

食品安全委員会新開発食品・添加物専門調査会 合同ワーキンググループ 第1回会合議事録

1. 日時 平成 17 年 11 月 2 日（水） 10:01～12:00

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

- (1) 新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググループの設置について
- (2) 座長選出
- (3) 高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性について
- (4) 厚生労働省が実施する追加試験について
- (5) その他

4. 出席者

(専門委員)

福島座長、池上専門委員、菅野専門委員、立松専門委員、長尾専門委員、
三森専門委員、山添専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

寺田委員長、小泉委員、坂本委員、寺尾委員、本間委員、見上委員

(説明者)

厚生労働省 北島新開発食品保健対策室長

(事務局)

齊藤事務局長、一色事務局次長、國枝評価課長、福田評価調整官、丈達課長補佐

5. 配布資料

- 資料 1 - 1 新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググループの設置について
- 「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性」に係る食品健康影響評価の進め方 -

- 資料 1 - 2 専門委員職務関係資料 各専門調査会共通 (抜粋)
- 資料 2 - 1 ジアシルグリセロールに関する報告書
(「ジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用に関する研究」、
「ジアシルグリセロール(DAG)の大腸がん促進作用試験」)
- 資料 2 - 2 ジアシルグリセロール(DAG)の安全性資料
- 資料 3 - 1 ジアシルグリセロール(DAG)の舌発がんプロモーション作用に関する
追加試験について
- 資料 3 - 2 マウス皮膚二段階発がんにおける DAG のプロモーション作用の検討
- 参考資料 1 食品健康影響評価について(平成 17 年 9 月 20 日厚生労働省発食安第 09
20001 号)
- 参考資料 2 高濃度にジアシルグリセロール(DAG)を含む食品の食品健康影響評価
依頼に関する Q & A
- 参考資料 3 参考論文(その 1)
- 参考資料 4 参考論文(その 2)
- 参考資料 5 市販食用油のグリセリン脂肪酸エステルの組成(%)

6. 議事内容

福田評価調整官 定刻になりましたので、ただいまから第 1 回「新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググループ」を開催させていただきたいと思います。

私、食品安全委員会事務局評価課の評価調整官の福田でございます。

本日は第 1 回でございますので、座長が選出されるまでの間、私が代わりに議事進行をさせていただきますので、よろしくお願いいたします。

本日の出席委員、並びに欠席委員でございますが、後ほど各委員のお名前を御紹介させていただきます。吉田緑先生がちょっと遅れていらっしゃいますが、時間の都合がありますので、先に始めさせていただきます。

それでは、議題に入ります前に配布資料の確認をさせていただきます。

お手元に議事次第、それから座席表に続きまして、資料 1 - 1「新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググループの設置について」。裏が委員の名簿になっております。

資料 1 - 2「専門委員職務関係資料<各専門調査会共通>(抜粋)」でございます。本日お集まりの先生方はそれぞれ他の専門調査会に御所属でございますので、その専門調査会においてお配りするものと同じでございます。本日は抜粋のみお配りさせていただ

ております。

資料 1 - 2 につきましては、既に何回もお配りしておりますので、傍聴の方々にはお配りしておりません。御必要な方は事務局にお伝えいただければお渡しすることができます。

資料 2 - 1 は「ジアシルグリセロールに関する報告書」。これも既に「食品安全委員会」において配布したものの。それから「新開発食品専門調査会」「添加物専門調査会」で配布したものと同じでございます。専門委員の先生方には報告書本文そのものをお配りしておりますが、傍聴の方には表紙のみとさせていただいております。

資料 2 - 2 は「ジアシルグリセロール (DAG) の安全性資料」。各専門委員の先生のお手元にはドッジファイルでお配りしております。

傍聴の方には概要のみをお配りしておりますので、必要な方は事務局で閲覧していただくようお願いいたします。

資料 3 - 1 「ジアシルグリセロール (DAG) の舌発がん性プロモーション作用に関する追加試験について」。

資料 3 - 2 「マウス皮膚二段階発がんにおける DAG のプロモーション作用の検討」。

参考資料 1 「食品健康影響評価について (平成 17 年 9 月 20 日厚生労働省発食安第 09200 01 号)」。本件、高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性についての諮問書でございます。

参考資料 2 「高濃度にジアシルグリセロールを (DAG) を含む食品の食品健康影響評価依頼に関する Q & A」。厚生労働省が作成しているものでございます。

参考資料 3 「参考論文 (その 1)」。これにつきましても、傍聴の方々には目次のみをお配りしておりますので、必要な方は事務局にて閲覧していただくようお願いいたします。

参考資料 4 「参考論文 (その 2)」。これも同じく傍聴の方には表紙のみでございます。

参考資料 5 「市販食用油のグリセリン脂肪酸エステル組成 (%)」でございます。

資料につきましては、以上でございます。資料の不足等ございませんでしょうか。もし後でないということをお気づきでしたら、いつでも事務局にお知らせいただきたいと思います。

それでは、本日は 10 月の専門委員改選後、初めての専門調査会となります。今回第 1 回でございますから当然なのですが、そのため初めに専門委員の職務について、評価課長から御説明をさせていただきますので、お願いをいたします。

國枝評価課長 第 1 回目の会議ということでございますので、本来であれば専門調査会の運営につきまして、その注意事項について御説明を詳細にするところでございますが、

各専門の先生方、専門調査会が近々に開かれる予定でございますので、重複するということになりますので、ポイントの部分だけ資料を提出させていただきまして、その要点だけ御説明を差し上げたいと思います。

資料 1 - 2 でございますが「専門委員職務関係資料」でございます。めくっていただきまして、実際にどういうことが書いてあるかという記載がございます。

2 つポイントがございまして、18 ページでございますが「食品安全委員会における調査審議方法等について」ということで、各先生方十分御存じなので詳細は御説明いたしません。資料作成に関与した場合について、審議参画の部分についてでございますが、関わった場合には座長に申し出ていただくということ。あるいは場合によっては調査審議会場から退室の必要性があるということ。

発言が必要な場合には、出席して意見を述べることは専門調査会、あるいは委員会で認めた場合にはできますが、議決に参加できない場合もあり得るということ。

あと、これ以外に審議の公平さに疑念を感じさせるような場合の特別な利害関係の場合についても同じような扱いとするということが書いてございます。

23 ページ、食品安全委員会の専門委員の先生方は非常勤の国家公務員ということになりますので、ここに記載のとおり「服務根本基準」、それから「法令及び上司に従う義務」「争議行為等の禁止」「信用失墜行為の禁止」「秘密を守る義務」「職務に専念する義務」「職務に関する規定に違反した場合の処分」等について規定がございますので、どうぞよろしく願いいたします。

括弧書きで書いてございますが、各先生方いろいろなところで御講演等されることが多いかと思いますが、そういった場合に食品安全委員会の専門委員ということで御発言された内容が食品安全委員会の全体の意見を代表するような形で誤解をされる場合があるとまずいですから、その点について十分御注意のほどよろしく願いいたしますということでございます。

以上でございます。

福田評価調整官 引き続きまして、合同ワーキンググループが設置された経緯につきまして、資料 1 - 1 に基づき御説明いたします。簡単に読ませさせていただきます。

17 年 9 月 20 日付けで厚生労働省より高濃度のジアシルグリセロールを含む食品の安全性に係る食品健康影響評価の依頼がありました。

その後 22 日の食品安全委員会におきまして、「新開発食品専門調査会」を中心に、他の専門調査会の協力を得て審議することとされたところでございます。

しかしながら、この高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性の評価に関しましては、特殊な遺伝子組換えラットを用いて行われた発がんプロモーション作用を確認するための実験の評価と、発がん性に関する評価の主たる審議事項になることを考えまして、新開発食品それだけではなく、「添加物専門調査会」、更には「化学物質専門調査会」等、各専門調査会に所属していらっしゃいます発がんプロモーション作用、あるいは脂質代謝等に詳しい専門委員の参加を求めまして、審議をすることとされたところでございます。

9月28日の「新開発食品専門調査会」、30日の「添加物専門調査会」でそれぞれこの旨が了承されまして、本日合同のワーキンググループが開催される運びとなったところでございます。

運営につきましては、簡単に説明させていただきますと、合同ワーキンググループの設置といたしまして、「新開発食品専門調査会」及び「添加物専門調査会」、両専門調査会の下に発がんプロモーション作用の専門家、脂質代謝の専門家等から成る合同ワーキンググループを設置いたしました。

構成につきましては、「新開発食品専門調査会」「添加物専門調査会」及び他の関連する専門調査会に属する専門委員、若干名により構成いたします。

合同ワーキンググループには、専門委員の互選により座長を置き、座長が議事をつかさどります。

座長が必要と認めた場合には、専門委員以外の有識者に参考人として参加を求めることができます。

評価結果の取扱いについてですが、合同ワーキンググループの評価結果につきましては、「新開発食品専門調査会」及び「添加物専門調査会」に報告するとともに、求めに応じ「食品安全委員会」においても説明することとさせていただいております。

めくっていただきますと、合同ワーキンググループの専門委員の先生方の名簿でございます。お名前を読み上げてさせていただきますので、よろしくお願いいたします。五十音順でございます。

