

L-グルタミン酸アンモニウム 指定のための検討報告書

財団法人 日本食品化学研究振興財団

報告書作成：財団法人 日本食品化学研究振興財団
新食品添加物安全性検討委員会

2006年3月

本報告書は、食品添加物の安全性など食品化学に関する調査、研究に対する助成等の活動を行っている財団法人日本食品化学研究振興財団が、厚生労働省の委託により作成したものであります。

この報告書の作成は、当財団内に食品添加物の安全性研究等に経験を有する専門家からなる、新食品添加物安全性検討委員会を組織し、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)で評価した際のデータなど、既存の学術文献を収集して議論を重ね、とりまとめたものであります。

新食品添加物安全性検討委員会委員

- * 林 裕造 元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長
- 蟹澤 成好 横浜市立大学名誉教授
- 鈴木 隆 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第2室長
- 祖父尼 俊雄 元国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部長
- 古澤 康秀 明治薬科大学教授
- 山田 隆 元国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
- 吉田 緑 財団法人佐々木研究所病理部主任研究員
- 渡邊 淳 愛知学院大学薬学部長
- 石井 健二 前日本食品添加物協会常務理事安全性委員会担当
- 安原 加壽雄 (財)日本食品化学研究振興財団囑託

* リーダー

目 次 (案)

1.	L-グルタミン酸アンモニウムの指定の必要性	1
2.	起源又は発見の経緯及び外国における使用状況	2
1)	起源又は発見の経緯	2
2)	外国における使用状況	2
(1)	JECFA	2
(2)	米国	2
(3)	欧州連合	3
3.	物理化学的性質及び成分規格(案)	4
1)	物理化学的性質	4
(1)	名称	4
(2)	化学式,分子量	4
(3)	性状	4
(4)	性質	4
(5)	製造方法	4
(6)	成分規格案・他の規格との対比表及び成分規格案の設定根拠	4
(7)	L-グルタミン酸アンモニウムの安定性	7
(8)	食品中の分析	7
4.	有効性及び必要性	8
1)	食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較	8
(1)	基礎的知見	8
(2)	食品への使用試験	8
2)	食品中での安定性	8
3)	食品中の栄養成分に及ぼす影響	8
5.	体内動態(吸収・分布・代謝・排泄)	9
1)	まとめ	9
2)	個別データ	9

(1)	食事からの L-グルタミン酸(Glu)摂取量	9
(2)	L-グルタミン酸(Glu)の代謝とその役割	10
(3)	L-グルタミン酸(Glu)の腸管からの吸収及び代謝、排泄	11
(4)	摂取した L-グルタミン酸(Glu)と生体中濃度	11
6.	安全性	14
1)	単回投与毒性試験	14
2)	反復投与毒性試験	15
(1)	ラット	15
(2)	マウス	16
(3)	イヌ	16
3)	変異原性	16
(1)	まとめ	16
(2)	個別データ	18
4)	発がん性	20
(1)	まとめ	20
(2)	個別データ	21
5)	生殖発生毒性試験	22
(1)	繁殖性	22
(2)	催奇形性	23
6)	一般薬理試験	23
7)	ヒトについての知見	24
7.	国際委員会などにおける安全性評価	26
1)	FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会(JECFA)における評価	26
2)	米国 FDA における評価	27
3)	欧州連合における評価	27
8.	検討委員会における安全性評価と ADI の試算	28
9.	使用基準(案)	29

一日摂取量の推定について

1. L-グルタミン酸アンモニウムの指定の必要性（案）

L-グルタミン酸アンモニウムは、食品の風味増強剤、食塩代替品として、広く欧米諸国などにおいて使用されている食品添加物である。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）では、1973年、第17回会合においてL-グルタミン酸塩類（ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩）の安全性評価を行い、ADIを120mg/kg(bw)としている（1）。その後、1987年第31回会合において、再度これらL-グルタミン酸塩類（マグネシウム塩を含む）の評価を行い、ADIをnot specified(特定せず)とした（2）（7）。

一方、米国においては、L-グルタミン酸アンモニウムは、GRAS物質（一般に安全と認められる物質）であり、GMP管理の下で加工食品への使用が認められており（6）、更に食肉製品、食鳥肉製品のフレーバー保持・増強剤としての使用が認められている（26）（27）。

また、欧州連合では、調味料、薬味料として必要量、その他一般食品には1%の範囲内で使用が認められている（E 624）（4）。

一方、わが国においては、既にL-グルタミン酸ナトリウムが昭和23年、L-グルタミン酸が昭和39年に指定され、その後、平成3年1月にはL-グルタミン酸カリウム、同カルシウム、同マグネシウム塩が食品添加物に指定され、調味料として広く食品に使用されてきているがL-グルタミン酸アンモニウムは未指定の添加物である。そのため食品の製造加工への使用が禁止されており、また、これを使用した食品等の海外からの輸入は禁止されている。

厚生労働省は、平成14年7月、薬事・食品衛生審議会において国際的に安全性が確認され、かつ広く使用されている食品添加物については、企業からの指定要請を待つことなく国が主体となって安全性評価等を行い、指定の方向で検討していく方針を示している。

L-グルタミン酸アンモニウムは、前述のように国際的に安全性が確認され、かつ海外において広く使用されている食品添加物であることから、平成14年12月19日に開催された薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会において、上記の方針に従いL-グルタミン酸アンモニウムは指定対象の品目のうちグループ2として位置づけている。

以上の理由からL-グルタミン酸アンモニウムについてもL-グルタミン酸、その塩類と同様に国際的整合性を図る目的で食品添加物としての指定について検討する必要がある。

2. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況

1) 起源又は発見の経緯

グルタミン酸は1866年、ドイツのリットハウゼンによって小麦のグルテンたん白から抽出されたのち、その金属塩、特にナトリウム塩がコンブだしのうま味のもとであることがわが国の池田により発見された(1908年、明治41年)。池田はナトリウム塩のほか、カルシウム塩、アンモニウム塩なども、それぞれの金属根の特異な味を別としてうま味を有していると報告している(17)。この発見を契機にグルタミン酸ナトリウムが調味料として商品化され、その後諸外国でも広く使用されるようになった。

2) 外国における使用状況

(1) JECFA

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)は、1973年、第17回会合においてL-グルタミン酸塩類(ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩)の安全性評価を行い、ADIを120mg/kg(bw)とした(1)。その後、1987年第31回会合において、再度これらのL-グルタミン酸塩類(マグネシウム塩を含む)の評価を行い、ADIをnot specified(特定せず)とした(2)。

(2) 米国

米国においてL-グルタミン酸アンモニウムは、1960年以前から使用されてきたGRAS物質(一般に安全と認められる物質)であり、食品全般に、下記の適正製造規範(GMP)(31)のもと、食肉(9CFR318.7)(26)(29)、食鳥肉製品(9CFR381.147)(27)(29)を含めて必要量使用することが認められている(21CFR182.1500)(6)。

(適正製造規範)

食品への添加量は、物理的、栄養的若しくは技術的に食品に効果を与えるのに適正な使用量以下とする。

食品自体の物理的、技術的効果を目的とせず、製造、加工、包装に使用した結果、食品の成分になった物質の量は最小限に抑える。

使用物質は適切な食品グレードであって、食品成分として調製・処理されること。食品医薬品庁長官は要請がある場合、成分規格と用途に関して、特定の等級若しくはロットが食品の使用目的に合致する純度があるか、また、意図した目的に使用した場合一般に安全であると有資格専門家が認めるか、について見解を示す。

成分規格はFood Chemicals Codex規格に従う(11)。

本添加物の米国における使用実態の情報として下記がある。

NAS/NRC GRAS 物質調査

L-グルタミン酸類の食品への使用は1960年から1970年の間に増加が認められ、1970年の

総使用量は14トン(メーカー報告量の補正值)、使用対象食品と使用濃度(平均値)は、スープ類、粉末スープに0.42%であった(加工食品メーカー報告に基づく)(9)。

NAS/NRC 食品添加物等使用調査(1989年)

食品添加物等メーカー報告に基づく、L-グルタミン酸アンモニウムの食品への1975年、1982年、1987年の年間使用量は、24,000ポンド(10.8ト)、61,000ポンド(27.4ト)、66,000ポンド(29.7ト)と報告されている(28)。

(3) 欧州連合

欧州連合ではアンモニウム塩を含めてL-グルタミン酸類は、調味料・薬味料に必要量、他の食品には最高1%の濃度範囲において使用が認められており(E624)(3)、成分規格が設定されている(5)。

摂取量に関しては、欧州連合加盟各国が最近実施した食品添加物の摂取量調査において、L-グルタミン酸アンモニウムを含むL-グルタミン酸塩類はグループ化合物として「ADI特定しない」区分の食品添加物であることから、実摂取量算定の優先度は低いと報告されている(30)。

3. 物理化学的性質及び成分規格（案）

1) 物理化学的性質等 (3) (5) (11)

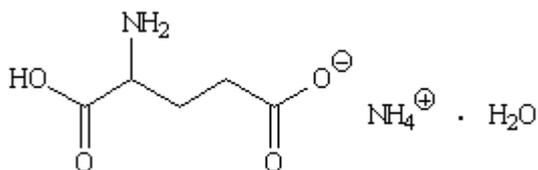
(1) 名称

L-グルタミン酸アンモニウム(Monoammonium L-Glutamate, Ammonium Glutamate)
CAS 番号 monohydrate 7558-63-6、INS 624、
EINECS 番号 231-447-1

(2) 化学式、分子量

$\text{NH}_4\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$; 分子量 (式量) 182.18

構造式は下記の通りである。



(3) 性状

L-グルタミン酸アンモニウムは、無色から白色の結晶若しくは結晶性粉末で、弱い刺激臭がある。水溶液はうま味のほか酸味、僅かなえぐ味など特異な味がある(44)。

(4) 性質

水に良く溶ける(水 100g への溶解度: pH1.5 で 2.9g、pH5.5 で 6.6g、pH8.0 で 22.5g、) (45)が、有機溶媒には不溶。水溶液は微酸性である(本品 1g を水 20 g に溶解させた液の pH は 6-7)。

(5) 製造方法

L-グルタミン酸アンモニウムは、微生物を用いる発酵法により糖質原料から作られたグルタミン酸をアンモニアで中和することにより製造されている。

(6) 成分規格案・他の規格との対比表及び規格案の設定根拠

成分規格案

L-グルタミン酸アンモニウム

Monoammoniuml-Glutamate

$\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

分子量 182.18

monoammonium (S)-1-aminopropane-1,3-dicarboxylate monohydrate [7558-63-6]

含量 本品を乾燥物換算したものは、L-グルタミン酸アンモニウム

($C_5H_{12}N_2O_4 \cdot H_2O$) 99.0%以上を含む。

性状 本品は、無～白色の結晶又は白色の結晶性の粉末で、特異な味がある。

確認試験 (1) 本品0.03gを水100mlに溶かし、検液とする。別に、「グルタミン酸ナトリウム」0.03gを水100mlに溶かし、対照液とする。これらの液1 μ lにつき、2-プロパノール/水/ギ酸混液(20:5:1)を展開溶媒として薄層クロマトグラフィーを行い、展開溶媒の先端が原線より約10cmの高さに上昇したとき展開をやめ、風乾した後、ニンヒドリンのアセトン溶液(1→50)を均等に噴霧し、90℃で10分間加熱して呈色させ、自然光下で観察するとき、検液から得たスポットは、対照液から得た赤紫色のスポットと色調及びRf値が等しい。ただし、薄層板には、担体として薄層クロマトグラフィー用微結晶セルロースを60～80℃で20分間乾燥したものを使用する。

