

アセトアルデヒドに係る健康リスク評価について（案）

1. 物質に関する基本的事項

1.1 アセトアルデヒドの物理化学的性質

アセトアルデヒドは、刺激性で息が詰まる臭いがあり、薄い濃度ではフルーティーな香りを持つ無色の揮発性の物質である。また、高い引火性及び可燃性を有し、水、ジエチルエーテル、エタノール等の一般的な溶剤と自由に混和する。アセトアルデヒドの主な物理化学的性質は表 1のとおりである。

表 1 アセトアルデヒドの物理化学的性質

分子量	: 44.1
比重	: 0.788
融点	: -123.5℃
沸点	: 20.2℃
蒸気圧	: 101.3 kPa (20.16℃)
溶解性	: 水、ジエチルエーテル、エタノール等の溶媒と自由に混和。
オクタノール/分配係数	: log Pow = 0.63
換算係数	: 1 ppm = 1.80 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 0.56 ppm (25℃、1,013 hPa)

1.2 代謝及び体内動態

1.2.1 ヒトのアセトアルデヒド代謝に関する報告

アセトアルデヒドは肺や消化管から吸収され、吸収されたアセトアルデヒドは血液、肝臓、脾臓、心臓、筋肉に分布する（世界保健機関；WHO 1995）。

ヒトにおけるエタノール及びアセトアルデヒドの代謝経路図は図 1のとおりである。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P450（CYP）2E1を介する代謝経路がある。主な知見には以下のようなものがある。

Baraonaら（1987）は、エタノール経口投与後のヒトの血液を測定したところ、血中アセトアルデヒドの分布は、その殆どが赤血球で認められ、赤血球中のアセトアルデヒド濃度は血漿中の約10倍であったと報告している。また、①アセトアルデヒド脱水素酵素（ALDH）には少なくとも4種類の型が存在し、ミトコンドリアに存在するALDH2がKm値（ミカエリス定数）の最も低い主要酵素であること、②ALDH2には遺伝子多型が存在し、487番目のアミノ酸がグルタミン酸である野生型アレル*1のホモ（ALDH2 *1/*1）では代謝活性が高く、同箇所がリジンである変異型アレル*2のホモ（ALDH2 *2/*2）では代謝活性がないこと、③両者のヘテロでは代謝活性はあるが、その活性は低いこと、④日本人の約40%は変異型アレル*2を保有し、飲酒後の赤面（flushing）と関連していること等を報告している。

Takeshitaら（1997）は、ALDH2 *1/*1型、ALDH2 *1/*2型の東洋人の志願者各4人に0.4 mL/kgのウイスキー（エタノール換算）を飲ませ、経時的にヘモグロビン-アセトアルデヒド付加物濃度の変動を比較した。その結果、ALDH2 *1/*1型では、飲酒直後に若干の濃度変動を示したが、全体的には一定

であった。一方、*ALDH2* *1/*2型では、1、3、6時間後に濃度は著明に増加した。また、81人の日本人男性労働者のエタノール摂取量と付加物の回帰分析では、*ALDH2* *1/*2型の労働者のみ傾きが有意であり、*ALDH2* *1/*2型のアセトアルデヒド代謝が遅いことが明らかとなったとしている。

Pengら(1999)は、アルコール脱水素酵素2型(*ADH2*)として*ADH2**2のホモを、*ADH3*として*ADH3**1のホモをそれぞれ同様に持ち、*ALDH2*として*ALDH2* *1/*1、*ALDH2* *1/*2、*ALDH2* *2/*2のそれぞれ違う型を持つ中国人若年の志願者各6人にエタノール0.2 mg/kgを飲ませ、20~130分後に計7回の採血を行って血中アセトアルデヒド濃度を測定したところ、ピーク濃度(単位: μmol)比が約1:24:75、AUC法による濃度(単位: $\mu\text{mol}\times\text{h}$)比が約1:48:223となったと報告している。

Kunitohら(1997)は、ミクロソームにおけるNADPH依存性アセトアルデヒド酸化システム(MAOS)の主要酵素を見いだす目的で、酵母に発現させたヒトCYP10種類のアセトアルデヒド酸化活性を測定した。その結果、酵母菌に発現させたヒトCYPではCYP2E1が非常に高い活性を示し、抗CYP2E1抗体添加と良い相関を示した。また、肝細胞がん患者9人及び事故死亡1人の計10人のヒト肝ミクロソームCYP2E1量とMAOS活性とは高い相関を示した($r^2=0.88$)。以上の結果より、著者はヒトではCYP2E1がMAOSでの主要な酵素であると結論づけている。

Vakevainenら(2000)は、20人のアジア人に中程度(0.5 g/kg)のエタノールを負荷し、*ALDH2*多型と唾液中のアセトアルデヒド濃度の関連を調べた。20分ごとに計240分間測定した唾液中アセトアルデヒド濃度は、ヘテロ変異型の7人では非変異型の13人より2~3倍高く、ヘテロ変異型の60分後の血液中アセトアルデヒド濃度は唾液中濃度の1/9であった。この結果から、著者は唾液中に分泌されるアセトアルデヒドが発がんに関与しているのではないかと結論している。

Erikssonら(1996)は、健康でアルコール依存症のない白人男女の志願者(女性は非妊娠)を対象とし、飲酒・プラセボ投与実験(Study A)と全員飲酒実験(Study B)を実施し、血中エタノール及びアセトアルデヒド濃度を測定した。Study Bでは男性より女性の血中アセトアルデヒド濃度が高く、特に高エストロラジオール期では有意に高かった。Study Aでは、正常月経周期の高エストロラジオール期女性は、低エストロラジオール期女性より血中アセトアルデヒド濃度が高く、経口避妊薬服用者では、血中ethinylestradiol高値群で低値群より血中アセトアルデヒド濃度が高く、アセトアルデヒド濃度とエストロラジオール濃度は正の相関($r=0.406$)があった。以上の結果より、アセトアルデヒド代謝には性差があることが明らかとなったと報告している。

Tillonenら(1999)は、口腔内常在酵母によるアセトアルデヒド産生寄与について調査する目的で、55人の唾液を採取し、アセトアルデヒド濃度で高濃度群・低濃度群に分類した上で、唾液内酵母を分離同定し、pH 7.4でエタノールを添加して培養し、アセトアルデヒド産生能を調べた。その結果、酵母が高濃度群で有意に多く検出された(78% vs 47%)。また、*Candida albicans*が主な種(88%)であり、高濃度群から分離された*C. albicans*は低濃度群から分離された*C. albicans*よりアセトアルデヒド産生能が高かった($73.1 \text{ nmol ach}/10^{-6} \text{ colony-forming units}$ vs. $43.2 \text{ nmol ach}/10^{-6} \text{ colony-forming units}$, $p=0.035$)。この結果から、一部の*C. albicans*は高いアセトアルデヒド産生能を有し、飲酒による口腔内発がんの重要な細菌学的要因であろうと著者は結論づけている。

Homannら(2000)は、326人の志願者を対象に口腔中の細菌叢とアセトアルデヒドの産生について調査した。その結果、喫煙と飲酒が最も強い細菌叢からのアセトアルデヒド産生増加要因であり、口腔衛生状態が要因か否かについては、結論が出せなかった。また、グラム陽性好気性菌と酵母がアセトアルデヒド産生に関与していた。著者らは、上部消化管発がんに対する喫煙と多量飲酒の相乗効果につい

ての生物学的説明になるかもしれないと述べている。

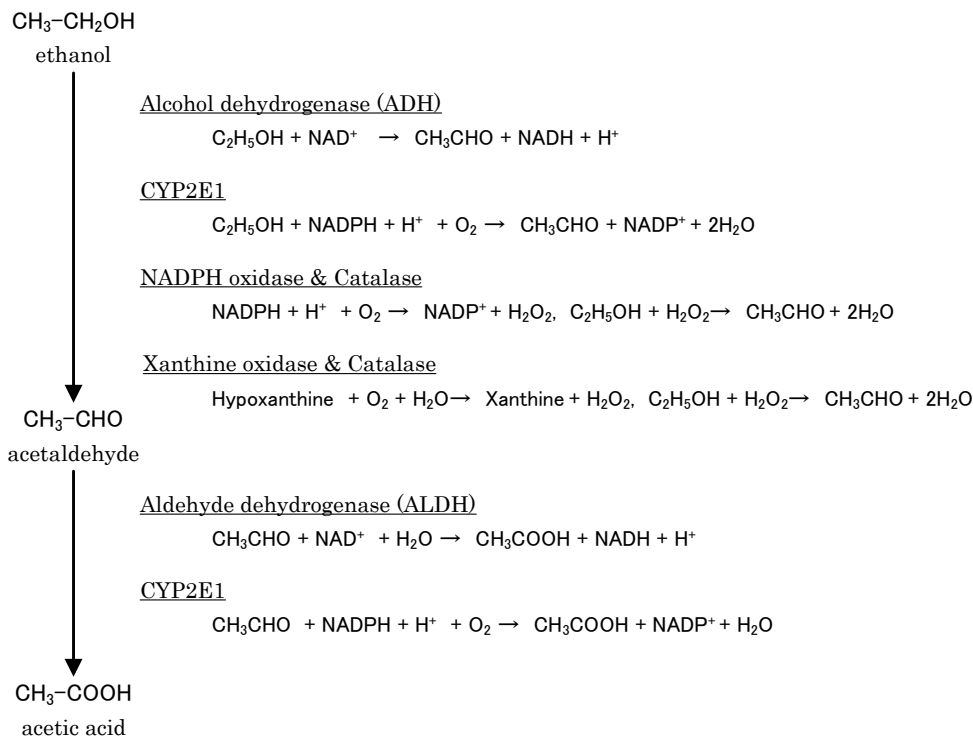


図 1 エタノール (C₂H₅OH) とアセトアルデヒド (CH₃CHO) の代謝

1.2.2 動物等のアセトアルデヒド代謝に関する報告

動物の主たる代謝酵素は、肝ミトコンドリアのALDHであり、経消化管で吸収されたアセトアルデヒドの大部分が代謝される (Matysiak-Budnikら 1996)。ALDH活性は、肝臓、胃、脳 (QuintanillaとTampier 1995)、鼻腔 (Morris 1997)、腸粘膜 (KoivistoとSalaspuro 1996)、大腸常在細菌叢 (Jokelainenら 1996a ; 1996b) 等で観察されている。

SDラットに1時間の吸入曝露を行った実験では、アセトアルデヒドは血液、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、心筋、骨格筋に分布していたが、代謝が速いために肝臓での濃度は比較的lowかったと報告されている (Hobaraら 1985 ; Watanabeら 1986)。

Kunitohら (1997) は、ミクロソームにおけるNADPH依存性アセトアルデヒド酸化システム (MAOS) の主要酵素を見いだす目的で、ラットにエタノールを投与し、MAOS活性を測定した。また、精製した8種類のラットCYPのアセトアルデヒド酸化活性を測定した。その結果、エタノールの投与で、ラットMAOS活性は2.3倍になり、V_{max}/K_m比 (V_{max} : 最大反応速度、K_m : ミカエリス定数) からは肝ミクロソームの代謝能は24倍になった。精製ラットCYPでは、CYP2E1が最もアセトアルデヒド酸化活性が高く、CYP1A2、4A2がそれに続いた。以上のことより、著者はCYP2E1がラットMAOSでの主要な酵素であると結論づけている。

その他の知見として、CD1母マウスにアセトアルデヒドを腹腔内投与したところ、胎児に移行し、エタノールを投与した場合でも胎児からアセトアルデヒドは検出されたとする研究 (BlakleyとScott 1984) や、エタノールを経口投与した実験で、アセトアルデヒドは脳から検出されたとする研究

(Westcottら 1980) 等が報告されている。

1.3 種間差・種内差（個体差）について

アセトアルデヒドの吸入曝露に関連し、ヒトとラットの種間差等を検討した研究報告として Teeguardenら (2008) が挙げられる。Teeguardenら (2008) は、ヒト及びラットの鼻腔内における空気の流れをモデル化した数値流体力学 (CFD) モデルと鼻腔上皮における生理学的速度論 (PBPK) モデルを組み合わせ (CFD・PBPKモデル)、アセトアルデヒドを吸入曝露した時の鼻腔上皮におけるアセトアルデヒドや水素イオン (H⁺) の濃度を検討した。CFD・PBPKモデルは、気道が標的器官であるような反応性のあるガス状や粒子状の物質に適用可能とされる (U.S.EPA 2006)。その結果、*ALDH2**1/1を仮定したモデルにおいて、嗅上皮、呼吸上皮のいずれでも、曝露濃度の増加に伴って、アセトアルデヒド流量とアセトアルデヒド濃度は、ラットでもヒトでも、直線的に増加した。ただし、流量はヒトの方が大きかったのに対し、濃度はヒトの方が低かった。H⁺濃度は2相性で増加し、ヒトの方が低かった。

この他に、げっ歯類の種間差を示すものとして、アセトアルデヒドを吸入曝露させたラット及びマウスで鼻腔上皮への影響が報告されており、ラットでは嗅上皮 (Appelmanら 1982, 1986 ; Dormanら 2008)、マウスでは呼吸上皮 (Oyamaら 2007) の方が強く影響を受けていた。

種内差 (個体差) については、前項「1.2 代謝及び体内動態」で述べているとおり、ヒトではアセトアルデヒド脱水素酵素2型 (ALDH2) の遺伝子である *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%の割合で *ALDH2* *2/*2 又は *ALDH2* *1/*2 が検出され、日本人では約40%で検出される (Baraonaら 1987 ; Takeshitaら 1997 ; Pengら 1999 ; Vakevainenら 2000)。

ヒトの鼻腔組織におけるALDH2については、測定事例が見当たらず、遺伝子多型の存在についても十分な情報がないが、前出のTeeguardenら (2008) が、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し、CFDモデルとPBPKモデルを組み合わせたモデルで吸入曝露後の鼻腔上皮における濃度を検討したところ、遺伝子多型によるアセトアルデヒド濃度の差やpHの差はわずかであるとの推定結果を得ている。嗅上皮を例にとると、*ALDH2**1/*1のヒトに比べて*ALDH2**2/*2のヒトでは10 ppm曝露時にアルデヒド濃度で6%高く、pHで1%低いと推定され、150 ppm曝露時ではアルデヒド濃度で0.6%高く、pHで1.5%低いと推定された。以上の結果から、低曝露濃度においても、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であると述べている (Teeguardenら 2008)。

なお、このモデルを用いて、ラットのNOAEL 50 ppmに相当するヒト等価濃度 (human equivalent concentration、HEC) を求めると67 ppmとなり、*ALDH2*多型がHECに与える影響は無視できる程度であったという (Teeguardenら 2008)。

また、*ALDH2*多型とアセトアルデヒドへの曝露の感受性との関係を検討した研究報告として、Oyamaら (2007) が挙げられる。Oyamaら (2007) は、*Aldh2*ノックアウトマウス (*Aldh2*^{-/-}) と野生型のマウス (*Aldh2*^{+/+}) を同様に吸入曝露させ、両者の影響を比較した結果、鼻腔の嗅上皮に限ると影響 (変性) の発生率と重度は同程度であった。しかしながら、呼吸上皮への影響については、特に高濃度 (500

ppm) で *Aldh2* ノックアウトマウスの方が野生型マウスよりも、びらんや変性の発生率が高く、傷害の程度も重かった。

この他に、性差に関する知見があり、同量の飲酒負荷において女性は男性よりアセトアルデヒド代謝が遅く、月経周期と関連することが示唆されている (Erikssonら 1996)。

