

## 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(11月2日)における主なご意見

### (福島座長の意見)

- 少なくとも提出されている資料のプロトコールの妥当性を含め、DAG に限局して評価をしっかりと行うべき。
- 飯郷先生の試験については、通常の試験とは異なっているが、イニシエーターとプロモーターに同時に暴露されることもあり得るのではないかとということで、区別せずに DAG の発がんに対する作用が出るかどうかを見ようということで行われたものだと思う。
- 通常ラット及び TG ラットを用いて、二段階発がん実験を実施するとともに、もう一度再現性をみるべき。また、リノール酸との比較は必要と思う。
- 追加実験のデザインについて、最終的には厚労省が決定すべきである。

### (菅野委員の意見)

- ほ乳類レベルで、1,2-ジアシルグリセロールがどのようなメカニズムで、がんを発生させるかという蓋然性を見るための実験(例えば、TPA の場合に行われた皮膚の二段階発がん試験)と、毒性学的に 1,2-ジアシルグリセロールが人間にとって、どこまで危険か安全かを定めるための実験(ヒトへの外挿のための実験)とを整理して考えるべきである。
- ジアシルグリセロールの安全性を確認するために、今、トランスジェニック・ラットのバリデーションまで行う必要については、疑問である。既にバリデーションの行われている実験動物・実験系を用いて、確認すれば十分ではないか。

### (三森委員の意見)

- 1,2-ジアシルグリセロールと非常に構造の似ている TPA には、PKC を活性化する作用があり、発がんプロモーション作用のメディエーターであると言われている。  
1,2-ジアシルグリセロールについても、PKC を活性化する作用があると考えられるので、TPA と同様に発がんプロモーション作用があるか否かを確認すべきである。
- 背景データの明らかな実験動物(トランスジェニック・ラット)を用いるのではなく、既に確立している実験モデル(DMBA と TPA を用いたマウスの皮膚発がんモデル)を使って、1,2-ジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用の有無を確認すべきである。  
具体的には、DMBA をイニシエーターに使い、1,2-ジアシルグリセロールのプロモーター作用を見る皮膚の二段階発がん実験を行うべきである。
- 発がんプロモーション作用を持つ物質には、閾値が存在すると考える。

### (長尾委員の意見)

- メーカーが行った実験では、イニシエーターのみの群でも一部の腫瘍・がんが多数(50~70%)発生しており、実験動物の数が少ない(20匹程度)ので、プロモーション作用の有無を見るためのプロトコールとしては不適當と考えられる。報告された実験結果につ

いて評価の見直しが必要。

- 動物実験により示された発がんプロモーション作用について、ヒトの健康への影響評価（リスク評価）に際して、どのように反映させるのか、考える必要がある。
- ラットにおける実験結果をヒトに外挿する場合には、総摂取カロリーに占める脂肪の割合として考えるのか、あるいは体重当たりの量として考えるのかによって、数値が大きく異なる。評価に際しては、この点も考慮する必要がある。例えば、ラットの場合、実験に用いられた 5.5%の脂肪というのは、総カロリーの 10 数%にしかならないが、人間の場合、総カロリーの 20～25%を脂肪により摂取している。一方、体重当たりの量として考えると、ラットにおける 5.5%の DAG というのは、ヒトが通常摂取する DAG の量の 10 倍に相当することになる。
- PKC 活性による発がんプロモーション作用だけでなく、脂質代謝を介した影響についても、調べる必要がある。
- ヒト大腸由来細胞 Caco-2 では、DAG による PKC の活性化は認められなかったと報告されているが、扁平上皮細胞でも調べられたい。

#### （池上委員の意見）

- メーカーが行った実験は、脂肪酸の違いによる影響が見られるので、この点を精査した上で、実験の評価を行う必要がある。
- ジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用を確認するための各実験の結果が異なる理由として、ジアシルグリセロールの脂質代謝に対する影響を介した間接的な影響が重なっている可能性も考えられる。
- 従来のジアシルグリセロールに関する研究では、炭素数 8 以下の中鎖・短鎖脂肪酸により構成されるジアシルグリセロールが対象となっている。今回、対象となっている長鎖脂肪酸（炭素数 16～18）により構成されるジアシルグリセロールが細胞内に入っていくのかどうか、検証する必要がある。

#### （吉田委員の意見）

- トランスジェニック・ラットは今後、有用なツールとして利用されることになると思われるが、そのためには、まず、トランスジェニック・ラットが、どういうものに対して有効なのか、拡大した規模の計画で検証する必要がある。
- ジアシルグリセロールがトランスジェニック・ラットの脂質代謝に与える影響、トランスジェニック・ラットにおける薬物動態、ジアシルグリセロールの体内動態についても、発がんプロモーション作用を見る以前に、検証する必要がある。

#### （立松委員の意見）

- 発がんプロモーション作用については、通常の長期発がん試験だけでは見逃される可能性があり、今まで見逃されていた発がんプロモーション作用を検出するための鋭敏なツールとして、トランスジェニック・ラットは有用である。
- トランスジェニック・ラットのような遺伝子改変動物で、発がんプロモーション作用が見られ

たとしても、通常の実験動物で同様の作用が確認できていないのに、いきなりヒトに外挿して、ヒトに対しても発がんプロモーション作用があると考えるのは、論理の飛躍である。

- トランスジェニック・ラットなどの遺伝子改変動物で異常が見られたとしたら、それは警告と捉え、通常の実験動物で確認を行い、最終的な評価をすることが重要である。
- トランスジェニック・ラットの実験により、具体的な危険性、対象となる臓器が提示されたならば、それについて、通常の実験動物で確認をして、安全性を判断すべきである。

(山添委員の意見)

- 従来の実験動物とトランスジェニック・ラットとでは、ジアシルグリセロールについての実験結果が明らかに違うということになった場合、なぜ違ったのかということについて、はっきりとした理由、メカニズムを調べる必要がある。
- 長鎖脂肪酸がほとんどというジアシルグリセロールの脂肪酸の構成から考えて、細胞膜の透過性が低く、細胞内へ取り込まれることはないようにも思われるが、例えば、傷があったような場合、細胞膜の構成が通常とは異なっていた場合、細胞内へ取り込まれることがあるかも知れない。
- ヒトへの暴露ルート、摂食のルートといったものも考慮した上で、どこに危険性があるかを評価すべきである。

(山本委員の意見：欠席のため事前にいただいていたもの)

- 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。
- トランスジェニック・ラットを使った今回の動物試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。
- 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。
- 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。