まず、池上幸江先生でございます。

本日御欠席でございますが、上野川修一先生。

菅野純先生。

立松正衛先生。

長尾美奈子先生。

福島昭治先生。

三森国敏先生。

山添康先生。

本日御出席の予定ですが、ちょっと遅れております、吉田緑先生。

本日は御欠席でございますが、山本精一郎先生。

以上 10 名の方で合同ワーキンググループを開催させていただきます。

本日は「食品安全委員会」からは寺田委員長、寺尾委員長代理、小泉委員、本間委員、坂本委員、見上委員に御出席いただいております。

また、厚生労働省から医薬食品局食品安全部新開発食品保健対策室の北島室長にも出席いただいておりますので、よろしく願いいたします。

以上、議題 1 に関しまして、何か御質問等ございましたら、お願いいたします。

よろしければ次の議題、座長選出に移りたいと思います。

「食品安全委員会専門調査会運営規定」に準じまして、座長は委員の互選により選任することとさせていただいております。本合同ワーキンググループの座長としてどなたか御推薦いただければと思いますが、いかがでしょうか。

池上専門委員 今後審議する内容等を勘案いたしましたら、福島先生を座長として御推薦申し上げたいと思います。

福田評価調整官 ただいま池上専門委員より福島先生を座長にという御推薦をいただきましたが、ほかに御意見ございますでしょうか。

山添専門委員 福島先生は経験豊かでいらっしゃるので、福島先生にお願いするのがいいのではないかと思います。

立松専門委員 私もそう思います。

福田評価調整官 それでは、福島先生を座長にという御推薦がお三方からございました。福島委員を座長に選出するということでよろしゅうございますでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

福田評価調整官 それでは、本合同ワーキンググループにおきましては、福島専門委員を座長として選出させていただきました。

それでは、今後の進行につきまして、福島座長にお願いしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

福島座長 福島でございます。どうぞよろしくお願い申し上げます。

現在、このリスク評価に当たりまして、私も 1 つの専門調査会に入っておりますが、乗り超えなければならない山が幾つかございます。今日また新たに出てきたのがこの DAG

で、この評価をどうするかということも1つの大きな山であります。

私どもはこれに対しまして、闊達にしっかりした足取りでこの山の頂上を目指していきたいと思っております。そして、最終的には科学的にしっかりした評価をしたいと思っておりますので、先生方の御協力をよろしくお願ひしたいと思っております。

以上でございます。よろしくお願ひします。

そうしましたら、これから議事3「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性について」でございます。本議題に関連する資料について、事務局から簡単に御説明をいただきまして、続いて厚生労働省の北島室長から、本件について評価依頼をされた経緯等について御説明をお願ひしたいと思っております。

丈達課長補佐 後で御説明があると思っておりますが、お手元に参考資料1を配布させていただいております。資料の下の方にあるものでございます。今回厚生労働省の方から「食品安全委員会」あてに食品健康影響評価の依頼が来た正式な文章を参考資料1としてお配りさせていただいております。

今回御審議いただくに当たりまして、御覧いただく中心となる資料というのがお手元の資料2-1、青いドッジファイルの資料2-2というものが議論の中心になるかと思っておりますので、その資料をよくお読みいただきたいと思っておりますが、まずこのドッジファイルですが、これは厚生労働省さんの方が今回議論で重点的に使うだろうと思われるものをまとめていただいた資料でございます。まず、この資料に耳がたくさん付いていると思うのですが、最初から2番目の概要の次の安全性試験一覧という耳が付いているところをお開けいただきたいと思っております。

今回安全性の議論をしていただくわけですが、今、入手し得るものとして、一覧表、その引用文献番号が35となっているものがありますが、これだけのものがある中から、今後議論に重点的に用いられるだろうというものを抜粋しまして、それ以降に資料を付けさせていただいているという状況でございます。

したがって、ここに出てきていない資料でこれが見たいというものがございましたら、事務局に御指示いただければ、また、それを取り寄せまして、お配りしたいと考えておりますので、詳細の論文がここにはないものであっても、御指示いただければと思っております。

その一覧表にある資料のほとんどが、平成15年に厚生労働省さんが新開発食品としてお認めになった際に添付されていた資料となるわけです。

それ以降、後で説明がありますが、追加試験がいろいろなされております。前回、新開

発食品として認められた以降に実施された試験というのが3つございまして、この3つの試験が、特に今回議論の中心になってくるかと思われま。

その3つのうちの2つが、資料2-1でお配りさせていただいております厚生労働科学研究費を用いて行われました飯郷先生の研究成果と若林先生の研究成果、この2つが今般出てきた新しい成果でございます。

それから、3つ目でございますが、これは関連事業者さんが実験をされたものでございますが、青いドッジファイルの中のNo.17を開けていただければと思っておりますが、関連企業の方々がDAGの中期多臓器発がん性試験を行われたもので、これも平成15年以降に新たに実施されたものになります。

以上この3つが新に出てきている試験となりますので、ここを中心に御覧いただけたらと思っております。

参考資料3、4、5もお配りさせていただいております。参考資料3は事前に先生方にお送りさせていただいておりますが、最初の2つにつきまして、西塚先生が書かれたプロテイン・キナーゼCに関連したところの論文でございます。

その後の論文でございますが、ジアシルグリセロール、脂肪酸の長さがとり込まれるところでどう関係するのかということに関連した論文を付けさせていただいております。

参考資料4につきましては、分析方法、簡易な測定法に関連する文献。

参考資料5というA4横表で付けさせていただいておりますが、今回このDAGを高濃度に含むものと、それ以外に一般に市販されている油の中でこのDAG、TAGなどが、どういう組成になっているかというものをある会社さんが調べられたデータがございましたので、御参考まで付けさせていただいております。

資料の位置づけ、それから議論に必要な資料は以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。よろしいですか。

御質問がないようでしたら、続きまして、厚生労働省の北島室長からこれまでの経緯を御説明いたします。

北島新開発食品保健対策室長 厚生労働省の北島でございます。どうぞよろしく願いいたします。

高濃度のジアシルグリセロールを含む食品の食品健康影響評価をお願いすることになりました経緯等について簡単に御説明申し上げます。

平成10年5月に初めて特定保健用食品の表示の許可を、高濃度にジアシルグリセロールを含む食品について受けたものがありまして、その後平成13年10月には高濃度にジアシ

ルグリセロールを含む別の食品について、特定保健用食品表示の許可申請がございました。平成 10 年 5 月に表示の許可を行った際には、発がん性について特段議論がございませんでしたが、平成 13 年 10 月に申請されたものにつきましては、参考資料 1 - 1 の 2 枚目の経緯にありますような審議経過等があったところですので、その概略を御説明申し上げます。

高濃度にジアシルグリセロールを含む食品として、平成 13 年 10 月 5 日に特定保健用食品表示の許可申請があった食品につきましては、同年 11 月 26 日以来、薬事・食品衛生審議会の新開発食品評価調査会及び新開発食品調査部会におきまして、7 回にわたる検討が行われ、平成 15 年 6 月 27 日に同調査部会より特定保健用食品として認めることとして差し支えないとされたところでございます。

その際、念のために発がんプロモーション作用を観察するため、より感度の高いラット等を用いた二段階試験を追加的に行うこととされ、その試験結果を同調査部会に報告するように付記されました。

また、この時期食品安全委員会が発足した過渡期でございましたので、平成 15 年 8 月 5 日には「食品安全委員会」に対して食品健康影響評価を依頼し、同年 9 月 11 日に「食品安全委員会」より薬事・食品衛生審議会による安全性審査は妥当と考えるとした上で、二段階試験の結果については、結果がわかり次第「食品安全委員会」にも報告されたいということとございました。

これらの審議や評価結果を受けまして、当該食品につきましては、平成 15 年 9 月 25 日に特定保健用食品表示の許可を行っております。

更にこれらの御意見を踏まえ、国及び企業において幾つかの試験を実施しております。国におきましては、平成 15 年度から 2 つの試験を実施しており、本日の資料の 2 - 1 にありますが、1 つは、厚生労働科学特別研究「ジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用に関する研究」。

もう一つは、「ジアシルグリセロールの大腸がん促進作用試験」であり、これらの結果につきましては、本年 8 月 4 日に開催されました「食品安全委員会」に中間的に御報告をさせていただいております。

この中間報告以降、厚生労働省において追加試験を計画する過程におきまして、ジアシルグリセロールに関する内外の新たな知見を入手いたしましたこと。

また「食品安全委員会」に御報告させていただいてことを契機に、一部の消費者の方々から中間的な研究結果に対する関心が寄せられていること等を受け、今般、現時点における高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の食品健康影響評価をお願いしたところでござ

ざいます。

経緯については以上でございます。

福島座長 ただいまの御報告に御質問ございますか。御発表のところ、中間報告された研究のうち「舌、食道、乳腺発がん高感受性ヒトプロト型 c-Ha-ras 遺伝子組替えラットを用いた試験においては、『DAG の発がんプロモーション作用が示唆された』が、『本実験からは健康危険情報については、結論しえない。追加実験が望まれる』」というところがキーポイントと思います。何か御質問がございますでしょうか。

