



資料 1

府食第718号
平成16年7月2日

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭 殿

添加物専門調査会
座長 福島 昭治

アカネ色素に係る食品健康影響評価について

平成16年6月18日付け厚生労働省発食安第0618001号をもって、厚生労働大臣から食品安全委員会に対して意見を求められたアカネ色素に係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

アカネ色素に係る食品健康影響評価に関する審議結果

1．はじめに

アカネ色素は、アカネ科セイヨウアカネ (*Rubia tinctorum* L.) の根から得られる着色料であり、わが国では、平成 7 年の食品衛生法改正により既存添加物名簿に収載されたものである。

海外においては、韓国で食品添加物としての使用が認められているが、米国及び欧州連合 (EU) では使用が認められていない。その他の国の情報は把握されていない。

アカネ色素は、着色料 (化学的合成品を除く) として「こんぶ類、食肉、鮮魚介類 (鯨肉を含む)、茶、のり類、豆類、野菜及びわかめ類に使用してはならない。(以下、省略)」との使用制限が設けられている。

今般、食品安全基本法に基づき、厚生労働省から食品安全委員会に対し、食品添加物「アカネ色素」を既存添加物名簿から消除することに係る食品健康影響評価が依頼されたものである。(平成 16 年 6 月 18 日、関係書類を接受)

2．名称等

名称：アカネ色素 (セイヨウアカネの根から得られた、アリザリン及びルベリトリン酸を主成分とするものをいう)

英名：Madder color

性状：熱や光に対して安定であり、水・エタノールに溶解する。
酸性で黄色、中性で赤色を呈する。

用途：着色料 (ハム・ソーセージ等の畜肉加工品、菓子類)

lucidin-3-O-primeveroside、ruberhythric acid、alizarin 等を含む。

3．安全性に関する検討

(1) 遺伝毒性

アカネ色素 (Madder root、Glycoside mixture、Rubia Teep® 及び Madder powder extracted with ethyl acetate を含む) について、枯草菌を用いた DNA 修復試験 (Rec assay) において、通常の方法では陰性であったが、液体法の高用量では代謝活性化なしで弱陽性¹⁾であった。また、細菌を用いた復帰突然変異試験に関しては、いくつかの報告があり、総合的には代謝活性化の有無に関わらず陽性^{1)~5)}と考えられる。ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験は行われていない。

In vivo 試験系として、ショウジョウバエを用いた翅毛スポット試験において陰性との報告がある⁶⁾。アカネ色素の in vivo における DNA 付加体形成試験^{7), 8)}では、肝臓、腎臓、十二指腸及び結腸で付加体の形成がみられたとの報告がある。

染色体異常誘発性に関しては、げっ歯類を用いる小核試験が行われ、十分高用量まで検討されているが、陰性の結果であった⁹⁾。

(Lucidin-3-O-primeveroside 及び Lucidin)

アカネ色素の成分の一つである lucidin-3-O-primeveroside についての細菌を用いる復帰突然変異試験¹⁰⁾及びラット肝細胞初代培養細胞における UDS 試験¹¹⁾では、共に陽性の結果が報告されている。また、lucidin に関して、細菌を用いた復帰突然変異試験^{3), 4), 10), 12), 13)}、DNA 単鎖切断試験¹²⁾、ラット肝細胞初代培養細胞における UDS 試験¹¹⁾、ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験¹²⁾、マウス繊維芽細胞 C3H/M2 を用いた形質転換試験¹²⁾において、陽性の結果が報告されている。マウスを用いた DNA 付加体形成試験⁷⁾では、肝臓、腎臓、十二指腸及び結腸で付加体の形成がみられたとの報告がある。一方、ショウジョウバエを用いた翅毛スポット試験において陰性結果が報告されている⁶⁾。

(Alizarin 等)

Lucidin 以外の alizarin をはじめとするアカネ色素の成分に関しても、いくつかの試験結果が報告されているが、結果は錯綜している^{3), 6), 7), 10), 11), 13)}。

以上を総合的に評価すると、lucidin に関しては、遺伝子突然変異に関する多くの陽性結果が報告されており、十分な証拠が得られていると考えられるが、アカネ色素自体に関しては情報が限られている。また、アカネ色素の染色体異常誘発性に関しては、げっ歯類を用いる小核試験の陰性報告があるのみで、in vitro の試験成績はなく、結論を下すには情報不足と考えられる。

また、lucidin 等に関しては多くの陽性結果の報告があるが、多くは in vitro 試験での結果である。In vivo 試験としては、DNA 付加体形成以外は、ショウジョウバエを用いる遺伝子突然変異 / 組換え試験のみで、陰性の結果であった。

発がんの認められた臓器である腎臓で DNA 付加体が検出されたことは、重要な意味を持つものと考えられるが、それが突然変異や染色体異常に固定されたとする証拠はなく、アカネ色素の発がんメカニズムの一端を遺伝毒性が担う可能性は高いものと考えられるが、現時点では、それを証明する証拠が十分であるとは言えない。