(2) 本品は、アンモニウム塩の反応を呈する。

純度試験 (1) 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +25.4 \sim +26.4^\circ$ (10g, 塩酸(1→5), 100ml, 乾燥物換算)

(2) 液性 pH6.0～7.0 (1.0g, 水20ml)

(3) 鉛 Pbとして1 μ g/g以下 (10.0g, 第1法)

(4) ヒ素 As_2O_3 として2.5 μ g/g以下 (0.80g, 第1法, 装置B)

(5) ピロリドンカルボン酸

本品0.50gを量り、水に溶かして100mlとし、検液とする。別に、ピロリドンカルボン酸2.5mgを量り、水を加えて100mlとし、対照液とする。これらの液2 μ lにつき、ブタノール/酢酸/水混液(2:1:1)を展開溶媒として薄層クロマトグラフィーを行い、展開溶媒の先端が原線より約10cmの高さに上昇したとき展開をやめ、風乾した後、下記の操作を行う。

薄層クロマトグラフィー用展開槽と同様なガラス容器に、50mlのビーカーを入れ、ビーカーに亜塩素酸ナトリウム約3gを入れ、更に塩酸1mlを加える。容器にふたをし、約30秒後に風乾した先の薄層板を入れ、ふたをして20分間放置する。薄層板を取り出し、10分間放置後、エタノールを均一に噴霧し、風乾した後、ヨウ化カリウム・デンプン試液を噴霧し、自然光下で3回観察するとき、標準液のスポットは直ちに認められるが、検液からはピロリドンカルボン酸に対応するスポットは認められない。ただし、薄層板には、担体として薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを110℃で1時間乾燥したものを使用する。

乾燥減量 0.5%以下 (50℃, 4時間)

強熱残分 0.1%以下

定量法 本品約0.15gを精密に量り，以下「DL-アラニン」の定量法を準用する。

0.1mol/L過塩素酸液 1 ml = 9.109mg $C_5H_{12}N_2O_4 \cdot H_2O$

試薬・試液

亜塩素酸ナトリウム $NaClO_2$ 「亜塩素酸ナトリウム」

ピロリドンカルボン酸 $C_5H_7O_3$ 本品は，白色の結晶又は結晶性粉末で，
においはない。

含量 本品を乾燥したものは，ピロリドンカルボン酸 ($C_5H_7O_3$) 97.0 ~ 103.0%を含む。

確認試験 (1)本品0.5gを水酸化ナトリウム溶液 (9 / 100) 5mlとともに封管中に入れ，180 ° で30分間加熱する。冷後，内容物を取り出し，塩酸 (1 / 5) を加えて中和し，ニンヒドリン試液1mlを加え，3分間加熱するとき，液は，赤紫色を呈する。

(2)本品の水溶液 (1 / 5) の旋光度を測定するとき，旋光性を認めない。

定量法 本品を乾燥し，約0.2gを精密に量り，窒素定量法中のケルダール法により定量する。

0.05mol/L塩酸1ml = 12.91mg $C_5H_7O_3$

他の規格との対比表

	本規格案	JECFA(3)	EU(5)	FCC(11)
性状	無～白色の結晶, 白色の結晶性粉末	白色の結晶, 結晶性粉末	白色の結晶, 結晶性粉末	白色の結晶性 粉末
含量 乾燥後	99.0%以上	同左	99.0～101.0%	98.5～101.5%
確認試験				
グルタミン酸の TLC	採用	採用	採用	採用しない
アンモニウム塩	陽性	陽性	陽性	採用しない
赤外吸収スペクトル	採用しない	採用しない	採用しない	参照スペクトルと一致
純度試験				
比旋光度	+25.4～26.4°	同左	同左	同左
pH	pH6.0～7.0	同左	同左	同左
鉛	1 µg/g 以下	1mg/kg 以下	2 mg/kg 以下	5mg/kg 以下
乾燥減量 (50℃, 4時間)	0.5%以下	0.5%以下	0.5%以下	0.5%以下
強熱残分	0.1%以下	0.1%以下	0.1%以下	0.1%以下
ピロリドンカルボン酸	限度試験	限度試験	0.2%以下	規定無し

規格案の設定根拠

JECFA規格に倣った。

(7) L-グルタミン酸アンモニウムの安定性

吸湿性はなく、20℃、相対湿度 60%以下で1年間安定に保存することができる(25)。

(8) 食品中の分析

食品中の L-グルタミン酸アンモニウムは、抽出後、アミノ酸分析機を用いて、L-グルタミン酸の量を定量する。この方法により、遊離のグルタミン酸及び、他のグルタミン酸塩(ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩など)も同時に定量される。必要があれば、分子量比を乗じて、L-グルタミン酸アンモニウムの量として求める。

方法は、「第2版 食品中の食品添加物分析法」による(35)。

分析法

水で抽出し、必要があれば、加熱、エタノール沈殿等の除タンパク操作を行う。

アミノ酸分析機を用い、グルタミン酸の分離、定量を行う。

$$\text{L-グルタミン酸アンモニウム含量 (g/kg)} = \text{L-グルタミン酸含量 (g/kg)} \times 1.238$$

4. 有効性及び必要性

1) 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較

(1) 基礎的知見

L-グルタミン酸アンモニウムは、風味増強剤として汎用されている L-グルタミン酸ナトリウム同様にうま味を有することは、同塩がだし昆布の重要な呈味成分であることを見つけた池田が 1909 年に報告している。グルタミン酸アンモニウムは、うま味のほか特異な味を併せもつことから (17) (44)、ナトリウムを含まない代替塩、減塩食、味の特徴を生かした各種の加工食品向け調味料として有用である。

(2) 食品への使用

L-グルタミン酸アンモニウムの食品への利用例を表 4 - 1 に示す (24)。調味料として汎用されているグルタミン酸ナトリウムと基本的に同様の用途に用いることができる。

〔表 4 - 1〕

APPLICATION	Application and Typical Use Levels (%)*	
	MONOAMMONIUM GLUTAMATE	MONOPOTASSIUM GLUTAMATE
DEHYDRATED SOUPS AND GRAVIES	5.84-7.78	6.51-8.68
CANNED MEAT, SAUSAGE AND FISH	0.10-0.19	0.11-0.22
SOUPS AND GRAVIES	0.12-0.18	0.13-0.20
FISH (PRESERVED)	0.17-0.22	0.18-0.25
SAUSAGE	0.26-0.32	0.29-0.36
PREPARED MEALS	0.08-0.14	0.09-0.15
TOMATO SAUCE AND KETCHUP	0.17-0.22	0.18-0.25
MAYONNAISE	0.36-0.42	0.40-0.47
SNACK FOODS (MIX IN SALT)	9.4-10.3	10.5-11.5
SOY SAUCE	0.07-0.13	0.08-0.14
CRAB, PRAWN AND SHELLFISH (PRESERVED)	0.07-0.13	0.08-0.14

* Actual use levels may vary depending on desired finished food taste profile.

2) 食品中での安定性

L-グルタミン酸は化学的に安定な物質であり通常の調理加工で変化することはない。弱酸の弱塩基である L-グルタミン酸アンモニウムは、低酸性の食品中では遊離のグルタミン酸として存在する。グルタミン酸はアミノ酸であり、還元糖を含む食品中で高温に加熱された場合、メイラード反応 (アミノカルボニル反応) により褐色化すること (メラノイジン生成) があると考えられる。

3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

本品は化学的に安定な物質であり、上述の還元糖とのメイラード反応を除いて、たんぱく質、糖質、脂質、ビタミン類及びミネラル類の栄養効果への影響はほとんどないと考えられる。

5 . 体内動態(吸収、分布、代謝、排泄)

1) まとめ

L-グルタミン酸アンモニウムは弱酸と弱塩基の塩であることから強酸である胃液によってL-グルタミン酸 (Glu) が遊離する。従って、胃を通過した時点で食事由来の遊離 Glu、タンパク質分解物としての Glu、あるいはL-グルタミン酸ナトリウム (MSG) 等と全く同一の過程を経て吸収される。例えば、混餌あるいは強制胃内投与により、成熟ラットに等室素量の種々のグルタミン酸塩 (Na、K、Ca、NH₄、Mg) を与え、血液、尿、糞中の GLU、関連代謝物、電解質及び他の成分 (グルコース、尿素、NH₃) を比較した結果、塩の種類によって、GLU 代謝は変化を受けないことが報告されている(文献 49)。

摂取タンパク質中のアミノ酸と遊離アミノ酸の20%が Glu である(12)。Glu は生体では、非必須アミノ酸としてタンパク質を構成する以外にグルタミン、プロリン及びアルギニン合成の中間体でもある。またこの炭素5個の基本骨格は空腹時等においてクエン酸サイクルにおいてエネルギー源として重要な役割を果たす(12)。

肝臓においては生体における代謝過程で発生した毒性の強いアンモニアを Glu として再利用するか、あるいは尿素回路においてオルニチンに組み込み、腎臓で尿素として排泄する。肝臓以外の臓器では尿素回路を持たないため、アンモニアは Glu に取り込まれ、グルタミンとして腎臓に運ばれ、そこでアンモニアとして体外に排泄される。この際発生した Glu は糖新生過程を経て、グルコースとして血液に戻される。なお腸管で得られた Glu の一部はグルタチオンとなり、抗酸化作用により腸管の保護に役立っている(12)。

一方、食品由来及び循環動脈血管より腸管粘膜細胞に入った Glu の96%が腸管粘膜細胞で使用され、物質の吸収、代謝及び腸管の保護にあてられる。このことが多量のタンパク質、あるいは Glu を摂取しても血中の Glu 濃度が上昇しない理由となっている(12)。

薬理的にみて大量の Glu の経口投与は血漿中の Glu 濃度の上昇をもたらす。この際、Glu の摂取と同時に炭水化物を与えると血漿 Glu 濃度は低下する。血漿中の Glu のピーク濃度は投与量と濃度の双方に依存する(7)。なお、ヒト乳児は経口投与した Glu を成人と同様に代謝する(13)。

ヒト母体が摂取した Glu は胎児に移行しないと考えられている。胎盤がグルタミン酸の効果的バリアとして役立っていることによる(7)。

一般に脂溶性物質を除き多くの水溶性化学物質の血液から脳内への輸送は血液脳関門により厳しく制限されている。Glu 及びその代謝物質である -アミノ酪酸 (GABA) は脳内における神経伝達物質である。従って、Glu の濃度は、たとえ血中濃度が上昇しても影響を受けないように血液-脳関門により他の臓器への輸送能の1%以下に厳しくコントロールされている(12)。