ないようでしたら、本日御欠席の山本専門委員からコメントをいただいておりますので、それを紹介していただけますか。

福田評価調整官 事前に山本専門委員からコメントをいただいております。本日、各専門委員の机の上には 1 枚紙でお配りさせていただいておりますが、ございますでしょうか。

山本専門委員のコメントを御紹介する前に事務局の方から 1 つ御報告をさせていただきます。

前回の「添加物専門調査会」におきまして、委員の方から、ジアシルグリセロールの 1, 2-ジアシルグリセロールと 1,3-ジアシルグリセロールの比ということで御質問がありまして、きちんとした御回答ができなかったところでございますが、一応事務局の方で資料等を調べさせていただきましたので、最初にそれを御報告させていただきます。

参考資料 4 と 5 をお願いいたします。

初めに 5 を見ていただければと思います。これは以前、厚生労働省の薬事・食品衛生審議会にメーカー B 社から提出された資料でございます。メーカー名、個々の商品名等は記号等で伏せさせていただいております。メーカー B 社の商品 A が高濃度にジアシルグリセロールを含む商品でございますが、メーカー B 社自身の分析によりますと、これはそれぞれの割合ですが、トリアシルグリセロールが 12.9%、1,2-ジアシルグリセロールが 31.1%、1,3-ジアシルグリセロールが 55.5%、モノアシルグリセロールが 0.5 % で、トータルのジアシルグリセロール中に含まれます 1,2-ジアシルグリセロールの割合を計算いたしますと 36% となりますので、前回申しました 3 対 7 よりはちょっとずれて 2 割方多いという数字になっております。

参考資料 4 はちょっと違う論文なのですが、¹³NMR を用いたグリセリン脂肪酸エステル の分析方法に関する論文でございます。

その中でたまたまだろうと思いますが、高濃度にジアシルグリセロールを含んでおります コマーシャルオイルについて、3 点ほど市販品を使って分析をしたものが載っております。

すので御紹介いたします。

メーカー B 社とは全く関係ない方々が分析法の精度を確認するという趣旨で行われたものでございます。

参考資料 4 の一番最後「Table 4」というところを見ていただければと思います。コマーシャルジアシルグリセロールオイルのロット A B C と 3 ロットにつきまして分析をした結果です。

この論文、そもそもこの分析法が定量分析として役に立つかどうかを見るための論文ですので、この数値が確実かどうかというのはこれから議論があるかと思いますが、第三者的に分析をしたものというのは、これくらいしかないようですので、御紹介させていただきます。

これはトータルジアシルグリセロール中の 1,3-ジアシルグリセロールという形になっておりますが、100 % ですので、逆にして見ていただければと思います。

ロット A につきましては、1,2-ジアシルグリセロールが 35.5%。B については、42.9%。C については、1,2-ジアシルグリセロールが 41.2%。1,3-ジアシルグリセロールが 58.8% という形になりますので、前回御説明させていただきました 3 対 7 に比べると、この分析法でも 1,2-ジアシルグリセロールがすこし大目になっていると言えらると思っております。

以上、補足説明をさせていただいた上で、山本専門委員からのコメントを御紹介させていただきます。

4 点ほどございますが、初めに「飯郷先生の実験をはじめ、各実験に用いられたジアシルグリセロールの由来、組成について、特定すること。併せて、A 社の製品 B」、これは A 社、製品 B というのは仮ですので、先ほどの参考資料 4 や 5 とは全く対応しておりません。

「A 社の製品 B に含有されるジアシルグリセロールについて、その由来、組成を特定すること。

- ・ A 社の製品 B は、トリアシルグリセロールを脂肪酸とグリセリンに一旦分解した後、再度、化学合成したものと聞いている。従って、天然のオリーブ・オイル等に含まれるジアシルグリセロールとは、厳密には組成等が異なるものと考えられる。
- ・ 今回の健康影響評価において対象とする物質は、オリーブ・オイル等に含まれる天然のジアシルグリセロールを濃縮したものではなく、A 社の製品 B に含有されている人為的に合成されたジアシルグリセロールと理解している。

- ・各実験において用いられたジアシルグリセロールがA社の製品Bと同一のものか否か、確認する必要がある。
 - ・天然のジアシルグリセロールを用いて行われた実験の結果をA社の製品Bに、そのまま適用して良いか、検討する必要がある。
2. トランスジェニックマウスを使った今回の動物実験の結果をヒトに外挿することができるか否かについて、参考となる情報を収集すること。
- ・トランスジェニックマウスにおける作用と、ヒトにおける影響との関係を示すデータの有無を検索すること。生理学的環境の違いや対応用量などもあれば望ましい。
 - ・トランスジェニックマウスにおける作用が確認されたジアシルグリセロール以外の物質について、ヒトへの影響が確認されたものがあるか否か、情報を収集すること」。
- 済みません。これは「マウス」と書いていますが、事務局の間違いです。「ラット」でございます。失礼いたしました。
- 「3. 今回の実験により示唆された舌の扁平上皮癌の発がんプロモーション作用に関して、再現性についての確認実験を行うこと。
- ・一つの実験報告だけでは、判断することが難しい。
 - ・複数の実験結果を総合的に検討して判断する必要がある。
4. ヒトへの健康影響の検討が、少数例に対する介入研究と、食経験のものしかないが、安全性の影響が検討できるような観察的な疫学研究の結果があれば提示してほしい。以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。

1つ確認したいのですが、今トランスジェニックマウス2の2つ目のポツのところを「ラット」と読み替えるということですが、2の冒頭の「トランスジェニックマウス」も「ラット」でいいですね。

福田評価調整官 2.は全部「ラット」です。申し訳ありません。

福島座長 2.の1つ目の「マウス」も「ラット」でいいんですか。

福田調整官 3か所「マウス」と書いてありますが、全部「ラット」です。

福島座長 わかりました。ただいまの参考資料4、5、それから山本専門委員からのコメントが出ておりますが、特に参考資料4、5のところを御質問ございますか。

よろしいですか。ないようでしたら、先生方、事前に資料を見ておいていただいたと思います。それでこれから今日の案件に関しまして、皆さん自由に御意見をいただきたいと思います。プロモーション作用を持っているだろうという物質にどの様に対応するかとい

うことでございます。そういう意味で私、最初に山と申し上げましたが、今までとは違った観点の検討も要求されます。

したがって、この資料、飯郷先生の論文、それから若林先生等の論文が事前に配布されておりますが、それらのことを通じて詳細のことも含めて、先生らがレビューしていただいたこと、率直な御意見をいただきたいと思っております。

山本精一郎先生からは既にコメントをいただいておりますが、この問題、特に DAG は PKC 活性との関連が 1 つ大きなポイントだと思います。そこも含めて先生方から御意見をいただくとありがたいと思っております。時間はまあまああるのではないかと考えております。

いかがでしょうか。菅野先生どうぞ。

菅野専門委員 新開発の方で前にもコメントした内容なのですが、少なくとも哺乳類レベルでいいと思うのですが、そのレベルでのメカニズムにのっとって何が起こるかという試験と、毒性学的に人間でどこまで安全かと決めるかという試験とを整理してやらないと、途中で論議がかみ合わなくなると思っております。

前半は例えばしっかりと皮膚の二段階発がん、基本に戻って、TPA を陽性対照とするような皮膚の二段階発がんのようなところまで戻る必要がある。

もう一つは、実際に人間が暴露されたときに消化管を通過してしまって分解された後は何にも起こらないのかとか、そういう話を別途にやらなければいけないと思っております。

福島座長 メカニズムと、それに基づいて更にヒトへの外挿、その辺りのところをしっかりと整理する必要があるということですね。

ほかにございますか。今、菅野先生が言われたようなことは当然きちっとするべきだと思いますし、それから私どもとしては、少なくとも出された資料、その資料がプロトコルの妥当性も踏まえて、どういう評価を下していいかどうかということもこれからやっていかななくてはならないことだと思うのです。

勿論、飯郷先生、若林先生らがやられた試験、それをヒトへどのように外挿するのかということも入ります。

専門の三森先生、いかがでしょうか。

三森専門委員 今回資料を見せていただいた飯郷先生と若林先生のデータの前までのことですが、食品中に含まれる化学物質の毒性評価という面からいくと、長期の発がん性試験も実施されていて、陰性結果が得られており、遺伝毒性もないということですね。

更に厚生労働省で発がんプロモーション作用があるかもれしないことから、更に検索をするということで、ディムス研究所で多臓器発がんモデルを使った実験がなされております。

すが、陰性であり、今までのこれらの試験結果については発がん性陽性という結果が出ていないわけです。従来の食品中に含まれる化学物質、食品添加物から農薬から動物用医薬品の毒性評価においては、今回提出されているデータで十分評価は可能とみなされます。それに加えて、今回提出されたデータがトランスジェニックラットという非常に発がん感受性が高い動物を使って実施されたものであり、このデータが評価をかなり左右に分けているのではないかと思います。

飯郷先生のデータを見させていただいて、やはり気になることは、背景的なデータがないということです。4NQOを用いて実施しているのですが、私たちが通常摂食しているTAGの投与群を無処置の対照群という形で見ているわけですが、その背景データが非常に乏しいということがあります。

もう一点は、4NQOでイニシエーションをかけているのですが、そのときにDAGを同時投与されております。イニシエーションは4NQOで発がんをつくるというところのフェーズですので、その時期にDAGと一緒に投与してきているということは、通常私たちが暴露されるプロセスとは違うのではないかと思います。

