティの論文は、実は最初に論文リストを作成していただいたときにはほとんど入ってなくて、これは松井先生がいろいろ調べて集めていただいた論文の中から②の4つの論文があるのですが、見ていただくと名前で見分かりますように、

これは全部中国発の論文です。そのうちの2つは実験動物で食事からのカドミウムのバイオアベイラビリティはこのぐらいだということを出しておいて、実際の中国のカドミウム汚染地の住民で食事からのカドミウム摂取量と尿中のカドミウムレベルの実測値を測定してある集団の中で、ねずみで計算した・・・

今、吉永先生から手が挙がっているようで、コメントをお願いします。

○吉永専門委員 吉永ですけれども、姫野先生のお話が終わってから大丈夫です。

○姫野座長 では、終わらせますね。要するに、中国から出ているのは、食事中的カドミウムレベルの実測値を彼らは持っていて、尿中のカドミウムレベルも持っていて、方向としては、彼らは食事中的カドミウムレベルから尿中レベルを予測すると実測値よりもえらく高い。だから、当然、バイオアベイラビリティを考えなければいけませんよねということです。どの論文も基本的にそういうことを言っていて、ただ、第2版でもJECFAの式が出てきていて、バイオアベイラビリティを10%という数値を設定していて、尿中カドミウムレベルから食事中的カドミウムレベルはこのレベルに計算できるということをやっているのです。このような尿中から食事中への逆の計算を中国の論文は何でやらないのだろうかという気持ちがあります。最近、中国において、食事中、あるいはお米の中のカドミウムの濃度を把握している集団で尿中カドミウムも血中カドミウムも測っているという人たちがいます。なので、その人たちの尿中カドミウムから第2版にあった式に入れて食事中的カドミウムのバイオアベイラビリティを10%として計算したらぴったり合うのか、10%だと合わなくて、彼らの言うバイオアベイラビリティ、何%か分からないですけれども、そっちに変えるべきだということをお願いしたいのか、その辺は検討が必要かなと思っています。

吉永先生、私のほうからのコメントは終わりました。

○吉永専門委員 私もあまりよくあれなのですけれども、例えばカルシウムとか鉄の話は、あくまでもバイオアベイラビリティと同じで、吸収率のところに影響を与える要因ということですね。

○姫野座長 基本的にはそうだと思います。

○吉永専門委員 そうすると、まず整理しなければいけないのは、疫学で血中レベルとアウトカムとか、尿中レベルとアウトカムとの関係云々というときに、それは一切全く関係ない話で、例えばそこから求められた血中のPODみたいなものから摂取量をというときに、ここで話題になっているようなことを考慮しなければいけないということなのですよね。

ある意味そういういろいろな要因で吸収率が変化するであろうということは、ある程度分かっているわけなので、今回いろいろまとめていただいたデータを拝見しても、結局こ

れらを基に、例えば今回の評価の中で血中レベルか尿中レベルでこれぐらいが閾値的なものだというのが出たときに、それを摂取量に変換するときに具体的にどうこれらのデータを活用できそうなのかというのが私にはよく見えなかったもので、何かそういうプランとか見通しがあれば、簡単で構わないので、ぜひ教えていただきたいなと思ったのです。

○姫野座長 私からまずちょっといいですか。さっきもちょっと言ったのですが、中国のこれらの論文は、食事のdietary cadmium intakeから尿中のカドミウムのレベルを推測するとこのように実測値と高く評価してしまうので、バイオアベイラビリティを考えなければいけないのではないかと、簡単に言うとそういうことを言っている論文です。でも、国際的には、尿中のカドミウムレベルをまず調べて、その尿中のレベルはJECFAのあの式に放り込むとこのぐらいの食事のカドミウムレベルになる。ほとんどの機関がそうやって決めているわけです。その式にはもう10%という数値が入っているわけです。そうすると中国から最近出ている論文をどう評価するかというと、彼らは10%ではおかしいのではないかとやっているのかどうかは、こっちで計算してみないと分からないというのが一つ。そういう論理は何も書いていないのです。あくまで食事中から尿中を予測するとバイオアベイラビリティを考えなければいけないと言っています。それは具体的な数値を出して、確かにそうだけれども、大体我々は予測していたわけです。カドミウムのバイオアベイラビリティは低いというのは分かっていたわけで、それを第2版では10%としているわけです。逆に言うと、この専門調査会の作業の中でばく露チームの人にも働いていただきたいなと思っているのですが、食事中のカドミウムレベルと尿中のカドミウムレベルがセットになっている論文から、第2版の式を今後も使い続けていいのかどうかは検討していいのではないかと考えています。そのときに一つ参考になるのが中国発のバイオアベイラビリティの論文なのではないかと私は感じているのです。