2. 有害性評価

2.1 発がん性及び遺伝子障害性 (変異原性)

2.1.1 定性評価

2.1.1.1 発がん性

<発がんに関する疫学研究>

アセトアルデヒドのヒトへの発がん性に関する主要な疫学研究を表 2にまとめた。

WHO (1995) は、Bittersohl (1974 ; 1975) がドイツのアセトアルデヒド工場労働者のがん発症者と曝露の関連を検討した結果を紹介しているが、喫煙の調整がされていないこと、他の化学物質の同時曝露があることから、アセトアルデヒド曝露との関連は明確ではないと報告している。

米国環境保護庁 (以下、「U.S.EPA」という。) (2000,ドラフト) は、Ottら (1989a ; 1989b) が造血器組織の悪性腫瘍129人 (非ホジキンリンパ腫52人、多発性骨髄腫20人、非リンパ性白血病39人、リンパ性白血病18人) について実施したコホート内症例対照研究を紹介しているが、他の物質の同時曝露があり、アセトアルデヒド曝露との関連は明確ではないと報告している。

1990年代半ば以降の研究により、アルコール脱水素酵素 (ADH) とアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) の遺伝子多型による表現型 (活性) の相違、すなわち、*ADH3*1*アレル (現在は、*ADH 1 C*1*と表記) はエタノール代謝物であるアセトアルデヒド産生の増加、*ALDH2*2*アレルはアセトアルデヒド代謝の遅延により、アセトアルデヒドによると考えられる発がんリスクの上昇が明らかとなっている (表 2及び横山、大森 2001 ; YokoyamaとOmori 2003 ; Salaspuro 2003の総説)。発がんリスクの上昇が報告されている部位は、上部消化管、大腸、膀胱、乳房であり、特に*ALDH2*2*アレルの変異頻度の高いアジア人種では、上部消化管の高いリスクが観察されている。なお、上部消化管及び大腸がんのような局所の発がんについては、口腔内及び腸内常在細菌叢・酵母・真菌によるアセトアルデヒド産生が関与している可能性についても指摘されている (Jokelainenら 1996a, b ; Tillonenら 1999 ; Homannら 2000 ; Salaspuro 2003)。これらの報告は、飲酒によるエタノール代謝産物として内因性に産生されるアセトアルデヒドによる定性的な発がんリスクの上昇の情報であるが、アセトアルデヒドと発がんリスクに関する量-影響関係、量-反応関係に関する情報はない。

国際がん研究機関 (IARC 1999) は、動物実験については発がん性の十分な証拠 (sufficient evidence) はあるが、ヒトの疫学研究については発がん性の証拠は不十分 (inadequate) であるとし、グループ2B (The agent is possibly carcinogenic to humans) に分類している。その後、飲酒に伴うアセトアルデヒドの遺伝子多型による上部消化管 (食道、口腔及び咽頭、喉頭) の発がんリスクに関する研究結果をもとに、アルコール飲料の摂取に伴うアセトアルデヒドについてはグループ 1 (The agent is carcinogenic to humans) に分類している (IARC 2012)。

表 2 ヒトの疫学に関する概要

<p>Yokoyamaら (1996a) は、<i>ALDH2</i>遺伝子型と食道がんの関係の解析する目的で、2つの症例対照研究を実施した。第一の研究は、アルコール依存症患者を対象とした研究で、A病院で1991～1995年に食道がんと診断された40人の男性アルコール依存症患者を症例、1991年に同病院に入院していた非食道がんのアルコール依存症患者をランダムに55人選択して対照とした症例対照研究である。アルコール依存症の食道がん患者の<i>ALDH2</i> *1/*1、<i>ALDH2</i> *1/*2の人数は19人、21人、対照群では48人、7人であり、<i>ALDH2</i> *1/*2の<i>ALDH2</i> *1/*1に対するオッズ比は7.6 (95%信頼区間 (95%CI) ; 2.8～20.7) と有意であった。第二の研究は、非アルコール依存症患者を対象とした研究で、B病院で食道がんと診断された29人の男性飲酒者を症例、A病院男性職員の飲酒者28人を対照とした症例対照研究である。症例患者の<i>ALDH2</i> *1/*1、<i>ALDH2</i> *1/*2は各々8人、21人、対照群は23人、5人で、オッズ比は12.1 (95%CI ; 3.4～42.8) と有意であった。以上のことより、<i>ALDH2</i> *2アレルは食道がん発生の強いリスクであり、血中アセトアルデヒド高値が食道がん発生に重要な役割を果たすことが強く示唆された。</p>
<p>Yokoyamaら (1996b) は、1,000人の日本人アルコール依存症患者に食道上部ヨード染色を含む内視鏡検査を実施し、がんの検出率と飲酒、喫煙、<i>ALDH2</i>多型との関連を分析した。53人が組織学的にがんと確定診断され、36人が食道扁平上皮がん、16人が胃腺がん、1人が胃印環細胞がん、9人が鼻咽頭喉頭扁平上皮がん、1人が十二指腸腺がんであった。食道がん患者中8人に重複がんがあった。がん患者と非がん患者に、年齢、飲酒量、飲酒期間に差はなかったが、強い酒 (ウィスキー又は焼酎)、多量喫煙 (50 pack-year以上) がリスクを増大させていた。<i>ALDH2</i> *1/*2型の保有率は食道がん19/36 (52.8%)、鼻咽頭喉頭がん5/9 (55.6%)、重複がん7/8 (87.5%) であり、Higuchiら (1995) による非がんのアルコール依存症患者655人のがん検出率80/655 (12.2%) と比較して有意に高率であった。以上の結果より、喫煙、高濃度の酒、遺伝子型は3つのリスクファクターと考えられた。</p>
<p>Yokoyamaら (1998) は、<i>ALDH2</i>多型とがんの関連を研究するため、日本人アルコール依存症がん患者237人 (鼻咽頭喉頭がん34人、食道がん87人、胃がん58人、大腸がん46人、肝臓がん18人、肺がん7人、その他のがん9人、重複がん19人) 及び同非がん患者487人のリンパ球DNAの<i>ALDH2</i>多型を検索した。非がん患者の<i>ALDH2</i>*2アレル保有頻度は9%であり、鼻咽頭喉頭がん患者で52.9%、食道がん患者で52.9%、胃がん患者で22.4%、大腸がん患者で21.7%と有意に高率であった。また、鼻咽頭喉頭がん・胃がんに伴う食道がんの患者では78.6%であった。年齢、飲酒、喫煙調整後の<i>ALDH2</i>*2アレル保有のオッズ比は、鼻咽頭喉頭がん11.14 (95%CI ; 5.09～24.36)、食道がん12.50 (95%CI ; 7.23～21.61)、胃がん3.49 (95%CI ; 1.64～7.44)、大腸がん3.35 (95%CI ; 1.51～7.45)、肺がん8.20 (95%CI ; 1.27～53.15)、鼻咽頭喉頭がん・胃がんに伴う食道がん54.20 (95%CI ; 11.51～255.23) と有意であったが、肝臓がん (オッズ比 ; 0.71) やその他のがんでは有意ではなかった。この結果は、アセトアルデヒドが上部消化管以外の部位の発がんに対しても役割を果たしていることを示している。</p>
<p>Takeshitaら (2000) は、<i>ALDH2</i>多型、飲酒と肝細胞がんの関連を調査する目的で、1993～1994年に兵庫県南部20病院の日本人の肝細胞がん患者102人 (男性85人、女性17人) を症例とし、性、年齢、居住地域を考慮した125人を対照 (男性101人、女性 24人) とした症例対照研究を実施した。飲酒量については、1杯を15 mLの純エタノール換算飲酒とし、最近30年の飲酒について1日あたりの杯数×年数をアルコール累積量とした。年齢・喫煙調整後の多累積飲酒者 (40杯/日×年 以上) のオッズ比は2.7 (95%CI ; 1.3～5.5) であったが、<i>ALDH2</i>多型とは関連しなかった (調整OR ; 1.1、95%CI ; 0.6～2.1)。本研究結果からは、肝臓がんについてはアセトアルデヒドの関与は支持されず、アルコール多飲が直接肝細胞がん発生に関与していることが示唆された。</p>

<p>Mutoら（2000）は、31人の頭頸部がん患者の食道粘膜多発ヨード染色異常（multiple lugol vioding lesion, LVL）を内視鏡的に観察し、<i>ADH3</i>、<i>ALDH2</i>遺伝子型との関連を解析した結果、17/31に多発LVLが観察され、<i>ALDH2</i>変異者では有意に多かった（65% vs 29%、$p < 0.05$）。しかし、著者はこの結果については<i>ADH3</i>との関連はなく、<i>ALDH2</i>低活性による食道粘膜のアセトアルデヒドの蓄積が、上部気道消化管粘膜のがん性変化に役割を果たしているのであろうと結論づけている。</p>
<p>Matsuoら（2001）は、Aがんセンターの食道がん患者102人（男性86人、女性16人）を症例とし、非がんの外來患者241人（男性118人、女性123人）を対照とした症例対照研究を実施した。多量飲酒者（50 mLエタノール/日、5日/週以上）の症例患者で<i>ALDH2</i> *1/*1、<i>ALDH2</i> *1/*2の人数は22人、46人、対照群では22人、4人であり、<i>ALDH2</i> *1/*2の<i>ALDH2</i> *1/*1に対する年齢、性、飲酒、喫煙調整後のオッズ比は16.4（95%CI；4.41～61.2）と有意であった。しかし、多量飲酒者以外の症例患者で<i>ALDH2</i> *1/*1、<i>ALDH2</i> *1/*2の人数は13人、20人、対照群で104人、92人であり、オッズ比は1.68（95%CI；0.78～3.62）と有意ではなかった。また、<i>ALDH2</i> *2/*2は多量飲酒者以外に見られ、症例患者で1人、対照群で19人であったが、これらを加えてもオッズ比は1.37（95%CI；0.60～3.12）で、有意ではなかった。</p>
<p>Yokoyamaら（2001）は、アルコール依存症の男性がん患者159人を症例、非がん患者526人を対照とした症例対照研究で、<i>ALDH2</i> *1/*2の年齢、性、飲酒、喫煙調整後のオッズ比は口腔・中咽頭がんでは20.8（95%CI；6.62～65.5）、下咽頭・外喉頭がんでは28.9（95%CI；8.66～96.6）と有意であったと報告している。</p>
<p>Nomuraら（2000）は、口腔がん患者191人（男性121人、女性70人）、非がん患者121人（男性69人、女性52人）の症例対照研究を実施し、飲酒者の割合は症例患者で有意に高く（60% vs 27%、$p < 0.01$。平均エタノール消費54.3 g/日 vs 45.9 g/日）、飲酒者では、<i>ALDH2</i> *1/*2の口腔がん患者でオッズ比は2.9（95%CI；1.1～7.8）であったと報告した。また、Katohら（1999）は、口腔がん患者92人（男性56人、女性36人）、非がん患者147人（男性91人、女性56人）の症例対照研究を実施し、飲酒によるオッズ比の有意な増加はなく、このような集団では<i>ALDH2</i>によるオッズ比の有意な増加もなかったと報告した。ただし、この論文は喫煙調整がなされていない。</p>
<p>Hartyら（1997）は、プエルトリコで実施されている口腔がんに関するpopulation-base studyの一環として、137人の口腔がん患者と146人の対照について<i>ADH3</i>多型に関する症例対照研究を実施した。非飲酒者の<i>ADH3</i> *1/*1遺伝子型に対する週57杯以上の飲酒者の<i>ADH3</i> *1/*1、<i>ADH3</i> *1/*2、<i>ADH3</i> *2/*2遺伝子型の口腔がんオッズ比（95%CI）は、各々40.1（5.4～296）、7.0（1.4～35.0）、4.4（0.6～33.0）であった。<i>ADH3</i> *1/*2又は<i>ADH3</i> *2/*2に対する<i>ADH3</i> *1/*1遺伝子型の口腔がんオッズ比は5.3（1.0～28.8）であった。</p>
<p>van Dijkら（2001）は、120人の膀胱がん患者と133人の対照を対象に、<i>ADH3</i>多型に関する症例対照研究を実施した。年齢等の交絡要因調整後の<i>ADH3</i> $\gamma 1\gamma 1$の他のタイプに対するオッズ比は2.10（96%CI；1.05～4.22）であり、中等度飲酒者では約3倍のリスクであった。</p>
<p>Tiemersmaら（2003）は、1995～2000年に実施された大腸鏡検査で腺腫様ポリープのあった433人と、腺腫様ポリープのなかった436人の<i>ADH3</i>多型についての症例対照研究を実施した。飲酒は男女ともにポリープのリスク要因であった。飲酒量で3群に分類した場合、交絡要因調整後の多量飲酒群の<i>ADH3</i>*1/*1遺伝子型は少量飲酒群の他の遺伝子型に対するオッズ比は1.8（95%CI；1.0～3.1）と有意であった。</p>
<p>Coutelleら（2004）は、飲酒者の乳がんに関する<i>ADH1C</i>多型の影響について、中程度飲酒乳がん患</p>

者117人と年齢をマッチしたがんではないアルコール関連疾患（肝硬変、膵炎、アルコール依存症）患者111人について遺伝子多型を調査した。*ADH1C*1*アレル頻度はがん患者で有意に高く（62% vs 41.9%）、*ADH1C*1/*1*遺伝子型は他の遺伝子型に対しオッズ比が1.8（95%CI；1.431～2.330）と有意に高かった。

<発がんに関する動物実験>

アセトアルデヒドの動物発がん実験に関する主要な知見を表 3にまとめた。

Homannら（1997）が実施した経口投与実験では、がんの発生はなかったものの、直接アセトアルデヒドに曝露される上部消化管で細胞分化の亢進がみられ、Soffrittiら（2002）の経口投与実験では量依存性は明確ではないものの、乳房、肺、精巣、子宮、頭蓋骨、リンパ系の腫瘍が増加したという報告がされている。また、吸入曝露実験では、鼻腔（Woutersenら 1986）や咽頭（Feronら 1982）等の上気道がんの発生が比較的濃度の高い群で量依存的に観察されている。イニシエーター（BaP、NNA）を事前投与し、アセトアルデヒドのプロモーター作用を調べた実験については、その結果は一様ではない。

結論として、高濃度の動物吸入曝露実験では、主にラットの鼻腔、ハムスターの咽頭で有意ながんの発生が見られ、これらの部位では、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た。また、吸入曝露後の回復実験では、曝露停止にも関わらず、曝露継続群と同程度のがんの発生が見られており、過形成や化生の非腫瘍性病変と発がんの関係が強く示唆されている。