(2) 急性毒性

SD 系ラットを用いた急性毒性試験における LD₅₀ が 5,000 mg/kg 体重以上 (14 日間) との報告がある¹⁴⁾。また、B6C3F₁ 系マウスを用いた急性毒性試験における LD₅₀ は、5,000 mg/kg 体重以上であった¹⁵⁾。

(3) 反復投与毒性

F344 系ラットを用いた 90 日間混餌投与試験 (0.6、1.2、2.5、5%) において、

雄の 1.2%以上の投与群及び雌の全投与群で腎臓に、雌の 5%投与群では肝臓に病理組織学的変化が認められた。無毒性量(NOEL)は、雄で 0.6%、雌では 0.6%未満とされている¹⁶⁾。

B6C3F₁ 系マウスを用いた 90 日間混餌投与試験 (0.3、0.6、1.25、2.5、5%) において、雌雄ともに毒性学的影響は認められなかった¹⁵⁾。

(4) 慢性毒性 / 発がん性

Diethylnitrosoamine、N-methylnitrosourea 及び N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosoamine を処置した雄の F344 系ラットに 2 種類のアカネ色素製品をそれぞれ 2.5 及び 5% の用量で 16 週間混餌投与した多臓器中期発がん性試験において、いずれの臓器においても発がん促進作用は認められていない¹⁷⁾。

ACI/SegHsd ラットでの 780 日間反復投与 (1、10%) 発がん性試験において、有意差はないものの肝臓と腎臓に腫瘍の発生がみられたとの報告がある⁸⁾。

今回提出された慢性毒性・発がん性併合試験 (中間報告)¹⁸⁾の概要は以下のとおり。

F344/DuCrj 系ラット (SPF) を用いてアカネ色素 (主成分: lucidin-3-O-primeveroside、ruberythric acid 及び alizarin) に関する慢性毒性試験及び発がん性試験が行われた。

慢性毒性試験として、雌雄各 10 匹にアカネ色素 (0、0.2、1.0、5%) を 53 週間混餌投与したところ、5%投与群の雌雄で異型尿細管、雄で摂餌量の減少、CRE の高値、尿細管腺腫 (1 例)、腸間膜リンパ節に髄洞の拡張が認められた。1%投与群以上の雌雄で血液学的検査及び血清生化学的検査において、いくつかの指標に変化がみられたが、病理組織学検査の結果、脾臓、骨髓組織、肝臓、骨組織及び心臓において投与に起因すると考えられる組織変化は認められなかった。また、腎臓の絶対重量の増加、腎臓の近位尿細管上皮の空胞変性、髄質の近位尿細管上皮における核の大小不同が認められた。1%投与群以上の雄では、再生尿細管、間質への単核細胞の浸潤が認められた。本試験における NOEL は、雌雄ともに 0.2%とされている。

発がん性試験として、雌雄各 50 匹にアカネ色素 (0、2.5、5%) を 104 週間混餌投与したところ、5%投与群の雄で尿細管腺がんの発生頻度の有意な増加が認められ、2.5%投与群以上の雌雄で体重の有意な減少、腎重量、腎の近位尿細管上皮における核の大小不同、異型尿細管及び尿細管腺腫の発生頻度の有意な増加が認められた。なお、現在も病理組織学的検査は継続していると報告されている。

4. 国際機関における評価

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) では評価されていない。

国際がん研究機関 (IARC) の 2002 年報告¹⁹⁾によると、1-hydroxyanthraquinone

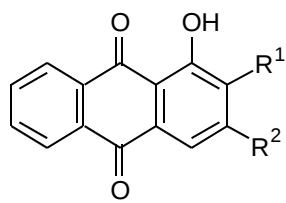
(セイヨウアカネの成分である lucidin primereveroside (配糖体) をラットに投与した際に代謝物として同定されたもの) 及びセイヨウアカネの根 (madder root) の発がん性について評価が行われ、1-hydroxyanthraquinone については Group2B (possibly carcinogenic to human) madder root については Group3 (not classifiable as to its carcinogenicity to human) と評価されている。

5. 生産量等

平成 14 年度に約 5 トン、平成 15 年度に約 3 トンとの報告がある。平成 14 年度調査及び平成 15 年度調査の結果は、日本の人口を 12,700 万人として単純平均するとそれぞれ 0.1 mg/ヒト/日及び 0.06 mg/ヒト/日に相当する。

また、アカネ色素の輸入報告はないが、アカネ色素を使用した食品の輸入は、平成 14 年に約 40 トン、平成 15 年に約 23 トンとされている。

(参考) アカネ色素の主な成分

	R ¹	R ²
	CH ₂ OH	O-Glu ¹⁻⁶ -Xyl
Lucidin-3-O-primeveroside		
Ruberythric acid	O-Glu ¹⁻⁶ -Xyl	H
Alizarin	OH	H
Lucidin	CH ₂ OH	OH
Rubiadin	Me	OH

6. 評価結果

腎臓以外の臓器の所見等について、今後とも情報収集が必要であるが、提出された資料からは、遺伝毒性及び腎臓への発がん性が認められており、アカネ色素について ADI を設定できない。

