

アセトアルデヒドに係る健康リスク評価について（案）【概要版】

1. 検討経緯

「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について」（第六次答申）（平成 12 年 12 月中央環境審議会）において、環境基準が設定されている物質以外の優先取組物質について、定量的な評価結果に基づいて環境目標値を定めることが適当であり、引き続き、健康影響に関する科学的知見の充実に努める必要があるとされている。

これまで、優先取組物質について精力的に科学的知見の収集・整理が進められ、14 物質について健康リスク評価が示され、これに基づき各物質の環境目標値の設定がなされたところである。

優先取組物質のうち環境目標値が設定されていない 9 物質について、環境目標値の設定が急務となっていることから、環境省では、有害大気汚染物質に関する健康リスク評価調査等委託業務において学識経験者会合を設置し、これらの物質の健康影響に関する科学的知見の充実に努めてきたところである。

学識経験者会合では、なお不明確で今後の解明を待つべき課題があることを十分認識しつつ、現時点におけるアセトアルデヒドのヒトへの健康影響について以下の評価を行った。

2. 健康リスク評価手法について

「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について」（第十次答申）（平成 26 年 4 月中央環境審議会）により改定された「今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について」（以下「ガイドライン」という。）において、環境目標値の設定に当たって、環境中の有害大気汚染物質による健康リスクの低減を図るための指針となる数値（以下「指針値」という。）の設定に必要な有害性評価に係る定量的データやその取扱い等が示されている。特に、指針値設定の根拠となる評価値の算出については、「指針値設定のための評価値算出の具体的手順」（以下「評価値算出手順」という。）のとおりの手順で行うとされている。

3. 環境中のアセトアルデヒドの環境目標値の概要について

(1) 代謝及び体内動態について

アセトアルデヒドは肺や消化管から吸収され、血液、肝臓、脾臓、心臓、筋肉等に分布する。ヒトの主要なアセトアルデヒド代謝酵素はミトコンドリアに局在するアセトアルデヒド脱水素酵素 2 型（ALDH2）であり、側副路としてチトクロム P4502E1 を介する代謝経路がある。

(2) 種間差・個体差について

種間差については、ヒト及びラットの鼻腔内における空気の流れとアセトアルデヒドが鼻腔上皮に吸着した後の動態を CFD・PBPK モデルで検討した結果、ヒトの鼻腔上皮におけるアセトアルデヒドや H⁺の濃度はラットよりも低いという結果が得られている。この結果から、ヒトのトキシコキネティクス (TK ; 体内動態) に関する感受性は実験動物と同じか低い場合に相当する (TK = 1) と考えられた。また、トキシコダイナミクス (TD ; 生体との反応性) については、ヒトとラットで同程度 (TD = 2.5) と考えられた。したがって、種間差の不確実係数は、TK と TD の積である 2.5 が妥当と考えられた。

種内差 (個体差) については、ヒトではアセトアルデヒド脱水素酵素 2 型 (ALDH2) の遺伝子 (*ALDH2*) に多型が存在し、ホモ体 (*2/*2) には代謝活性がなく、ヘテロ体(*1/*2)では代謝活性は有意に低い。*ALDH2* 変異型の保有率には人種差があり、モンゴロイドでは 10~60%、日本人では約 40%に *ALDH2* *2/*2 又は *ALDH2* *1/*2 が検出されるとの知見がある。

ALDH2 遺伝子多型による影響の違いについては、*Aldh2* ノックアウトマウス (*Aldh2*^{-/-}) と野生型のマウス (*Aldh2*^{+/+}) を用いた吸入曝露試験で比較した結果が報告されており、*Aldh2* ノックアウトマウスの方が野生型マウスよりも、鼻腔の呼吸上皮への影響の発生率が高く、傷害の程度も重かった。ヒトについては、上述の CFD・PBPK モデルを用いて鼻腔におけるアセトアルデヒド代謝によるクリアランスや鼻腔組織での H⁺産生 (酸性化) を検討した結果、ALDH2 の寄与は小さく、一連の実験条件 (曝露濃度、流量) 下では、ALDH1 経路がアセトアルデヒド代謝の主たる経路と推定された。なお、ヒトの鼻腔組織における *ALDH2* 多型の相対的活性が肝臓と同じと仮定された。

ガイドラインでは、種内差 (個体差) に関する不確実係数は平均的な人間集団の NOAEL を感受性の高い集団に外挿するために設定する係数であり、デフォルトを 10 としている。また、科学的に説明が可能な根拠がある場合には、10 より小さい係数を用いることがあるとしている。CFD・PBPK モデルによる検討結果では、ヒトの鼻腔におけるアセトアルデヒド代謝によるクリアランスや鼻腔組織での H⁺産生 (酸性化) に対する ALDH2 の寄与は小さいと推定されているが、日本人の 40% がアセトアルデヒドの代謝活性が低い *ALDH2* 変異型を保有すること、*Aldh2* ノックアウトマウスでは野生型マウスと比べて鼻腔組織 (呼吸上皮) への影響の発生率、傷害の程度が大きいとの報告があることを踏まえると、種内差 (個体差) の不確実係数をデフォルトの 10 よりも小さくすることは不適切と考えられた。