○吉永専門委員 私が聞きしたかったのは、要するに中国のデータで、例えばお米とかしか考えていないデータを日本のバイオアベイラビリティとはまた全然違ってくるのだろうと想像されるので、そこなのですね。つまり、日本のバイオアベイラビリティに関する情報が全くない中で、こういう情報はどう生かし得るのだろうかということについてのさっきの質問だったのです。すみません。ちょっと言葉が足りなかったかもしれません。

○姫野座長 中国の論文を見ると、中国のこの地域では7割が米由来で、残りが野菜由来であるということが書いてあって、米のバイオアベイラビリティはこうである、野菜のバイオアベイラビリティはこうであるという研究をしています。ばく露チームの方はよく御存じだと思うのですが、日本人の現状のカドミの摂取源は4割弱が米で、あとは野菜と、ほかの国にない重要な摂取源は魚介類です。ところが、魚介類のカドミのバイオアベイラビリティを調べたという仕事は多分ないですね。

○吉永専門委員 だと思うので、お伺いというか、どういうプランなのだろうということなのですか。

○姫野座長 でも、そういうことを一切無視して10%という数値が国際的には出回っているわけですね。それを吟味するぐらいのことはやっていいのではないかと、というのが僕の考えなのです。それは魚のバイオアベイラビリティが分からない、分からないから何もしないというのはないんじゃないのかなと。何かデータを持っていたらむしろ教えていただきたいぐらいです。この仕事のゴールが見えないということでしょうか。

○吉永専門委員 そうですね。おっしゃるとおりだと思います。まさに今、姫野先生がおっしゃったみたいに日本人の場合、魚介類みたいなものからの摂取量が多いのに、そこに関するバイオアベイラビリティとかバイオアクセシビリティのデータがない以上、どうするんだろうというか。

○姫野座長 一つの参考になるのは、日本人の集団で尿中のカドミウムレベルと食事からのカドミウムの摂取量のデータがそろっているものを国際的なものも含めて全部集めて、その関係をどうやってもやはり10%が一番うまく合うのか、中身は魚がどうかとか、具体的な食品群ごとのバイオアベイラビリティはブラックボックスだけれども、トータルでは10%という数値を使うしかないのか、それともこれはもう変えないと、ちゃんと研究をして、魚からのカドミウムのバイオアベイラビリティを調べるという作業が必要なのかということまでは言ってもいいのかなと思っています。

というのは、第2版では尿中のカドミレベルから日本人の食事中的カドミレベルはこうあるべきだという作業はやっていないのです。第3版でもし我々が尿中のカドミウムレベルはこのぐらいが安全域なのではないかと評価したときには、そこから食事中的カドミウムレベルに換算をしなければいけないわけです。そのときに第2版の式を相変わらず使うのがいいのかどうか。そうすると、バイオアベイラビリティに関して今どのような情報があるかについて、きちんと我々は検討する必要があるのではないかと。私が考えてきた流れはそういうことなのですか。

○吉永専門委員 分かりました。

○姫野座長 第2版では、尿中から食事中カドミウムレベルを推測していないのです。第3版もしないでいいのですかというのが僕の皆さんへの投げかけなのです。

○吉永専門委員 それはもちろんぜひすべきだろうと思うのですが、どうやったらいい

のだろうかというのがちょっと難しいところだなと思ったので、ちょっと伺ってみた。何かプランがあってのお話しなのかなと思ったので、お聞きしてみたわけでございます。すみません。ありがとうございました。

○姫野座長 吉永先生が、それはすばらしい、というようなプランが用意できているわけではないので、一緒に悩んでいただきたいのです。

松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 1つ確認ですけれども、JECFAの式ですが、バイオアベイラビリティ10と姫野先生はおっしゃいましたけれども、あれはデフォルトが10であって、実際はバイオアベイラビリティを入れるような式ですよ。違いますか。

○姫野座長 入れてやった国はあるのですか。

○松井専門委員 バイオアベイラビリティを調べているというところなのではないでしょうかと私は理解しています。デフォルトは先生がおっしゃるとおり10です。

○姫野座長 ですから、デフォルト以外のその国独自の数値を出して決めましたというのはあるのですか。僕はちょっとないと思いますけれども。

○松井専門委員 今のところないとは思いますが。

○姫野座長 多分これだけ魚由来のカドミウムが多い国は日本以外にあまりないので、そこはやはり吉永先生がおっしゃるように非常に大きな問題点を持っていると思います。ただ、米の中のカドミウム濃度の基準にどうしても密接に絡んでくる仕事なので、魚にもいろいろありますし、魚は確かに難しいですね。