2) 個別データ

(1) 食事からの L-グルタミン酸 (Glu) 摂取量

L-グルタミン酸(Glu)は多くの食品の主要なタンパク質の構成アミノ酸であると同時に遊離型として多くの食品中に存在する。遊離型として乳製品(2-1200mg/100g)、肉製品(9-69mg/100g)、野菜(18-300mg/100g)。体重70kgの人が1日で摂取する食事性タンパク質由来の総アミノ酸量101gの内、20gがGluである(12)。

(2) L-グルタミン酸(Glu)の代謝とその役割

ラットでの栄養学的研究によればL-グルタミン酸(Glu)は非必須アミノ酸であり高い成長率を確保する上でかなり大量に必要とされる(7)。食事上で不足を補うためGluとアルギニンとの間で相互変換が起こる(7)。糖質、脂質が不足している場合、例えば空腹時にタンパク質がこれに対応する。即ちGluが α -ケトグルタル酸に変換され、クエン酸サイクルにてエネルギーを獲得する経路である。このようにGluはタンパク質と糖質とを結びつける役目を果たしている(12)。また α -ケトグルタル酸を炭素骨格として他のアミノ酸、グルタミン、プロリン及びアルギニン合成の中間体ともなっている。

量的には少ないが生理学的に重要なGluの代謝経路にグルタミン酸脱炭酸酵素により γ -アミノ酪酸(GABA)を生成する経路がある(7)。脳の神経細胞末端において Ca^{2+} 依存性シグナルによりGluは神経興奮伝達物質として、GABAは神経抑制伝達物質として、共に前神経シナプス細胞からシナプス間隙に放出される。そして後神経シナプス細胞上の受容体と結合して神経伝達を行う。この際神経シナプス間隙に放出されたが、後シナプス細胞受容体に結合できず、残ったGlu及びGABAはこのままではGluによるシグナル提示を妨害する。そこで速やかに前シナプス細胞に再吸収されるか、あるいは星状膠細胞(アストロサイト)に取り込まれて、グルタミンに合成され、再び前シナプス細胞に送られる。そこで、グルタミンはグルタミナーゼによりGluに変えられ、再度利用される。従って、Gluは脳内で合成されるアミノ酸である(12)。

肝臓では体内において生じた毒性の強いアンモニアを直ちに除去する役割を担っている。即ち除去回路の一つはアンモニアが α -ケトグルタル酸と反応してGluに変換され、アスパラギン酸を経て尿素回路に入り、尿素として腎臓に運ばれ排泄される経路。二つ目はアデノシン三リン酸(ATP)の助けを借り炭酸ガスと反応してカルバモイルリン酸を生成し(この際N-アセチルグルタミン酸を必要とする)、これが尿素回路においてオルニチンに組み込まれ、アルギニンとなったのち、オルニチンに戻る際に尿素を血液中に放出する。放出された尿素は血液により腎臓に運ばれ、最終的には尿中に排泄される(12)。ヒトが放出する窒素の80-90%は尿素である。肝臓以外の臓器でもアミノ酸の分解によりアンモニアは生成するが、これらの臓器では尿素回路を持たない。そこで、アンモニアはGluと反応してグルタミンとして腎臓の尿細管に運ばれ、ここでグルタミナーゼによりアンモニアとGluに分解されアンモニアのみが排泄される(12)。残ったGluはGlu脱水素酵素により α -ケトグルタル酸を経て、グルコースとして血液中に戻される。

腸管粘膜のグルタチオン合成に食物由来のGluの5%が使用されており、これが腸管の抗酸化作用の源となっている(12)。

(3) L-グルタミン酸 (Glu) の腸管からの吸収及び代謝、排泄

L-グルタミン酸 (Glu) は一般のタンパク食品中に結合型あるいは遊離 Glu として豊富に含まれている。これらは腸管から吸収されるが、その吸収率は40%台でアミノ酸の中では低い(12)。

Gluはアミノ酸に特異的なNaイオン依存性の能動輸送により腸管から吸収される。この過程は濃度によっては飽和し、また他のアミノ酸の存在により競合的に阻止される(7)。

一方、オリゴペプチドは刷子縁に存在するH⁺/ペプチドトランスポーターによって腸上皮細胞に入り、細胞内加水分解を受け、さらにGluにまで分解される(12)。

アンモニウム塩を含む各種 Glu 塩の成熟ラットにおける飼料混入及び胃内投与による Glu の吸収・代謝・排泄試験において、Glu は小腸で吸収された後アラニン、グルタミン、アスパラギンやグルコースに代謝され、血中 Glu 濃度を上昇させることなく体内で消費される。余剰な窒素分は尿素に変わり、カチオンと共に尿中に排泄されること、Glu 塩の違いはこれらの指標に本質的な違いをもたらさないことが示された。また、本試験においてカチオンの吸収排泄は、各カチオン対照群との間に本質的な変動を認めず、Glu 共存の有無によりカチオンの腸管吸収は影響受けなかったことから、Glu 塩も、カチオンを同じくする塩化物も解離し、腸管吸収段階ではともに Glu とは独立して腸管より吸収されることが示唆された(49)。

豚においては、飼料由来及び循環動脈血管より腸管粘膜細胞に入った Glu の4%が門脈に流出したのみで、残りの96%の Glu は腸管粘膜細胞で使用され、物質の吸収、代謝及び腸管の保護にあてられる。これらの Glu は粘膜細胞全体のエネルギー源として50%を占める(12)。腸管で吸収される際、大部分の Glu はアミノ基転移を受け α -ケトグルタル酸となり、クエン酸サイクルに入りエネルギーとして使用される。この結果、ピルビン酸から生じた門脈血のアラニン濃度は上昇する(7)。

(4) 摂取した L-グルタミン酸 (Glu) と生体中濃度

腸粘膜細胞で処理しきれなかった過剰の L-グルタミン酸 (Glu) 及び他のアミノ酸は門脈中に現れる(7)。この上昇は結果的に肝臓中における Glu の代謝を促進し、ブドウ糖、乳糖、グルタミン、及びその他のアミノ酸の体内循環を増加させる結果、大量の食事由来タンパク質の摂取後においても全身の血漿中の濃度は低く保たれたままである(7)。

経口投与された L-グルタミン酸 (Glu) が血中 Glu 濃度に及ぼす影響

a) ヒト以外の動物

血漿中の L-グルタミン酸 (Glu) のピーク濃度は投与量と濃度の両方に依存する(7)。L-グルタミン酸ナトリウム (MSG) の濃度を2%から10%にして同じ投与量 (1g/kg 体重) を強制経口投与により水溶液として新生児ラットに与えた時、血漿の AUC (血中濃度曲線下面積) は5倍に増加した。同じ結果がマウスについても得られた(7)。即ち、投与濃度が吸収に影響する。しかし、MSG (1.5g/kg 体重) を2-20%(w/v)の異なる濃度で強制経口投与により43日齢のマ

ウスに与えた時には、血漿濃度と投与濃度との間には相関関係は存在しなかった。このことは年齢による感受性の差が存在することを示している (7)。

b) ヒト

成人男性に経口投与 (0.3g /kg 体重/日) したところ、血中濃度に変化はみられず、大部分は腸管粘膜で利用されたものと考えられた (12)。また日常生活で L-グルタミン酸 (Glu) を摂取している人と摂取していない人との間で空腹時の血漿中濃度に差はみられなかった (12)。

L-グルタミン酸 (Glu) と同時に与えられた食事が血中 Glu 濃度に及ぼす影響

一般に炭水化物を含む食品は L-グルタミン酸ナトリウム (MSG)、150mg/kg 体重までの摂取による血漿中 L-グルタミン酸 (Glu) 濃度を減少させる。その理由は、炭水化物は粘膜細胞において Glu のアミノ基受容体としてのピルビン酸を供給する。その結果、アラニンは増加するが Glu の血中濃度は減少する (7)。

a) ヒト以外の動物についての研究

幼若マウスに L-グルタミン酸ナトリウム (MSG) を幼若食と、あるいは成体に MSG をコンソメと一緒に胃内投与を行うと、血漿中 L-グルタミン酸 (Glu) 濃度は同じ投与量を水と共に与えた場合より著しく低下した。そしてピーク濃度に達する時間が長くなった (7)。

b) ヒト

成人及び早産児を含めた幼児は食事と同時に L-グルタミン酸ナトリウム (MSG) 150 mg /kg 体重を単回投与すると血漿中 L-グルタミン酸 (Glu) 濃度は僅かに上昇した (7)。ヒトの血漿中の Glu 濃度は、大量の MSG を水と一緒に摂取した場合に比べて、食事と共に摂取した時の方が著しく低かった (7)。

母体に投与した L-グルタミン酸 (Glu) の胎児への移行の有無

母体に L-グルタミン酸 (Glu) を投与しても胎児の血中濃度は増加しない。その根拠は、ヒト胎盤を用いた *in vitro* の灌流実験によれば胎盤はグルタミン酸の移動に対する効果的バリアとして役立っていることによる (7)。またラット、サルの実験によれば Glu は胎盤を殆ど通過しない (13)。更に、胎児肝臓は、子宮循環より胎盤を経てグルタミンを取り込み、これと胎児循環血中のグルタミンとを併せた総量の 45% を Glu の生産に充てている。そして生産された Glu は胎盤に送られるが、胎盤は約 90% の効率でこれを利用し、重要なエネルギー源としている。このため、胎児は母体の血中 Glu の影響を受けにくい。また残り 10% の Glu は胎盤のアンモニアを捕捉しグルタミンを再生産し、胎児循環に送り出している。出産と同時に胎児肝臓はグルコース新生を行い、Glu の放出は減少する (12)。実験例を次に掲げる。

L-グルタミン酸ナトリウム (MSG) (8g/kg 体重) を妊娠 19 日目のラットに経口投与すると、母体の血漿中の濃度はおよそ 100 µg/ml から 1650 µg/ml に上昇した。しかし胎児の血漿中 Glu 濃度はたいして変化しなかった (7)。

妊娠したアカゲザルに 1g/時間の速度で MSG を注入すると母体の血漿中 Glu 濃度は 10-20 倍に増加した。しかし胎児中の濃度は変化しなかった。注入量を増やすと母体のプラズマ中 Glu

濃度はバックグランド値の 70 倍にまで上昇した。しかし胎児の血中濃度の増加は 10 倍以下であった(7)。

経口投与 L-グルタミン酸 (Glu) の脳内 Glu 濃度への影響

一般に脂溶性物質を除き多くの水溶性化学物質の血液から脳内への輸送は血液脳関門により厳しく制限されている。L-グルタミン酸 (Glu) やアスパラギン酸等の非必須酸性アミノ酸は脳内代謝により、グルタミンより随時合成される。また Glu 及びその代謝物質である -アミノ酪酸 (GABA) は脳内における神経細胞、前シナプス細胞と後シナプス細胞との間隙の神経伝達物質である。従って、Glu の濃度は、たとえ血中濃度が上昇しても影響を受けないように血液-脳関門により他の臓器への輸送能の 1%以下に厳しくコントロールされている。即ち Glu の脳外血液から脳内への輸送担体は生理的な濃度ですでに飽和されており、通常の状態では脳内 Glu 濃度が血中 Glu 濃度に平行して増加することはない (12)。