【引用文献】

- 1) 蜂谷紀之, 滝澤行雄, 河村太郎, 館野周之, 坂部美雄, 麻間野正晴, 野田正男, 石崎睦雄, 石橋武二, 黒田孝一. 天然添加物の急性毒性および各種変異原性試験の概要. トキシコロジフォーラム (1985) 8: 91-105.
- 2) Asanoma M, Miyabe M, Sakabe Y. Mutagenicity of natural food additives in *Salmonella typhimurium*(II). *Nagoyasi Eisei Kenkyuhohou* (1984) 30: 53-57.
- 3) Kawasaki Y, Goda Y, Yoshikawa K. The mutagenic constituents of *Rubia tinctorum*. *Chem. Pharm. Bull.* (1992) 40: 1504-1509.
- 4) Yasui Y, Takeda N. Identification of a mutagenic substance, in *Rubia tinctorum* L. (madder) root, as lucidin. *Mutat. Res.* (1983) 121:185-190.

- 5) 変異原性試験報告書 ((財)日本食品分析センター, 昭和 55 年 3 月)(社内データ)
- 6) Marec F, Kollarova I, Jegorov A. Mutagenicity of natural anthraquinones from *Rubia tinctorum* in the Drosophila wing spot test. *Planta. Med.* (2001)67: 127-131.
- 7) Poginsky B, Westendorf J, Blomeke B, Marquardt H, Hewer A, Grover PL, Phillips DH. Evaluation of DNA-binding activity of hydroxyanthraquinones occurring in *Rubia tinctorum* L. *Carcinogenesis* (1991) 12: 1265-1271.
- 8) Westendorf J, Pfau W, Schute A. Carcinogenicity and DNA adduct formation observed on ACI rats after long-term treatment with madder root, *Rubia tinctorum* L. *Carcinogenesis* (1998) 19: 2163-2168.
- 9) 石館基, 滝澤行雄, 坂部美雄, 石崎睦雄, 伊藤和敏, 館正知. 食品添加物の変異原性試験成績(その7). *トキシコロジーフォーラム* (1986) 9: 628-633.
- 10) Brown JP, Dietrich PS. Mutagenicity of anthraquinone and benzanthrone derivatives in the Salmonella/microsome test: activation of anthraquinone glycosides by enzymic extracts of rat cecal bacteria. *Mutat. Res.* (1979) 66: 9-24.
- 11) Blomeke B, Poginsky B, Schmutte C, Marquardt H, Westendorf J. Formation of genotoxic metabolites from anthraquinone glycosides, present in *Rubia tinctorum* L. *Mutat. Res.* (1992) 265: 263-272.
- 12) Westendorf J, Poginsky B, Marquardt H, Groth G, Marquardt H. The genotoxicity of lucidin, a natural component of *Rubia tinctorum* L., and lucidinethylether, a component of ethanolic *Rubia* extracts. *Cell Biol. Toxicol.* (1988) 4: 225-239.
- 13) Westendorf J, Marquardt H, Poginsky B, Dominiak M, Schmidt J, Marquardt H. Genotoxicity of naturally occurring hydroxyanthraquinones. *Mutat. Res.* (1990)240: 1-12.
- 14) 藤井正美監修: 概説・食品天然色素, 光琳, 東京, pp.67-70 (1993)
- 15) 田中卓二, 井野夏子, 奥村中, 牧田浩樹, 森秀樹. セイヨウアカネ由来新規天然色素 Madder root の急性および亜急性毒性に関する研究. *Jpn. J. Food Chem.* (1994) 1: 17-21.
- 16) Masutomi N, Shibutani M, Toyoda K, Niho N, Uneyama C, Hirose M. A 90-day repeated dose toxicity study of Madder color in F344 rats: a preliminary study for chronic toxicity and carcinogenicity studies. *Bull. Natl. Inst. Health Sci.* (2000) 118: 55-62.
- 17) Hagiwara A, Kawabe M, Tanaka H, Kokubo Y, Sano M, Tamano S, Kadota T, Nakamura M, Imaida K. Two different constituents of Madder color lack tumor promoting or carcinogenic potential in a medium-term multi-organ carcinogenesis bioassay in rats. *Jpn. J. Food Chem.* (1997) 4: 99-106.
- 18) アカネ色素の慢性毒性・発がん性併合試験(中間報告)(国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部, 平成 16 年 6 月 18 日)
- 19) IARC Monograph (2002) vol 82, 129-151.

アカネ色素に係る食品健康影響評価について

審議の経緯

平成 16 年 6 月 18 日	厚生労働大臣から既存添加物の消除に係る食品健康影響について要請、関係書類の接受
平成 16 年 6 月 24 日	第 50 回食品安全委員会 (要望事項説明)
平成 16 年 7 月 2 日	第 10 回添加物専門調査会 添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

食品安全委員会添加物専門調査会専門委員

座 長	福島昭治
座長代理	山添 康 井上和秀 今井田克己 江馬 眞 大野泰雄 西川秋佳 林 眞 三森国敏 吉池信男