だから、吉永先生のどうするんだろうというのと同じで、どうしたらいいのかという気持ち的を共有しているつもりです。ヘルプを待っております。

○吉永専門委員 池田先生のお仕事か何かの中に、いろいろな集団の尿中レベルと摂取量のレベルをエコロジカルに散布図をつくって回帰したようなデータがたしかあったはずで、恐らくそのデータの回帰式の傾きが日本人のバイオアベイラビリティだというふうに仮定することはできるのかもしれないですね。

○姫野座長 実は池田先生のその辺の一連の仕事が最初の論文リストにほとんどピックアップされていなかったのです。なので、前回の会議で、これは必要じゃないですかという

論文を僕のほうで参考資料として追加して出させていただいたのです。その中にあったかもしれないですし、それ以外かもしれないので、先生がおっしゃる論文を後で教えていただけるとありがたいです。

○吉永専門委員 調べてみます。

○姫野座長 ほかに何か体内動態についてありますでしょうか。今いろいろ議論が出たので、バイオアベイラビリティをなぜこのチームで一生懸命論文をピックアップして議論したかということは伝わったかもしれませんが。あと、最後に妊娠動物とヒトの妊娠のデータが出ています。資料3-1の32ページの母体血と臍帯血のカドミの分布を見てください。これは相関があるというよりは、僕は母体血が10とかの高い値を示すような人でも臍帯血はすごく低いというグループと、母体血が1とか2でも臍帯血が10ぐらい行っているという2つの方向に分布が分かれています。母体血からカドミウムがあまり臍帯血に行かないという特徴を持ったグループと、ちょっとでも母体血にカドミウムがあるとたくさん臍帯血に行くグループと、一番下のほうにある両方低いグループと3つのグループがいるなと思っています。

これは東北スタディですけれども、先ほど中山先生が、エコチルの研究で母体血から臍帯血を予測するというようなお話があったのですが、この図を見てなかなか難しいのではないかと思ったのですけれども、いかがでしょうか。

○中山専門委員 ありがとうございます。遺伝子を今うちは調べているので、そこと併せないともしかしたら難しいかなと思っています。そこのとおりかなりばらついているので、恐らくタンパク等の影響があるのかなと思っていますので、それも併せて今後実施していかないといけないなと思っています。

それと、1つ戻って、吉永先生のコメントで鉄欠乏についてなのですが、疫学上は鉄欠乏は交絡要因として働くのだと考えています。鉄欠乏によってカドミウムの吸収が多くなって、鉄欠乏によるカドミウムの血中あるいは尿中濃度が高くなる、かつ、鉄欠乏によって胎児の体格、発達が阻害されるということが起こっているのではないかという仮説なので、吸収量がどうのこうのということだけではなくて、血中濃度に鉄欠乏が影響しているのではないか。血中濃度とアウトカム両方に影響しているのではないかと考えているということです。これの確定的証拠というのは、交絡要因に本当になっているのかという証拠はまだ我々も、本当は層別解析とかきちんとやらないといけないのですが、それはまだやっていないので、鉄の情報がないので分からないので、これから実施しないといけないと思っています。

○姫野座長 ありがとうございます。一般の場合と継世代的な場合とでは鉄欠乏の影響が

そんなにパラレルではなくて、胎児への移行ということを考えたときには鉄欠乏の影響がもうちょっと複雑になるのではないかと理解しました。ありがとうございます。

体内動態については既に選んでいただいたものを重要論文として評価書の作成に活用していくということによろしいでしょうか。

では、大分時間が押してしまったのですが、どうもありがとうございました。

最後に、評価書の構成について資料4に基づいて、まずは事務局のほうから説明をしていただきたいと思います。皆さん、資料4を御用意ください。

○猪熊課長補佐 それでは、事務局より、資料4に基づきまして御説明させていただきます。本日これまでで全ての分野の知見について概要集案を御確認いただけましたので、今後、第3版の構成をどうしていくかという話に入っていくかと思えます。一応、現時点で第3版の構成についてこのように事務局として考えております。御確認をいただきたい点ですけれども、まず1つ、第2版に追記/修正することでよいか。

二つ目、追記/修正のない項目は第2版の記載を残し、そのままよいか。

三つ目、追記/修正のある項目への記載事項は「評価の根拠文献」として選定された文献の知見、それに加えまして専門調査会の先生方の考察を追記し、第2版の記載も併せて修正することでよいか。