モルモット、ラット及びマウスでは、脳の Glu 濃度は血漿中濃度を 18 倍に増加させる L-グルタミン酸ナトリウム (MSG) の大量投与によっても変化しないが、2gMSG/kg 体重の経口投与により血漿中濃度が通常の 20 倍以上になった時にのみ、脳内の濃度は影響を受ける (7)。また新生児または乳児に非経口的に投与すると脳神経障害が起こると報告されているが、経口投与では起きないと考えられている (13)。これは明らかに、両投与形式の相違に基づいた血中グルタミン酸濃度の相違による。

6 . 安全性

1) 単回投与毒性試験

L-グルタミン酸アンモニウム の急性毒性に関しては雌雄のラットおよびマウスに単回経口投与した試験が実施されており LD₅₀ 値はラットの雄で 9,100mg/kg 体重、雌で 8,300mg/kg 体重、また、マウスでは雄で 6,300mg/kg 体重、雌で 5,900mg/kg 体重と報告されている〔表 6-1〕(36)。なお、JECFA では L-グルタミン酸や L-グルタミン酸のカリウム、カルシウム、ナトリウムおよびマグネシウム塩を含めグループとして ADI を評価していることから、これらの物質についても経口投与による LD₅₀ 値を概説すると、ラットでは 7,900 ~ 19,900mg/kg 体重、マウスでは 7,700 ~ 19,200mg/kg 体重、また、ウサギでは 2,300mg/kg 体重以上と報告されている〔表 6-1〕(7) (36)(37)。

〔表 6-1〕 単回経口投与試験における 50%致死量 (LD₅₀ 値)

サンプル	動物種・性別	LD ₅₀ 値 mg/kg 体重
L-グルタミン酸アンモニウム	ラット 雄	9,100 (8,500 ~ 9,900)
	ラット 雌	8,300 (7,600 ~ 9,200)
	マウス 雄	6,300 (5,900 ~ 6,700)
	マウス 雌	5,900 (5,400 ~ 6,400)
L-グルタミン酸カリウム	ラット 雄	8,500 (7,500 ~ 9,500)
	ラット 雌	7,900 (6,900 ~ 8,900)
	マウス 雄	7,700 (7,100 ~ 8,300)
	マウス 雌	8,100 (7,500 ~ 8,700)
L-グルタミン酸カルシウム	ラット 雄	18,200 (17,200 ~ 19,300)
	ラット 雌	14,700 (12,900 ~ 15,800)
	マウス 雄	13,300 (12,800 ~ 13,700)
	マウス 雌	13,800 (13,100 ~ 14,500)
L-グルタミン酸マグネシウム	ラット 雄	18,000 (16,500 ~ 20,400)
	ラット 雌	19,000 (17,300 ~ 20,600)
	マウス 雄	14,900 (13,900 ~ 16,000)
	マウス 雌	15,290 (14,500 ~ 16,100)
L-グルタミン酸ナトリウム	ラット 雄	17,300 (15,800 ~ 19,000)
	ラット 雌	15,800 (14,300 ~ 17,500)
	ラット	19,900
	マウス 雄	17,700 (16,600 ~ 18,900)
	マウス 雌	16,400 (15,600 ~ 17,200)

L-グルタミン酸	ラット	16,600 (14,500 ~ 18,900)
	マウス	16,200 (14,200 ~ 18,400)
	マウス	19,200 (16,130 ~ 22,840)
	マウス	12,961
	ウサギ	> 2,300

2) 反復投与毒性試験

L-グルタミン酸アンモニウムの反復投与毒性に関する試験成績を確認することは出来なかった。JECFA ではL-グルタミン酸やL-グルタミン酸のカリウム、カルシウム、ナトリウムおよびマグネシウム塩を含めグループとしてADI を評価しており、L-グルタミン酸あるいはL-グルタミン酸ナトリウムをラット、マウスあるいはイヌに経口投与した試験成績が報告されていることから、これらの試験成績からL-グルタミン酸アンモニウムの安全性を推察することとした。

(1) ラット

1群5匹の雄性ラットに天然のL-グルタミン酸および合成のL-グルタミン酸ナトリウムを20、200あるいは2,000mg/kg 体重の用量で90日間経口投与した試験が実施されており、体重、臓器重量や肉眼的および組織学的検査において変化は認められなかったと報告されている(7)。

1群35あるいは40匹からなる雌雄のSD系ラットに0.1あるいは0.4%の濃度のL-グルタミン酸およびL-グルタミン酸ナトリウム添加飼料を12週齢から104週齢まで投与した試験が実施されており、体重、摂餌量、一般行動、生存率、血液学的検査、臓器重量および組織学的検査では基礎飼料を投与した対照群との間に差は認められなかったと報告されている(7)(38)。

1群40匹からなる雌雄のCDラットに0(対照群)、1、2あるいは4%の濃度のL-グルタミン酸ナトリウム(MSG)および陽性対照として2.05%のプロピオン酸ナトリウム(P-Na)を104週間混餌投与した試験が実施されており、摂餌量は群間に明らかな差は認められなかったが、体重は雄で60週以降4%MSG群および2.05%P-Na群で低値傾向を示したと報告されている。一般状態や試験開始時および試験開始13、26、52、78、104週に実施した血液学的および血液生化学的検査、試験開始時および試験開始26、52、104週に測定した血清グルタミン酸含量では対照群と差は認められなかったが、2.05%P-Na群および4%MSG群で飲水量は増加傾向を示し、尿量および尿中ナトリウム量も増加傾向を示したと報告されている。また、投与開始12週に各群5あるいは10匹を剖検した結果、腎盂上皮下に限局的な石灰沈着が対照群、2.05%P-Na群、1、2および4%MSG群の雄では0/5、4/5、2/10、5/10および4/10例、雌では0/5、1/5、0/10、6/10および2/10例に、104週に生存動物を剖検した結果では対照群、2.05%P-Na群および4%MSG群の雄では0/8、4/7および15/27例、雌では3/8、6/7および29/32例に観

察され、また、12 週および 104 週では雌の全ての群で散発的に腎臓の皮髄境界部に限局的な石灰沈着が観察されたと報告されている (7) (39)。

1 群 50 匹からなる雌雄の F344 ラットに 0 (対照群) 0.6、1.25、2.5 あるいは 5% の濃度の L-グルタミン酸ナトリウム (MSG) を 104 週間混餌投与した試験が実施されており、一般状態や摂餌量では群間に明らかな差は認められず、体重は 5% 群において雄で 98 週および雌で 90 週以降に有意な低値あるいは低値傾向を示したが、生存率は対照群と同様の推移を示したと報告されている。試験開始 1 週あるいは 1、3、6、12、18 および 24 ヶ月に各群 10 匹について実施した尿検査では、尿量が雄の 5% 群で 1、3 および 24 ヶ月に高値を示し、pH とナトリウム濃度が雌雄とも 2.5% 以上の群で対照群に比べ高値を示したが、一方カリウム濃度は雌雄とも 2.5% 以上の群でナトリウム濃度と反比例して減少したと報告されている。しかし、その他の検査項目においては MSG 投与群と対照群の間に有意な差は認められず、剖検時に実施した血液学的検査においても影響は認められなかったと報告されている。臓器重量では腎臓の比重量が雌雄とも 5% 群で、また、膀胱の比重量が雄の 5% 群で有意に増加していたが、これらの臓器の組織学的検査では非腫瘍性および腫瘍性病変とも MSG 投与群と対照群の間に統計学的に有意な差は認められなかったと報告されている (48)。

(2) マウス

1 群 100 匹からなる雄性 C57BL 系マウスに 1 あるいは 4% の濃度の L-グルタミン酸および L-グルタミン酸ナトリウム添加飼料を 2 年間投与した試験が実施されており、基礎飼料を投与した対照群に比べ被験物質投与に起因した死亡率の増加や試験開始 30、150、215、280、370、530、664 および 715 日に各群 10 匹につき尾静脈より採血し実施した血液学的検査では明らかな差は認められず、組織学的検査においても各群とも対照群との間に差は認められなかったと報告されている (7) (40)。

(3) イヌ

雌雄各群 5 匹のビーグル犬に 0 (対照群) 2.5、5 あるいは 10% の濃度の L-グルタミン酸ナトリウム (MSG) および陽性対照として 5.13% のプロピオン酸ナトリウム (P-Na) を 104 週間混餌投与した試験が実施されており、体重、摂餌量、行動、心電図、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量ならびに死亡率に被験物質投与による影響は認められず、26、52、78 および 104 週に実施した尿検査では尿量およびナトリウム排泄量が P-Na および MSG 投与群で僅かに上昇したが、尿濃縮能に異常は認められなかったと報告されている。また、13 週に雌雄各群 2 匹および試験終了時に全動物を剖検し実施した腎臓の組織学的検査においても形態学的に異常は観察されなかったと報告されている (7) (41)。

3) 変異原性

(1) まとめ

L-グルタミン酸アンモニウムについては限られた変異原性試験が実施されているにすぎない。そのため、類縁化合物の L-グルタミン酸、L-グルタミン酸ナトリウムおよび L-グルタミン酸カリウムについての変異原性試験成績を合わせて記載し、それらを含めて総合的に L-グルタミン酸アンモニウムの変異原性について評価を行った。

L-グルタミン酸アンモニウムは *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537 および TA1538 を用いた復帰変異試験並びに *Saccharomyces cerevisiae* D4 を用いた遺伝子変換試験で、S9 mix の有無にかかわらず陰性の結果が得られている (21)。また、*Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, TA92, TA94, TA98, TA100 および *Escherichia coli* WP2uvrA を用いた復帰変異試験で、S9 mix の有無にかかわらず陰性の結果が得られている (36)。さらに、*Bacillus subtilis* H17 (*rec⁺*) および M45 (*rec*) を用いた DNA 修復試験 (Rec-assay) で、S9 mix 非存在下で陰性の結果が得られている (36)。

L-グルタミン酸とその塩酸塩は *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, TA98 および TA100 を用いた復帰変異試験並びに *Saccharomyces cerevisiae* D4 を用いた遺伝子変換試験で、S9 mix の有無にかかわらず陰性の結果が得られている (22) (23)。L-グルタミン酸は *Salmonella typhimurium* TA97, TA98, TA100 および TA102 を用いた復帰変異試験で、S9 mix の有無にかかわらず陰性の結果が得られており (32) (34)、さらにチャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験で、S9 mix 非存在下で陰性の結果が得られている (32) (33)。

L-グルタミン酸ナトリウムは *Salmonella typhimurium* G46 を用いた宿主経路試験およびマウスを用いた優性致死試験においていずれも陰性の結果が得られている (18) (19)。

L-グルタミン酸カリウムは *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537 および TA1538 を用いた復帰変異試験並びに *Saccharomyces cerevisiae* D4 を用いた遺伝子変換試験で、S9 mix の有無にかかわらず陰性の結果が得られている (20)。また、*Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, TA92, TA94, TA98, TA100 および *Escherichia coli* WP2uvrA を用いた復帰変異試験で、S9 mix の有無にかかわらず陰性の結果が得られている (36)。さらに、*Bacillus subtilis* H17 (*rec⁺*) および M45 (*rec*) を用いた DNA 修復試験 (Rec-assay) で、S9 mix 非存在下で陰性の結果が得られている (36)。

