

平成28年度終了
食品健康影響評価技術研究課題の
事後評価結果について

平成29年8月
食品安全委員会
研究・調査企画会議事後評価部会

研究課題番号	1301	研究期間	25年度～28年度 (4年間)	研究費総額	91,464千円
主任研究者名	松浦 裕一	所属機関名	(国研) 農業・食品産業 技術総合研究機構 動物衛生研究部門		
研究課題名	ヒト型遺伝子改変マウスを用いた非定型 BSE の人に対する感染リスクの定量的評価				
研究概要	<p>牛海綿状脳症 (BSE) の発生は激減したが、定型 BSE (C-BSE) とは異なる病態を示す非定型 BSE が老齢牛で散発的に発生する。C-BSE は単一の病態で、人に感染して変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の原因とされている。一方、非定型 BSE は、L 型 (L-BSE) と H 型 (H-BSE) の 2 タイプが知られており、いずれも人に感染した例はないが、L-BSE については実験的に人に感染する可能性が示唆されている。我々は、正常なアミノ酸多型を反映したヒトプリオン蛋白質を、内在性のプリオン蛋白質と同程度発現するヒト化マウスを樹立した。</p> <p>本研究は、L-BSE、H-BSE、C-BSE の感染牛の脳乳剤をヒト化マウスの脳内、もしくは腹腔内や経口の末梢経路で投与する感染実験を行い、人への感染リスクを評価することを目的とした。</p> <p>ヒト化マウスを用いた感染実験で、C-BSE は脳内や腹腔内ルートでヒト化マウス 129Met/Met・219Glu/Glu、129Met/Met・219Lys/Lys に感染した。C-BSE が感染したとされる変異型 CJD の患者は輸血による 1 例を除きすべて 129Met/Met 型であり、219Lys 型の症例も 1 例で報告されことから、ヒト化マウスへの感染性は C-BSE 感染における人の正常多型の影響を反映すると考えられた。一方、L-BSE、H-BSE は脳内や腹腔内投与後にいずれのヒト化マウスにも感染しなかったことから、非定型 BSE のヒトへの感染リスクは、C-BSE より小さいと考えられた。</p> <p>ヒト化マウスへの経口投与実験では、L-BSE、H-BSE、C-BSE いずれも感染しなかった。一方、感受性の高いウシ化マウスへの経口投与実験では L-BSE や C-BSE は感染した。しかし、ウシ化マウスへの脳内投与後の感染性と比較すると、1/10,000 より低い感染効率であった。また、L-BSE は、経口投与によるウシ化マウスへの感染性が C-BSE と比べて 1/10、H-BSE は 1/100 以下であったことから、非定型 BSE の経口感染性は少なくとも C-BSE と比べて低いと考えられた。</p> <p>ヒトの消化酵素を模した人工消化液とその後の 100℃、10 分間の熱処理では、C-BSE の感染性は全く失われなかった。これに対して、L-BSE や H-BSE は人工消化液でプリオン蛋白質の減少が見られ、100℃、10 分間の熱処理で感染性は 1/1,000 以下に減少した。このことから、非定型 BSE のプリオンは C-BSE に比べて非常に不安定であり、不活化し易いことが示された。</p> <p>この研究課題では、非定型 BSE がヒト化マウスに感染しなかったことから、人への感染リスクを定量的に評価できなかったが、C-BSE の牛からヒトへの感染にはヒトの遺伝子多型がリスクファクターとなりうること、非定型 BSE の人への感染性が C-BSE と比べて低いことを明らかにした。</p>				
評価所見	<p><総合コメント></p> <p>長期間の感染実験を行って非定型 BSE を含む BSE のヒト感染リスクの知見を得ることができた。</p> <p>非定型 BSE の感染性については未だに定まっていないことが多く、この点を明らかにしようとした本課題は学術的のみならず社会的に価値が高い。</p> <p><個別コメント></p> <ul style="list-style-type: none"> ・L-BSE 及び H-BSE について、ヒト型プリオンを持つマウスへの経口感染がみられず、感染リスクが動物実験上は低いと推定される結果が得られたことは高く評価される。 ・経口投与による BSE の感染リスク評価に資する結果は得られている。 ・今後、学会、論文発表などを進めるなど、成果の広報と普及が重要である。 ・長期の観察期間から得られた陰性結果であるが、結果の評価にあたっては、使用動物数が少ないことに留意する必要がある。 				