そして4個目、追記/修正と併せて、第2版に載っていて、ただ、これはもう要らないのではないかとと思われるような知見については本文から削除する、または、細か過ぎるというようであれば第2版関係の別添に移動することでよいか。

このような方針で第3版の構成を考えていくことでよいか、御確認をいただければと思っております。

2以降に示しておりますのは、カドミウム評価書の第2版はどうだったのというところを四角のところに書いておまして、現時点で並びなども考えて、例えば腎臓、骨の並びの中で土壤汚染地域の項目があるのはちょっとおかしいんじゃないというところは項目の移動とか削除をしておりますが、現時点では第2版のところをベースにこのように考えておりますというものを示させていただいております。

ただ、3ページから始まっております8. 食品健康影響評価のところは、6のヒトにおける有害性評価とかでの書きぶりを基に書いていくところなので、今後の議論で修正することになると思いますので、8のところは現時点ではいじっておりません。第2版のままを御参考程度に記載しております。

10月末に評価書のたたき台の議論をいただくことになっておりますので、それまでに各御担当の先生方に、特に解釈ですとか考察の部分で事務局より御相談をさせていただき、進めていければと思っております。

事務局から御説明は以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。各目次の細かい具体的なところに入る前に、先ほど事務局から確認を依頼された件について一つずつクリアしていきたいと思います。この専門調査会が12月に第1回を始めたときから少しずつ紆余曲折しています。最初は第2版にちょこちょこっと足すぐらいというイメージでスタートしたようなのですが、どうもそうもいかないということが分かってきて、だんだんいろいろ変わってきました。もう一回確認をするという意味でもよく読んでいただきたいのですが、基本的に第2版に追記、あと削除もあるかと思いますが、修正をしていくという、この点については先生方、よろしいでしょうか。つまり、第2版で活用できる文書があれば、もちろん物性とかそういうものはそのまま使えると思うのですが、それ以外の場所でも第2版よりも古い時代の知見はそのまま使える部分も結構あると思いますので、それはよろしいですかね。

なので、新たに一から文章をつくるのではなく、(2)で追記/修正のない項目は第2版の記載を残してそのまま使うという、これもよろしいでしょうか。松井先生。

○松井専門委員 先ほど中枢へのカドミウムの移行の話ですが、引用文献が第2版にないのです。これは非常に大きな問題かなと思いますので、その辺、そのままというわけにはいかないかもしれません。

○姫野座長 追記/修正のない項目はそのままでもいいですかということですが、先生のおっしゃるように追記とか修正が必要な項目はどれかというのはいろいろ出てくるかと思うので、全くそのとおりだと私も思います。

それから、(3)追記/修正のある項目への記載事項は「評価の根拠文献」として選定された文献の知見及び専門調査会の考察を追記し、第2版の記載も併せて修正することによっていいと思います。つまり、生かせるものは生かして、これが足りないところは足し、これはもう要らないんじゃないか、それは(4)ですね。(4)も併せて言うと、不要と考えられる知見は削除する、あるいは別添に移動するという流れであるということです。

各項目の担当委員の方に、もし自分がここを書くとしたらどういうふうを書くか、ここは残す、ここは追加が必要だ、という観点で、まず第2版を詳細に読んでいただきたいというお願いをしたいと思います。その作業をせずに、今、目次をぱっと見ただけで議論するのはちょっと難しいと思うのですが、でも、ある程度決めておかないといけません。事務局の資料で目次に黄色いマークをしていただいたところがあるかと思いますが、斜線でたくさん消えたり、黄色いマークでたくさん増えたりしているところがありますが、これについて先生方、何かコメントはございますでしょうか。広瀬先生。

○広瀬専門参考人 私のところはひょっとして修正がない項目になるかもしれなくて楽なのですが、やはり並びもあるし、時代もたっているので、追加/修正のない項目も周りと併せた修正が、だから、取りあえず全部見直す。そのままでもいいということはないか

など思っただけです。

○姫野座長 それはもう10年以上たっていますし、そう思います。結論は同じでも、途中、そこに持っていくところで多少修正が必要だと思います。

○広瀬専門参考人 そうです。きっと論文も1個や2個増えたりしているし、あと、なかったりするの追加が必要だと思うので。

○姫野座長 そうじゃないとこの作業をやった意味がないので。ただ、一から書くわけではないということで、たたき台として第2版を活用するというぐらいのイメージに思っただけだと思います。