L-グルタミン酸アンモニウムについては細菌と酵母による試験で陰性の結果が得られているにすぎない。しかし、類縁化合物である L-グルタミン酸とその塩酸塩および L-グルタミン酸カリウムについての同様の試験においていずれも陰性の結果が報告されている。L-グルタミン酸についてはチャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験において陰性の結果が報告されており、L-グルタミン酸ナトリウムについては酵母を用いた宿主経路試験およびマウスを用いた優性致死試験において陰性の結果が報告されており、L-グルタミン酸アンモニウムもこれらの試験において陰性の結果を示す可能性が考えられる。得られた情報は限られているものの、L-グルタミン酸アンモニウムについて変異原性の面から安全性を懸念すべき点は見出されていないと判断される。

(2) 個別データ

L-グルタミン酸アンモニウム

Litton Bionetics Inc. からの FDA への報告は非公開のものであるが、National Technical Information Service (NTIS) PB-254512 (1975) よりその報告書 (21) を入手し、*Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537 および TA1538 を用いた復帰変異試験、並びに *Saccharomyces cerevisiae* D4 を用いた遺伝子変換試験の成績を得ることができた。

S. typhimurium による試験はプレート法 (plate test) を用いて、マウス、ラットおよびサル (Rhesus monkey) の肝臓由来の S9 mix 存在下および非存在下で、0.145 % (w/v)、0.29 %、0.58 %、の3用量で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている。また、懸濁法 (suspension test) による試験も行われており、マウス、ラットおよびサルの肝臓と肺由来の S9 mix 存在下および非存在下の同じ3用量で、いずれも陰性の結果が得られている (21)。

S. cerevisiae による試験は懸濁法を用いて、マウス、ラットおよびサルの肝臓と肺由来の S9 mix 存在下および非存在下で、1.25 %、2.5 %、5.0 % の3用量で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている (21)。

S. typhimurium TA1535, TA1537, TA1538, TA92, TA94, TA98, TA100 および *E. coli* WP2uvrA を用いた復帰変異試験はブレインキュベーション法で、ラット肝由来の S9 mix の存在下および非存在下 10, 1000, 20000 µg/plate の3用量で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている (36)。また、*Bacillus subtilis* H17 (*rec*) および M45 (*rec*) を用いた DNA 修復試験 (Rec-assay) はコールドインキュベーション法で、S9 mix 非存在下 100, 200, 400 mg/mL の3用量で試験が行われており、陰性の結果が得られている (36)。

L-グルタミン酸

Litton Bionetics Inc. からの FDA への報告は非公開のものであるが、National Technical Information Service (NTIS) PB-266889 (1977) よりその報告書 (23) を入手し、*Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, TA98 および TA100 を用いた復帰変異試験、並びに *Saccharomyces cerevisiae* D4 を用いた遺伝子変換試験の成績を得ることができた。

S. typhimurium による試験はプレート法を用いて、マウス、ラットおよびサルの肝臓由来の S9 mix 存在下および非存在下で、1.25 % (w/v)、2.5 %、5.0 %、の3用量で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている。また、懸濁法ではマウス、ラットおよびサルの肝臓と肺由来の S9 mix 存在下および非存在下の同じ3用量で行われており、いずれも陰性の結果が得られている (23)。

S. cerevisiae による試験は懸濁法を用いて、マウス、ラットおよびサルの肝臓と肺由来の S9 mix 存在下および非存在下で、1.25 %、2.5 %、5.0 % の3用量で試験が行われて

おり、いずれも陰性の結果が得られている(23)。

S. typhimurium TA97, TA98, TA100 および TA102 を用いた復帰変異試験では、プレインキュベーション法を用いて、ラット肝由来の S9 mix 存在下および非存在下で、50~2,000 µg/plate の用量範囲で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている(32)(34)。チャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL/IU)を用いた染色体異常試験では、S9 mix 非存在下での 24 時間および 48 時間の連続処理法で、500, 1,000, 2,000 µg/ml の用量で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている(32)(33)。

L-グルタミン酸・塩酸塩

Litton Bionetics Inc. からの FDA への報告は非公開のものであるが、National Technical Information Service (NTIS) PB-266892 (1977) よりその報告書(22)を入手し、*Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, TA98 および TA100 を用いた復帰変異試験、並びに *Saccharomyces cerevisiae* D4 を用いた遺伝子変換試験の成績を得ることができた。

S. typhimurium による試験はプレート法を用いて、マウス、ラットおよびサルの肝臓由来の S9 mix 存在下および非存在下で、0.00625 % (w/v)、0.0125 %、0.025 % の 3 用量で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている。また、懸濁法ではマウス、ラットおよびサルの肝臓と肺由来の S9 mix 存在下および非存在下の同じ 3 用量で行われており、いずれも陰性の結果が得られている(22)。

S. cerevisiae による試験は懸濁法を用いて、マウス、ラットおよびサルの肝臓と肺由来の S9 mix 存在下および非存在下で 0.7 %、1.4 %、2.8 % の 3 用量で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている(22)。

L-グルタミン酸ナトリウム

Industrial BIO-TEST Laboratory, Inc. が実施した試験(IBT No. 632-03039, 1973)の報告書(19)を入手し、*Salmonella typhimurium* G46 を用いた宿主経路試験の成績を得ることができた。

宿主経路試験は、1 群 4 匹の雄ラットで 2 回試験が行われている。0.2 g/kg と 5.7 g/kg の 2 用量を強制経口で 14 日間連続投与(低用量は 1 日 1 回、高用量は半量で 1 日 2 回投与)し、最終投与 24 時間後に試験菌を腹腔内に注入し、3 時間後に少なくとも 1 群 3 匹のラットより試験菌を回収して行われたが、遺伝子突然変異頻度の増加はみられず、陰性の結果が得られている(19)。

L-グルタミン酸ナトリウムについては、同じく Industrial BIO-TEST Laboratory, Inc. が実施した試験(IBT No. 632-03040, 1973)の報告書(18)を入手し、マウスを用いた優性致死試験の成績を得ることができた。

優性致死試験は 1 群 12 匹の雄マウスに 2.7 g/kg および 5.4 g/kg の 2 用量で単回強制経口投与を行い、投与後直ちに雄マウス各 1 匹に 3 匹の雌マウスを交配させ、1 週間毎に新たに 3 匹の雌マウスを交配させ、連続 6 週間行ったが、優性致死の有意な増加は認めら

れず、陰性の結果が得られている(18)。

L-グルタミン酸カリウム

Litton Bionetics Inc. からの FDA への報告は非公開のものであるが、National Technical Information Service (NTIS) PB-254511 (1975) よりその報告書(20)を入手し、*Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537 および TA1538 を用いた復帰変異試験、並びに *Saccharomyces cerevisiae* D4 を用いた遺伝子変換試験の成績を得ることができた。

S. typhimurium による試験はプレート法(plate test)を用いて、マウス、ラットおよびサルの肝臓由来の S9 mix 存在下および非存在下で、0.75 % (w/v)、1.5 %、3.0 %、の3用量で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている。また、懸濁法(suspension test)による試験も行われており、マウス、ラットおよびサルの肝臓と肺由来の S9 mix 存在下および非存在下の同じ3用量で、いずれも陰性の結果が得られている(20)。

S. cerevisiae による試験は懸濁法を用いて、マウス、ラットおよびサルの肝臓と肺由来の S9 mix 存在下および非存在下で、1.25 %、2.5 %、5.0 %の3用量で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている(20)。

S. typhimurium TA1535, TA1537, TA1538, TA92, TA94, TA98, TA100 および *E. coli* WP2uvrA を用いた復帰変異試験はブレインキュベーション法で、ラット肝由来の S9 mix の存在下および非存在下 10, 1000, 20000 µg/plate の3用量で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている(36)。また、*Bacillus subtilis* H17 (*rec*⁻) および M45 (*rec*⁻) を用いた DNA 修復試験(Rec-assay)はコールドインキュベーション法で、S9 mix 非存在下 100, 200, 500 mg/mL の3用量で試験が行われており、陰性の結果が得られている(36)。

4) 発がん性

(1) まとめ

検索の限りでは、L-グルタミン酸アンモニウムの発がん性検索を目的とした試験報告は見出せず、また JECFA, EU あるいは FDA 等の報告書にも文献として挙げられていなかった。現状では、グルタミン酸あるいはその塩類についての発がん性に関する報告は、Ebert, A.G. による C-57black マウスおよび SD ラット を用いた長期(2年間)試験(40)(38)、ならびに Shibata らによる monosodium L-glutamate について F-344 ラットを用いた2年間投与試験(48)に限られる。Ebert は マウス、ラットの2種の動物に対し共に monosodium L-glutamate, monosodium DL-glutamate および L-glutamic acid について発癌を視野に入れた毒性試験を行った結果を記載しているが、いずれも結果は陰性であったと報告している。また、Shibata らも F-344 雌雄 ラットを用いて monosodium L-glutamate を 0, 0.6, 1.25, 2.5 あるいは 5.0% の濃度で2年間投与する発がん性試験をおこなっているが、5.0%までの飼料添加濃度の範囲では発がん性は全く認められなかったと報告している。

グルタミン酸塩は経口的に摂取されると胃内で胃液によりグルタミン酸と陽イオンに解離するため、結果としていずれの塩類も遊離グルタミン酸と同一の過程を経て吸収される。従って、グルタミン酸あるいはナトリウム塩を主体に行われた長期経口摂取試験の成績は、アンモニウム塩にも適用できると考えられる。

L-グルタミン酸およびその塩類の発がん性に関連する知見として次の報告がある。Owenらは、一群雌雄各5匹のビーグル犬にL-グルタミン酸ナトリウムを2.5、5.0あるいは10.0重量%を含む飼料を104週間投与した結果では、組織学的に対照群と全く相違を認めなかったと報告している(41)。Owenらは、チャールズリバー社のCDラット(一群雌雄各40匹)に1、2または4%重量のグルタミン酸ナトリウムを含む飼料を104週間投与する実験で、腎盂に好塩基性沈着物を認めた以外になんら有意の所見は認めていない(39)。また、Ebertは、12週齢のSDラットにL-グルタミン酸ナトリウム(L-MSG)、DL-グルタミン酸ナトリウム(DL-MSG)およびL-グルタミン酸(L-GA)を0.1%および0.4%をふくむ飼料を2年間まで投与し病理組織学的に検索した結果では、検体投与による有意な腫瘍の発生を認めていない(38)。さらに、Ebertは雄のC-57blackマウスに同じく1.0%または4.0%w/wのL-MSG、DL-MSGまたはL-GAを含む飼料を715日間与えた結果でも、悪性腫瘍の発生は認めず、わずかに1%DL-MSG投与マウスの1匹の肺に1個の良性腺腫の発生を認めたに過ぎない(40)。