本来であればイニシエーション処置をしてがんの芽をつくった後でプロモーションステージでDAGを投与するという形に持っていかないと本当のプロモーションの評価はできないのではないかと思います。したがって、今回の実験から、得られた成績が本当にプロモーション作用と言っているものかどうなのか疑問が残るところです。

それと飯郷先生のところで実施された実験では、ワイルドタイプのラットも使っているのですが、その系統では陰性結果が出ているわけです。

本来であればこのような遺伝子改変動物を使う前に、通常の動物を使った形での評価が十分できるわけであります。今回の飯郷先生のデータでは、イニシエーションをかけて通常のラットにDAGを52週間以上投与して本当に腫瘍が誘発されて来るのかどうかということが明確ではないということがあります。

このようなことから、今回の遺伝子改変ラットで腫瘍が誘発されたからということでいきなり評価をするということは、現時点では非常に難しいのではないかと思います。

例えばフォルボールエステルのTPAと同じPKCの活性がDAGにあるわけですので、本来発がんプロモーションを検索するのであれば、別の皮膚発がんモデルがあるわけです。DMBAというイニシエーターを使って、そこにTPAを投与して発がんプロモーションがあるという皮膚発がんモデルがしっかりあるわけでありまして、そのPKCの活性を持っている、TPAにはもともと1,2-DAGと非常に似た構造があるわけですので、そのようなものを

まずやって、本当に DAG に皮膚発がんプロモーションがあるかどうかということまず明確にしておかなければいけないのではないかと思います。

以上、私の疑問点を説明させていただきました。

福島座長 ありがとうございます。今、三森先生から飯郷先生の実験についての感想と、それから今後実験すべきであろうという提案をいただきました。

三森先生の御意見に反論するわけではないですが、確かに今回の実験は、イニシエーションの時期と言いましょか、4NQO と同時にスタートして、4NQO 投与が終わってから DAG を投与していくという経緯で、完全なイニシエーションとプロモーションのステージではないということは事実だと思います。一方で我々実験レベルではこのような実験デザインでやっているのは事実なんです。

というのは、ヒトの暴露を見たときに、先ほど三森先生が言われたような考え方で当然やりますし、一方では同時に暴露されるということもあり得るのではないかとということをやっている。どちらかということ、今回の飯郷先生の実験はそういう面からすると、はっきりと区別しないで、とにかく DAG の発がんに対する作用が出るか出ないかだけを見ようじゃないかというアイデアの下でなされたんではないかと思っております。

ですから、三森先生が言われるようなイニシエーション、プロモーションという系でしっかりやる必要はあるだろうと思います。

長尾専門委員 トランスジェニックラットに関する実験については、今まで御意見が出たのと私の考えは大体同じですが、この 17 の実験で、イニシエーションをやってからプロモーションを行った実験が報告されておりますが、それにつきましては、一応ネガティブと報告されておりますが、たくさん問題点があると思うんです。例えば DAG が 0% のときに、インシデンスが例えば 70% とか 60% あって、それに更にプロモーション効果を見るとすると、20 匹使った動物の全例に出ないと有意差が出ないという実験条件でやっております。例えば大腸などはそうですし、腎芽細胞腫の場合も、ほぼそれに近いように、そういう条件下で行われた実験です。しかもコントロールが事故で 1 匹死んでおまして、有意差が非常ににくい条件になっているのです。そういう条件で出ないという結果が出ていることに十分留意して、評価しなくてはいけないと思います。

もう一つ、こういうイニシエーション、プロモーションの実験の結果をヒトのリスク評価にどういうふうに反映していくかということ自体も問題があるということです。

以上です。

福島座長 ありがとうございます。2 点目の長尾先生が言われるのは、プロモーター

作用を有する化合物の安全性評価をどうしたらいいかということで理解してよろしいですか。

長尾専門委員 はい。

福島座長 1点目の話ですが、有効匹数をもっとたくさん取る必要があるということなんでしょうか。というのは、後になります、追加実験が出ておりますが、ネズミをたくさんとっている実験デザインが出ているんです。そういうことも頭にあったものですから、お聞きしたんです。

長尾専門委員 私が申しあげました DMBDD 法は、イニシエーターの作用のさせ方を考え直さないといけないと思ったんです。これは抑制実験などには適しているかもしれませんが、既にバックグラウンドが非常に高い 74% くらいあるんです。それにプロモーションを見ようとすると、有意差が出るためには全例が発がんしないと有意差が出ない。

実験動物の中には、大抵やっていると、1匹くらいひどく感受性の悪いものがあるものなんです。そういうことを考えると、この実験系が不十分ではないかと思うんです。

福島座長 その点についてはまた別な話なのですが、私らもこれを使ってやっているのですが、発生率、もう一つは発生個数で判断しております。そういうことで評価しているのは事実として、それが今どうのこうのということではなくて、腫瘍とか前がん病変の数でもって評価しているということを申し上げたいと思います。

池上専門委員 今の長尾先生の御発言と関連して申し上げたいのですが、No.17 の実験ですが、この中ではやはり DAG がそれなりに腺腫とか甲状腺のろ胞腺腫で有意なデータが出ているんです。この場合に、高リノール酸や、高オレイン酸のグループにも有意差が出ているので、恐らくこのもののスペシフィックな発がん性とか、プロモーションの作用でないという結論になったのだと思うのですが、使われた匹数の問題とか、いろいろ考えると、これはもう一度厳密に精査する必要があるのではないかというのが私の 1点目の意見です。

この実験データだけから、がんに関して問題がないという結論を出していいのかどうかというところに私自身は疑義を感じました。

2点目なのですが、この化合物は非常に複雑で難しい化合物だというのが率直な感想なのですが、今回 2つの実験が行われていますね。

福島座長 2つの実験が行われているというのは。

池上専門委員 厚生労働省から出された実験としてプロモーション作用を見ている 2つの実験がありますが、1つ目の飯郷先生の方はポジティブな結果というデータですが、も

う一つ若林先生のデータは全く影響はないということと、もう少し詳細に見ていきますと、どうも DAG の脂質代謝に対する影響を介した間接的な影響がそこに重なっているというデータになっていると思うのです。ここをどう分けて評価していくかというところが非常に難しいと思いました。

それに関連してですが、プロテインカイネース C に対する影響を見る、西塚先生の資料その他を見ますと、DAG でも脂肪酸が短くないとどうも細胞へ入ってはいかないようですね。

もう一つは、細胞膜の中のリン脂質が分解されて入っていくものは問題ないのですが、この場合は細胞の外から入っていく。そのときにこういう長鎖のものが本当に入り得るのかどうかというところの検証というのをきちっとしておかないと、私は評価としては不十分ではないかと思います。今問題となっている DAG は細胞内に入りにくい構造を持っているんです。

先ほど事務局から 1,2 と 1,3 の含量だけ示されたのですが、非常に大変でしょうが、どんな脂肪酸が付いているものがあるかというのも場合によっては必要ではないかという感想も持ちました。

福島座長 池上先生、初歩的な質問をしますが、先生の言われる入っていくというのは、例えば腸管から吸収ということですか。

池上専門委員 ではなく、細胞内に入っていく。細胞内に入っていかなければ働かないわけで、一般的には長鎖の場合はリパーゼが働いて、脂肪酸とグリセリンに分かれて細胞内へ入っていくはずなので、今までプロモーターとしての作用を見ている化合物は炭素数が 8 くらいのもので、もっとそれより長いものは本当に細胞内に流入できるのかどうかというところのきちんとした検証が必要ではないかというふうに考えました。

福島座長 ありがとうございます。

そうしますと、そういうものを追加試験できっちり調べる。要するに、細胞内に入るかどうかというのを追加試験として調べる必要があるというのでよろしいですか。

吉田専門委員 遅れまして済みません。佐々木研究所の吉田と申します。よろしく願います。

今回の DAG に関しまして、私は三森専門委員の意見に賛成です。と申しますのは、ジアシルグリセロールに関しましては、2 年間の発がん実験まで行われており、かつ、ほとんど刺激性もなくがん原性、あるいは毒性すらなかったというものに対して、今回プロモーション作用の実験をしたわけです。陽性になってしまいました Tg ラットを使ったもの

に対して、きちんとした検証がまだ行われていないということが一番問題なのではないか
と思います。Tg ラットを使うこと自体は非常にこれから有用なツールとして用いていくべ
きことだとは思いますが、その前にまずこれが本当にどういうものに対して使えるかと
いうことをきちんと大規模な計画を持って検証していかないと、非常に各方面に不安を
与える材料になるのではないかと考えております。

トランスジェニックマウスを使う際にも、製薬企業体を含んで大規模な実験が行われて、
それでこれは使おうということになったと思うのです。しかし、それあっても今 P53 のト
ランスジェニックマウスのように、一部の化合物については適さないということが起きて
いますので、この Tg ラットにつきましても、もう少し検証が必要だろう。これがどうし
ても申し上げたいことの 1 点。

もう一つは、今、池上先生がおっしゃった脂質代謝がどうなのか。薬物動態がどうであ
ったかということを知りたくて Tg ラットでやる必要があるのではないかと思います。