評価点	総合 (20点)	研究の妥当性 (5点)	研究目標の達成度 (5点)	研究成果の有用性 (10点)
	16.7	4.1	4.1	8.4

研究課題番号	1501	研究期間	27年度～28年度 (2年間)	研究費総額	10,390千円
主任研究者名	小野 敦	所属機関名	国立医薬品 食品衛生研究所		
研究課題名	農薬の毒性評価における「毒性プロファイル」と「毒性発現量」の種差を考慮した毒性試験の新たな段階的評価手法の提言－イヌ慢性毒性試験とマウス発がん性試験の必要性について－				
研究概要	<p>近年、農薬の毒性評価においては米国や欧州連合ではイヌ長期（1年間）毒性試験は必須とはされておらず、ICH（医薬品規制調和国際会議）に基づく医薬品申請においてマウス発がん性試験は必須とはされていない。本研究では、我が国の農薬のリスク評価において必須とされているこれら2種の試験の必要性について科学的な根拠をもとに判断を行うための考え方や必要な検討項目を提言することを目的として、食品安全委員会で評価が行われた農薬評価書をもとに毒性試験結果の解析を行った。</p> <p>イヌ長期毒性試験については、EUにおいては、イヌの感受性が高い場合には実施すべきであるとされており、米国EPA（環境保護庁）では排泄が遅く、蓄積性が高い場合に要求されるとしている。農薬評価書286剤の解析の結果、イヌ試験がADI（一日摂取許容量）の設定根拠とされた農薬は93剤（32.5%）あったが、そのうち74剤についてはイヌ長期試験を省略してもADIに大きな影響は無いと判断された。さらに他の4剤については、詳細な検査を追加することで、イヌ長期試験が不要になる可能性が考えられた。しかし、残る15剤については、イヌ長期試験が不要とは判断できなかった。結果として、イヌ長期試験については、一定の条件を満たせば省略可能であると考察された。ただし、既に試験が実施済みであれば評価に用いるべきである。一方、イヌとラットで認められる毒性所見が異なる場合や、イヌ感受性が高いと考えられる場合には、イヌ長期試験が必要と考えられた。さらに、イヌ亜急性試験において無毒性量が求められていない場合や蓄積性が懸念される場合等においては、イヌ長期試験の実施の要否について慎重に判断する必要があると結論された。</p> <p>一方、マウス発がん性試験については、いずれの海外評価機関においても試験成績の提出が要求されている。ラット、マウス双方で発がん性試験結果が得られている275剤のうち32剤がマウスでのみ発がん性を示したが、そのほとんどはヒトへの関連性が無いと判断された。また、マウス発がん性試験がADI設定根拠となった15剤の根拠所見はいずれも非腫瘍性変化であった。マウスの亜急性試験の提出は我が国では必須とはされていないが、マウス感受性の評価に有用である可能性がある。農薬のリスク評価におけるマウス発がん性試験の必要性については、農薬の規制に関する国際的動向も踏まえつつ、更なる検討が必要と結論された。</p>				
評価所見	<p><総合コメント></p> <p>イヌ慢性毒性試験とマウス発がん性試験について、食品安全委員会の多くの評価書をベースにして毒性評価への有用性を検討し、試験の省略の可否の提言がなされたことは高く評価される。</p> <p>本研究により、将来的に妥当な評価方法の方向性を検討できると思われる。</p> <p><個別コメント></p> <ul style="list-style-type: none"> ・いずれの項目についても若干の未解決な要素を残してはいるが、イヌ慢性毒性試験、マウス発がん性試験の必要性検討のための見解は得られている。 ・イヌの長期試験は一定の条件を満たせば、そのほとんどが90日試験で代替できることが示された。 ・マウス発がん性試験の必要性は低いかもしれない。 ・今後の課題としては、LOAEL/NOAELだけでなく、種差を考慮して毒作用の特性を議論することが望まれる。 ・今後、学会、論文発表などによる公表が望まれる。 				
評価点	総合 (20点)	研究の妥当性 (5点)	研究目標の達成度 (5点)	研究成果の有用性 (10点)	
	15.3	4.1	3.7	7.4	