なお、IARC（1985,2012）は、動物実験については発がん性の十分な証拠（sufficient）があるとしている。

表 3 動物実験に関する概要

経口投与実験

Homannら（1997）は、Wistarラットに120 mmolのアセトアルデヒド水溶液又は水道水を8ヶ月間与え、舌、口蓋、前胃を取り出し、細胞増殖マーカー（Ki67 nuclear antigen）、分化マーカー（cytokeratins 1、4、10、11、14、19）を免疫組織染色し、上皮の平均厚を測定した。実験では腫瘍は発生しなかったが、いずれの部位においてもアセトアルデヒド投与群の肥厚した扁平上皮基底層でcytokeratins 4、14が染色され、細胞増殖、上皮厚ともに有意な差を示し、アセトアルデヒドは分化を促進した結果となった。

Soffrittiら（2002）は、SDラットに104週間のホルムアルデヒド及びアセトアルデヒド飲水発がん実験（濃度2,500、1500、500、250、50、0 mg/L）を実施し、以下の結果を得た。(1)悪性腫瘍の全発生数は、雄の1群を除いて有意に増加した。(2)雌では1群を除き量依存性は無いが、乳がんが有意に増加した。(3)Zymbal腺、外耳道、副鼻腔、口腔がんが最大濃度群の雌雄で増加した。(4)高濃度群での肺がんは散発的に発生した。(5)胃・小腸がんは投与群で散発的に発生した。(6)精巣間質細胞腺腫は1群を除いて増加した。(7) 250 mg/L群で子宮がんが発生した。(8)雄2500 mg/L及び50 mg/Lで頭蓋骨肉腫が増加した。(9)全群で血液リンパ細網系新生物が様々な程度に増加した。

吸入曝露実験

Woutersenら（1986）は、雌雄Wistarラットに、6時間/日、5日/週、27ヶ月間、アセトアルデヒド0、750、1,500、3,000ppm（3,000ppmについては、20週以降は徐々に濃度を低減させ、52週で1,000ppmとした）を吸入曝露した。雄では鼻腔扁平上皮がんが、1/49、1/52、10/53、16/49、鼻腔腺がんが0/49、16/52、31/53、21/49、雌では鼻腔扁平上皮がんが、0/50、0/48、5/53、17/53、鼻腔腺がんが0/50、6/48、28/53、23/53と曝露濃度に依存してがん発生率が増加した。しかし、潜伏期間には量依存性はなかった。また、52週で曝露を中断し、26週の回復実験を行った群と行わなかった群のがん発生率には差はなかった。鼻腔以外の肺、気管、咽頭がんの過剰発生はなかった。

Woutersenら（1984）ら及びWoutersenとFeron（1987）は、上記27ヶ月間の実験と平行して、同じ曝露条件で雌雄Wistarラットに52週間の吸入曝露を行い、その後、26、52週間の回復期間を設けて回復状況を観察した。結果として、52週間の吸入曝露終了時には鼻の呼吸上皮、嗅上皮で変性、過形成、化生等の非腫瘍性病変が顕著に見られ、曝露に関連したがんの発生は3,000 ppm群の雌1匹（鼻腔扁平上皮がん）のみであった。26週間の回復期間中に死亡又は瀕死のために屠殺したラットは、27ヶ月間の実験で同時期に死亡した匹数と同程度であり、これらのラットで鼻に腫瘍のあった匹数（雄0/0、1/3、5/7、12/18、雌0/1、0/3、4/5、8/12）もほぼ同じであった。また、これらのラットで非腫瘍性病変の回復はなく、低・中濃度群で嗅上皮基底細胞の過形成が見られなかったが、これは腫瘍によって覆い隠されていることも考えられた。52週間の回復期間終了後には過形成及び化生の回復も一部見られたが、曝露終了にもかかわらず腫瘍の発生が見られたことから、吸入曝露で生じた過形成及び化生が腫瘍へと進行する可能性を示す強い証拠があったとしている。

プロモーター作用実験

Feron（1979）によると、SGハムスターにアセトアルデヒド1,500 ppmを7時間/日、5日/週、52週間吸入曝露したところ、種々の気道の病理変化はあったが、がんは発生しなかった。SGハムスターにアセトアルデヒドを52週間、毎週又は隔週で気管内投与した実験では、アセトアルデヒド単独群で気管支周囲の腺腫様変化（adenomatoid lesion）は発生したが腫瘍は発生しなかった。陽性対照としてのベンゾ(a)ピレン（BaP）単独曝露、N-ニトロソジエチルアミン（NNA）単独曝露では様々な腫瘍が発生したが、BaP+アセトアルデヒド、NNA+アセトアルデヒドではアセトアルデヒドによる修飾はなかった。

0.0625～1 mgの5段階濃度のBaPを毎週気管内投与したところ、BaP単独群の気道系がん発生は3/30、4/30、9/30、25/29、26/28、BaP+アセトアルデヒド吸入群では1/28、5/29、8/29、16/29、29/30でアセトアルデヒドによる修飾はなかった。

Ikawaら（1986）によると、NNAを腹腔内投与したF344ラットにおいて、肝臓を2/3切除後の肝細胞増殖に及ぼすアセトアルデヒド（2.5、5%（1.66、2.75 mg/kg/日相当）を経口投与（飲水））の影響は認められなかった。

Feronら（1982）は、SGハムスターにアセトアルデヒド0、2,500 ppm（2,500 ppmについては、9週以降は徐々に濃度を低減させ、52週で1,650 ppmとした）を7時間/日、5日/週、52週間吸入曝露させ、29週間の回復実験を行った。その結果、気道がんの発生が雄8/29、雌5/20と対照群（雌雄ともに発生0匹）より増加し、それらは咽頭がんが主であった。この吸入曝露に加え、0.175、0.35%のBaP 0.2 mLを1回/週の頻度で気管内投与、又は0.0625%のNNA0.2 mLを1回/3週の頻度で皮下投与した実験では、BaP高濃度群（0.35%）でアセトアルデヒド吸入（+）と（-）の気道がん発生率が雄19/30、22/27、雌7/24、16/29と増加した。

2.1.1.2 遺伝子障害性（変異原性）

表 4に遺伝子障害性に関する主な知見を示した。

原核細胞における*in vitro*の実験結果については、報告数も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おける*in vivo*又は*in vitro*の実験結果からは変異原性及びDNA結合性ともに陽性の結果が多数報告されており、遺伝子障害性が示唆される。

表 4 遺伝子障害性に関する概要

ヒト細胞の変異原性試験

<p>MorimotoとTakeshita（1996）は、<i>ALDH2</i>多型と末梢リンパ球の姉妹染色分体交換（SCE）の関係について調査し、週に数回未満の飲酒者又は非飲酒者では<i>ALDH2</i>多型によるSCE頻度への影響はなかったが、ほぼ毎日の飲酒者では<i>ALDH2</i> *1/*1群に対し、<i>ALDH2</i> *1/*2又は<i>ALDH2</i> *2/*2群でSCE頻度が有意に高かったと報告している。</p>
<p>Paradisら（1996）は、診断のために入手した8人の慢性アルコール中毒患者の肝生検試料を用い、抗Acetaldehyde-protein adduct（APA）抗体免疫染色により、APAの肝内局在を検鏡した。8人全員で肝臓細胞内の粗面小胞体、ペルオキシソームが主に染色された。粗面小胞体はcisterna膜に局限し、ペルオキシソームはcore matrixに局限していた。脂肪線維症の2人と肝硬変の2人は、伊東細胞も染色され、それらは細胞膜、細胞膜直下の細胞質に局限していた。線維化している場所では筋線維芽細胞の細胞質の線維状の部分が広範囲に染色されていた。</p>
<p>ヒトリンパ球を用いた実験で、姉妹染色分体交換（SCE）及び染色体変異（CA）が量依存的に陽性であった（BadrとHussain 1977他）。</p>
<p>HeとLambert（1990）は、ヒトリンパ球を用いた実験で、<i>hprt</i> locus遺伝子変異が陽性であったとしている。</p>
<p>ヒト培養リンパ球を用いた実験で、SCEが陽性であった（ObeとRistow 1977他）。</p>
<p>SinghとKhan（1995）は、新鮮なヒト末梢血リンパ球を0、1.56、6.25、25、100 mmolのアセトアルデヒドとともに培養し、alkaline microgel electrophoresis法でDNAの一本鎖切断（single strand break ; SS）、二本鎖切断（double strand break ; DS）を定量した。アセトアルデヒド100 mmol群では、曝露終了後120分間の間、DNA修復を観察した。SSはアセトアルデヒドが1.56 mmol以上の群、DSは100 mmolの群で有意に増加した。曝露終了後の修復が観察されず、細胞数も減少した群については、アセトアルデヒドの障害が、鎖切断、フリーラジカル生成、クロスリンクと多岐にわたり、細胞のアポトーシスを誘導したためであろうと結論づけている。</p>
<p>Blasiakら（2000）は、ヒトリンパ球、胃粘膜細胞、大腸粘膜細胞に、エタノール又はアセトアルデヒドの単独曝露、及び両方の同時曝露を実施し、コメットアッセイを実施した。アセトアルデヒドはどの細胞に対してもクロスリンクを形成した。</p>

動物・真核細胞の変異原性試験

<p>Korteら（1981）は、チャイニーズハムスターの骨髓細胞を用いた実験において、アセトアルデヒドはSCEを誘発したとしている。</p>
<p>BariliakとKozachuk（1983）は、妊娠13日のラットにアセトアルデヒドを経羊膜投与した実験では、24時間後の胎児においてCAが陽性であったと報告している。</p>

<p><i>C. elegans</i>では遺伝子変異、ショウジョウバエでは性染色体劣性致死変異、<i>Aspergillus nidulans</i>では染色体分離異常と細胞分裂交差がそれぞれ陽性であった（GreenwaldとHorvitz 1980他）。</p>
<p><i>Vicia faba</i>ではCAが陽性、<i>Allium cepa</i>ではCA、SCE、小核試験（MN）が陽性であった（RiegerとMichaelis 1960他）。</p>
<p>WangenheimとBolcsfoldi（1988）は、マウスリンパ腫L5178Y 細胞thymidine kinase locusでは遺伝子突然変異が陽性であったとしている。</p>
<p>Birdら（1982）は、SDラット培養皮膚線維芽細胞ではCA試験、MN試験が陽性であったと報告している。</p>
<p>着床前のマウス胚ではSCE試験が陽性であった（ObeとRistow 1977他）。</p>

原核細胞の変異原性試験

<p>原核細胞の<i>S. typhimurium</i>では遺伝子変異が陰性、同じく<i>E. coli</i> WP2uvrAでは遺伝子変異が2報告で陽性、1報告で陰性であった（Veghelyiら 1978他）。</p>
--

遺伝子レベルの検討

<p>FangとVaca（1995）は、子牛胸腺のDNAにアセトアルデヒドを加えて培養する実験と、雄C57B1/6マウスに5週間エタノール含有水を飲水させて肝臓のDNAを抽出する実験を実施し、³²Pポストラベリング法を用いて分析した。分析の結果、3つの安定した付加体を検出し、主要な付加体はN2-ethyl-3'-deoxyguanosineであった。</p>
<p>Vacaら（1995）は、アセトアルデヒドの変異原性の機構について検討した。アセトアルデヒドとデオキシヌクレオシドを反応させると、チミジン以外のデオキシヌクレオシドが付加体を形成した。反応性としてはデオキシグアノシン>デオキシアデノシン>デオキシシチジンで、それぞれ3種、2種、1種の付加体を形成した。</p>
<p>Miglioreら（1996）は、リンパ球小核にセントロメアプローブのfluorescence in situ hybridization（FISH）を組み合わせて、染色体異常誘発物質と異数性誘発物質を識別するスクリーニング法を考案し、種々のアルデヒド類について検討した。その結果、diethylstilbestrol、diethylstilbestrol-dipropionate、griseofulvinは異数性誘発物質として作用するが、アセトアルデヒドは染色体異常誘発物質と異数性誘発物質の両方の作用を示すことが明らかとなった。</p>
<p>Costaら（1997）は、ヒトリンパ腫細胞を用い、<i>in vitro</i>で2-フルアルデヒド、アセトアルデヒド、ジエポキシブタン、亜硫酸ナトリウム、プロピオンアルデヒド、クロロアセトアルデヒド、アクロレイン、パラホルムアルデヒド、Mega Blueの5段階の濃度レベルでDNA-タンパク質クロスリンク（DPX）を測定した。アセトアルデヒドは細胞融解が起きる17.5 mmol添加で初めてDPXが有意に増加し、この実験系では実質的にDPXは問題にならなかった。</p>

2.1.2 定量評価

国際機関等による定量評価に関する概要を表 5にまとめた。

Wistarラット発がん実験で観察された鼻腔がんのデータを根拠に、生涯過剰発がんリスク 10^{-5} に相当する濃度として $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （U.S.EPA 1991）や $11\sim 65 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （WHO 1995）が報告され、Environment Canada and Health Canada（カナダ環境省・保健省 2000）は、 $\text{TC}_{05} 86 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、 $\text{TCL}_{05} 28 \text{ mg}/\text{m}^3$ と報

告している。またWHO (1995) は、上気道の刺激が発がんに寄与することを考慮し、閾値のある発がん物質とした場合の耐容濃度として0.3 mg/m³を提示している。

表 5 国際機関等の定量評価の概要

<p>U.S.EPA (1991) は、WoutersenとAppelman (1984) のWistarラットを用いた吸入曝露実験で得られた鼻腔の扁平上皮がん及び腺癌の曝露濃度と発生率の関係をもとに、線形多段階モデルを用いてアセトアルデヒドの発がんのユニットリスクを2.2×10^{-6}/ (µg/m³) と計算した。これを用いて10^{-5}の生涯過剰発がんリスクに対応するアセトアルデヒドの大気中濃度として、5 µg/m³という値を報告している。</p>
<p>WHO (1995) は2つのアプローチを提示している。1つ目は、アセトアルデヒドの刺激性から発がん性を評価する方法である。アセトアルデヒドによる上気道の刺激が発がんに大きく寄与することから、閾値のある発がん物質とし、その耐容濃度をTolerable concentration (TC) と定義した。ラット上気道刺激のNOEL 150 ppm (Appelmanら 1986) に、個体差、種間差、実験期間に関する不確実係数 (各々10、これらの係数の積として1,000) を乗じ、TCを0.3 mg/m³とした。2つ目は、発がんメカニズムに関する研究が充分でないことから、線形多段階モデルであるGlobal 82を用いて、10^{-5}の過剰発がんリスクに対応する値を求めた。雌雄ラットの鼻腔腫瘍の実験 (Woutersenら 1986) から計算すると、11~65 µg/m³であった。しかし、報告では、刺激のNOELは発がん実験のレベルより充分小さいので、現実の環境曝露での発がんリスクはずっと低いと考えられるとしている。</p>
<p>カナダ環境省・保健省 (2000) は、Woutersenら (1986) のWistarラットを用いた吸入曝露実験で得られた鼻腔の扁平上皮がん、腺癌及び上皮内がんの曝露濃度と発生率の関係をもとに、断続曝露の曝露濃度を連続曝露に調整 ($6/24 \times 5/7$) した上で線形多段階モデルを用い、5%のがん過剰発生率に相当するcarciogenic potency (TC₀₅) 及びその95%CI下限値 (TCL₀₅) を算出した。その結果、雄ラットで最も高い感受性を示す値として、TC₀₅ 86 mg/m³、TCL₀₅ 28 mg/m³を算出している。</p>