実は第2版はよく見ると動物という項目立てがなく、今回も結局、あまり動物実験の論文は選ばれなかったのですが、第2版でも体内動態とか幾つかのところはサポートするようなデータとして動物実験のデータはちゃんと書かれています。今回結局動物の論文を随分調べたけれども、採用するものなしのところは結構あるのですが、そうでないところはどこかと考えると、体内動態だと思います。よその国のカドミウムの安全性に関する評価書を見ると、吸収・分布・代謝・排泄の項目がちゃんとあって、そこにはもちろん動物のデータ、プラス、ヒトのデータがあって、その基礎知識を皆さんで共有した上で影響の評価に入る。これが第2版は非常に簡単に書かれていて、先ほどから松井先生が脳への分布や鉄の影響に関する表現も非常に足りないのではないかと言われています。確かに言われてみると、いわゆるADMEの部分が、食品安全委員会のほかの専門調査会でどうなのかよく分からないのですが、あまりにも足りないかなと思います。

今からそれをつくるのも大変だということもありますが、第2版よりはもう少し詳しく最新の知見を盛り込んでやっていく必要があると思っています。具体的にどうするんだと言われるとちょっと困るのですが、あまり特定の個人に作業が集中しないようにはしたいと思うのですが、これは考えたほうがいいと思っています。

それと、10月31日の会議までにある程度の大枠というか、たたき台ができていたほうが10月31日の会議がきちんと進むかと思っています。ということは、先生方に恐らく9月後半から10月にかけていろいろなお仕事をお願いすることになるかと思うのですが、事務局のほうから大まかにこんな感じですかというのは何かありますか。まだよろしいですか。

後で個別に、メールが行くかと思っています。先生方、お忙しい中で大変かと思うのですが、作業の依頼が行くと思いますので、自分の御担当のところについて、特にまず先ほどお願いしたように第2版に何が書かれていて、今回集めた論文からどういうふうに評価書をつくっていったらいいか。自分が書くとしたらどういうふうにしたらいいのかというのを担当の先生方同士で御相談を始めていただきたいと思います。

そこである程度PODが見えてきたとしたら、それに基づいてTWIをどうしていくというの

がさらにその次の作業になっていくという流れだと思っています。

その辺になると、先ほどちょっと話題になった尿中カドミウムレベルから食べ物のレベルにどういうふうを外挿していくのかとか、そもそも日本人のばく露量は今ある知見で大丈夫なのかとか、ばく露の先生方にもいよいよ御活躍をしていただくことになると思いますので、よろしく願いいたします。先ほどの悩みもありますので。

広瀬先生。

○広瀬専門参考人 多分後で議論すると思っているのですけれども、今は多分、8章に1項目つくったほうがいいと。要するに尿中から摂取量への換算について、今の考察を入れるところがなさそうなので。

○姫野座長 8.2の後半のほうに入っていくのかなと思います。8.2.3.3がJECFAによる評価から推定した摂取量となっていますが、その前後でしょうか。

○広瀬専門参考人 何か新たな項目のような感じであったほうがいいかなと思いました。

○姫野座長 そうですね。ちょっと今日中に目次をこう変えましょうとまではできないので、10月31日までにいろいろなところを詰めていただく作業をお願いすることになると思います。よろしいですか。

それでは、一応、予定していた議事については一通り終わりました。

○川村専門参考人 よろしいでしょうか。先ほど宿題をいただいた点について、資料の確認もできて、岩澤先生とも協議しましたので、循環器のほうで選んだ文献だけお伝えしておきます。

観点としては、やはり循環器疾患に対する喫煙の影響は極めて大きいし、喫煙の調整というのは現在喫煙者、過去喫煙者、非喫煙とあって、それぞれ前2者には本数とか年数といった問題があって、この辺りは調整し切れないので、非喫煙のデータを取り上げているもの。それから、アウトカム、エンドポイントとしてはclinical disease、もしくはpreclinical diseaseであって、単なるリスクファクターのものは除いてということで、選んだ文献としては、113、114及び116の3報を選びました。

ということで、宿題にしないで・・・。

○姫野座長 トイレ休憩の間に宿題を済ませていただいたんですね。ありがとうございます。

事務局のほうは、よろしいですね。

今日の議事の(1)がようやく終わりました。

議事の（２）その他について、事務局より何かございますでしょうか。

○猪熊課長補佐 特にございません。

机上配付資料２に大まかなスケジュールを示しておりますが、そこにもありますとおり、次回の汚染物質等専門調査会は10月31日を予定しております。どうぞよろしく願いいたします。

○姫野座長 それでは、以上で第7回「汚染物質等専門調査会」を閉会いたします。どうもありがとうございました。