データを拝見しますと、Tg ラットの 2SD が非常にばらついておりまして、脂質関係の
飯郷先生のデータが出ていると思うんですが、特に陽性対象の群では中性脂肪が非常に高
い、200 幾つという値になっていて、SD もその半分くらいの 103 くらいあったと思うん
です。

そう思いますと、先生のおっしゃった脂質代謝がどうか。本当にそのものが入り込んで
プロテインキナーゼが動いているかということもございまして、薬物動態をしっかりと見
るということが 2 点目にどうしても申し上げたいことです。

以上です。

福島座長 ありがとうございます。先ほど三森先生と同じように、遺伝子改変動物での
データの評価ということについて 1 点コメントいただきました。

2 点目は池上先生と同じようなコメントだと思います。

このトランスジェニックラット・マウスの扱いについて、そのほか御意見ございますか。
立松先生どうぞ。

立松専門委員 長期発がん性試験でも影響がなかったということなのですが、プロモー
ターに関しては、ただ長期発がん性試験だけでは見過ごされる可能性があるということで、
長期発がん性試験だけで、今まではそれで来たわけですが、見逃される可能性がある。

それでトランスジェニックマウスとかラットとか、いろんな遺伝子改変動物が開発され
てきて、より鋭敏になるということなのですが、では、トランスジェニック動物とか遺伝
子改変動物がヒトの外挿により有効なものかというところは違うと思うんです。ますます

遺伝子的なものが離れていってしまいますので、遺伝子改変動物のデータを正常な動物を使ったデータを飛び越えて、ここで異常なデータが出たからということは、これはもう論理の飛躍と考えています。

ただ、なぜこういうものが有効かと言いますと、警鐘をするという意味では可能性を出すということで、より安全性ということに関しては、こういう動物で引っかかったことに関して、もう一度検討をして、やはりよかったとか、異常なものが出てきたということを再検討して、それでもよければこれは完全に安心していいということで、このトランスジェニックマウスやラットのデータを無視するわけにはいかない。ここで警告が出される。なぜこういうものを開発したかという、2年間の慢性毒性の試験でとれない。1週間や2週間で何とかより詳しい検査をするための、ですから、これが最終結論ではなくて、ここで出てきた異常なデータをどう正常な動物で最終的にもう一度評価するかということが大事なことだと考えますので、今までのこのプロセスの中で問題が出てきたことを、プロモーションならプロモーションの具体的な臓器が、危険性のものが提示されたということで検討をして、ちゃんと正常動物でやったらそこまで心配することはないということであれば安心して出せるという感じがいたします。

福島座長 ありがとうございます。菅野先生どうぞ。

菅野専門委員 先ほど申し上げたのに通じるのですが、バリデーションが終わっている試験系があるわけです。三森先生もおっしゃられたように、DMBA と TPA という系があるわけです。

福島座長 それは普通の動物ですね。

菅野専門委員 勿論、P53 でも ras-H2 でも良いですが、薬の方で試されている系があるわけです。今回、このラットでやってしまったわけですが、この DAG のためにラットのバリデーションをやる必要があるかという問題があります。もしも、確認したい論点が、過去にバリデートされた系のできるのであれば、そっちをやるのが正解なのではないか。勿論、先に実施した結果のフォローアップのためにラット追試するのを全面否定するわけではないですが、ここで DAG のために時間とお金をかけてラットのバリデーションに走るというのは、方向としては得策ではないのではないかと。

福島座長 H-ras ラットのという意味ですか。

山添専門委員 今の観点と少し違うのですがけれども、いわゆるワイルドの動物と、トランスジェニックのラットでは結果が明らかに違っていると仮定した場合、やはり知りたいのは、なぜそこで違ったのかということをはっきりした理由を持たないと、安全性という

ものに対してはなかなか答えを出せないのではないか。だから、そのところのメカニズム的な違いなり、いろんなものをはっきりさせなきゃいけないということがあるだろうと思います。

先ほど池上先生もおっしゃいましたように、この化合物が細胞の膜の透過性が非常に低いものが大部分を占めているというふうに、脂肪酸の組成から見ると一応考えられます。短いものは少ないですから。

その場合に、なぜ舌にそういう腫瘍が出てきたかという、1つの可能性としては、正常な細胞の膜であれば透過をしないんだけど、例えば傷があったような場合には、当然のことながら高濃度のものが膜の構成はおかしいですから、当然とり込まれてしまうわけです。そうすると、そういう暴露ルートというものも考慮した上で、勿論、ヒトでの摂食のルートも含めてですが、それを使命とした形でどこに危険性があるかということも考える必要もあるかと思います。

福島座長 ありがとうございます。確かにこういう遺伝子改変動物での評価ということとは、こと発がん性に関しまして、例の IARC のオレンジブックがございますね。そのところでの評価としては、記載法としては、一般の動物での結果と、遺伝子改変動物での結果ということで、2つに分けて記載しております。現在のところは2つの形で記載し、結論として遺伝子改変動物で見られたということにとどまっているのが事実なんです。だからどうなんだということまでは踏み込んでいないと私は今のところは理解しております。そういう状況に今あると思うんです。

それから、飯郷先生らの論文、なぜこのラットを使ったかというところで、イントロダクションのところを見ますと、DAG と ras 活性化作用との関連から使ったという記載がなされております。

そういうことが使った元ではないかなということですが。

したがって、また後で出てきますが、現在の使った動物での結果、それから追加試験も広い意味で言うと渾然としておる状況の中で見ると、遺伝子改変動物とその野生型の両方のネズミを使って、もう一遍再現性も含めて調べてみるのがこの際我々がとるべきことかなという見解を私は持っています。これはまた後のディスカッションになると思うんです。今のこのデータでのコメントではございません。

そのほか御意見いただけますでしょうか。今お聞きしまして、今日はこれでとてもじゃないですが、結論を出せるわけではなくて、最初に申し上げましたように、御意見をいただいて、今後の議事のときに論点を整理して、次回にそこに審議を集中していくことだと

思います。

長尾専門委員 この報告を見て私が疑問に思ったことなのですが、油の濃度としまして、5.5%を使っています。これはラットの餌で若い動物がグロースするのに適切には7%。アダルトをメインテインするのに4%で、その平均で5.5%という数値を出したんだろうと想像しております。

これですと、トータルカロリーの脂質によるエネルギーの占める割合で言うと、十何%かになりますね。ヒトの場合ですと20~25%くらいですね。ラットは動物実験では23.5%まではよく使われる濃度なんですけど、どういうのがヒトのモデルとして適当なのかということですが、やはりヒトと同じように、少なくとも20~25%までとすると、5.5%の倍くらいを投与したような実験も含めた方がよろしいのではないかとというのが私の考えです。

福島座長 ありがとうございます。今回の結果は、ヒトの外挿と比べると、量的には同等と言っていいんですか。

長尾専門委員 計算の仕方によって、体重当たりになるとヒトの10倍量を投与しているという計算もできますし、いろんな計算ができるんです。

福島座長 わかりました。ほかに御意見ございますか。

三森専門委員 原点に戻りたいと思います。遺伝子改変動物を使って発がん性を評価するという形でガイドライン化されているのは医薬品だけだと思います。食品中に含まれている化学物質についての安全性評価で遺伝子改変マウスを使ってその毒性や発がん性を評価するという規制は、どこの国のガイドラインにもありません。このような化学物質を製造しているメーカーサイドは、ガイドラインに合わせて毒性試験を実施するという形が殆どではないかと思えます。

今回のような遺伝子改変動物を使用したデータが出た場合に、本来であれば申請者から提出される通常のコンベンショナルな動物を使ったデータで評価するわけですが、今回はこのような特異的な動物を使用して、プロモーション作用が認められたということであり、今までの経緯とは全然違うと思っております。

「食品安全委員会」の専門調査会として、このようなデータが提出されたら、そのデータも考慮して評価していくという方向で今後行くのでしょうか。非常に根本的な話だと思うのです。

医薬品の登録申請のときには、がん原性試験として長期の2年間のラットの試験を求めた上でもう一つ動物として遺伝子改変マウスを使ってよろしいという規制を行っています。一方、食品添加物での発がん性評価では、遺伝子改変マウスを使ったデータは要求もして

いないし、実施する必要もないわけです。

もし、本調査会でこのような評価を容認すると、このようなヒトプロト型 c-Ha-ras 遺伝子が入ったラットを使った試験をこれから求めなければいけないということになると思うんです。今まで審査されて承認が得られている化学物質は沢山あるわけですが、ここで今後遺伝子改変動物を用いた試験も要求すると決めた場合、これからはすべてのものに対して遺伝子改変ラットやマウスを使ったデータを提出しなさいということになるのではないかと思います。その点についての議論をさせていただかないと、これが前例になってしまうと大変なことになります。米国、ヨーロッパではこのような要求は一切なさなくて安全性が評価されているわけです。

WHO やコーデックスでも従来の動物を用いた毒性試験結果から安全性評価を行っており、日本だけが非常に特定化された実験系を用いたものの安全性評価を行っていったいいものかということをお議論いただきたいと思います。