以上の知見から、グルタミン酸あるいはその塩類には発がん性は認められないと結論される。

(2) 個別データ

グルタミン酸の発がん性評価に参考となる最初の報告は、1978年のOwenらによりなされている(41)。彼らは1群雌雄各5匹のビーグル犬を用いて、無処置対照群には基礎食を一匹あたり400gを限度として、また他の3群には、基礎食に2.5、5.0または10.0%w/w L-グルタミン酸ナトリウム(MSG)を添加し、104週間にわたり摂取させた。なお、彼らの実験ではもう1群5.13%w/wのプロピオン酸ナトリウムを含む飼料を与える群が追加されている。その結果、死亡例は全く認められず、実験群に、対照群と比較して病理組織学的検索結果に全く相違を認めていない。

Owenらは、同様の実験をラット(Charles River CD系ラット)でも行っている(39)。1群雌雄各40匹のラットに4%、2%、1%または0%w/wMSGを加えた飼料で104週間の投与を行っている。毒性学的には、石灰沈着を対照群を含む一部ラットの腎の皮髄境界部に認めたが、それ以外に組織学的に有意な病的所見は認めていない。

1979年には、Ebertがマウスおよびラットでの2年間の長期経口投与試験の成績を報告している。Ebertは、雄C57blackマウス1群100匹、対照群は200匹に、L-グルタミン酸ナトリウム(L-MSG)、DL-グルタミン酸ナトリウム(DL-MSG)、およびL-グルタミン酸(L-GA)をそれぞれ1.0および4.0%w/wの濃度に添加した飼料で、715日間飼育した。715日の飼育に耐えた動物の比率は13%(1%L-GA)から24%(4%L-GA & Control)であったが、組織学的に腫瘍の発生を認めた例は、1%DL-SMGを715日間投与されたマウスの肺の良性腺腫1個のみ

であった(40)。また、Ebert は、雌雄 Sprague-Dawley ラットに、0.1%あるいは0.4%L-MSG, DL-MSG または L-GA 添加飼料を、0.1%群では雄 40、雌 35 匹、0.4%群では雄 35 匹、雌 40 匹に対し 2 年間まで投与した。このうち、214 日後に各群から雌 4 匹雄 1 匹を取って同一ケージ内に収容し、妊娠した場合には雌を別のケージに移し子動物を飼育させた。さらに 275 日後および 336 日後にも同様の処置を行って、多世代《F₃-F₅ 世代》繁殖試験を追加しているが、特に異常は認めていない。動物の生存率は実験群で 57.3%、対照群で 59.3%で差異はない。腫瘍の発生率は実験群全体で 40.1% (34.4 - 54.7%)、対照群 42.4%であったが、雌では殆どが乳腺腺腫、雄では殆どが良性の皮膚由来腫瘍であったと記載している (38)。

その後 Shibata らは、1 群雌雄各 50 匹の F-344 ラットを用いて L-グルタミン酸ナトリウムを 0、0.6、1.25、2.5、または 5.0%添加した飼料による 2 年間の発がん試験を行っている。腎臓ならびに膀胱については、非腫瘍性病変、非腫瘍性増殖性病変ならびに腫瘍性病変のすべてを組織学的に検索したほか、全身の各臓器についても腫瘍性病変を精細に観察し記録しているが、その結果、L-グルタミン酸ナトリウム投与に起因する腫瘍の発生は認められなかったと報告している (48)。

5) 生殖発生毒性試験

L-グルタミン酸アンモニウムについての繁殖性や催奇形性試験成績を確認することは出来なかった。JECFA では L-グルタミン酸および L-グルタミン酸のカリウム、カルシウム、ナトリウムならびにマグネシウム塩を含めグループとして ADI を評価していることから、ラット、マウスあるいはウサギにより試験が実施されている L-グルタミン酸、L-グルタミン酸ナトリウムあるいは L-グルタミン酸カリウムの試験成績から L-グルタミン酸アンモニウムの繁殖性や催奇形性を推察することとした。

(1) 繁殖性

1 群雌雄各 2~5 匹の IVCS 系あるいは Swiss 系マウスに L-グルタミン酸ナトリウムを 0、2 および 4%の濃度で 2 週間混餌投与した後交配し、第一世代 (F₁ 世代) を出産させ、F₁ 世代には離乳後親動物と同じ飼料を投与するとともに、90 日齢時点で各群から雌雄を選び交配させ第二世代 (F₂ 世代) を出産させた試験が実施されており、IVCS 系および Swiss 系マウスとも親動物および F₁ 動物の体重および摂餌量に被験物質投与の影響は認められず、親動物や F₁ 世代の動物の発情周期や妊娠期間、F₁ および F₂ 世代の同腹子数や出生児体重、あるいは親動物および F₁ 世代の臓器重量や主要臓器 (脳及び目も含む) の組織検査、F₂ 世代の眼瞼開裂や外表および骨格検査においても異常は認められなかったと報告されている (7) (42)。また、51 匹の雌性マウスおよび 17 匹の雄性マウスからなる群に L-グルタミン酸ナトリウム (MSG) を 1 および 4%の濃度で混餌投与、対照群 (雄 33 匹、雌 99 匹) には基礎飼料を投与し、交配させ F₁、F₂ および F₃ 世代を産ませた試験が実施されており、成長率と摂餌量は全ての群で同様であったと報告されている。実質的な MSG 摂取量は 1 および 4%群でそれぞれ、雄マウスで

は1.5および6g/kg、雌マウスでは1.8および7.2g/kgであり、母動物のMSG摂取量は授乳期に著しく増加し、最大で25g/kg体重まで増加したと報告されている。なお、どの世代においても受精能力、妊娠率、発育および授乳に被験物質投与の影響は認められず、F₃世代で出生0、3、14および21日に実施した組織学的検査においても脳の病変やその他被験物質投与に関連した病変は観察されなかったと報告されている(7)。

(2) 催奇形性

ラットでは、1群25匹の雌性Wistar系ラットにL-グルタミン酸カリウムを0、4.5、21、97および450mg/kgの用量で妊娠6~15日の間経口投与した試験が実施されており、着床数、生存胎児数および被験物質投与に起因した異常を伴った胎児数に差は認められなかったと報告されている(7)。また、雌性SD系ラットにL-グルタミン酸を2%の濃度で交配前3日および妊娠期間中混餌投与し、妊娠21日に帝王切開により分娩させ、吸収胚数、生存胎児数、胎児体重および胎児の内部臓器と骨格検査を実施したところ、対照群との間に差は認められなかったと報告されている(7)(43)。

マウスでは、投与経路は明らかでないが、1群24~30匹の雌性マウスにL-グルタミン酸ナトリウムを0、5.2、24、112および520mg/kgの用量で妊娠期間の10日間投与した試験が実施されており、着床数あるいは母動物や胎児の生存率に被験物質投与による明らかな影響は認められず、また、吸収胚、胎児体重あるいは同腹児数、さらに、臓器および骨格検査においても対照群との間に差は認められなかったと報告されている(7)。

ウサギでは、9匹の妊娠ウサギにL-グルタミン酸ナトリウムを25mg/kg体重の用量で交配後15日間、また対照群として11匹に生理食塩水を経口投与した試験が実施されており、受胎率および同腹児数に差は認められなかったが、被験物質投与群の平均胎児体重は対照群に比べ僅かに低値を示したと報告されている。しかし、胎児の精巣、卵巣および副腎、母動物の卵巣、副腎、肝臓、腎臓および脾臓重量は対照群との間に差は認められず、胎児の外表および骨格検査においても異常は観察されなかったと報告されている(7)。

6) 一般薬理試験

L-グルタミン酸(Glu)の生理作用は多岐にわたり、アミノ酸代謝において、エネルギー源、グルタミンの前駆物質、クエン酸(TCA)回路の中間代謝物質、窒素の輸送(グルタミン)、グルタチオン合成の基質などの役割を果たしていること知られている(12)。

それらの生理作用と関連して、脳における研究が進んでおり、L-グルタミン酸(Glu)は、シナプス前終末から放出される代表的な興奮性神経伝達物質であり、学習や記憶という脳活動にはシナプス前線維における伝達効率増強現象(長期増強、long-term potentiation: LTP)と関係し、それにGlu受容体が関与しているとされている(50)。

脳のうち最も注目されて来たのは視床下部であり、特に弓状核などである(8)。

中枢神経系に対して最も感受性の高い動物種はマウスであり、その新生児における視床下部

の障害発現に関する経口投与後の ED₅₀ は約 500 mg MSG/kg 体重であり、嗜好性が認められる (palatable) 量の最大値は、約 60 mg MSG/kg 体重である (7)。

L-グルタミン酸 (Glu) は種々の生理状態において、多岐にわたる役割を担っているために、毒性試験レベルの投与量以外での、生体の反応は明確でないことが多い。ラットにおける迷路学習実験に関しても、経口投与後学習効果が増大するとする報告とそのようなことは確認できなかったとする報告が見られている。一方その後、知覚再構成作業である迷路学習より知覚運動作業であるレバー押し作業学習を用いた試験で、若いラットで 200mg/kg 体重/日や約 1.3g/kg 体重/日といった適度な用量の Glu が学習を促進させるが、400mg/kg 体重/日または 2.6g/kg 体重のような高用量では、過度の異常活動や無秩序な行動を惹起することが認められている (10)。

ヒトにおける味覚に関してはプラセボのある試験で、各種の濃度でトマトジュースや炭酸飲料に加えられた L-グルタミン酸ナトリウム (MSG) に対する拒否的反応について、女性のほうが男性よりも敏感であったという報告がある (8)。CRS (Chinese Restaurant Syndrome: 中華料理店症候群: MSG を数グラム含む食事を摂取した後 5~35 分で現れる、頭痛、眠気、赤面、発汗、吐き気、胸やけ、腹痛などの症状) に対する感受性も女性のほうが高いという報告も見られている (10)。しかし、MSG の使用量と CRS との間の明確な関係は、交差二重盲検対照試験によって認められていない (7) (10)。

また、L-グルタミン酸ナトリウムによる、喘息患者における気管支狭窄の誘発は見られていない (7)。

7) ヒトについての知見

肝性昏睡を 5 回繰り返した 3 名の患者に 23g の L-グルタミン酸ナトリウムを静脈内注射し、病状の改善がみられたとの報告がある (7)。

53 名の患者が L-グルタミン酸ナトリウムを 1 日 15g から始めて 30g を 1 週間摂取し、次いで 1 日 45g を 12 週間摂取したが、血漿中のグルタミン酸レベルに影響がみられなかった (7)。

6 名の哺乳中の婦人が 1 晩絶食した後、6g の L-グルタミン酸ナトリウムを水溶液もしくは流動食として摂取し、1, 2, 3, 4, 6 および 12 時間目に母乳及び血液を採取された。グルタミン酸、アラニン、血漿中濃度は僅かに増加したが、母乳中のアミノ酸濃度には変化がみられなかった (7)。

1968 年の Kwok による報告 (7) 以来、中華料理を食べてから 15 - 30 分目に始まる後頭部の知覚麻痺、全身の脱力および動悸を主徴とする症例 (CRS: Chinese Restaurant Syndrome) が相次いで発表された。症状は 2 時間程度持続した後に回復し、後遺症は残さない (15)。原因として、食塩、アルコールを含め様々な食品成分が取り上げられたが、その中で L-グルタミン酸ナトリウムが最も注目され、特に症状の発現を L-グルタミン酸に対して感受性の高いヒトの反応ではないかという疑いがもたれるようになった。この仮定を検討するための臨床研究および疫学調査が各国で実施され、結論的に L-グルタミン酸ナトリウムによると疑われて

