



## 食事由来アクリルアミドばく露量推定方法の開発と 妥当性の検討および大規模コホート研究に基づく 発がんリスクとの関連に関する研究

祖父江 友孝 (そぶえ ともたか)

国立大学法人大阪大学大学院  
医学系研究科環境医学講座 教授

アクリルアミドは、国際がん研究機関では、ヒトに対して、おそらく発がん性がある物質とされています。近年、アスパラギンと還元糖を含む食品を120℃以上の高温で加工・調理することによって、普段食べている食品中においてもアクリルアミドが生成されることがわかりました。しかしその健康影響については、日本でも評価が行われ、その中で個人摂取量を正確に把握する方法の開発や発がん性の疫学研究の実施などによるリスク評価研究が必要とされています。

そこで、日本人が食事を通してアクリルアミドをどの程度摂取しているのかを調べ、摂取量と発がんリスクとの関連を検討することを目的とした研究を行いました。具体的な内容は、①食事調査由来のアクリルアミド摂取量推定値の検討（分析値との比較）、②大規模コホート研究データを用いた食事由来アクリルアミド摂取量とがん罹患リスクとの関連検討、③生体指標を用いたアクリルアミドの長期ばく露評価と摂取量との関連の3点で、アクリルアミド摂取による健康影響を検討しました。

### ①食事調査由来のアクリルアミド摂取量推定値の検討（分析値との比較）

2日間の陰膳法（実際に被験者が摂取した食事と同じものを科学的分析する方法）を用いて集めた食品サンプル中アクリルアミドと、秤量法（食べたものを計量して記録する方法）を用いて推定した摂取量を比較しました（14名対象）。秤量法を用いた摂取量の推定には文献値から作成したアクリルアミドの含有量データを用いました。その結果、陰膳法で分析された分析値と、秤量法からの推定値の相関が高い結果となり、秤量法を用いてアクリルアミド摂取量を推定することの妥当性が明らかになりました。

### ②大規模コホート研究データを用いた食事由来アクリルアミド摂取量とがん罹患リスクとの関連検討

アクリルアミド摂取量とがん罹患リスクとの関連について、大規模な集団を対象とした解析を行うため、多目的コホート研究（約10万人）で用いられている食物摂取頻度調査票（アンケート票）によって推定された摂取量の妥当性を明らかにしました（コホートの一部の集団550名対象）。さらにコホート集団全体において、調査票から推定された摂取量と、約15年追跡後のがん罹患リスクを部位別に解析しました。その結果、摂取量と乳がん、卵巣がん、子宮体がん等との関連は認められませんでした（図）。

### ③生体指標を用いたアクリルアミドの長期ばく露評価 と摂取量との関連

調査票を用いた推計方法は測定誤差の影響を受ける可能性があるため、別の指標として、生体指標を測定する方法も検討しました。国際的にアクリルアミドの生体指標として用いられている赤血球中のアクリルアミドヘモグロビン付加体量を、N-alkylエドマン法を用いて測定する方法を確立しました。119名の血液を収集、測定し、陰膳サンプル分析値および食物摂取頻度調査による推定値と比較したところ、分析値や推定値が高い群ほど、アクリルアミドヘモグロビン付加体濃度が高いという結果となりました。また、西欧諸国の被験者の赤血球中の付加体濃度と比較して、我が国の被験者の濃度が低くはないことが観察されました。

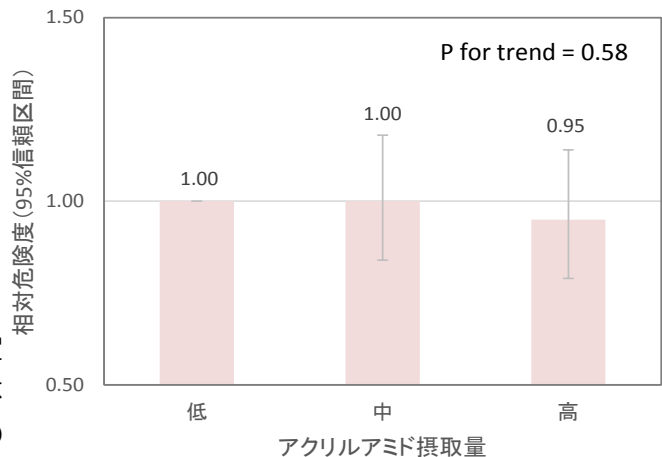
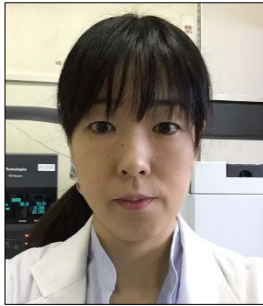


図. アクリルアミド摂取量によって3群に分けた場合の、各群の乳がん罹患リスク



## 食品用ペットボトルから溶出する化学物質の 摂取量の推定に関する研究

尾崎 麻子 (おざき あさこ)

地方独立行政法人大阪健康安全基盤研究所  
衛生化学部食品化学2課 主幹研究員

ペットボトルから溶出する化学物質の摂取量を推定するために、溶出物質の同定と定量を行った。試料は、国内において多く消費されている清涼飲料用の未使用のペットボトルとした。

まず、溶出する可能性のある化学物質を物性ごとに適した分析装置を用いて探索し、14物質を同定した。これにペットボトルの製造に使用されている既知のモノマーや副生成物の環状オリゴマー等を加えた計25物質を溶出試験の対象とした。