(3) 発がん性について

アセトアルデヒドについては、職業曝露等によるヒトへの発がん性に関する情報は必ずしも十分

ではないものの、以下の理由より、ヒトへの発がん性が示唆される。

- 1990年代半ば以降の飲酒者の症例対照研究の結果から、*ALDH2* 変異型アリール保有者では上部消化管の発がんリスクが高まることが明らかとなり、その理由として、*ALDH2* 変異型アリール保有者ではアセトアルデヒドの血中濃度や唾液中濃度が高く維持されること等により、アセトアルデヒドが上部消化管の発がんに関与することが示唆されていること。
- 実験動物を用いた吸入曝露実験では、ラット及びマウスにおいて鼻腔の発がんを示す十分な証拠があること。
- アセトアルデヒドの主たる代謝酵素は、ヒト、動物ともに *ALDH* であり、その代謝メカニズムや発がんメカニズムの違いを示す明確な知見はないこと。
- ヒトや動物の真核細胞による *in vivo* 及び *in vitro* の変異原性試験では、遺伝子障害性が示唆されていること。

なお、アセトアルデヒドの発がん性の閾値の有無に関する情報は以下のとおりである。

原核細胞による *in vitro* の実験では、報告数が少なく結果も一貫していないが、ヒトや動物の真核細胞による *in vivo* 及び *in vitro* の変異原性試験では、遺伝子障害性が示唆されている。しかし、動物実験で観察された発がんについては、がんの発生に先立って過形成や化生の有意な発生が認められ、閾値のある発がんメカニズムと推定されている。また、ヒトの *ALDH2* 変異型アリール保有者で観察された上部消化管における発がんリスクの上昇については、その発がんメカニズムに関する情報は不十分である。

(4) 発がん性以外の有害性について

ヒトの疫学研究等から、アルコール性肝障害やアルコール性心筋症、アルコール関連出生時欠損、胎児性アルコール症候群の原因物質の一つとしてアセトアルデヒドが考えられている。

実験動物を用いた吸入曝露実験では、主な影響は直接アセトアルデヒドに曝露される部位に限定されており、特に鼻腔で過形成や化生等の著しい影響が認められている。実験動物を用いた腹腔内投与や全胚培養等の実験では、発生毒性、催奇形性、胚発生への悪影響が見られ、細胞毒性の結果であることが示唆されている。しかし、これらの腹腔内投与や全胚培養による曝露経路はヒトでは非現実的であるため、エンドポイントとしては採用しなかった。

(5) 量－反応関係の評価について

アセトアルデヒドに係る発がん性については、以下の理由により、量－反応関係の評価を行うこ

とは困難である。しかし、変異原性試験で遺伝子障害性が示唆される等、これまでに得られている知見からはヒトへの発がん性が示唆されるため、今後の研究の進歩によって、発がんに係る量-反応関係の評価を行うことのできる新しい知見が集積された場合には、発がん性に係るリスク評価の実施について改めて検討する必要がある。

○ヒトの疫学研究では、量-反応関係を示す知見が乏しいこと。

○実験動物を用いた吸入曝露実験では、量-反応関係を示す知見が存在するものの、得られている知見はいずれも、極めて高濃度の曝露を行った場合に、閾値のある発がんメカニズムが推定されるものであることを考慮すると、当該知見を発がん性に係る評価に用いることは適当ではないこと。

また、発がん性以外の有害性については、以下の理由により、ヒトの疫学研究データを基本とした量-反応関係の評価を行うことは困難である一方、動物実験データを基本とした量-反応関係の評価を行うことは可能である。

○発がん性以外の有害性に関するヒトの疫学研究では、量-反応関係を示す知見が乏しいこと。

○実験動物を用いた吸入曝露実験では、発がん性以外の有害性に関する量-反応関係を示す知見が存在すること。

○ヒトと動物のアセトアルデヒドに関する代謝メカニズム及び発がん性以外の有害性に係る発現メカニズムについて、種間差が認められる明確な知見はないこと。

動物実験データを用いて行う量-反応関係の評価は、実験動物を用いた吸入曝露実験の中から、量-反応関係の評価する上での十分なデータが存在し、かつ低濃度曝露実験である Dorman ら (2008) の雄 F344 ラットの鼻腔上皮の変性の発生に関する知見を用いることとした。

Dorman ら (2008) の雄 F344 ラットを用いた 13 週間曝露実験 (6 時間/日、5 日/週) では、この他の吸入曝露実験と比べて低い曝露濃度段階 (50 ppm) を含む実験を行っている。その結果、150 ppm 以上で鼻腔上皮の変性、500 ppm 以上で呼吸上皮の変性等が認められたが、50 ppm ではこれらの影響はなかった。このことから、鼻腔上皮の影響がみられなかった 50 ppm (90 mg/m³) を NOAEL (No Observed Adverse Effect Level ; 無毒性量) とし、同値を評価値の算出に用いることが適当と考える。