2.2 発がん性以外の有害性

2.2.1 定性評価

2.2.1.1 急性毒性

表 6に急性毒性に関する主要な知見を示した。

経口LD₅₀としては、ラットで660~1,930 mg/kg、マウスで1,230 mg/kg、吸入LC₅₀としてはラット4時間で24 g/m³、30分で37 g/m³、ハムスター4時間で31 g/m³という値が報告されている。

ヒト志願者実験では、25 ppm (名目濃度) 以上で不快や刺激等の自覚症状を訴えるという報告があったが、最近の実験結果から50 ppmの急性曝露では悪影響は生じないと考えられており、過去の報告には実験上の不備があったことが指摘されている。また、高濃度水溶液は皮膚を刺激するとの報告や、飲酒負荷によるヒト志願者研究では、ALDH2 多型により循環器系、呼吸器系の急性症状の程度は異なり、ALDH2*2 変異型アレルを有する群で急性症状が著明であったとする報告も見られた。

動物実験では、アセトアルデヒドの高濃度曝露・投与で中枢神経系の機能的・器質的变化が観察されている。

表 6 急性毒性に関する概要

ヒトに関するデータ

<p>Silvermanら（1946）は、12人の志願者に対する名目濃度（実測値なし）50 ppm（90 mg/m³）のアセトアルデヒドの15分間曝露により、その殆どが眼の刺激を訴えたが、大部分が鼻や喉の刺激を訴えるには200 ppm（360 mg/m³）以上の濃度が必要であったとしている。また、25 ppm（45 mg/m³）の低濃度曝露でも、数人が不快を訴えたとしている。</p>
<p>SimとPattle（1957）の実施した14人の志願者実験では、134 ppm（241 mg/m³）のアセトアルデヒドの30分間曝露で、全員に上気道への軽度の刺激が見られたとしている。</p>
<p>Muttrayら（2009）は、20人の志願者（平均年齢25歳の非喫煙者）に交差試験法で0、50 ppmのアセトアルデヒドを4時間曝露させ、1週間後に再度曝露させて自覚症状等について検査した。その結果、アセトアルデヒドの曝露による刺激症状や不快感等はなく、<i>n</i>-ブタノールの嗅覚閾値にも影響しなかった。また、鼻の粘液線毛輸送機能に影響はなく、鼻汁中のインターロイキン1β（IL-1β）やIL-8の濃度、IL-1βやIL-6、IL-8、腫瘍壊死因子α（TNFα）等のmRNA発現にも影響はなかった。このため、50 ppmの急性曝露では悪影響は生じないと考えられ、Silvermanら（1946）の報告ではホルムアルデヒドの濃度や湿度が測定されていなかったこと、SimとPattle（1957）の報告は詳細が不明であることに加え、曝露チャンパー内での喫煙が許されていたことが問題と考えられた。</p>
<p>Pengら（1999）は、<i>ADH2*2</i>のホモと<i>ADH3*1</i>のホモをそれぞれ同様に持ち、<i>ALDH2 *1*1</i>、<i>ALDH2 *1*2</i>、<i>ALDH2 *2*2</i> のそれぞれ違う型を持つ中国人若年の志願者各6人にエタノール0.2 mg/kgを飲ませ、20～130分後に計7回の採血を行って血中アセトアルデヒド濃度を測定したところ、ピーク濃度（単位：μmol）比が約1：24：75、AUC法による濃度（単位：μmol×h）比が約1：48：223となり、変異型アレルを有する群でアセトアルデヒドは高値であった。<i>ALDH2 *2*2</i> の志願者では心拍数、心拍出量、顔面血管・総頸動脈・内頸動脈血流速度が著明に増加し、拡張期血圧は著明に低下した。</p>
<p>Takaoら（1998）は、喘息患者に30 gのエタノールを飲ませてFEV₁を測定する経口エタノール誘発試験を実施し、エタノール誘発喘息発生率が<i>ALDH2 *1*1</i>、<i>ALDH2 *1*2</i>、<i>ALDH2 *2*2</i> の患者で各々3/16（19%）、10/14（71%）、2/2（100%）であったことから、エタノール誘発喘息の原因が血中アセトアルデヒド濃度の増加であると推定している。</p>
<p>WilkinとFortner（1985）は、東洋系のヒト志願者12人によるアセトアルデヒド75%水溶液のパッチテストでは、全員に皮膚紅斑が見られたとしている。</p>

動物実験データ

<p>WHO（1995）では、単回曝露による経口LD₅₀は、ラットで660～1,930 mg/kg、マウスで1,230 mg/kg、吸入LC₅₀は、ラットの4時間で24 g/m³、30分で37 g/m³、ハムスターの4時間で31 g/m³と報告されている。</p>
<p>Phillips（1987）は、ラットにアセトアルデヒド750～13,230 mg/m³を曝露した実験では、脳リン脂質に変化が見られ、モノアミン及びNa/K ATPaseが増加したとしている。また、アセトアルデヒド5 mg/kgを腹腔内単回投与した実験では、大脳皮質に変化が見られたとしている。</p>
<p>Heapら（1995）は、アセトアルデヒドの脳酸化ストレス消去系やドーパミン代謝系に与える影響を検討した。雄Wistarラット（体重；70～100 g）に5 mmol/kg（220 mg/kg）アセトアルデヒドを腹腔内投与し、4、12、24、48、72、96、120時間後のアセトアルデヒド濃度を測定した。アセトアルデヒド濃度は血液・肝臓・脳で急激に上昇し、4時間後に50～60 nmol/g tissueとなった。その後、脳、肝臓では急激に濃度が減少し、12時間後ではそれぞれ10 nmol/g tissue、3 nmol/g tissueとなった。</p>

48時間では血液、肝臓で0 nmol/g tissueとなったが、脳では120時間後まで 4 nmol/g tissueの濃度を維持していた。脳のカタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ活性は上昇したが、SOD、グルタチオンリダクターゼ活性は変わらなかった。線条体ドーパミン及び5HT量は、48～72時間後に有意に減少し、120時間後に回復した。アセトアルデヒド投与によりドーパミンの代謝回転が上昇した。外見は正常だったが、視覚判別試験 (visual discrimination test) では、学習プロセスの破壊が見られた。

2.2.1.2 亜慢性（亜急性）毒性及び慢性毒性

表 7に亜慢性（亜急性）毒性及び慢性毒性に関する主要な知見を示した。

ラットを用いた動物実験から、4～11週間の経口投与におけるNOELは120 mg/kg/日程度、4～13週間の吸入曝露におけるNOELは150 ppm (270 mg/m³) 程度と考えられる。また、27ヶ月間の吸入曝露実験では、鼻腔嗅上皮の局所性過形成、非定型細胞の集積と増殖が観察され、LOAELは750 ppmであったと報告されている (カナダ環境省・保健省 2000)。

最近ではヒトのアルコール心筋症におけるアセトアルデヒドの役割も明らかになってきている。短期的・長期的飲酒によるアセトアルデヒド濃度の増加が、タンパク質合成、興奮-伝導システム、心筋機能、筋収縮物質に対する反応性の変化や、酸化ストレスを介してアルコール心筋症の発生に関与するとされ、アセトアルデヒドがアルコール心筋症の最も重要な原因と考えられている (Zhangら 2004)。

表 7 亜慢性（亜急性）毒性及び慢性毒性に関する概要

ヒトに関するデータ

Chenら (1999) は、中国漢民族のアルコール依存症420人と対照群689人について、 <i>ADH2</i> と <i>ALDH2</i> 多型とアルコール依存の関連を解析し、 <i>ADH2</i> *1/*1 + <i>ALDH2</i> *1/*1に対する <i>ADH2</i> *2/*2 + <i>ALDH2</i> *2/*2のアルコール依存症オッズ比は0.01 (95%CI; 0.002～0.10)、 <i>ADH2</i> *1/*2 + <i>ALDH2</i> *1/*1に対する <i>ADH2</i> *2/*2 + <i>ALDH2</i> *2/*2のオッズ比は0.06 (95%CI ; 0.008～0.45) と報告している。
Amamotoら (2002) は、京都近傍の農山村に居住する男性917人と女性1,478人について、 <i>ALDH2</i> 多型と血圧の関連について調査した結果、多型と血圧には関連がないと結論している。
Zhangら (2004) は、アルコール心筋症におけるアセトアルデヒドの役割をレビューし、短期的・長期的飲酒によるアセトアルデヒド濃度の増加が、タンパク質合成、興奮-伝導システム、心筋機能、筋収縮物質に対する反応性の変化や、酸化ストレスを介してアルコール心筋症の発生に関与すると結論づけ、アセトアルデヒドがアルコール心筋症の最も重要な原因であろうと報告している。

動物実験データ (亜慢性 (亜急性) 実験)

Tilら (1988) は、雌雄Wistarラットにアセトアルデヒドを0、25、125、675 mg/kg/日、4週間経口投与 (飲水) した。その結果、675 mg/kg/日投与群の雌雄の前胃に過角化がそれぞれ8/10、8/10の割合で観察され、NOELは125 mg/kg/日と考えられたとしている。
Matysiak-Budnikら (1996) は、雄Wistarラットに0、20、120 mmol (アセトアルデヒド実質摂取量 ; 0、120、500 mg/kg/日相当) のアセトアルデヒド溶液を11週間経口投与 (飲水) した。肝組織検鏡を実施し、肝中性脂肪量を測定したところ、120 mmol群において、Zone 1で4.8倍、Zone 3で2.4倍の肝細胞に微小胞脂肪変性 (microvesicular fatty degeneration) が検出され、中性脂肪量も増加したとしている (p = 0.06)。また、120 mmol群では、7/10匹に炎症細胞の集積が観察された。エタ

<p>ノール投与による肝細胞脂肪変性を引き起こす投与量としては、15 g/kg/日が報告されており、アセトアルデヒドはその約3% (0.5 g/15 g) の濃度で変性を起こしたことになり、エタノールより強い肝障害性を有すると考えられたとしている。</p>
<p>Kruyssenら (1975) は、20匹のシリアンゴールデンハムスターに0、700、2,400、8,200mg/m³ (0、390、1,340、4,560 ppm) のアセトアルデヒドを6時間/日、5日/週、13週間吸入曝露した。その結果、8,200 mg/m³群で成長の遅延、肺及び心臓の相対重量の増加、鼻腔上皮の過形成及び化生、上皮腺と鼻甲介の変性があったとしている。また、過剰な鼻汁と唾液分泌を伴う鼻炎を発症し、喉頭、気管、肺上皮が障害された。以上の結果からNOELは700 mg/m³と考えられたとしている。</p>
<p>Appelmanら (1982) は、雌雄Wistarラット各群10匹に、0、720、1,800、3,950、9,000 mg/m³ (0、400、1,000、2,200、5,000 ppm) のアセトアルデヒドを6時間/日、5日/週、4週間吸入曝露した。その結果、雌雄3,950 mg/m³以上の群で死亡率増加、雄1,800 mg/m³以上の群及び雌9,000 mg/m³群で体重増加の抑制、雄9,000 mg/m³群で肺の相対重量増加、720 mg/m³以上の全ての群で嗅上皮の変性、3,950 mg/m³以上の群で鼻腔上皮化生があったとしている。</p>
<p>Saldivaら (1985) が雄Wistarラットに0、437mg/m³ (0、243 ppm) のアセトアルデヒドを8時間/日、5日/週、5週間吸入曝露した。その結果、243 ppm群で嗅上皮の過形成、鼻腔炎症が起き、機能的残気量が増加した。下気道及び肺実質に異常はなかった。</p>
<p>Appelmanら (1986) は、雄Wistarラットに以下の3つの条件でアセトアルデヒドを6時間/日、5日/週、4週間吸入曝露を行った。1) 0、150、500ppmのアセトアルデヒドを6時間連続して曝露する。2) 1) と同濃度のアセトアルデヒドを3時間曝露+1.5時間休止+3時間曝露のパターンで曝露する。3) 0、110、500ppmのアセトアルデヒドを3時間曝露+1.5時間休止+3時間曝露のパターンで曝露する。ただし、1日の曝露時間中に各4回、計8回5分間の高濃度曝露 (それぞれの設定濃度の6倍) を行う。その結果、1) の条件下の500ppmで、Appelmanら (1982) の400ppmで見られたものと同様の変性が見られた。また、2) 3) の条件下の500ppmでも嗅上皮の変性が見られた。3) の条件下の500ppmでは、体重の増加抑制が見られた。1) の実験からNOAELを150 ppmとしている。</p>
<p>Aranyiら (1986) は、免疫細胞に対する直接毒性試験として、CDOマウスにアセトアルデヒド324 mg/m³を3時間/日、5日間曝露した。その結果、肺胞マクロファージの細菌殺傷能が15%減少したが、ブドウ球菌による感染死亡には影響を与えなかったとしている。</p>
<p>Oyamaら (2007) は、雄のC57BL/6マウス (<i>Aldh2</i>^{+/+}) に0、125、500 ppmのアセトアルデヒドを14日間連続曝露して鼻腔上皮への影響を認めたが、その程度は嗅上皮よりも呼吸上皮に強く現れた。また、同系統マウスの戻し交配で作製した<i>Aldh2</i>ノックアウトマウス (<i>Aldh2</i>^{-/-}) を同様に曝露させて、野生型のマウス (<i>Aldh2</i>^{+/+}) と比較した結果、嗅上皮への影響については、両タイプとも500 ppmで軽微な変性が同じ発生率 (20%) で認められた。呼吸上皮への影響についてみると、野生型ではびらんが125 ppmで1/4匹、500 ppmで1/5匹、変性が125 ppmで2/4匹 (中等度)、500 ppmで3/5匹 (軽微～中等度) に認められた。一方、<i>Aldh2</i>ノックアウトマウス (<i>Aldh2</i>^{-/-}) では、呼吸上皮のびらんが500 ppmで5/5匹 (うち1/5匹が潰瘍)、変性が125 ppmで3/4匹 (中等度)、500 ppmで4/5匹 (中等度～重度) に認められた。また、<i>Aldh2</i>ノックアウトマウス (<i>Aldh2</i>^{-/-}) では125 ppm以上で鼻腔の上皮下の出血が認められたが、野生型ではみられなかった。この結果から、嗅上皮への影響は両タイプのマウスではほぼ差はみられなかったが、呼吸上皮への影響については、<i>Aldh2</i>ノックアウトマウス (<i>Aldh2</i>^{-/-}) の方が発生率や傷害の程度が大きく現れ、500 ppmでその傾向が強かった。</p>

Dormanら（2008）は、60匹/群の雄F344ラットに0、50、150、500、1,500 ppmのアセトアルデヒドを6時間/日、5日/週、13週間曝露し、4、9、14、30、65回曝露後に各群12匹を屠殺して鼻腔組織への影響を調べた。その結果、死亡や体重増加への影響はなかった。呼吸上皮の扁平上皮化生は500 ppm以上の群で4回曝露から有意に高い発生率でみられ、過形成は500 ppm群では14回曝露から、1,500 ppm群では4回曝露から、炎症は1,500 ppm群で14回、65回曝露で有意に高い発生率でみられた。一方、嗅上皮の変性（olfactory neuronal loss：嗅覚神経細胞の減少）は150 ppm以上の群で4回曝露から有意に高い発生率でみられ、空胞化の発生率も150 ppm群では9回曝露から、500 ppm群では14回、65回曝露、1,500 ppm群では9回、30回、65回曝露で有意に高かった。1,500 ppm群での嗅上皮の変性のみが曝露回数増加に伴って重症度を増した以外は、何れの変化も軽微なものであった。細胞の増殖性は呼吸上皮では150、500 ppm群の14回曝露、嗅上皮では1,500 ppm群の4回、14回、65回曝露で有意に高かったが、DNA-タンパク質クロスリンク（DPX）の増加は呼吸上皮、嗅上皮でみられなかった。