研究課題 番号	1504	研究期間	27年度～28年度 (2年間)	研究費総額	25,000千円
主任 研究者名	荒川 宜親	所属機関名	名古屋大学		
研究課題名	家畜とヒトとの間における薬剤耐性菌の循環に関する分子疫学および時空間比較ゲノム解析				
研究概要	<p>家畜とヒトとの間の薬剤耐性遺伝子の伝達様式を解明するために、本研究ではゲノム解析で新たに得られた100を超えるプラスミドゲノムデータとともに公開されているゲノムデータベースに登録されたゲノム情報とを用いて、時空間ゲノム比較解析を行った。</p> <p>その結果、CTX-M-8の遺伝子を仲介するIncI1プラスミドは、最初にニワトリで出現し、小売の鶏肉を介してヒトに伝達された可能性が示唆された。2016年に日本の長野県で購入した鶏肉検体から検出されたコリスチン耐性大腸菌に保持されたmcr-1媒介性IncI2プラスミドは、かなり以前に日本国外で最初に出現した可能性があるプラスミドが日本への侵入後にゲノム構造が徐々に変化し、日本国内に広がりつつある可能性が示唆された。</p> <p>様々な抗菌剤耐性遺伝子を媒介するプラスミドのゲノム構造は非常に多様化しており、複雑になってきているため、抗菌剤の耐性遺伝子と家畜およびヒトから回収されたプラスミドの関連性に関するより効果的な遺伝子解析のために、新しい解析アルゴリズムを作成する必要がある。いずれにせよ、我々は、最初、南アメリカで鶏において出現し、現在、鶏肉を通して世界中に広がりつつあると考えられるCTX-M-8遺伝子を担うIncI1プラスミドの遺伝的関連性を明らかにすることができた。</p>				
評価所見	<p><総合コメント></p> <p>食肉等における耐性菌に関するデータの集積解析を行い、薬剤耐性菌の家畜とヒトの間における循環に関する分子疫学的な解析の基礎的手法はできたと考えられる。</p> <p>検体の集め方に偏りがあるものの、今後他県のデータと併せることにより食品由来の薬剤耐性菌の国内での分布や頻度が明らかになることが期待される。</p> <p><個別コメント></p> <ul style="list-style-type: none"> ・食肉等における耐性菌に関するデータの集積解析を行い、ESBL産生大腸菌の広い汚染の確認、カンピロバクター・ジェジュニに関するマクロライド耐性に関する新遺伝子を見出すなどの成果を上げ、学会・論文発表などを行っていることは高く評価される。 ・菌株・ネットワーク解析ソフトの他研究機関への提供など、成果の拡大について考慮されていることも高く評価される。 ・今後、地方衛生研究所などの収去サンプル（国内）とともに、海外からのサンプルも集めてグローバルな知見とすることが期待される。 ・社会的に重要度の高い研究である。体系化した後のリスク評価への活用に向けた、具体的な手法を示せると良かった。 ・食品安全委員会の今後のテーマ課題である以上にリスク管理機関のモニタリング・サーベイランスにつながる研究ではないか。 				
評価点	総合 (20点)	研究の妥当性 (5点)	研究目標の達成度 (5点)	研究成果の有用性 (10点)	
	15.6	4.3	4.1	7.1	