なお、Appelman ら (1986) の吸入曝露実験 (4 週間) においても、ラットの鼻腔上皮の変性が認められているが、Dorman ら (2008) の方が Appelman ら (1986) よりも低い曝露濃度段階 (50 ppm) を含み、試験期間も 13 週間と長く、鼻腔内の病理組織分析も詳細であった。このため、Dorman

ら（2008）の方が量－反応関係の評価する上で、Appelman ら（1986）よりも適切であると考えられた。

4. 環境目標値の提案について

(1) 発がん性に係る評価値の算出について

アセトアルデヒドの発がん性に係るリスク評価については、前述のとおり、現在得られている知見からは、量－反応関係の評価を行うことが困難であるため、評価値の算出を行うことはできないと判断する。

しかし、これまでに得られている知見からは、ヒトへの発がん性が示唆されるため、今後の研究の進捗によって、発がんに係る量－反応関係の評価を行うことのできる新しい知見が集積された場合には、発がん性に係るリスク評価の実施について改めて検討する必要がある。

(2) 発がん性以外の有害性に係る評価値の算出について

アセトアルデヒドについては、ヒトへの発がん性以外の有害性を示す可能性が高いものの、ヒトの疫学研究では量－反応関係を示す十分な知見が得られていないため、当該疫学研究から発がん性以外の有害性に係る評価値を算出することは困難である。

一方、動物実験では、既に発がん性以外の有害性に関する一定の知見が得られており、かつ、発がん性以外の有害性に係るメカニズムには明確な種間差が認められないことから、評価値算出手順に従い、動物実験の結果をヒトに外挿することにより、有害性に係る評価値を算出することとする。

当該値の算出に当たっては、Dorman ら（2008）のラットへの吸入曝露実験の結果を用いることとする。具体的には、当該動物実験の結果において、ラットの鼻腔上皮の変性の発生が見られなかった50 ppm (90 mg/m³) をNOAELとし、一般環境中での慢性曝露を想定して断続曝露から連続曝露に換算（6時間/24時間×5日/7日）した8.9 ppm (16 mg/m³) と、不確実係数として、トキシコダイナミクス（TD；感受性（生体との反応性））の差を踏まえた種間差2.5、種内差（個体差）として10、影響の重大性に関する係数として、発がんの恐れを考慮して係数5（これらの係数の積として125）を用いることが適当と考える。

不確実係数（種間差、種内差（個体差）等）及び影響の重大性に関する係数の設定については、以下の考え方により設定した。

種間差については、トキシコキネティクス（TK：体内動態）とトキシコダイナミクス（TD：生体との反応性）に分けて設定することが可能である。ヒト及びラットの鼻腔内における空気の流れと

アセトアルデヒドが鼻腔上皮に吸着した後の動態をCFD・PBPKモデルを用いて検討した結果、ヒトの鼻腔上皮におけるアセトアルデヒドやH⁺の濃度はラットよりも低いことから、ヒトのTKに関する感受性は実験動物と同じか低い場合に相当するとして、TK=1、TD=2.5を種間差の不確実係数とすることが妥当と考えた。

また、種内差（個体差）については、次のように考える。

CFD・PBPKモデルによる検討結果では、ヒトの鼻腔におけるアセトアルデヒド代謝によるクリアランスや鼻腔組織でのH⁺産生（酸性化）に対するALDH2の寄与は小さいと推定されている。しかしながら、日本人の40%がアセトアルデヒドの代謝活性が低いALDH2変異型を保有すること、*Aldh2*ノックアウトマウスでは野生型マウスと比べて鼻腔組織（呼吸上皮）におけるびらんや変性の発生率、傷害の程度が大きいとの報告があることを踏まえると、種内差（個体差）に10を用いることが適切と考えた。

なお、U.S.NRC（2009）によれば、13週間の吸入曝露期間をさらに延長してもNOAEL（50 ppm）の濃度では傷害の発生はないと考えられることから曝露期間に関する不確実性は不要と考えたと説明されていることから、ここでもこの考え方に従い、曝露期間の差による不確実係数は不要とした。

また、影響の重大性に関する係数については、アセトアルデヒドは発がん性が示唆されるものの、発がん性に係るリスク評価が不可能であり、かつ、発がん性に係る動物実験の多くで、鼻腔上皮の変性が過形成や化生を経て腫瘍へと進行することが示されていることから、発がんの恐れを考慮して設定することが妥当と考えた。

(3) 環境目標値の提案について

発がん性以外の有害性に係る評価値は、Dormanら（2008）の知見を基に、一般環境中での慢性曝露を想定して断続曝露のNOAELを連続曝露に換算し、不確実係数等で除して120 µg/m³と算出された。

発がん性に係る評価値は算出されず、発がん性以外の有害性に係る評価値は120 µg/m³と算出されたことから、アセトアルデヒドの環境目標値を年平均値120 µg/m³以下とすることを提案する。

この環境目標値を大気濃度の調査結果と比較すると、有害大気汚染物質モニタリング調査では、2017年度までにこの環境目標値を超えて検出された例は見られない。

なお、この環境目標値については、現時点で収集可能な知見を総合的に判断した結果、提案するものであり、今後の研究の進歩による新しい知見の集積に伴い、随時、見直していくことが必要である。