なお、同報告では不確実係数30を用いたリスク評価値の試算が示されていたが、不確実係数の内訳は不明であった。しかし、U.S.NRC（2009）では、不確実係数は種間差3、種内差（個体差）10からなり、13週間の吸入曝露期間をさらに延長してもNOAEL濃度では傷害の発生はないと考えられたことから曝露期間に関する不確実性は不要と考えられたと説明されている。

動物実験データ（慢性実験）

Bankowskiら（1993）は、ラットにアセトアルデヒドの0、0.05%（0、40 mg/kg/日相当）溶液を6ヶ月経口投与（飲水）した実験では、その毒性学的な意義は不明だが、0.05%溶液投与で肝臓におけるコラーゲン合成量の増加が観察されたとしている。

カナダ環境省・保健省（2000）は、発がん実験として、雌雄Wistarラットに6時間/日、5日/週、27ヶ月間、アセトアルデヒドを0、750、1,500、3,000 ppm（3,000 ppmについては、20週以降は徐々に濃度を低減させ、52週で1,000 ppmとした）の濃度で吸入曝露した実験結果のうち、非発がん影響に関する結果について、Woutersenら（1984；1986）、WoutersenとFeron（1987）、Feronら（1985）の論文をまとめ、鼻腔嗅上皮の局所性過形成、非定型細胞の集積と増殖変化についてのLOAELを750 ppmと報告している。

2.2.1.3 生殖発生毒性

アセトアルデヒドの生殖発生毒性に関する主要な知見を表 8にまとめた。

Hardら（2001）は、アルコール関連出生時欠損（alcohol-related birth defect、ARBD）に関する文献から、アセトアルデヒドがARBDの原因として主要な役割を果たしているという仮説に対する疫学的な支持があると結論している。

動物実験については、亜慢性曝露実験で卵巣、精巣及び付属器官の重量低下が1,340 ppm以上で観察されたという報告がある（カナダ環境省・保健省 2000）。また、アセトアルデヒドの腹腔内投与や胚にアセトアルデヒドを添加した培地で培養した*in vitro*の実験では、量依存的に胚発生への悪影響、形態異常発現が観察されており（WHO 1995）、細胞毒性の結果であることが示唆されている。しかし、これらの曝露経路はヒトでは非現実的である。

表 8 生殖発生毒性に関する概要

<p>Hardら（2001）は、アルコール関連出生時欠損（alcohol-related birth defect、ARBD）について1980～2000年の文献を検索し、アセトアルデヒドがARBDの原因として主要な役割を果たしているという仮説に対する疫学的な支持があると結論している。</p>
<p>WHO（1995）は、ヒトの曝露経路である経口・吸入曝露以外の腹腔内（0～1,000 mg/kg）・静脈内（62～320 mg/kg）・羊水内等の経路によるラット、ラット胚及びマウスへの投与での11の発生毒性実験結果を提示し、多くの実験で量依存的に発生毒性、形態異常発現が観察されていると報告している。ただし、母動物に関する記述は1報のみである。</p>
<p>Kruysseら（1975）は、シリアンゴールデンハムスターに、1,340、4,560 ppmのアセトアルデヒドを、6時間/日、5日/週、13週間吸入曝露した実験では、卵巣、精巣及び付属器官の重量低下が1,340 ppm（2,412 mg/m³）以上で観察されたとしている。</p>
<p>Menegolaら（1995）は、グルタチオン（GSH）やその前駆体のN-acetylcystein（NAC）がアセトアルデヒドの胚毒性に与える影響を検討した。妊娠9.5日のラット全胚を1 mmolのGSH合成阻害剤であるl-buthionine-S,R-sulfoximine（BSO）とともに18時間培養し、30 µg/mLのアセトアルデヒドを添加して、さらに30時間培養した。BSOは卵黄囊のみのGSHを低下させ、アセトアルデヒドの胚毒性を著しく増大させた。GSHあるいはNAC（8 µmol）の添加は、アセトアルデヒドによる胚毒性を軽減することが明らかとなり、特に卵黄囊のGSHが化学物質の胚毒性の予防に重要であると結論づけている。</p>
<p>Menegolaら（2001）は、<i>in vitro</i>でラット10日胚に30、45、60 µg/mLのアセトアルデヒドを曝露させた結果、奇形発生臓器と胚のアポトーシス発生部位に明らかな関係があり、アセトアルデヒドに起因する奇形に対するアポトーシスの寄与を示唆した。</p>
<p>Fortら（2003）は、<i>Xenopus laevis</i>（ツメガエル）培養胚にエタノール及び代謝産物であるアセトアルデヒド、酢酸を96時間曝露させた結果、アセトアルデヒドのLC₅₀及び奇形に関するEC₅₀は、エタノールの各々39.7倍、148.8倍小さかったと報告している。</p>

2.2.2 定量評価

国際機関等による定量評価に関する概要を表 9にまとめた。

WHOはヒト志願者実験結果より耐容濃度として2 mg/m³を算出している。

厚生労働省、U.S.EPA、カナダ環境省・保健省、カリフォルニア州EPA（Cal/EPA）は、Appelmanら（1982, 1986）の動物実験を根拠に、それぞれ48 µg/m³（室内濃度に関する指針値）、9 µg/m³（吸入RfC）、390 µg/m³（耐容濃度）、140 µg/m³（慢性REL）を示している。

さらに最近、UBA（UmweltBundesAmt、ドイツ連邦環境庁）（2013）が、Dormanら（2008）の動物実験を根拠に室内濃度に関する指針値を策定しており、ガイドライン値II（health hazard guide value）を1 mg/m³、ガイドライン値I（health precaution guide value）を0.1 mg/m³としている。

表 9 国際機関等の定量評価の概要

<p>U.S.EPA（1991）は、Appelmanら（1982, 1986）の実験による嗅上皮の変性に対するNOAEL150 ppmから曝露期間等を調整したNOAEL（HEC）8.7 mg/m³に、種内差（個体差）で10、種間差とデータの不確実性を合わせて10、亜慢性（4週間）から慢性曝露外挿で10の計1,000の不確実係数を採用</p>
--

<p>し、吸入RfC (inhalation referent concentration) を$9 \mu\text{g}/\text{m}^3$としている。</p>
<p>WHO (1995) では、Silvermanら (1946) のヒト志願者実験の結果から、アセトアルデヒドによる刺激影響のなかった濃度 ($45\text{mg}/\text{m}^3$) を不確実係数 (種内差で10、データの質で2、計20) で除し、耐容濃度 (Tolerable concentration) $= 45 / 20 = 2 \text{mg}/\text{m}^3$を算出している。</p>
<p>WHO (1995) では、Appelmanら (1986) のラットの4週間吸入曝露実験から、刺激性に対するNOELを$275 \text{mg}/\text{m}^3$ (150 ppm) とし、種間差で10、種内差で10、亜慢性 (4週間) から慢性曝露外挿及び影響の重大性 (刺激と関連した発がん性の恐れ) で10の計1,000の不確実係数で除し、耐容濃度 (Tolerable concentration) $= 275 / 1,000 = 0.3 \text{mg}/\text{m}^3$ ($300 \mu\text{g}/\text{m}^3$) を算出している。</p>
<p>厚生労働省 (2002) では、アセトアルデヒドの室内濃度に関する指針値を策定している。アセトアルデヒドの鼻腔上皮への影響のNOEL $270\text{mg}/\text{m}^3$ (Appelmanら 1986) を基に、種間差で10、種内差で10、遺伝子障害性、亜慢性 (4週間) から慢性曝露外挿、発がん性で10の計1,000の不確実係数で除し、さらに6時間/日、5日/週の曝露条件から、1日24時間、週7日の連続曝露に換算して、室内濃度に関する指針値を$48 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.03 ppm) としている。</p>
<p>カナダ環境省・保健省 (2000) は、Appelmanら (1982, 1986) の実験における雄ラットの嗅上皮変性の量-反応関係を最も鋭敏で確実な情報と判断し、ベンチマークドース法にてBMCL_{05}を$218 \text{mg}/\text{m}^3$と算出し、種内差10、種間差10の不確実係数で除し、さらに6時間/日、5日/週の曝露条件から、1日24時間、週7日の連続曝露に換算して、耐容濃度 (tolerable concentration) を$390 \mu\text{g}/\text{m}^3$としている。</p>
<p>カリフォルニア州EPA (Cal/EPA) (2008) は、Appelmanら (1982, 1986) の実験における雄ラットの嗅上皮変性の量-反応関係を最も鋭敏で確実な情報と判断し、ベンチマークドース法にてBMCL_{05}を99 ppmと算出した。これに体内動態を考慮したドジメトリック調整係数を乗じた後に連続曝露に換算し、慢性曝露外挿で$\sqrt{10}$、種内差で$10\sqrt{10}$、種間差で$\sqrt{10}$ から300の不確実係数を考慮して、慢性REL (chronic reference exposure level) を$140 \mu\text{g}/\text{m}^3$としている。なお、Dormanら (2008) の実験から得られたNOAEL 50 ppmについては、99 ppmのBMCL_{05}の妥当性を支持するデータとしている。</p>
<p>UBA (UmweltBundesAmt、ドイツ連邦環境庁) (2013) は、アセトアルデヒドの室内濃度に関する指針値を策定している。Dormanら (2008) の実験による嗅上皮の変性に対するLOAEL 150 ppmを6時間/日、5日/週の曝露条件から、1日24時間、週7日の連続曝露に換算して$48 \text{mg}/\text{m}^3$とし、慢性曝露外挿で2、種間差1、種内差で10、さらに子供の感受性の高さを考慮して2の不確実係数40を考慮して、ガイドライン値II (health hazard guide value) を$1 \text{mg}/\text{m}^3$、ガイドライン値I (health precaution guide value) を$0.1 \text{mg}/\text{m}^3$としている。</p>

3. 曝露評価

3.1 大気中のアセトアルデヒドの起源

大気中のアセトアルデヒドには多様な起源が考えられる。自然起源としては、アセトアルデヒドは、ヒトや高等植物によるアルコールの代謝中間体であり (IARC 1985)、成熟した綿の花や葉の揮発成分 (Berniら 1982) やアルファルファの揮発性植物油の成分 (Kami 1983)、さらには檜やたばこの葉にも含まれている (FuriaとBellanca 1975 ; U.S.NRC 1985)。植物の林冠部から植物の種類と環境条件によって $3.7 \times 10^2 \sim 6.4 \times 10^5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ のアセトアルデヒドが放散されていると見積もられている (新エネルギー・産業技術総合開発機構, 産業技術総合研究所化学物質リスク管理研究センター 2007)。人為起源としては、酢酸等、化学物質の合成原料としての意図的な製造・使用がされている。多くは、塗料、印刷インキ等の溶剤に使われる酢酸エチルの原料として使用されている。この他、酢酸、過酢酸、無水酢酸等をつくる原料として使われたり、防腐剤や防かび剤、写真現像用の薬品等としても使われている。また、最近では、合板の接着剤等に、ホルムアルデヒドの代替品としての需要が増えている (環境省 2012)。また、ポリエステル製品の製造・加工過程で副生成物としてアセトアルデヒドが発生することが知られている (上野ら 2007a,b)。

アセトアルデヒドの国内生産量は、2018年には88,519 tであった (経済産業省 2018)。2007年には367,081 tであったが、その後は大幅に減少し、2014年には1/4にまで減少している。

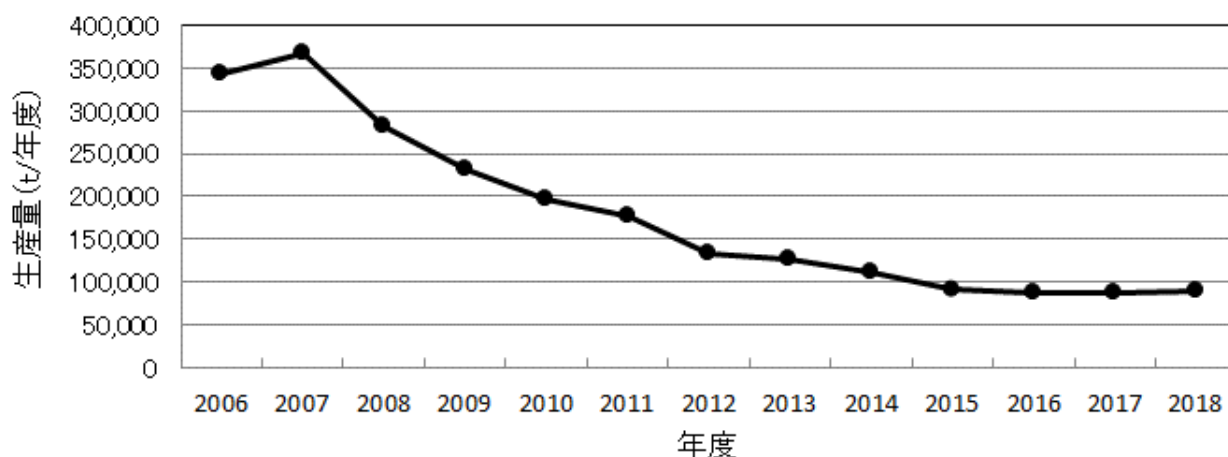


図2 アセトアルデヒドの国内生産量の推移

意図的な製造・使用に加えて、人間活動に係る様々な有機物の燃焼によってもアセトアルデヒドが生成する。米国での見積もりでは、家庭での木材の燃焼やコーヒーの焙煎で意図的な製造・使用を上回るアセトアルデヒドが大気中に排出されたと見積もられている (Eimutisら 1978)。また、ガソリンやディーゼル油等の燃焼によりアセトアルデヒドが生成し、自動車排出ガス等に含まれて大気へ排出される。たばこの煙にも $2.1 \sim 4.6 \text{ mg}/\text{L}$ のアセトアルデヒドが含まれている (Buyskeら 1956 ; Osborneら 1956 ; MoldとMeRae 1957)。さらに、アセトアルデヒドは炭化水素や汚泥等の有機性廃棄物の分解でも生成し、下水処理場や化学プラントの排水から検出されている (U.S.EPA 1975 ; ShackelfordとKeith

1976)。

特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律(平成11年法律第86号。以下「化管法」という。)による全国の届出排出量・移動量の集計結果によれば、わが国では2017年度に61.3 tのアセトアルデヒドが大気中に排出されている(表10; 経済産業省・環境省 2019)。多様な業種から1kg以上のアセトアルデヒドが大気中に排出されているが、そのうち、約90%が化学工業から排出され、その他に繊維工業、プラスチック製品製造業、輸送機械器具製造業、窯業・土石製品製造業等からも大気への排出が届け出られている。