研究課題番号	1505	研究期間	27年度～28年度 (2年間)	研究費総額	27,950千円
主任研究者名	木戸 博	所属機関名	徳島大学		
研究課題名	食品に対する乳児期のアレルギー性反応獲得メカニズムと発症リスク評価				
研究概要	<p>本研究では、IgEの抗原親和性測定法、母乳、血液、環境中のアレルゲン定量法、乳児食物アレルギーの発症機序の解析研究が実施された。研究には、微量検体で定量解析が可能な densely carboxylated protein (DCP) アレイが用いられた。</p> <p>IgEのアレルゲン親和性解析では、抗原の競合的結合阻害による IC50 値で親和性を表す方法が選択された。他の抗原親和性解析方法として、蛋白質の立体構造修飾試薬を用いる方法が知られているが、IgE抗体以外に抗原の立体構造にも影響するため、適切な方法ではないと判定した。母乳や環境中のアレルゲン濃度測定は、DCPアレイを用いたELISA法が確立された。しかし、血清中のアレルゲンは、IgGとの複合体形成が強固でアレルゲンの解離が困難なため定量測定が困難であった。食物アレルギーの発症機序解析では、2013-2014年に生まれた乳児84名がプロジェクトに参加した。これらの乳児を対象に、卵白(EW)や牛乳(CM)抗原に対する抗体産生を出生時から生後6か月まで、イムノグロブリンクラススイッチの視点で解析した。その結果、出生後から大量のCM抗原を摂取する人工栄養児では、生後2か月の早期にCM特異的IgG1とIgAの高濃度増加と、生後4か月のIgEとIgG2の増加を特徴とするクラススイッチ成熟過程(Type1)が観察された。Type1では、低いIgE/IgG1比とIgG2産生を伴う低親和性IgE産生をバイオマーカーとして、経口免疫寛容に進むと示唆された。一方、母乳に微量に含まれるEWの感作を受ける母乳栄養児の場合、多くはゆっくりとしたクラススイッチ成熟でType1が進むが、IgG1増加が不十分な時に一部の乳児で湿疹による経皮感作を受けると、IgG2産生を伴わない高度IgE産生のクラススイッチ成熟過程(Type2)が観察され、高いIgE/IgG1比と高抗原親和性IgEバイオマーカーとした食物アレルギーへのハイリスク者と推定された。</p>				
評価所見	<p><総合コメント></p> <p>臨床サイドとの連携により乳児のアレルギー性反応獲得のメカニズムの解明を進展させたことは高く評価される。</p> <p>増加の一途にある乳児アレルギーについて環境中の抗原定量、低親和性IgEが産生されるイムノグロブリンスイッチが経口免疫寛容の成立に関与することなど、新たな知見も得られており、今後の小児の健康と食品のリスク評価の進展が期待される。</p> <p><個別コメント></p> <ul style="list-style-type: none"> ・低親和性IgE抗体と高親和性IgE抗体の分別定量法を開発することにより、低親和性IgEの経口免疫寛容への関与と高親和性IgEのアレルギー発症への関与を強く示唆したことは評価できる。今後、経口免疫寛容を成立させる方法を確立して欲しい。 ・学術的価値の高い研究であるが、この成果を定量的評価にどうやって生かすのか道筋が示せると良い。 ・卵と牛乳アレルギーの発症メカニズムの解明には繋がる研究であるが、ばく露抗原量と発症リスク評価は途中で終わっている。 				
評価点	総合 (20点)	研究の妥当性 (5点)	研究目標の達成度 (5点)	研究成果の有用性 (10点)	
	15.9	4.3	4.0	7.6	

研究課題番号	1506	研究期間	27年度～28年度 (2年間)	研究費総額	19,960千円
主任研究者名	斎藤 博久	所属機関名	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター		
研究課題名	食品ごとの「IgE抗体の作らせやすさ」を測定する系の樹立に関する研究				
研究概要	<p>世界中で小児の最も頻度の高い食物アレルギーを惹起する抗原は卵、牛乳、小麦等であるが、なぜこれらの食品がアレルギーを誘導しやすいのかは全く不明である。本研究では、抗原性を規定する因子を明らかにすると共に、IgE抗体の作りやすさを測定する系の確立を目的とする。</p> <p>マクロファージ細胞株を <i>in vitro</i> で抗原提示細胞様に分化誘導した細胞を用いて、各種サイトカイン刺激によって誘導される分子群を検討したところ、サイトカイン (TNF-α、IL-4、GM-CSF など) は樹状細胞の活性化マーカー分子群 (CD11c、HLA-DR、CD86) の発現を誘導したが、他のサイトカインは抗原提示細胞内のプロテアーゼの活性を低下させた。一方、食品自体では樹状細胞の遺伝子発現には大きな影響は認めなかった。マウスに経皮的に食品をばく露させる経皮感作モデルを用いて検討したところ、タンパク分解酵素に抵抗性のある食品ほどアレルギー性が高いことが明らかとなった。また、一部の食品添加物には抗原に対する IgE 抗体の産生を増強する活性があることが明らかとなった。さらに、食物アレルギーの負荷試験による確定症例を対象として検討したところ、約 90% の患児でアトピー性皮膚炎や湿疹の既往があることが明らかとなった。また、アナフィラキシー症例では IgE が比較的低い症例が存在することから、アナフィラキシーの発症には抗原特異的な IgE 抗体価だけでは説明の出来ない因子が存在することが示唆された。</p>				
評価所見	<p><総合コメント></p> <p>食品ごとに測定する系の樹立にはいたっていないが、経皮ばく露による IgE 抗体の作らせやすさに関する一定程度の知見は得られている。</p> <p>多くの小児に見られるアレルギー疾患は食品との関連も高く、その解明が期待される重要な研究であるだけに、「食品との関連」についてさらなる究明が期待される。</p> <p><個別コメント></p> <ul style="list-style-type: none"> ・現時点では事象を観察している段階であるが、今後の研究により、アナフィラキシー発症リスクが評価できるようになることが期待される。 ・食品自体が抗原提示細胞を活性化するのはないことが提示された点は有用である。 ・アナフィラキシーと IgE 抗体価とに定量的相関性がないとする知見は興味深い。 ・食品添加物におけるアレルギー様の作用増強について、更に検討してほしい。 				
評価点	総合 (20点)	研究の妥当性 (5点)	研究目標の達成度 (5点)	研究成果の有用性 (10点)	
	13.7	3.6	3.4	6.7	