いた症状の発現がグルタミン酸ナトリウムに特異的ではないことがわかり、さらに、二重盲検法による臨床試験によって、L-グルタミン酸を加えた食品の摂取と CRS との間には有意な関係はないとの成績が得られている (13) (15)。

Schaumberg らは、大量の L-グルタミン酸ナトリウムを経口的に摂取あるいは静脈内注射したヒトに皮膚の灼熱感 (胸部に始まり頸部, 上腕部に広がる) 顔面のこわばり、胸痛が発現したと報告している。投与後症状が現われるまでの時間は、静脈内注射で 17 - 20 秒, 経口摂取で 12 - 25 分と記載されている。症状の内容は投与方法により異なり、静脈内注射では上記の 3 徴候がみられたが、経口投与では一部が認められたのみであった。症状の発現に必要な投与量には個人差があり、静脈内注射では 25 - 125mg, 経口投与では 1.2 - 12g とされている。症状の発現は静脈注射のほうが鋭敏で、たとえば 21g の経口摂取で症状の発現がなかった例が、50mg の静脈内注射で典型的な症状を示したとされている。その他、500mg の静脈内注射により胸痛を示した例について心電図の検査を実施したが、異常所見はなかったと述べられている。Schaumberg らの研究は主としてオープン試験により実施され、一部で二重盲検法が用いられているものの、味について考慮がはらわれていないという弱点はあるが、グルタミン酸ナトリウムについての最初の系統的な臨床試験として評価されている (13)。

その後、1970 年から 1980 年にかけて、L-グルタミン酸ナトリウムの摂取と CRS の関係について二重盲検法による多くの臨床試験が実施され、グルタミン酸摂取群はプラシーボ群に比べてなんらかの症状を示す例数は多いが、典型的な CRS の徴候がみられた例はなく (15) さらに症状の発現と血中のグルタミン酸濃度の間にも相関が認められないと報告されている (13) したがって、大量の L-グルタミン酸ナトリウムの摂取後に認められた胸やけ, ふうつき, 顔や肩のこわばり, 胸痛などの症状はグルタミン酸に特異的なものではないことになるが、実際にこれらの症状はコーヒーや香辛料を加えたトマトジュースの摂取後にもみられている (13)。

1981 年に Allen らは、中華料理を食べてから 12 時間目に気管支喘息の発作を起こした 2 症例を記載し、さらにこの 2 例にグルタミン酸ナトリウム 2.5g を摂取させ 10 - 12 時間目に最大呼出流速 (Peak expiratory flow rate, PEFr) の減少が認められたと報告している。この知見から Allen は L-グルタミン酸ナトリウムが気管支の攣縮に関与しているものと考え、摂取後症状が発現するまでの時間が長いためにこれまで気づかれなかったものと推測している。一方、この推測に反対する報告もある。これらの報告では、中華料理の摂取後に喘息発作を起こした病歴をもつ計 45 例の喘息患者について、L-グルタミン酸ナトリウム摂取による惹起試験が実施されているが陽性の反応はみられず、さらに L-グルタミン酸ナトリウムの摂取による喘息発作がみられなかった 109 例の喘息患者について同様の試験を行っているが、陽性反応の例はなかったと報告されている (16)。

7. 国際委員会などにおける安全性評価

1) FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会 (JECFA) における評価

JECFA は 1971 年の 14 回会議および 1974 年の 17 回会議において L-グルタミン酸とその塩類、アンモニウム塩、カルシウム塩、ナトリウム塩ならびにカリウム塩について評価し、L-グルタミン酸とそのナトリウム塩の 4% 添加飼料による 2 年間のマウス試験で有意な影響がみられなかったとのデータに基づいて、120mg/kg/day (グルタミン酸換算) の ADI を設定している (1)。この会議において、大量の L-グルタミン酸ナトリウムを注射したマウス、ラットの新生児に脳の障害が認められたという実験について議論され、乳児の神経系が成人に比べて高い血中濃度のグルタミン酸に対して高い感受性を示す懸念がもたれ、その結果、この ADI は生後 12 週前の乳児には適用しないこととされた。

その後、L-グルタミン酸ナトリウムの摂取量がアジアの特定地域において上記 ADI を超える場合があるとの情報があり、JECFA は 1987 年 31 回会議において 1973 年以降に集められたグルタミン酸に関するデータ、特に代謝、神経毒性、内分泌機能への影響ならびにヒトでの摂取量と健康影響についての情報に基づいて、前回の ADI, 0 - 120mg/kg/day はマグネシウム塩も含めて ADI を特定しない (ADI not specified) に変更している (7)。

L-グルタミン酸ナトリウムの大量投与による神経毒性の発現は血中濃度に依存し、感受性は動物種により異なり、マウスが最も高いとされている。ちなみに、マウスにおいて神経毒性を発現しない最大の血中濃度は新生児で 100 - 130 $\mu\text{mol/dl}$ 、離乳期で 380 $\mu\text{mol/dl}$ 、成熟期で 630 $\mu\text{mol/dl}$ である (7)。代謝実験では、ヒトの乳児は成人と同じように L-グルタミン酸を代謝することおよび L-グルタミン酸は胎盤をほとんど通過しない知見 (ラット、サル) が得られている (2)(7)。更に、ヒトについての臨床試験によると、L-グルタミン酸ナトリウムの 150mg/kg を一度に摂取しても、L-グルタミン酸の血中濃度は僅かに増加するのみで、神経障害を起こすレベルには達しないとのデータも報告されている (7)。

1987 年の JECFA の報告書には、グルタミン酸の使用に関して妊婦および乳児を特別に扱わなくてはならない科学的根拠はないが、食品添加物の使用についての JECFA の一般的な見解として、L-グルタミン酸について生後 12 週間以前の乳児には注意深く使用すべきである旨の一文を追加している (2)。

大量の L-グルタミン酸ナトリウムを摂取してから 15 - 30 分目に始まり、一過性に経過する後頭部の知覚麻痺や顔面の紅潮などについて多くの報告があり、これらの症例について中華料理店症候群 (CRS: Chinese Restaurant Syndrome) の名称が用いられている。CRS の発現と大量の L-グルタミン酸ナトリウムの摂取との関係についての研究から、CRS が L-グルタミン酸に耐容性が低い個体にみられる過敏症と推定する報告がある (7)。一方、二重盲検法による臨床試験においては、CRS と L-グルタミン酸摂取との間には相関がみられていない。これらの情報を総合して、JECFA では「十分に管理された二重盲検法による交叉試験では CRS と L-グルタミン酸ナトリウムの摂取との間に明確な関係は認められない」との結論が示

されている(2)。

2) 米国 FDA における評価

米国において、L-グルタミン酸およびその塩類は1960年代より食品成分として使用されていた。FDAのGRAS物質に関する特別委員会は、1978年および1980年に、L-グルタミン酸とその塩類についての既存情報を評価し、次の結論を出している： L-グルタミン酸およびそのナトリウム塩、アンモニウム塩、ならびにカリウム塩は現状で通常使用されている量、方法で用いられる限り、ヒトに対して有害影響を起こすもしくは示唆する証拠はない。しかし、

現在よりも更に高い量で使用する際の影響を判断するためには追加データが必要である(9)。

FDAはこの評価に基づいて、L-グルタミン酸アンモニウムを、適正製造規範(GMP)にしたがって用いたとき、一般に安全と認められる(GRAS)多目的食品成分(Multiple purpose food substance)に分類している(47)。

3) 欧州連合における評価

欧州連合(EU)では、L-グルタミン酸アンモニウムおよびグルタミン酸、グルタミン酸ナトリウム、グルタミン酸カリウム、グルタミン酸カルシウムならびにグルタミン酸マグネシウムは食品科学委員会(SCF)が推奨する方法で使用する場合、「ADIを特定しない」とすることが認められる食品添加物に分類されている(30)。

8 . 検討委員会における安全性評価と ADI の試算

L-グルタミン酸アンモニウムは弱酸と弱塩基の塩であることから、胃液によって L-グルタミン酸が遊離する。言い換えると、胃を通過した時点で、L-グルタミン酸アンモニウム塩は、グルタミン酸ナトリウム塩、グルタミン酸等と同じ体内動態の過程をたどるとみなされる。従って、検討会での調査資料は L-グルタミン酸ナトリウムおよび L-グルタミン酸についてのデータを主体としているが、体内動態の類似性から考えて、これらのデータを基盤にしてグルタミン酸アンモニウム塩の安全性の評価は可能と判断される。

調査した毒性試験データを総合すると、グルタミン酸アンモニウムは、経口投与による単回投与毒性および反復投与毒性は著しく低く、生殖発生毒性、遺伝毒性および発がん性は陰性と判断される。

動物実験では、新生児あるいは乳児に大量のグルタミン酸ナトリウムを非経口的に一度に投与すると脳障害の起こることが知られ、1970 年代の時点においては、この作用がヒトにおける安全性を評価するうえでの問題点に挙げられていたが、体内動態に関する研究データからみて、グルタミン酸が食事を通じて経口的に摂取される条件では、このような神経毒性はヒトに発現しないことが確認されている。

ヒト対象試験においても、グルタミン酸およびその塩類のヒトでの耐容性は高い。グルタミン酸塩類の大量摂取との関連性が疑われているヒトにみられる有害事象として、CRS、気管支喘息発作等が指摘されているが、適切に企画・実施されたプラシーボを用いる二重盲検比較試験によって、いずれの有害事象についてもグルタミン酸摂取との関係を否定する結果が得られている。

これらの知見に基づいて、JECFA は L-グルタミン酸およびその塩類に対して“ADI を特定しない (ADI not specified)” の評価を与えている。検討会の調査において、グルタミン酸の毒性は著しく低く、さらに、添加物として食品に加えられる L-グルタミン酸の量 (1.2g - 1.4g/日/人)(46) は、国民栄養調査の結果 (47) から概算した食品中のグルタミン酸の量 (約 15g) に比べて低い事が確認された。以上の観点から、検討会はグルタミン酸アンモニウムについても ADI を“ADI を特定しない (ADI not specified)” とするのが適切と判断する。

9. 使用基準（案）

L-グルタミン酸アンモニウムは JECFA による L-グルタミン酸塩類のグループ評価で「ADI：特定しない」とされ、米国においては一般に安全な物質（GRAS 物質）として登録されており、GMP 管理のもとで食品全般に使用することができる。また、欧米諸国においては調味料、薬味料には必要量、一般食品に 1% の範囲内で使用が認められている。

本物質は食品中に存在する L-グルタミン酸の塩であって安全性が高いこと、また、わが国においては既に使用が認められている類縁の添加物である L-グルタミン酸及び L-グルタミン酸塩（カリウム、カルシウム、ナトリウム、マグネシウム塩）には特段の使用基準は設定されていない。

以上のことを勘案し、L-グルタミン酸アンモニウムについても添加物として適正に使用される限り、使用基準は設定しないこととする。

一日摂取量の推定について

グルタミン酸アンモニウムの主な用途は、グルタミン酸関連の指定食品添加物であるL-グルタミン酸、同ナトリウム、同カリウム、同カルシウム、同マグネシウム塩、同アルギニン塩と同様に調味料であることから、これら添加物のマーケットバスケット調査方式及び生産流通調査方式による摂取量調査結果に基づき一日摂取量を推定する。