一方、PRTR届出外排出量推計結果によると、届出外の発生源からは、届出量をはるかに上回るアセトアルデヒドが環境中に排出されたと見積もられている(表 11: 経済産業省・環境省 2019)。そのうち、自動車排出ガスに含まれて大気中に排出されたアセトアルデヒドが2,129 tと最も多く、たばこの煙に含まれる量から推計した家庭からの排出として248 t排出されていたと見積もられている。

表 10 化管法に基づくわが国の業種別の大気へのアセトアルデヒドの届出排出量 (2017年度)

業 種	大気への排出量 (t/年)
飲料・たばこ・飼料製造業	0.000
繊維工業	2.900
化学工業	55.365
プラスチック製品製造業	2.600
窯業・土石製品製造業	0.073
輸送用機械器具製造業	0.370
合 計	61.308

表 11 化管法に基づく届出外のアセトアルデヒドの排出量の見積もり (2017 年度)

排出源	届出外排出量 (t/年)			
	対象業種	非対象業種	家庭	移動体
排出量	0.000	0.000	248.355	2,128.871

有害大気汚染物質の排出を計画的に削減している業界団体の報告では、1期目に1995年度の263 tから1999年度の85 tへと68%削減されており、2期目には新たに確認された排出源を含め、1999年度の201 tから2003年度の98 tへと51%削減されている(経済産業省 2005)。

また、アセトアルデヒドは意図的製造・使用に非意図的な生成も含めて多様な排出源から環境に排出されているが、大気中でも非メタン炭化水素の酸化によってアセトアルデヒドが生成することが知られている(Grosjean 1982)。大気中のアセトアルデヒド濃度は、冬よりも夏に高く、光化学反応による二次生成がその原因だとされている(新エネルギー・産業技術総合開発機構, 産業技術総合研究所化学物質リスク管理研究センター 2007)。新エネルギー・産業技術総合開発機構, 産業技術総合研究所化

学物質リスク管理研究センター（2007）では、2002年前後のデータを用いた推計ではあるが、PRTRによる排出量の推計値（届出事業所、裾切り以下の事業者、PRTR届出外の非対象業種事業者、移動体等）と比較して、植物起源の森林や大気中での二次生成からのアセトアルデヒドの発生量がかなり大きいことが示されている。

3.2 大気モニタリング

アセトアルデヒドの大気汚染の状況については、有害大気汚染物質モニタリング調査として地方公共団体による常時監視が1998年度から実施されており、2017年度は314地点で調査が実施されている（表13、環境省水・大気環境局 2019）。

各測定地点の年間平均濃度の全国平均値は、当初の3.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ から2010年度は2.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ までに低下したが、その後は横ばいで推移している（表12）。継続調査地点のモニタリング結果も同じように、2005年度に2.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であったものが、2010年度は2.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ まで低下し、その後は横ばいで推移している（図3）。

有害大気汚染物質モニタリング調査の地点属性は、「一般環境」、「固定発生源周辺」、「沿道」の3種類に区分されている。2017年度の調査結果（表13）を見ると、一般環境では平均で2.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （193地点：0.37～7.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、固定発生源周辺では、平均で2.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （23地点：1.3～4.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、また、沿道においては平均で2.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （95地点：0.33～7.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であり、「沿道」の結果がやや高く、大気への排出源の1つが自動車排出ガスにあることと整合した結果を示している。

測定地点が3点と少ない「沿道かつ固定発生源周辺」を別にすれば、平均値や最大値のレベルは「沿道」、「固定発生源周辺」及び「一般環境」でほぼ同じであり、発生源が多様であることに由来するものと推定される。濃度別の頻度分布を見ても、「沿道」で濃度の高い地点がやや多い点を除くと、地域属性による差はあまり見られていない（図4）。

表 12 有害大気汚染物質モニタリング調査におけるアセトアルデヒドの年平均濃度の経年変化

年 度	地点数	検体数	平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最小値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1998	164	1,968	3.2	0.53	16
1999	219	2,628	2.8	0.29	9.2
2000	241	2,892	2.7	0.21	11
2001	253	3,037	2.6	0.16	6.1
2002	271	3,252	2.6	0.83	7.9
2003	282	3,384	2.7	0.21	7.7
2004	299	3,588	3.0	0.14	9.3
2005	351	4,212	2.8	0.76	6.7
2006	339	4,068	2.7	0.72	8.8
2007	337	4,044	2.1	0.15	7.5
2008	327	3,924	2.5	0.37	8.1
2009	309	3,708	2.3	0.71	8.4
2010	305	3,661	2.0	0.53	5.2

年 度	地点数	検体数	平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最小値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
2011	283	3,396	2.2	0.45	7.9
2012	298	3,577	2.1	0.53	10
2013	304	3,648	2.2	0.48	10
2014	296	3,552	2.1	0.63	8.9
2015	305	3,660	2.2	0.52	12
2016	305	3,660	2.1	0.41	9.1
2017	314	3,768	2.2	0.33	7.5

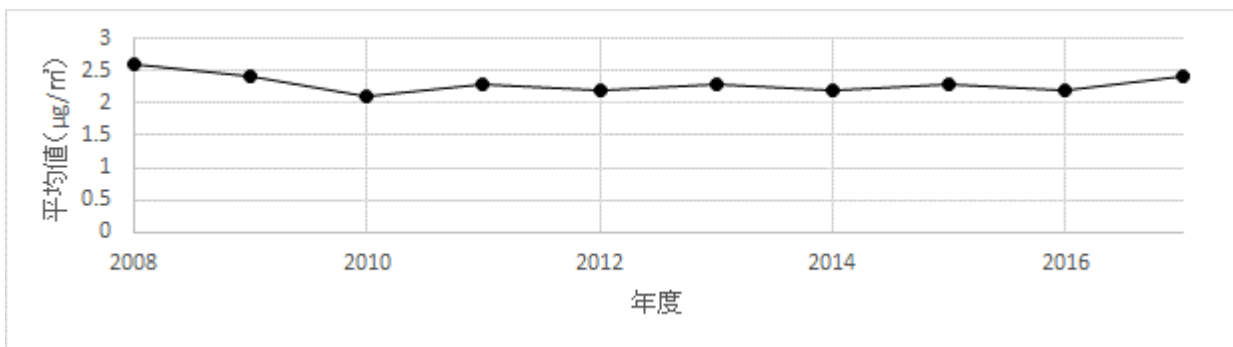


図 3 有害大気汚染物質モニタリング調査の継続測定地点（147 地点）におけるアセトアルデヒドの年平均濃度の推移

表 13 2017 年度有害大気汚染物質モニタリング調査における
地点属性別のアセトアルデヒドの年平均濃度

地点属性	地点数	平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最小値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
一般環境	193	2.1	0.37	7.5
固定発生源周辺	23	2.0	1.3	4.5
沿道	95	2.4	0.33	7.0
沿道かつ固定発生源周辺	3	4.3	2.2	7.4
全体	314	2.2	0.33	7.5

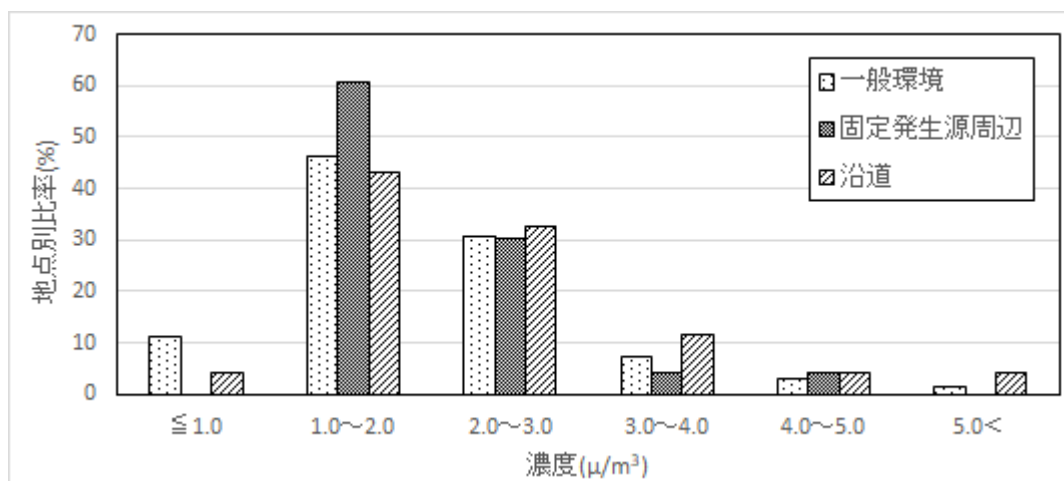


図 4 2017 年度有害大気汚染物質モニタリング調査におけるアセトアルデヒドの地点属性別の年平均濃度分布

3.3 固定発生源周辺

2017年度の有害大気汚染物質モニタリング調査結果では、「固定発生源周辺」の測定地点の年平均濃度の最大値は4.5 µg/m³であった（表13、環境省水・大気環境局 2019）。一方、「沿道」の調査地点における最大値は7.0 µg/m³であり、必ずしも「固定発生源周辺」で最も高い濃度が検出されていない。

なお、2003～2008年度に、環境省が、アセトアルデヒドを排出している事業所の周辺環境において調査を実施している。7事業所の周辺の計25地点において、のべ36回^(注1)測定を行ったところ、地点ごとの平均値は0.5 µg/m³～18 µg/m³であり、有害大気汚染物質モニタリング調査結果よりも高濃度となる地点が確認されている。

(注1) 1回あたり24時間連続測定を行っている。

3.4 アセトアルデヒドの曝露評価

屋外（一般環境）大気からの曝露については、2017年度の有害大気汚染物質モニタリング調査結果（環境省水・大気環境局 2019）に基づいて24時間屋外大気に曝露されたとすると（大人の呼吸量を15 m³/日、体重を50 kgと想定）、呼吸に伴う曝露量は一般環境の平均値に対して 大人0.63 µg/kg/日、一般環境で検出された最大値に対して 大人2.3 µg/kg/日と計算される（表14参照）。

表 14 屋外大気からのアセトアルデヒドの曝露量の算定

	平均値	最大値
曝露量 (µg/kg/日)	0.63	2.3

大気以外からのアセトアルデヒドの曝露量について、断片的な情報を集約すると以下のとおりである。

室内空気からの曝露については、アセトアルデヒドは室内にも排出源が存在するため、屋外大気に比べ、室内空気の方から高い濃度で検出される例がある。具体的には、居間では平均11 µg/m³（最大290 µg/m³）、寝室では平均7.8 µg/m³（最大420 µg/m³）とした調査報告がある（いずれも平成25年夏季に93家屋を対象にした調査結果）（厚生労働省 2016）。

食事からの曝露については、環境省で実施している環境リスク初期評価において、曝露評価のために行われた食事中的アセトアルデヒドの分析結果では、45検体のいずれからも0.15～18 $\mu\text{g/g}$ の範囲で検出され、算術平均が1.7 $\mu\text{g/g}$ 、幾何平均が0.59 $\mu\text{g/g}$ であった（財団法人日本食品分析センター 2000）。この結果から食事経由のアセトアルデヒドの曝露量は平均で24 $\mu\text{g/kg/日}$ 、最大で720 $\mu\text{g/kg/日}$ と見積もられる。オランダでの各種食品の分析では、アセトアルデヒドの含有量は一般には1 mg/kg 以下であるが、特に果物ジュースやアルコール飲料では数百 mg/kg に達することもある（MaarseとVisscher 1992）。

アセトアルデヒドには水道水質基準が設定されておらず、わが国の水道水中のアセトアルデヒド濃度の測定結果は入手できない。地下水中のアセトアルデヒドは、環境省が2000年度に行った要調査項目調査において、15検体中1検体から0.3 $\mu\text{g/L}$ が検出されている（環境省環境管理局水環境部 2001）。また、東京都の地下水の調査では111検体中17検体から検出され、最高検出濃度は30 $\mu\text{g/L}$ である（東京都環境科学研究所 1998）。仮に、この最高検出濃度の地下水をそのまま大人が2 L飲むとすると、アセトアルデヒドの曝露量は60 $\mu\text{g/日}$ となる。

また、摂取されたエタノールは体内でアセトアルデヒドに代謝される。10 gのエタノールを含む標準的なアルコール飲料を摂取し、エタノールの約90%がアセトアルデヒドになるとすると、アルコール飲料の摂取がアセトアルデヒドの圧倒的に大きな曝露経路と考えられる（WHO 1995）。さらに、喫煙者にとっては、喫煙もアセトアルデヒドの曝露に大きく寄与すると考えられる。たばこに約1 mg /本のアルデヒドが含まれており、1日に20本のたばこを吸うと、体重64 kgの大人で300 $\mu\text{g/kg/日}$ のアセトアルデヒドに曝露されることになる（WHO 1995）。

4. 総合評価

近年、大気環境中の有機化合物の測定及び健康影響に関する研究の進歩は著しく、多くの知見が集積されているが、なお不明確なところもあり、今後の解明を待つべき課題が少なくない。環境省の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ける学識経験者会合では、このことを十分認識しつつ、現段階でのアセトアルデヒドの健康影響に関する知見から、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関する判定条件について、以下の評価を行った。

4.1 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P450 2E1を介する代謝経路がある。

4.2 種間差・種内差（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という結果が得られている。

「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。）に定める「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。）では、動物実験の結果をヒトに外挿する場合に、人間は実験動物より感受性が高いとの仮定のもとに種間差の不確実係数として、デフォルト10を採用している。WHO（1999）では種間差の10（デフォルト）を、トキシコキネティクス（TK；体内動態）に基づく係数 $10^{3/5} = 4$ とトキシコダイナミクス（TD；生体との反応性）に基づく係数 $10^{2/5} = 2.5$ に分ける考え方を示しており、評価値算出手順も、ヒトと実験動物の感受性の違いに応じて個別に検討することができるものとしている。

したがって、CFD・PBPKモデルによる検討結果に基づき、種間差をTKとTDに分け、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られる。

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) の遺伝子である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%の割合でALDH2 *2/*2 又はALDH2 *1/*2が検出され、日本人では約40%で検出されるとの知見がある。

また、ALDH2多型による影響の違いを、Aldh2ノックアウトマウス (Aldh2^{-/-}) と野生型のマウス (Aldh2^{+/+}) の吸入曝露実験で比較したところ、鼻腔の嗅上皮に限ると影響（変性）の発生率と重度は同程度であったが、呼吸上皮への影響については、特に高濃度（500 ppm）でAldh2ノックアウトマウスの方が野生型マウスよりも、びらんや変性の発生率が高く、傷害の程度も重かった (Oyamaら 2007)。

一方、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し、上述のCFD・PBPKモデルを用いて検討した結果では、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であるとされている。

評価値算出手順では、種内差（個体差）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10としているが、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（びらん、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）をデフォルト10よりも小さくすることは不適切と考えられる。

4.3 発がん性について

4.3.1 発がん性の有無について

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変異型アレ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変異型アレ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。

4.3.2 閾値の有無について

アセトアルデヒドは、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変異型アレ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。

4.4 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。

4.5 量－反応評価について

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-反応関係を評価する上で、Appelmanら（1986）よりも適切であると考えられた。