例えば農薬の場合、安全性評価で、遺伝子毒性は陰性であったが、発がん性試験で陽性であった場合には、必ず発がんプロモーションメカニズムを要求し、そのプロモーションメカニズムがわからない限りは安全性の閾値は取れないという形で評価されているのが今の「食品安全委員会」の農薬専門調査会の原則だと思いますので、このことにも関連してくると思います。もし Tg-ras ラットで得られたデータからプロモーション作用があるということであれば、そのプロモーションメカニズムを明確にしない限り、消費者への安全性の担保はできないということになると思います。ヒトに本当にこのような腫瘍プロモーション作用が起こるか起こらないかは、そのメカニズムを明確にしなければいけないということになると思います。

2点御議論していただければと思います。

福島座長 ありがとうございます。最初の方の件に関しましては、これは「食品安全委員会」の委員の先生に御発言していただいた方がいいのか、我々がしたらいいのか。

寺田委員長 これは何も何でもというわけではなくて、明らかに DAG は TPA という典型的なプロモーターのメディエーターということはだれでもわかっているわけです。それを食べるということに対して、トランスジェニックを使うかどうかは別にしまして、菅野先生が言われましたように、少なくともマウスの皮膚で本当に動物個体でプロモーション作用があるのかどうかということは知っておく必要があると思うんです。これは何も一般化した話ではなくて、これは典型的なプロモーターのメディエーターといわれているのです。ですから、それはやっておく必要があるだろうというのが私の考えです。どう間違っ

か、トランスジェニックに行ったり、大腸をやったり、私は最初に委員会に上がってきたときに、何回もここで言っているんですが、2段階でやってくださいというのがマウスの皮膚の話で当然わかっていることと思いました。陽性にトランスジェニックだけで出したらこれはどうするかというのは皆さんのその時のお知恵を借りたいと思います。

だから、誤解しないでください。私はトランスジェニックラットのバックグラウンドはきちっとわからないと、国民にも妙な不安感を与えてしまいます。全部やれとかいう話では全然ないわけで、御存じのとおり、規制にトランスジェニックマウス、御存じだと思いますが、日本の実中研などはそれを規制に使うとか、いろいろ世界中でやっています。ras-H以外にP53とかXPもあったかな。これらはまだバックグラウンドデータがきちっと整っていないから、これで規制をやるということは無理だと思います。ましてやこのトランスジェニックラットでバックグラウンドデータはあまりないわけです。

DAGがTPAの作用のメディエーターであることはよく認知された、これで幾つペーパーが出ていますかね。100くらいは出ているのか、もっと出ているかもわからない。みんな培養の細胞です。あるいは*in vitro*で細胞を壊してしまってPKCが上がったとか下がったかという話なんです。だから、そういう事実が既にわかっているのに、それに目をつぶるといはいけない。それで私は動物実験の必要性を言ったわけです。

もう一つここで大変大事な問題は、プロモーターというのは閾値があります。これをレギュレーションするにはどういうことなんだろうということに対して先生方の知恵、これはワイルドタイプも含めまして、もっと一般的な話になるかもしれませんが、閾値のあるプロモーターをどういうふうに規制するのか。今まで私の知っている限りあまりそういうのを規制としてはやっていませんが、本当にそれは意味のあるものであったら、ちゃんとやらないといけない。

ごく単純な話で、おおげさに全体のガイドラインを変えようとかいう話ではなくて、本当にDAGが、西塚先生は亡くなられましたが、西塚先生の研究成果は日本のとしては、少なくとも*in vitro*の話としては誇るべき仕事だったんです。それを無視してというわけにはなかなかいかない。ですから、普通の一般的な2年間の実験をやるというのはそれで結構なのですが、この場合だけの余分というくらいに考えていただければいいのだと思います。いろんな問題が含まれておりますので、きちっとやるのが消費者の方にも不安感を除くか入るかわかりませんが大切です。企業の方にもそういうことをやる時にはプロモーターのことを考えておられるんでしょうが、マウスの皮膚くらいのことはやっていただければ全然問題ないと思います。

三森専門委員 同じ意見です。先ほど申し上げましたように、DMBAを使った皮膚発がんではなぜ実施しないのですかということです。プロモーション作用がこれだけわかっているものですから、発現する可能性をそのモデルでどうして実施しないのでしょうか。まず既知のバリデーションがしっかりしたモデルで実施しなくて、何故このような遺伝子改変ラットに持ってきたのか、私も非常に疑問を感じます。

福島座長 結論として、これはあくまで DAG、三森先生の御質問、寺田先生のお答えから、こういう動物を使ったことに関して、これはあくまで DAG に限って我々は評価するというところでよろしいですか。

もう一点、メカニズムのことがありましたが、それは今、寺田先生がおっしゃられたように、プロモーション、メカニズム、それは前にも出ておりますけれども、それについてもきちっと今、三森先生からはその点についてどういうふうにお考えですかということを出されましたけれども、皆ここについては答えが出ないので、やはり調べるしかないということだと思います。

ほかに、この問題について時間がございませんが、もう一方くらいで、この点だけは申し上げたいということがございましたら、御発言お願いしたいと思います。

長尾専門委員 DAG の PKC の活性化に関して、そういう立場からプロモーション活性があるかどうかということ調べることにいいのですが、そのほかに池上先生がちょっとおっしゃっていましたが、脂質の代謝が随分これは違った代謝をされると思うんです。そういう観念にとらわれなくてプロモーション作用があるかというのを調べる必要があるのではないかと。今あるデータでは十分信頼に足るようなプロモーション活性が調べられていないと私は考えます。

福島座長 ありがとうございます。

いろいろ御議論いただきましたが、今日いただいたコメントを元にして、これからの審議の論点のキーワードにしたいと思います。事務局でまとめていただきまして、次回に討議してもらおうということにしたいと思います。

今日感じましたことは、寺田先生も言われましたが、DAG が PKC と非常に関連しているということ。そこは我々としても、もう少し深く理解する必要があるのではないかなと思います。

それから、Ha-ras、トランスジェニックラットでプロモーション作用が見られたということですが、一般的に広げてプロモーション作用のレギュレーションというか、取扱いをどうしたらいいかということも、一度我々としても、それぞれ先生方は御存じです

が、もうちょっと整理する必要があるかなと思うんです。その2点については私自身も考えたいと思っております。あとはいただいた意見を基にどういうふうに審議していくということは、また事務局と相談させていただきたいと思っております。

よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

福島座長 そうしますと、次回引き続き検討していくということにいたします。

次に議題(4)に入りたいと思っております。「厚生労働省が実施する追加試験について」でございます。厚生労働省の北島室長から御説明をお願いいたします。

北島新開発食品保健対策室長 それでは、追加試験について御説明をさせていただきますが、その前に山本専門委員からのコメントの1番目の3つ目のポツにございますが、各実験において用いられたジアシルグリセロールがA社の製品Bと同一のものかという御質問がございますが、これは同一のものでございます。ただ酸化防止剤が1%未満入っているということなのですが、酸化防止剤を抜いたものを使用しているということで同じものでございます。

それでは、追加試験について御説明申し上げます。

追加試験を実施する契機となりました試験が資料2-1の厚生労働科学特別研究「ジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用に関する研究」でございますが、これはトランスジェニックラットを使用しまして、舌、食道、胃、乳腺および他の臓器におけるジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用に対する影響を検討しております。この結果は先生方に御覧いただいたとおりでございますが、雄のトランスジェニックラットの舌の扁平上皮がんの発生については、統計的な有意差は見られていないものの、傾向解析において亢進・プロモーション作用が示唆されております。

一方、雌雄の野生型のラットでは有意差は認められておりません。なお、雌のトランスジェニックラットにつきましては、乳がんが発生しましたために、12週で試験を打ち切っているということで、結果が出されていない状況でございます。

この試験につきましては、完全な二段階発がん試験ではなくて、4NQOによる10週間のイニシエーション期間にもDAGを含む基礎飼料を投与し、その後のエポストイニシエーション期間にも同様の基礎飼料を投与しております。こういったことも踏まえまして、今回追加試験のプロトコールを御検討いただいたところでございます。

追加試験でございますが、厚生労働省が実施する追加試験は資料3-1をごらんいただきたいと思っております。厚生労働省では3つの試験を予定しておりまして、これらの試験プロ

トコール案につきましては、本年 10 月 15 日にジアシルグリセロールの追加試験に関する検討会を開催いたしまして、委員 4 名と欠席された委員 1 名からの意見書を基にプロトコールを検討しております。

まず試験の 1 でございます。

舌、乳腺などの発がん高感受性ヒト正常型 c-Ha-ras トランスジェニックラットを用いまして、DAG が代謝分解されることなく、直接暴露されると考えられる舌に注目をし、発がんプロモーション作用について検討するというものでございます。

先ほど御説明申し上げましたとおり、資料 2 - 1 のジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用に関する研究におきましては、4NQO を投与と同時に DAG を含む基礎飼料を摂取させておりますが、今回の試験 1 では完全な二段階発がん試験として実施することとしております。

試験方法につきましては、この後ろについている図の試験 1 を御覧いただきたいと思っております。

雄のトランスジェニックラットとその同腹の雄の野生型ラットに 4NQO を 10 週間投与いたしまして、11 週目から DAG を含む基礎飼料等を摂取させます。第 4 群には 4NQO を投与せず、11 週目から 11% の DAG を含む基礎飼料を与えます。各群 40 匹ずつとしております。