食品擬似溶媒への溶出量を高感度かつ高精度に定量するために、迅速で簡易な分析法を確立した。溶出試験は保存温度を25℃、40℃、60℃と変えた10日間の短期間溶出試験と、ペットボトル飲料の賞味期限が比較的長いことから、25℃で3～12ヶ月の長期間溶出試験を行った。その結果、アンチモン、ゲルマニウム、2-メチル-1,3-ジオキソラン、新規に同定した末端がカルボキシ基のオリゴマー2種類、ビスヒドロキシエチルテレフタル酸、環状3量体、アセトアルデヒド、ホルムアルデヒドの溶出がみられ、いずれも保存温度は高いほど、保存期間は長くなるほど溶出量が増加した。溶出試験を実施した25物質について、25℃12ヶ月での溶出量と、一日あたりのペットボトル入り清涼飲料の摂取量より推定ばく露量を算出した。耐容一日摂取量 (TDI) もしくは許容一日摂取量 (ADI) が設定されているアンチモンやホルムアルデヒド等の7物質について、推定ばく露量との比較を行った結果、TDIもしくはADIに対する割合は0.0001%未満～1.4%であり、十分に低い値であった。

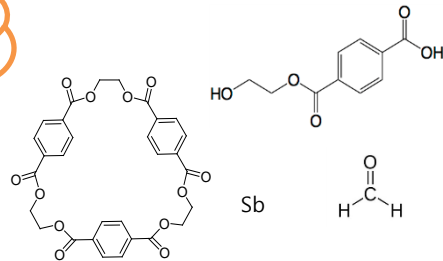
本研究は、国内流通ペットボトルを対象とした1年間にもおよび長期間溶出試験を実施した初めての研究報告である。

食品擬似溶媒 (水、4%酢酸、50%エタノール)



10日～12ヶ月  
保存

なにがどれくらい  
溶け出てくる？



各種分析装置で溶出物質を同定し、溶出量を定量



ペットボトル溶出物質の推定ばく露量を算出



## インビボ毒性試験成績のデータベース化と そのインシリコ解析・評価への応用に関する研究

吉成 浩一（よしなり こういち）  
静岡県立大学薬学部  
衛生分子毒性学分野 教授

製品開発や安全性評価の効率化、動物愛護・福祉からの動物実験の削減の観点から、動物実験代替法、特にインシリコ手法（コンピューターを用いた解析手法）による安全性評価手法の確立が世界的に求められている。この安全性評価手法の確立には、既存の動物実験データの利活用が必要であることから、本研究において、食品健康影響評価書のデータを有害性評価支援システム統合プラットフォーム（HESS）に組み込んでデータセットを拡充した。さらに、それらを利用して重篤な毒性の機序や種差の解明、毒性機序と化学構造に基づくカテゴリー作成、毒性学的懸念の閾値（TTC）の補助ツールとしての有用性の検証、インシリコ毒性予測手法の確立等を行い、インシリコ手法による新たな食品中化学物質の安全性評価手法の確立を目指した。

研究結果として、食品健康影響評価書のデータを利用して、224物質（計674試験）のラット反復投与毒性試験のデータをHESSに搭載することができた。これらデータは、これまであまりHESSに掲載がなかった化学物質の試験データが主であり、これによりHESSに掲載された化学物質のケミカルスペースが拡充され、より広範囲の化学物質の食品健康影響評価をサポートすることが可能になったと考えられる。

また、本研究ではこれまで世界的にもデータベースがほとんど存在しない生殖発生毒性試験情報（一世代試験、二世代試験、発生試験等）の試験結果を抽出してMicrosoft Excel上で整理した。さらに、フタル酸エステル類6物質についてはFileMakerを用いたデータベースを構築した。本データベースは生殖発生毒性試験の評価をサポートする非常に有用なツールになると思われる。また、本データベースでは複雑な生殖発生毒性試験の試験結果を体系的に整理しており、今後同様のデータベースを構築する際の基盤になることが期待される。

さらに、本研究では、データベースの構築、拡充に加えてそれらの有用性についても様々な観点から検討を行った。

構築した生殖発生毒性試験データベースを用いてのフタル酸エステルの毒性学的特徴を解析や、毒性情報データベースの活用例として、反復投与毒性について、動物種差の比較解析、非発がんエンドポイントの閾値（Non-Cancer TTC）の検討、化学構造と毒性発現の関連性の解析等を行った。

最後に、薬物代謝の毒性発現への関与を検討するために、P450との反応性を評価し、それらとラットインビボ毒性との関連性を解析した。その結果、血中 $\gamma$ -GTP増加、肝相対重量増加・肝絶対重量増加、血中総タンパク質減少、血中グロブリン減少並びに甲状腺絶対重量増加などがいくつかのP450分子種の反応性と有意に関連することが明らかになり、薬物代謝のこれら毒性発現への寄与が示唆された。

以上、本研究では、食品健康影響評価書のデータを活用し、ラット毒性試験データベースであるHESSを拡充するとともに、収集した毒性試験情報を利用して様々な検討を行い、毒性試験情報の有用性、データベース構築の重要性を示すことができた。これら成果は、毒性試験データベースを活用したインシリコ手法による新たな食品中化学物質の安全性評価手法の確立に有益と考えられる。