4.6 曝露評価について

アセトアルデヒドの曝露については、環境大気以外からの曝露として、飲酒による内因性の曝露、食事を通じての経口曝露及び室内空気や喫煙を通じての吸入曝露がある。これらの曝露量は、環境大気からの曝露量と比べて大きく、特に、飲酒による内因性の曝露量は非常に大きいことが判明している。

しかし、当該曝露については、環境大気からの曝露と違い、個人ごとの意思決定や行動によって大きく曝露量が増加するものであるが、環境大気におけるアセトアルデヒドの有害性評価を行う際には、公衆衛生の観点から環境大気からの曝露について評価を行うことが適当である。

また、日本人の約半数は、代謝酵素の活性の違いによりアセトアルデヒドを代謝する速度が遅く、体内のアセトアルデヒド濃度が高い状態で維持されることが想定されていることから、有害性評価を行う際には、当該代謝活性の違いに伴うリスクの増加についても考慮に入れて検討を行うことが必要である。

一般環境大気における曝露評価については、2017年度の有害大気汚染物質モニタリング調査結果の一般環境の平均値に基づけば、環境大気からの1日当たりのアセトアルデヒドの平均的な曝露量（大人）は0.63 µg/kg/日と見積もられる。

5. 環境目標値の提案について

5.1 発がん性に係るリスク評価について

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-反応評価を行うことが困難であるため、評価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、今後の研究の進歩によって、発がんに係る量-反応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。

5.2 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(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、評価値算出手順に基づき、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適当と考えた。

5.3 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。

文 献

- Amamoto, K., Okamura, T., Tamaki, S., Kita, Y., Tsujita, Y., Kadowaki, T., Nakamura, Y., Ueshima, H. (2002) Epidemiologic study of the association of low-Km mitochondrial acetaldehyde dehydrogenase genotypes with blood pressure level and the prevalence of hypertension in a general population, *Hypertens. Res.*, 25, 857-864.
- Appelman, L. M., Woutersen, R. A., Feron, V. J. (1982) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. I. Acute and subacute studies, *Toxicology*, 23, 293-307.
- Appelman, L. M., Woutersen, R. A., Feron, V. J., Hooftman, R. N., Notten, W. R. (1986) Effect of variable versus fixed exposure levels on the toxicity of acetaldehyde in rats, *J. Appl. Toxicol.*, 6, 331-336.
- Aranyi, C., O'Shea, W. J., Graham, J. A., Miller, F. J. (1986) The effects of inhalation of organic chemical air contaminants on murine lung host defenses, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 6, 713-720.
- Badr, F.M., Hussain, F. (1977) Action of ethanol and its metabolite acetaldehyde in human lymphocytes. *In vivo* and *in vitro* study, *Genetics*, 86, S2-S3.
- Bankowski, E., Pawlicka, E., Sobolewski, K. (1993) Liver collagen of rats submitted to chronic intoxication with acetaldehyde, *Mol. Cell. Biochem.*, 121, 37-43.
- Baraona, E., Di Padova, C., Tabasco, J., Lieber, C. S. (1987) Red blood cells: a new major modality for acetaldehyde transport from liver to other tissues, *Life Sci.*, 40, 253-258.
- Bariliak, I. R., Kozachuk, S. Iu. (1983) [Embryotoxic and mutagenic activity of ethanol and acetaldehyde in intra-amniotic exposure], *Tsitol. Genet.*, 17, 57-60, [in Russian].
- Berni, R.P., Stanley, J.B. (1982) Volatiles from cotton plant parts, *Text. Res. J.*, 52, 539-541.
- Bird, R. P., Draper, H. H., Basrur, P. K. (1982) Effect of malonaldehyde and acetaldehyde on cultured mammalian cells. Production of micronuclei and chromosomal aberrations, *Mutat. Res.*, 101, 237-246.
- Bittersohl, G. (1974) [Epidemiologic investigations on cancer incidence in workers contacted by acetaldol and other aliphatic aldehyds (author's transl)], *Arch. Geschwulstforsch*, 43, 172-176, [in German].
- Bittersohl, G. (1975) Epidemiological research on cancer risk by aldol and aliphatic aldehydes, *Environ. Qual. Saf*, 4, 235-238.
- Blakley, P. M., Scott, W. J., Jr. (1984) Determination of the proximate teratogen of the mouse fetal alcohol syndrome. 2. Pharmacokinetics of the placental transfer of ethanol and acetaldehyde, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 72, 364-371.
- Blasiak, J., Trzeciak, A., Malecka-Panas, E., Drzewoski, J., Wojewodzka, M. (2000) *In vitro* genotoxicity of ethanol and acetaldehyde in human lymphocytes and the gastrointestinal tract mucosa cells, *Toxicol. In Vitro*, 14, 287-295.
- Buyske, D.A., Owen, L.H., Wilder, P., Hobbs, M.E. (1956) Chromatography of the 2,4-dihydrophenyl-hydrazones of some aldehydes and ketones in tobacco smoke, *Ann. Chem.*, 28, 910-913.
- カリフォルニア州EPA (Cal/EPA) (2008) Technical Support Document for the Derivation of Noncancer Reference Exposure Levels. Appendix D: Individual acute, 8-hour, and chronic reference exposure level summaries. Acetaldehyde Reference Exposure Levels, California Environmental Protection Agency, 5-46.
- Chen, Y. C., Lu, R. B., Peng, G. S., Wang, M. F., Wang, H. K., Ko, H. C., Chang, Y. C., Lu, J. J., Li, T. K., Yin, S. J. (1999) Alcohol metabolism and cardiovascular response in an alcoholic patient homozygous for the *ALDH2*2* variant gene allele, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 23, 1853-1860.
- Costa, M., Zhitkovich, A., Harris, M., Paustenbach, D., Gargas, M. (1997) DNA-protein cross-links produced by various chemicals in cultured human lymphoma cells, *J. Toxicol. Environ. Health*,

50, 433-449.

- Coutelle, C., Hohn, B., Benesova, M., Oneta, C. M., Quattrochi, P., Roth, H. J., Schmidt-Gayk, H., Schneeweiss, A., Bastert, G., Seitz, H. K. (2004) Risk factors in alcohol associated breast cancer: alcohol dehydrogenase polymorphism and estrogens, *Int. J. Oncol.*, 25, 1127-1132.
- Dorman, D. C., Struve, M. F., Wong, B. A., Gross, E. A., Parkinson, C., Willson, G. A., Tan, Y. M., Campbell, J. L., Teeguarden, J. G., Clewell, H. J., 3rd, Andersen, M. E. (2008) Derivation of an inhalation reference concentration based upon olfactory neuronal loss in male rats following subchronic acetaldehyde inhalation, *Inhal. Toxicol.*, 20, 245-256 (Erratum in: *Inhal. Toxicol.*, 20, 1119-1123).
- Eimutis, E.C., Quill, R.P., Rinaldi, G.M. (1978) Source assessment noncriteria pollutants emissions (1978 update), PB-291 747, U.S. Environmental Protection Agency, Industrial Environmental Research Laboratory, Research Triangle Park, North Carolina, 1-5.
- Environment Canada, Health Canada (カナダ環境省・保健省) (2000) Priority substances list assessment report: Acetaldehyde, Cat. no. En40-215/50E.
- Eriksson, C. J., Fukunaga, T., Sarkola, T., Lindholm, H., Ahola, L. (1996) Estrogen-related acetaldehyde elevation in women during alcohol intoxication, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 20, 1192-1195.
- Fang, J. L., Vaca, C. E. (1995) Development of a 32P-postlabelling method for the analysis of adducts arising through the reaction of acetaldehyde with 2'-deoxyguanosine-3'-monophosphate and DNA, *Carcinogenesis*, 16, 2177-2185.
- Feron, V. J. (1979) Effects of exposure to acetaldehyde in syrian hamsters simultaneously treated with benzo(a)pyrene or diethylnitrosamine, *Prog. Exp. Tumor Res.*, 24, 162-176.
- Feron, V. J., Krusysse, A., Woutersen, R. A. (1982) Respiratory tract tumours in hamsters exposed to acetaldehyde vapour alone or simultaneously to benzo(a)pyrene or diethylnitrosamine, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 18, 13-31.
- Feron, V. J., Kuper, C. F., Spit, B. J., Reuzel, P. G., Woutersen, R. A. (1985) Glass fibers and vapor phase components of cigarette smoke as cofactors in experimental respiratory tract carcinogenesis, *Carcinog. Compr. Surv.*, 8, 93-118.
- Fort, D. J., McLaughlin, D. W., Rogers, R. L., Buzzard, B. O. (2003) Evaluation of the developmental toxicities of ethanol, acetaldehyde, and thioacetamide using FETAX, *Drug Chem. Toxicol.*, 26, 23-34.
- Furia, T.E., Bellanca, N., Eds. (1975) Fenaroli's handbook of flavor ingredients, 2nd ed., CRC Press Inc., Cleveland, Ohio, p. 3.
- Greenwald, I. S., Horvitz, H. R. (1980) *unc-93(e1500)*: A behavioral mutant of *Caenorhabditis elegans* that defines a gene with a wild-type null phenotype, *Genetics*, 96, 147-164.
- Grosjean, D. (1982) Formaldehyde and other carbonyls in Los Angeles ambient air, *Environ. Sci. Technol.*, 16, 254-262.
- Hard, M. L., Einarson, T. R., Koren, G. (2001) The role of acetaldehyde in pregnancy outcome after prenatal alcohol exposure, *Ther. Drug Monit.*, 23, 427-434.
- Harty, L. C., Caporaso, N. E., Hayes, R. B., Winn, D. M., Bravo-Otero, E., Blot, W. J., Kleinman, D. V., Brown, L. M., Armenian, H. K., Fraumeni, J. F., Jr., Shields, P. G. (1997) Alcohol dehydrogenase 3 genotype and risk of oral cavity and pharyngeal cancers, *J. Natl. Cancer Inst.*, 89, 1698-1705.
- He, S. M., Lambert, B. (1990) Acetaldehyde-induced mutation at the *hprt* locus in human lymphocytes in vitro, *Environ. Mol. Mutagen.*, 16, 57-63.
- Heap, L., Ward, R. J., Abiaka, C., Dexter, D., Lawlor, M., Pratt, O., Thomson, A., Shaw, K., Peters, T. J. (1995) The influence of brain acetaldehyde on oxidative status, dopamine metabolism and visual discrimination task, *Biochem. Pharmacol.*, 50, 263-270.

- Higuchi, S., Matsushita, S., Murayama, M., Takagi, S., Hayashida, M. (1995) Alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and the risk for alcoholism, *Am. J. Psychiatry*, 152, 1219-1221.
- Hobara, N., Watanabe, A., Kobayashi, M., Nakatsukasa, H., Nagashima, H., Fukuda, T., Araki, Y. (1985) Tissue distribution of acetaldehyde in rats following acetaldehyde inhalation and intragastric ethanol administration, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 35, 393-396.
- Homann, N., Karkkainen, P., Koivisto, T., Nosova, T., Jokelainen, K., Salaspuro, M. (1997) Effects of acetaldehyde on cell regeneration and differentiation of the upper gastrointestinal tract mucosa, *J. Natl. Cancer Inst.*, 89, 1692-1697.
- Homann, N., Tillonen, J., Meurman, J. H., Rintamaki, H., Lindqvist, C., Rautio, M., Jousimies-Somer, H., Salaspuro, M. (2000) Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers: a microbiological approach to oral cavity cancer, *Carcinogenesis*, 21, 663-668.
- IARC (1985) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol.36, Allyl Compounds, Aldehydes, Epoxides and Peroxides, 101-132.
- IARC (1999) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol.71, Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. Part 2, 319-335.
- IARC (2012) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol.100, A Review of Human Carcinogens, Part E: Personal Habits and Indoor Combustions, 373-499.
- Ikawa, E., Tsuda, H., Sakata, T., Masui, T., Satoh, K., Sato, K., Ito, N. (1986) Modification potentials of ethyl alcohol and acetaldehyde on development of preneoplastic glutathione *S*-transferase P-form-positive liver cell foci initiated by diethylnitrosamine in the rat, *Cancer Lett.*, 31, 53-60.
- Jokelainen, K., Matysiak-Budnik, T., Makisalo, H., Hockerstedt, K., Salaspuro, M. (1996a) High intracolonic acetaldehyde values produced by a bacteriocolonial pathway for ethanol oxidation in piglets, *Gut*, 39, 100-104.
- Jokelainen, K., Siitonen, A., Jousimies-Somer, H., Nosova, T., Heine, R., Salaspuro, M. (1996b) In vitro alcohol dehydrogenase-mediated acetaldehyde production by aerobic bacteria representing the normal colonic flora in man, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 20, 967-972.
- Kami, T (1983) Composition of the essential oil of alfalfa, *J. Agric. Food Chem.*, 31, 38-41.
- 環境省 (2012) P R T R データを読み解くための市民ガイドブック, 化学物質による環境リスクを減らすために～平成25年度集計結果から～.
- 環境省環境管理局水環境部 (2001) 平成12年度 要調査項目存在状況調査結果.
- 環境省水・大気環境局 (2019) 平成29年度 大気汚染状況について (有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告) .
- Katoh, T., Kaneko, S., Kohshi, K., Munaka, M., Kitagawa, K., Kunugita, N., Ikemura, K., Kawamoto, T. (1999) Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and oral cavity cancer, *Int. J. Cancer*, 83, 606-609.
- 経済産業省 (2005) 産業構造審議会化学・バイオ部会リスク管理小委員会有害大気汚染物質対策WG資料.
- 経済産業省 (2018) 平成30年経済産業省生産動態統計年報 化学工業統計編.
- 経済産業省, 環境省 (2019) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について<排出年度:平成29年度>.
- Koivisto, T., Salaspuro, M. (1996) Aldehyde dehydrogenases of the rat colon: comparison with other tissues of the alimentary tract and the liver, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 20, 551-555.
- Korte, A., Obe, G., Ingwersen, I., Ruckert, G. (1981) Influence of chronic ethanol uptake and acute acetaldehyde treatment on the chromosomes of bone-marrow cells and peripheral lymphocytes of Chinese hamsters, *Mutat. Res.*, 88, 389-395.