なお DAG につきましては、大豆油、菜種油を用いて、DAG の脂肪酸組成とほぼ同等に調整して使用することを予定しております。

試験期間でございますが、11 月から開始しまして、発がんの状況にもよりますが、トランスジェニックラットにつきましては 31 週を目途に、野生型ラットについては 51 週を目途に実施する予定しております。

次に試験 2 についてでございます。

試験 2 につきましては、プロトコール案が案の 2 まででございます。この検討会におきましては、案の 1 を優先するべきとの御意見をいただいております。

まず案の 1 でございますが、先般御説明いたしました資料 2 - 1 のジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用に関する研究におきまして、雄のトランスジェニックラットの扁平上皮がんの頻度及び数の傾向解析において、亢進・プロモーション作用が示唆されているが、この報告書では本実験からは健康危険情報については結論し得ない。結果確認のための追加実験が望まれるとされ、この結果を確認するために当トランスジェニック及び野生型ラットを用いた高用量・長期間の実験が必要と考えられるという結論をいただ

いております。

これを受けまして、前回実施した試験を高用量・長期間に実施して結果を確認することといたしまして、各群の匹数も 16 匹で実施されていたものを、各群 20 匹にすることとしております。

試験方法につきましては、図に示しているとおりでございます。トランスジェニックラットその同腹の野生型ラットに 4NQO を 10 週間投与いたしまして、同時に第 1 週目から DAG を含む基礎飼料当を与えることとしております。

試験期間は 12 月を目途に開始いたしまして、トランスジェニックラットについては、発がん状況にもよりますが、31 週を目途に、野生型ラットについては 51 週を目途に実施する予定でございます。

次に案 2 でございますが、これは試験 1 の追加試験として、一般に大腸の発がんプロモーション作用が懸念されているリノール酸含有量の多い 11% の DAG を含む基礎飼料を摂取させた群との比較を行ったらどうかというものでございます。

試験方法については図を御覧いただきたいと思っております。各群 27 匹ずつとしております。

次に試験 3 についてでございます。

試験 3 は案の 1 ~ 3 まででございます。

試験 2 と同様、検討会におきましては、案の 1、2、3 の順で優先するべきとの御意見をいただいております。

まず案 1 でございます。試験 1 と 2 と同種の野生型ラット、SD 系統を用いて DAG が代謝分解することなく直接暴露されると考えられる舌に注目し、発がんプロモーション作用について試験 1 と 2 と比較しつつ検討するというものです。

試験方法については図でお示ししたとおりでございまして、二段階発がん試験として実施いたします。

DAG を含む基礎飼料につきましては、最高で 11%、最低で 1.38% の DAG を含む基礎飼料を与えることとしております。

また、第 5 群には、11% の TAG を含む基礎飼料。第 6 群にはリノール酸含有量の多い 11% の TAG を含む基礎飼料を摂取させることとしております。

第 7 から 9 群には 4NQO を投与しないものでございまして、各群 30 匹ずつとしております。

試験期間は 12 月を目途に試験を開始し、発がん状況にもよりますが、51 週を目途に実施する予定でございます。

先ほどの試験 2 につきましては、試験期間は 1 月を目途に開始いたします。12 月と申しましたが、1 月を目途にスタートする予定でございます。

次に試験 3 の案 2 でございます。

案 1 に加えまして、5.5% の DAG を含む基礎飼料と 2.75% DAG を含む基礎飼料を摂取させる群を設けまして、総脂質量の差による影響も観察するというものでございます。試験方法については図のとおりでございます。

第 3 案についてでございますが、試験目的は第 1 案と同様でございますが、基礎飼料の総脂質量をすべて 22% で統一することによりまして、より高用量の DAG による発がんプロモーションを観察するというものです。しかしながら、22% の DAG を含む基礎飼料を作成することの可能性、ちゃんとした飼料ができるかどうか。また、基礎飼料の摂食状況を把握できていないということ。

また、高脂肪食の与える影響当も含めてあらかじめ検討が必要だろうということで第 3 案としたところでございます。

試験方法については図にお示ししたとおりでございます。

第 2 案、第 3 案とも試験期間は第 1 案と同様でございます。

次に資料 3 - 2 をごらんいただきたいと思います。

こちらがマウスの皮膚の二段階発がん試験でございます。今年の夏から既に国立がんセンターにおいて実施されておりまして、来年 1 月ごろに結果が出る予定となっております。

なお、この試験につきましては、今回新たに検討している試験とは別に、国立がんセンターが、がん研究助成金で実施しているものでございます。

追加試験に関する説明は以上でございます。これらの試験結果につきましては、御意見をちょうだいしたいと思っておりますが、これらの試験の結果が出ましたら、「食品安全委員会」に御報告させていただきたいと考えております。

御審議のほどをよろしくお願いいたします。

福島座長 ありがとうございます。追加の実験案について、御説明していただきましたが、そしてこれから御議論いただきますが、初めに私から追加案に対する対応について、私の見解を申し上げたいと思います。それで御賛同いただけかどうかも含みます。

我々のワーキンググループ、今までのいろいろな調査会もそうですが、この調査会に出されたものに対して、今回のワーキンググループに出されたものについても同様に、きっちりリスク評価をするということが前提だと思えます。

したがって、今回厚生労働省の方から追加試験としてこういう試験が出されてお

ますが、それに対してこのワーキンググループとしてこういう試験をやりなさいという、そこまでは踏み込めないと思います。あくまで御意見をいただきまして、それを厚生労働省さんが決めていただいて、実施していただくという形になると思います。私はそう思いますが、そういうことでよろしいかどうかということですが、いかがでしょうか。

そうしましたら、こういうデザインが出ると喜んでみんないろんなことを言いますので、議論が出てかえって迷ってしまうかもわかりませんが、活発にお願いします。

時間はあと10分か15分くらいしかございません。その間に言っていただきたいと思えます。

立松専門委員 その試験の1、2、3というのはやらなくちゃいけないことなのでしょうか。それぞれ第1案、第2案、第3案とあって、見ると似たような実験がすごく繰り返されておるので、私はどこか1つを選んでちゃんとやればいいのかと。

福島座長 もっとつきつめると、どういう案がいいと思われますか。

立松専門委員 私の意見としては、試験1、2、3のうちの似たようなものを繰り返すのではなくて、資源を有効に研究費を一番確実性のある閾値試験に集中すべきではないかという気がします。

菅野専門委員 似たような意見ですが、試験2は要らないと思います。1は当然あっていいと思います。2の1はデータが出てきても評価できないと言っていたわけで、単に再現性を見るということを満足するだけではないかと思えます。

2の2はリノール酸を持ち出した理由がよくわからない。ポジコンなのか何なのかよくわからない。

3と1の違いが俄かにはわからない。

立松専門委員 1と3をもう少しきちんと考えて1つにすべきではないかという気がします。

菅野専門委員 もし1つにするなら1つにして、2か所で同時並行する方が良いのではないか。

長尾専門委員 私もしリノール酸を使う理由が、リノール酸と同じだったらそれはプロモーションしていないという話にするのか、片方は特保で片方は別に特保ではありませんから、その意図がなぜ組み入れるか、結果が出たあとどうするために入れるのかを考えてから入れた方がいいと思うんです。

それから、22%の話が出ましたが、23.5%を1か月投与した実験がNo.21にありますので、一応その飼料は大丈夫だと思います。参考になると思えます。No.21が23.5%で1か

月投与したという実験がありますので、それはコメントです。

福島座長 何か順番に来ましたので、私から。

今リノール酸の件が出ましたが、私はちょっと違って、今回たしか DAG は PKC との関連ということにフォーカスを合わせています。しかし、我々今までいろんな脂肪を摂っているわけですから、そういう面からすると、既存のもので、特にリノール酸はいろんなことでプロモーション作用があるとか何かと言われていて、ここの比較で私はむしろ試験 1 を見まして、私は先ほど菅野先生、立松先生、長尾先生はリノール酸を入れなくてもいいのではないかとおっしゃっていましたが、リノール酸群が試験 2 の方に入っておりますが、私はむしろ反対に試験 1 の方にリノール酸を入れて比較してみるのも 1 つの方法じゃないかと思っています。

4NQO なしで DAG だけの群がありますが、今更これは必要ないのではないかなという気がしています。そういう見解です。

あと試験 2、1 案、2 案、3 案ということですが、1 案を優先ということですから、それでよろしいということです。それから、1 案、2 案、3 案と考えて、1 案の方を優先的に考えておりますからということで、ああ、そうですかということです。

立松専門委員 個人的には、各 1 案がすべていいと思います。だけれども、1、2、3 という実験をやる必要はないということで、1 案はそれぞれの。

福島座長 試験 3 の 1、2、3。試験 2 の 1、2。

立松専門委員 そうです。各試験の 1 案が大体意味があるのですが、3 つの試験をやる必要はない。

福島座長 試験 1、試験 2、試験 3 はやる必要ないというんですね。

立松専門委員 ええ。1 案はそれなりに考えられて、それぞれの試験としては考えられていますけれども、3 つもやる必要はない。

福島座長 三森先生どうぞ。

三森専門委員 座長がさっきおっしゃったように、こちらからはいろいろ言えないわけですね。厚生労働省として実施していただけるわけですので、予算化されているのだったら全部実施していただいてもよいのではないかと思います。確かに資源の無駄づかいということがありますので、試験 1 でかなり再現性を見るということですから、福島先生のリノール酸を入れるということはよい考えかなと思います。私は別の観点で厚生労働省にお聞きしたいです。例えば試験 1 で再現性を見て、トランスジェニックラットで再現性がありました。一方、ワイルドタイプのラットでは陽性結果は出ませんでしたという成績が出