研究課題番号	1507	研究期間	27年度～28年度 (2年間)	研究費総額	36,101千円
主任研究者名	河原 純子	所属機関名	国立研究開発法人 国立環境研究所		
研究課題名	食品由来のアクリルアミド摂取量の推定に関する研究				
研究概要	<p>本研究は日本人の食事由来のアクリルアミドの摂取量の推定法を確立することを目標とした。</p> <p>課題1：統計的手法を用いて日本人における食品由来のアクリルアミド（以下「AA」という。）の長期平均摂取量の分布を推定した。食品中 AA 濃度には農林水産省の調査結果等、課題2において得られた測定結果および国内の文献情報等を、食品摂取量には平成24年国民健康・栄養調査情報を用いた。モンテカルロシミュレーションの結果、日本人の AA の長期平均摂取量は147-154 ng/kg bw/day、95パーセンタイル値は226-261 ng/kg bw/dayと推定された。飲料、高温加熱調理したじゃがいも及び野菜類が AA 摂取量に寄与すると推定された。国内の長期食事調査情報から得た4食品群の摂取頻度の分布をもとに、ブートストラップ様のリサンプリング法を用い、各食品群の仮想的な生涯食品摂取頻度の個人分布を予測した結果、コーヒー、緑茶・ウーロン茶では、食品摂取頻度の個人差が AA 摂取量の推計値に及ぼす影響が相対的に大きいことが示唆された。</p> <p>課題2：課題1に資する情報収集のため、家庭における食品の加熱方法と加熱調理食品に含まれる AA 濃度を調査した。質問票回答者257名において、カレー、肉じゃが、およびシチューを作る際、じゃがいもを、下処理として炒める（以下「下炒め」という。）者の割合は63%、玉ねぎを下炒めする者の割合は82%であった。回答者の一部に、カレー、シチュー、肉じゃがのいずれかを作る際のじゃがいも・たまねぎの下炒め調理を再現してもらい、これを試料として収集し、AAの濃度を測定した。下炒めじゃがいも53点のAA濃度は、平均値11 ng/g、中央値5.0 ng/g、最小値2.5 ng/g、最大値120 ng/gであった。下炒め玉ねぎ58点のAA濃度は、平均値36 ng/g、中央値14 ng/g、最小値2.0 ng/g、最大値420 ng/gであった。</p> <p>課題3：2015年10月から2016年11月にかけて、神奈川県と茨城県、およびその近隣に住む成人119名を対象に、1日の陰膳と食事記録を収集した。陰膳試料は均質化し、LC-MS/MSを用いて試料中のAA含有量を測定した。陰膳110試料の測定の結果、対象集団のAAばく露量の中央値は144 ng/kg-bw/day、平均値は222 ng/kg-bw/dayと推定された。統計解析の結果、コーヒーや高温調理した芋や野菜類の摂取の有無によってAA摂取量が有意に異なることが示された。</p>				
評価所見	<p><総合コメント> 幅広い食品からアクリルアミドの摂取量推定を行った地道で貴重な研究であると評価され、目標は達成されている。</p> <p><個別コメント></p> <ul style="list-style-type: none"> ・日本人におけるアクリルアミド摂取量を陰膳法と食事摂取調査との二法により解析することは妥当。 ・陰膳法と確率モデルによる推定値が一致した事は有用な知見である。分析精度も担保されており信頼性が高い。 ・食品にもとから含まれる物質も重要であるが、アクリルアミドのように調理によって生成し、調理方法によって生成量に変化する物質について知見を広報することも大切である。 ・今後、生体試料（血液など）濃度と推定摂食量との関連性が明らかになることが期待される。 ・今後、学会、論文発表などによる公表が望まれる。 				
評価点	総合 (20点)	研究の妥当性 (5点)	研究目標の達成度 (5点)	研究成果の有用性 (10点)	
	16.1	4.3	4.1	7.7	