- 厚生労働省 (2002) 室内空気汚染に係るガイドラインについて－室内濃度に関する指針値－. シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会 中間報告書－第8回～第9回のもつめについて. 別添1. 厚生労働省医薬局審査管理課化学物質安全対策室.
- 厚生労働省 (2016) 第19回シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会. 参考資料3-1 平成25年度夏期室内空気全国実態調査および無作為抽出による首都圏実態調査 結果の概要.
- Kruyssen, A., Feron, V. J., Til, H. P. (1975) Repeated exposure to acetaldehyde vapor. *Studies in Syrian golden hamsters*, *Arch. Environ. Health*, 30, 449-452.
- Kunitoh, S., Imaoka, S., Hiroi, T., Yabusaki, Y., Monna, T., Funae, Y. (1997) Acetaldehyde as well as ethanol is metabolized by human CYP2E1, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 280, 527-532.
- Maarse, H., Visscher, C.A. (1992) Volatile compounds in food. Qualitative and quantitative data, Supplement 3 and cumulative index, Zeist, Central Institute for Nutrition and Food Research, TNO, Biotechnology and Chemistry Institute, p. XXXIII-XLI.
- Matsuo, K., Hamajima, N., Shinoda, M., Hatoaka, S., Inoue, M., Takezaki, T., Tajima, K. (2001) Gene-environment interaction between an aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) polymorphism and alcohol consumption for the risk of esophageal cancer, *Carcinogenesis*, 22, 913-916.
- Matysiak-Budnik, T., Jokelainen, K., Karkkainen, P., Makisalo, H., Ohisalo, J., Salaspuro, M. (1996) Hepatotoxicity and absorption of extrahepatic acetaldehyde in rats, *J. Pathol.*, 178, 469-474.
- Menegola, E., Broccia, M. L., Di Renzo, F., Giavini, E. (2001) Acetaldehyde in vitro exposure and apoptosis: a possible mechanism of teratogenesis, *Alcohol*, 23, 35-39.
- Menegola, E., Broccia, M. L., Prati, M., Ricolfi, R., Giavini, E. (1995) Glutathione and N-acetylcysteine protection against acetaldehyde embryotoxicity in rat embryos developing *in vitro*, *Toxicol. In Vitro*, 9, 633-641.
- Migliore, L., Cocchi, L., Scarpato, R. (1996) Detection of the centromere in micronuclei by fluorescence in situ hybridization: its application to the human lymphocyte micronucleus assay after treatment with four suspected aneugens, *Mutagenesis*, 11, 285-290.
- Mold, J.D., MeRae, T.G. (1957) The determination of some low molecular weight aldehydes and ketones in cigarette smoke as the 2,4-dinitrophenylhydrazone, *Tob. Sci.*, 1, 40-46.
- Morimoto, K., Takeshita, T. (1996) Low Km aldehyde dehydrogenase (ALDH2) polymorphism, alcohol-drinking behavior, and chromosome alterations in peripheral lymphocytes, *Environ. Health Perspect.*, 104 Suppl 3, 563-567.
- Morris, J. B. (1997) Uptake of acetaldehyde vapor and aldehyde dehydrogenase levels in the upper respiratory tracts of the mouse, rat, hamster, and guinea pig, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 35, 91-100.
- Muto, M., Hitomi, Y., Ohtsu, A., Ebihara, S., Yoshida, S., Esumi, H. (2000) Association of aldehyde dehydrogenase 2 gene polymorphism with multiple oesophageal dysplasia in head and neck cancer patients, *Gut*, 47, 256-261.
- Muttray, A., Gosepath, J., Brieger, J., Faldum, A., Pribisz, A., Mayer-Popken, O., Jung, D., Roszbach, B., Mann, W., Letzel, S. (2009) No acute effects of an exposure to 50 ppm acetaldehyde on the upper airways, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 82, 481-488.
- Nomura, T., Noma, H., Shibahara, T., Yokoyama, A., Muramatusu, T., Ohmori, T. (2000) Aldehyde dehydrogenase 2 and glutathione S-transferase M 1 polymorphisms in relation to the risk for oral cancer in Japanese drinkers, *Oral Oncol.*, 36, 42-46.
- Obe, G., Ristow, H. (1977) Acetaldehyde, but not ethanol, induces sister chromatid exchanges in chinese hamster cells in vitro, *Mutat. Res./Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 56, 211 - 213.
- Osborne, J.S., Adamek, S., Hobbs, M. E. (1956) Some component of gas phase of cigarette smoke, *Ann. Chem.*, 28, 211-215.
- Ott, M. G., Teta, M. J., Greenberg, H. L. (1989a) Assessment of exposure to chemicals in a complex

- work environment, *Am. J. Ind. Med.*, 16, 617-630.
- Ott, M. G., Teta, M. J., Greenberg, H. L. (1989b) Lymphatic and hematopoietic tissue cancer in a chemical manufacturing environment, *Am. J. Ind. Med.*, 16, 631-643.
- Oyama, T., Isse, T., Ogawa, M., Muto, M., Uchiyama, I., Kawamoto, T. (2007) Susceptibility to inhalation toxicity of acetaldehyde in *Aldh2* knockout mice, *Front. Biosci.*, 12, 1927-1934.
- Paradis, V., Scoazec, J. Y., Kollinger, M., Holstege, A., Moreau, A., Feldmann, G., Bedossa, P. (1996) Cellular and subcellular localization of acetaldehyde-protein adducts in liver biopsies from alcoholic patients, *J. Histochem. Cytochem.*, 44, 1051-1057.
- Peng, G. S., Wang, M. F., Chen, C. Y., Luu, S. U., Chou, H. C., Li, T. K., Yin, S. J. (1999) Involvement of acetaldehyde for full protection against alcoholism by homozygosity of the variant allele of mitochondrial aldehyde dehydrogenase gene in Asians, *Pharmacogenetics*, 9, 463-476.
- Phillips, S. C. (1987) Can brain lesions occur in experimental animals by administration of ethanol or acetaldehyde?, *Acta Med. Scand. Suppl.*, 717, 67-72.
- Quintanilla, M. E., Tampier, L. (1995) Acetaldehyde metabolism by brain mitochondria from UChA and UChB rats, *Alcohol*, 12, 519-524.
- Rieger, R., Michaelis, A. (1960) [Chromosomal aberrations after action of acetaldehyde upon the primary roots of *Vicia faba*], *Biol. Zent. Bl.*, 679, 1-5, [in German].
- Salaspuro, M. P. (2003) Alcohol consumption and cancer of the gastrointestinal tract, *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 17, 679-694.
- Saldiva, P. H., do Rio Caldeira, M. P., Massad, E., Calheiros, D. F., Cardoso, L. M., Bohm, G. M., Saldiva, C. D. (1985) Effects of formaldehyde and acetaldehyde inhalation on rat pulmonary mechanics, *J. Appl. Toxicol.*, 5, 288-292.
- Shackelford, W. M., Keith, L. H. (1976) Frequency of organic compounds identified in water, EPA-600/4/76/062, U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC., p. 7, 37, 46.
- Silverman, L., Schulte, H. F., First, M. W. (1946) Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors, *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 28, 262-266.
- Sim, V. M., Pattle, R. E. (1957) Effect of possible smog irritants on human subjects, *J. Am. Med. Assoc.*, 165, 1908-1913.
- Singh, N. P., Khan, A. (1995) Acetaldehyde: genotoxicity and cytotoxicity in human lymphocytes, *Mutat. Res.*, 337, 9-17.
- Soffritti, M., Belpoggi, F., Lambertin, L., Lauriola, M., Padovani, M., Maltoni, C. (2002) Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of formaldehyde and acetaldehyde in rats, *Ann. N Y Acad. Sci.*, 982, 87-105.
- Takao, A., Shimoda, T., Kohno, S., Asai, S., Harda, S. (1998) Correlation between alcohol-induced asthma and acetaldehyde dehydrogenase-2 genotype, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 101, 576-580.
- Takeshita, T., Kawai, T., Morimoto, K. (1997) Elevated levels of hemoglobin-associated acetaldehyde related to alcohol drinking in the atypical genotype of low *Km* aldehyde dehydrogenase, *Cancer Res.*, 57, 1241-1243.
- Takeshita, T., Yang, X., Inoue, Y., Sato, S., Morimoto, K. (2000) Relationship between alcohol drinking, *ADH2* and *ALDH2* genotypes, and risk for hepatocellular carcinoma in Japanese, *Cancer Lett.*, 149, 69-76.
- Teeguarden, J. G., Bogdanffy, M. S., Covington, T. R., Tan, C., Jarabek, A. M. (2008) A PBPK model for evaluating the impact of aldehyde dehydrogenase polymorphisms on comparative rat and human nasal tissue acetaldehyde dosimetry, *Inhal. Toxicol.*, 20, 375-390.
- Tiemersma, E. W., Wark, P. A., Ocke, M. C., Bunschoten, A., Otten, M. H., Kok, F. J., Kampman, E. (2003) Alcohol consumption, alcohol dehydrogenase 3 polymorphism, and colorectal adenomas, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 12, 419-425.
- Til, H. P., Woutersen, R. A., Feron, V. J., Clary, J. J. (1988) Evaluation of the oral toxicity of

- acetaldehyde and formaldehyde in a 4-week drinking-water study in rats, *Food Chem. Toxicol.*, 26, 447-452.
- Tillonen, J., Homann, N., Rautio, M., Jousimies-Somer, H., Salaspuro, M. (1999) Role of yeasts in the salivary acetaldehyde production from ethanol among risk groups for ethanol-associated oral cavity cancer, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 23, 1409-1415.
- UBA (2013) Richtwerte für Acetaldehyd in der Innenraumluft. Mitteilung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumluftthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden, UmweltBundesAmt(ドイツ連邦環境庁), [in German].
- 上野智永, 梶屋貴史, 石川朝之, 武田邦彦 (2007) ポリエルテルの熱による主鎖開裂, 高分子論文集, 64(9), 575-582.
- 上野智永, 水野孝志郎, 木下英司, 石川朝之, 武田邦彦 (2007) ポリエチレンナフタレート熱分解の分解生成物および残渣, 高分子論文集, 64(9), 583-589.
- U.S. EPA (1975) Identification of organic compounds in effluents from industrial sources. EPA 560/3-75-002 : PB-241 841, U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC. , p. C-2, 4-14, 14-15, 14-17
- U.S. EPA (1991) Integrated Risk Information System (IRIS) : Acetaldehyde. (CASRN 75-07-0), United States Environmental Protection Agency.
- U.S. EPA (2000) IRIS Summary, 0290, Acetaldehyde; CASRN 75-07-0, Draft.
- U.S. EPA (2006) Approaches for the Application of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Models and Supporting Data in Risk Assessment, EPA/600/R-05/043F, United States Environmental Protection Agency , National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development.
- U.S. NRC (1985) Chemicals used on food processing (Publication No.1274), U.S. National Research Council, National Academy of Sciences, Washington DC. .
- U.S. NRC (2009) Acetaldehyde, Emergency and Continuous Exposure Guidance Levels for Selected Submarine Contaminants: Volume 3, United States National Research Council, The National Academies Press, Washington DC., 20-43.
- Vaca, C. E., Fang, J. L., Schweda, E. K. (1995) Studies of the reaction of acetaldehyde with deoxynucleosides, *Chem. Biol. Interact.*, 98, 51-67.
- Väkeväinen, S., Tillonen, J., Agarwal, D. P., Srivastava, N., Salaspuro, M. (2000) High salivary acetaldehyde after a moderate dose of alcohol in ALDH2-deficient subjects: strong evidence for the local carcinogenic action of acetaldehyde, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 24, 873-877.
- van Dijk, B., van Houwelingen, K. P., Witjes, J. A., Schalken, J. A., Kiemeny, L. A. (2001) Alcohol dehydrogenase type 3 (ADH3) and the risk of bladder cancer, *Eur. Urol.*, 40, 509-514.
- Veghelyi, P. V., Osztovcics, M., Kardos, G., Leisztner, L., Szaszovszky, E., Igali, S., Imrei, J. (1978) The fetal alcohol syndrome: symptoms and pathogenesis, *Acta Paediatr. Acad. Sci. Hung.*, 19, 171-189.
- Wangenheim, J., Bolcsfoldi, G. (1988) Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds, *Mutagenesis*, 3, 193-205.
- Watanabe, A., Hobara, N., Nagashima, H. (1986) Blood and liver acetaldehyde concentration in rats following acetaldehyde inhalation and intravenous and intragastric ethanol administration, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 37, 513-516.
- Westcott, J. Y., Weiner, H., Shultz, J., Myers, R. D. (1980) *In vivo* acetaldehyde in the brain of the rat treated with ethanol, *Biochem. Pharmacol.*, 29, 411-417.
- WHO (1995) Acetaldehyde, Environmental Health Criteria No.167.
- WHO (1999) Principles for the Assessment of Risks to Human Health from Exposure to Chemicals, Environmental Health Criteria No.210.
- Wilkin, J. K., Fortner, G. (1985) Cutaneous vascular sensitivity to lower aliphatic alcohols and

- aldehydes in Orientals, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 9, 522-525.
- Woutersen, R.A., Appelman, L.M. (1984) Lifespan inhalation carcinogenicity study of acetaldehyde in rats. III. Recovery after 52 weeks of exposure, Report No. V84.288/190172, CIVO-Institutes TNO, The Netherlands.
- Woutersen, R. A., Appelman, L. M., Feron, V. J., Van der Heijden, C. A. (1984) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. II. Carcinogenicity study: interim results after 15 months, *Toxicology*, 31, 123-133.
- Woutersen, R. A., Appelman, L. M., Van Garderen-Hoetmer, A., Feron, V. J. (1986) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. III. Carcinogenicity study, *Toxicology*, 41, 213-231.
- Woutersen, R. A., Feron, V. J. (1987) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. IV. Progression and regression of nasal lesions after discontinuation of exposure, *Toxicology*, 47, 295-305.
- Yokoyama, A., Muramatsu, T., Ohmori, T., Higuchi, S., Hayashida, M., Ishii, H. (1996a) Esophageal cancer and aldehyde dehydrogenase-2 genotypes in Japanese males, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 5, 99-102.
- Yokoyama, A., Muramatsu, T., Ohmori, T., Yokoyama, T., Okuyama, K., Takahashi, H., Hasegawa, Y., Higuchi, S., Maruyama, K., Shirakura, K., Ishii, H. (1998) Alcohol-related cancers and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese alcoholics, *Carcinogenesis*, 19, 1383-1387.
- Yokoyama, A., Muramatsu, T., Omori, T., Yokoyama, T., Matsushita, S., Higuchi, S., Maruyama, K., Ishii, H. (2001) Alcohol and aldehyde dehydrogenase gene polymorphisms and oropharyngolaryngeal, esophageal and stomach cancers in Japanese alcoholics, *Carcinogenesis*, 22, 433-439.
- Yokoyama, A., Ohmori, T., Muramatsu, T., Higuchi, S., Yokoyama, T., Matsushita, S., Matsumoto, M., Maruyama, K., Hayashida, M., Ishii, H. (1996b) Cancer screening of upper aerodigestive tract in Japanese alcoholics with reference to drinking and smoking habits and aldehyde dehydrogenase-2 genotype, *Int. J. Cancer*, 68, 313-316.
- Yokoyama, A., Omori, T. (2003) Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and risk for esophageal and head and neck cancers, *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 33, 111-121.
- 横山頭, 大森泰 (2001) アルコールと口腔咽喉及び消化管癌, *日本アルコール・薬物医学会雑誌*, 36, 551-566.
- Zhang, X., Li, S. Y., Brown, R. A., Ren, J. (2004) Ethanol and acetaldehyde in alcoholic cardiomyopathy: from bad to ugly en route to oxidative stress, *Alcohol*, 32, 175-186.
- 中央環境審議会 (2014) 今後の有害大気汚染物質対策のあり方について, 中央環境審議会: 第10次答申 (平成26年5月1日改定) .
- 新エネルギー・産業技術総合開発機構, 産業技術総合研究所化学物質リスク管理研究センター(2007) 詳細リスク評価書シリーズ11, アセトアルデヒド, 丸善株式会社, p. 338.
- 東京都環境科学研究所 (1998) 東京都環境科学研究所年報, 1998.
- 財団法人日本食品分析センター(2000) 平成11年度 食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書.