た場合、どうされるのですか。

北島新開発食品保健対策室長 そこを是非評価していただければと思います。

三森専門委員 結局プロモーション作用があるということに行くわけです。TGのH-RASラットにだけ誘発されるということですから、これが人に外挿できるかどうか、そのメカニズムにどうしても入ってしまうと思います。ヒトプロト型 c-Ha-ras を入れるとなぜ発がんプロモーションがほかの動物では出ないのに出るのか。それは人間でも起こるのかどうかという、その点を明確にしない限りはどこで切るのでしょうか。そのプロモーション作用がどの用量まで発現するのかという議論になると思うのです。今の DAG を何%含むと安全なのかという議論に入ってくるところのデータがどうしても必要になるので、もしワイルドで出なかった場合、プロモーションメカニズムを次の段階で考えなければいけないと思うのですが、それを一緒にすることはできないのでしょうか。

北島新開発食品保健対策室長 このトランスジェニックラットにつきましては、一般に流通していないものでございまして、先ほど来専門委員の先生方から御指摘をいただいておりますように、かなりデータは少ない状況でございます。それを一般的な動物と同等にこの試験に用いることの評価までしようと思うと、現時点ではデータが十分なのかどうかということがあると思っております。

どのくらいのデータがあるかにつきましては、この動物を作製しております研究者の方に資料を求めたいと思っております。

福島座長 それよりかむしろこういうトランスジェニックラットで出たデータをどのように評価するかということだと思います。

山添専門委員 今日のところで DAG の作用で脂質の代謝異常を全体に起こしている可能性もあるという御意見もあったので、私は試験 1 にもう少し高い濃度の DAG を加えていただいて、何らかの生化学的な指標、脂質の指標ですね。それに変化が起きたときと何か相関するのが。そういうところを、特にワイルドで濃度を上げたときに確認をして、ある程度濃度が上がってもワイルドで出なければどう判断するんだということの 1 つの決め手になるのではないかという気がします。

福島座長 吉田先生お願いします。

吉田専門委員 私も何でこんないっぱい追加試験を、というのが個人的にはございまして、私もやるのだったら試験 1 で、何で試験 3 が必要なのか。これは普通の市販の SD ラットで行われると思うのですが、これは長期の 2 年間の試験で 2 回も SD ラットを用いて行って何も出ないというものなのに、4NQO を使ってという実験をするので、何で

かなということがございますが、試験 1 ならばもう一度確認ということでよろしいかと思
います。

私が気になっていましたのは、脂質代謝なり薬物動態について確認して頂きたい。途中
採血もできますので、せっかくネズミを使うわけですから、きちんと今回は確かめる。大
変恐縮ですが、付けられていた発がんプロモーション作用の試験の生化学データというの
は評価のしづらいデータですので、そこをもう少し押さえるということを提案したいと思
います。

もう一点は、菅野先生がおっしゃった、もし可能ならば 2 か所で行う。そして本当なの
かということを確認することを提案したいと思います。

以上です。

福島座長 ありがとうございます。いろいろ御意見いただきました。今日皆さん帰ら
れて、また出てくるかもわかりませんが。

先生を抜かしまして、申し訳ありません。

池上専門委員 私も先生方がおっしゃった意見とそう大きく変わるわけではないので、
今、吉田先生がおっしゃったように、もうちょっと脂質代謝とか体内動態に関する実験を
もう加えた方がいいと思います。

もう一つは、DAG の中の 1,2 がプロモーターの働きをするということですから、何かも
うちょっと 1,2 を濃縮と言うか分画をして、それを投与する実験もできないだろうかとい
うのが意見です。

福島座長 ありがとうございます。池上先生、申し訳ありません。

少なくともただいまのが我々の意見だということで御参考にさせていただければ結構だと思
います。

先ほど資料 3 - 2 の方でマウス、スキンの二段階発がん、1 月ですか、結果はもう出
るんですか。1 月ですか。

北島新開発食品保健対策室長 1 月の半ばくらいということで伺っております。順調に
行けばということです。

福島座長 そうしますと、大体の傾向はわかりませんか。これはスキンですね。何となく
わかると思うのですが。

北島新開発食品保健対策室長 現時点では特段伺っておりません。

福島座長 わかったらお教えいただきたいと思います。

時間がまいりましたので、この追加試験に関しましては、結果が出された時点で引き続

き検討したいと思います。

そのほか何かございますか。

寺田委員長 座長を引き受けてもらう1つの条件として、私は何も言うなということだったんですが、これだけは言わしてください。

全体の実験のところによくわからないんだけど、イニシエーターがあって、その後DAGとかいろいろやっていますね。普通の食餌は脂肪が入っているのはわかっていますが、4NQOだけなら、何に比べて上がった下がったというのが全体の実験計画としてよくわからないんです。

マウスの方、スキンの方はちゃんとそれが入っているわけです。DMBAだけやってあって、TPAは何も塗らないというのはね。それでいいのかというのが1つあるんです。これは細かいことで私はプランニングには全然タッチしていないのですが、お金を使ってやるんだったらどうかなと思って、どう思われますか。

福島座長 その点検討していただいて、すべてこれはTAGと比較するということですね。

寺田委員長 それでいいのかなというのがあります。本質的なことではないのですが。

菅野専門委員 そうすると餌の問題ですね。オープンフォーミュラに餌を統一して、その中の脂質分を明確にするとアナウンスしていただければ、その疑念はなくなると思うんです。混餌ですから、オープンフォーミュラじゃないとわかりません。

福島座長 そうですね。餌の問題も意見があったということで、検討をお願いいたします。

立松専門委員 結局この試験が出ても、トランスジェニックの動物とワイルドな動物というのは必ずまた問題が蒸し返されると思いますので、是非厚生労働省でワイルドとトランスジェニックとか遺伝子改変動物に関することは避けて通れない時代でありますので無視はできないので、新たにがん研究助成金みたいなもので、こういうものをちゃんと評価する研究の班を是非立ち上げていただけたらありがたい。そうでないと毎回この問題が蒸し返される。

今回に関しては、恐らく出てきたデータで、どこかの委員がえいやあと決めざるを得ないということになると思うのですが、その、えいやあと決めざるを得ないのは、恐らくプロモーターは閾値があるからということで、ドーズレスポンスとか何かでえいやあ決めざるを得ないようなことを予測しておるのですが、そのときにトランスジェニック動物とワイルドの動物とヒトとの、どういう形で外挿できるかということをし少しサイエンティフィックに研究する組織があってもいいかなと。これは議事録から除いても結構ですが。希望

です。

福島座長 いや、入れておきましょう。

菅野専門委員 今ここで使おうとしているトランスジェニック動物は1種類ですが、複数種類使ったら、えいやあと決めるときに助けになりませんか。

福島座長 もしやるとしたら、いろいろなということになると思うんです。予算が付いて、助成が付いて応募したときには、このラットだけというふうを選択する理由が何もありません。ですから、基本的に今までの議論にありましたが、遺伝子改変動物で出てデータに対しての評価の在り方というのが混沌としている状態なんです。それに助けとなる研究成果が得られれば、それは非常に進歩につながると思います。

長尾専門委員 人の場合口腔がんでは Ha-ras がかなりの高率で活性化していますので、同じシグナルパスウェイが働いている可能性はあるので、モデルとしてはいいというか、非常に近いものにはなっているだろうとは私は思います。

福島座長 ありがとうございます。最後の方に、これを除きまして、これからの在り方について提案いただきましたので、お考えいただきたいと思います。

ほかにございませつか。ないようでしたら、この件に關しまして、いろいろなことがございましたら、事務局の方にまた御連絡いただきたいと思ひます。

私からの提案ですが、この DAG に関して、先ほどいろいろな意見をいただきました。したがって、この DAG のプロモーション作用のメカニズムということ。それから、プロモーション作用の取扱いということについて専門家の先生何人かに来ていただいて、この場で御意見と言ひますか、簡単なお話をさせていただくという機会を持ちたいと思ひます。そういうことでいきたいと思ひますので、御了解がいただけますでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。そうしますと、人選に關しましては、私と事務局の方にお任せいただきまして、選ばせていただいて、その先生方の御了解をとっていくということにしたいと思ひます。よろしくお願ひいたします。

それでは、本日のワーキンググループの議事はすべて終了するということにいたします。事務局より次回の予定について御連絡をお願ひいたします。

丈達課長補佐 次回は 12 月 2 日金曜日、午後 4 時を予定しておりますので、よろしくお願ひいたします。

福島座長 12 月 2 日金曜日、午後 4 時ということでございます。御予定をお願ひしたい

と思います。

以上をもちまして、第1回の「食品安全委員会 新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググループ」を閉会いたします。どうもありがとうございました。