1. マーケットバスケット方式による摂取量調査報告

マーケットバスケット方式では食品添加物が使用される多数の加工食品をまず全国各地で購入し、7つの食品群に分類する。同じ食品群に分類される食品をミキサーで混和し、食品群ごとに検体を作成する。次に、各検体中の食品添加物量を測定し、国民栄養調査にもとづく当該食品群に対する国民1人当たりの食品喫食量を乗じて食品群別の一日摂取量を算出し、最後に各食品群一日摂取量を合計して食品添加物一日摂取量を求める。グルタミン酸塩類の添加物の場合、定量はグルタミン酸として行うので、各種塩類のグルタミン酸換算総量が測定される。また、グルタミン酸はたんぱく質を構成するアミノ酸としてだけでなく、遊離のアミノ酸としても野菜など天然食品素材中に含まれていることから、通常マーケットバスケット方式による摂取量算定値には、食品添加物として使用されたグルタミン酸塩類のほか食品素材由来の遊離の（たん白質由来でない）グルタミン酸も含まれる。グルタミン酸のような食品素材にも含まれている食品添加物については、下記（1）のように未加工の食品素材由来での摂取量も併せて調査されている。従って、加工食品由来と未加工食品由来の合計がグルタミン酸としての総摂取量である。

（1）1998-1999年調査（46）

加工食品	1,024 mg/人/日
未加工食品素材	174 mg/日
合計	1,198 mg/人/日（グルタミン酸として）

（2）2000年年齢層別調査（51）（加工食品由来）

1 6才（15.9kg-bw）	924 mg/人（グルタミン酸として）
7 14才（37.1kg-bw）	1,342 mg/人
15 19才（56.3kg-bw）	1,770 mg/人
20 - 64才（58.7kg-bw）	1,900 mg/人
65才以上（53.2kg-bw）	1,650 mg/人

2. 生産流通調査方式による食品添加物の摂取量調査報告

生産流通調査では食品添加物製造者若しくは輸入者から食品添加物として1年間に出荷され量をアンケート調査して集計し、使用基準、廃棄率、輸出・入食品の寄与などについて必要な補正を行って国民の実総摂取量とし、次に国民1人・一日当たりの平均摂取量を算出する。

平成16年度厚生労働科学研究報告(調査年 2001年)(52)

グルタミン酸	0.31 mg/人/日
グルタミン酸ナトリウム	1,660
グルタミン酸カリウム	0.0002
グルタミン酸カルシウム	0.0002
グルタミン酸マグネシウム	0.0002
グルタミン酸アルギニン	0.001
合計	1,660.3116 mg/人/日

(グルタミン酸として、約1,290 mg/人/日)

上記のように、2000年に実施された年齢層別のマーケットバスケット調査の摂取量は他の2つと比べてやや大きい。グルタミン酸関連添加物摂取量の経年変化は少ないと考えられるので、ここでは1998-1999年マーケットバスケット調査結果と2001年生産流通調査結果を総合して、グルタミン酸関連添加物の一日1人摂取量はグルタミン酸として合計1.0gから1.3g、食品素材由来を含めて1.2gから1.5gと推定する。

参考文献

No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
1	Seventeenth Report of the JECFA	Toxicological Evaluation of Certain Food Additives with a Review of General Principles and of Specifications (抜粋)	WHO Technical Report Series No.539, FAO Nutrition Meetings Report Series No.53 pp. 3, 23, 1973
2	Thirty-first Report of the JECFA	Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants (抜粋)	WHO Technical Report Series 759, Geneva 1987
3	JECFA	Monoammonium L-Glutamate	FNP 38 (1988), FNP 52 (1992) http://apps3.org/jecfa/additive_specs/docs/0/additive-0285.htm
4	Office for Official Publications of the EC	European Parliament and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on Food Additives other than Colours and Sweeteners (抜粋)	Consleg: 1995L0002-17/07/2003 pp. 1-7, 30, 38
5	Commission Directive 2001/30/EC of 2 May 2001	Amending Directive96/77/EC Laying Down Specific Purity Criteria on Food Additives Other than Colours and Sweeteners (抜粋)	OJL 146, pp.1-2, 14, 31.5.2001
6	FDA	§ 182.1 Substances that are Generally Recognized as Safe (Glutamate 関連)	21CFRCh.1 (4-1-07 Edition) pp.468, 474-475
7	The 31st Meeting of the JECFA	Toxicological Evaluation of Certain Food Additives	WHO Food Additives Series : 22 pp.97-182, Geneva Feb., 1987
8	Prepared for FDA, Anderson, S.A., Raiten, D.J., Life Sciences Research Office Federation of American Societies for Experimental Biology	Safety of Amino Acids Used as Dietary Supplements	FDA Contract No. 223-88-2124, Task Order No.8, pp.37-38, 154-166, July 1992
9	Prepared for FDA, Life Sciences Research Office Federation of American Societies for Experimental Biology	Evaluation of the Health Aspects of Certain Glutamates as Food Ingredients Supplemental Review and Evaluation	SCOGS-37a-Suppl. Contract No. FDA 223-75-2004 PB-178635, 1980
10	Prepared for FDA, Life Sciences Research Office Federation of American Societies for Experimental Biology	Evaluation of the Health Aspects of Certain Glutamates as Food Ingredients	SCOGS-37a Contract No. FDA 223-75-2004, 1978
11	Institute of Medicine of the National Academies	Monoammonium L-Glutamate	Food Chemical Codex Fifth Edition pp.292-293, 2004
12	渡辺明治	グルタミン酸の科学 -5章 体内のグルタミン酸-	グルタミン酸の科学 うま味から神経伝達まで, 講談社, 2000
13	林裕造	グルタミン酸の科学 -6章 グルタミン酸の安全性-	グルタミン酸の科学 うま味から神経伝達まで, 講談社, 2000
14	Walker,R., Lupien,J.R.	The Safety Evaluation of Monosodium Glutamate	TheJournal of Nutrition Vol.130, No.4S, pp.1049-1052, 2000
15	Geha,R.S., Beiser,A., Ren,C., Patterson,R., Greenberger,P.A., Grammer,L.C., Ditto,A.M., Harris,K.E., Shaughnessy,M.A., Yarnold,P.R., Corren,J., Saxon,A.	Review of Alleged Reaction to Monosodium Glutamate and Outcome of a Multicenter Double-Blind Placebo-Controlled Study	TheJournal of Nutrition Vol.130, No.4S, pp.1058-1062, 2000
16	Stevenson,D.D.	Monosodium Glutamate and Asthma	TheJournal of Nutrition Vol.130, No.4S, pp.1067-1073, 2000
17	池田菊苗	新調味料に就て	東京化学会誌 30, pp.820-836, 1909
18	Industrial Bio-test Laboratories, Inc.	Mutagenic Study with Ac'cent Brand Monosodium-L-glutamate in Albino Mice	IBT No. 632-03040 , May 9, 1973
19	Industrial Bio-test Laboratories, Inc.	Host-Mediated Assay for Detection of Mutations Induced by Ac'cent Brand Monosodium-L-glutamate	IBT No. 632-03039 , May 3, 1973
20	Litton Bionetics, Inc.	Mutagenic Evaluation of Compound FDA 73-58. 000997-42-2, Monopotassium Glutamate	National Technical Information Service (NTIS) PB-254 511, 24 Dec 1975 (Contract 223-74-2104)
21	Litton Bionetics, Inc.	Mutagenic Evaluation of Compound FDA 75-11. 007558-63-6, Monoammonium Glutamate, FCC	National Technical Information Service (NTIS) PB-254 512, 24 Dec 1975 (Contract 223-74-2104)
22	Litton Bionetics, Inc.	Mutagenic Evaluation of Compound. FDA 75-59. L-Glutamic Acid, HCL	National Technical Information Service (NTIS) PB-266 892, Apr 1977 (Contract 223-76-2104)
23	Litton Bionetics, Inc.	Mutagenic Evaluation of Compound. FDA 75-65. L-Glutamic Acid, FCC	National Technical Information Service (NTIS) PB-266 889, Apr 1977 (Contract 223-76-2104)
24		Low Sodium Flavor Enhancers	Ajinomoto Food Ingredients LLC [味の素(株)提供資料](平成17年8月)
25		Product Specification Sheet -Ammonium L-Glutamate Monohydrate-	Ajinomoto Food Europe [味の素(株)提供資料](平成17年8月)
26		§ 318.7 Approval of Substances for Use in the Preparation of Products	§ 318.7 9CFR Ch. (1-1-99Edition)
27		§ 381.146 Sampling at Official Establishments	§ 381.146 9CFR Ch. (1-1-99Edition)

No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
28	National Research Council, Washington, DC Prepared for : FDA	1987 Poundage and Technical Effects Update of Substances Added to Food	NTIS PB91-127266 Dec,89
29	連邦農務省 (USDA)食品安全検査局 井川三郎 (訳)	食肉および鳥肉製品中のグルタミン酸-アンモニウム	Federal Register 50 (237) 50282-3 (Dec. 10, 1985) / JAFAN 第57号 1986年3月
30	EU Commission	Report From The Commission on Dietary Food Additive Intake in the European Union	http://europa.eu.int/comm/food/food/chemicalsafety/additives/flav15_en.pdf
31	FDA (21 CFR § 182.1)	§ 182.1 Substances that are Generally Recognized as Safe	21CFRCh.1 (4-1-03 Edition)
32	石館基, 祖父尼俊雄, 吉川国衛	食品添加物の変異原性試験成績 (その5)	トキシコロジー-フォーラム Vol.7(6), pp.634-643, 1985
33	祖父尼俊雄, 林真, 松岡厚子	染色体異常試験データ	染色体異常試験データ集 改訂1998年版
34	石館基, 能美健彦, 松井道子	微生物を用いる変異原性試験データ	微生物を用いる変異原性試験データ集, Life-science Information Center, 1991
35	厚生省生活衛生局食品化学課	L-グルタミン酸及びその塩類	第2版 食品中の食品添加物分析法, pp.169-170, 2000
36	高崎豊, 成井喜久子, 塩谷茂	L-グルタミン酸塩類の毒性 4種のL-グルタミン酸塩類のマウス, ラットにおける急性毒性及び微生物による突然変異について	医薬品研究 Vol.21, No.2, pp.257-264, 1990
37	Moriyuki,H., Ichimura,M.	Acute Toxicity of Monosodium L-Glutamate in Mice and Rats	Oyo Yakuri Vol.15, No.3, pp.433-436, 1978
38	Ebert,A.G.	The Dietary Administration of L-Monosodium Glutamate, DL-Monosodium Glutamate and L-Glutamic Acid to Rats	Toxicology Letter Vol.3, pp.71-78, 1979
39	Owen,G., Cherry,C.P., Prentice,D.E., Worden,A.N.	The Feeding of Diets Containing Up to 4% Monosodium Glutamate to Rats for 2Years	Toxicology Letter Vol.1, pp.221-226, 1978
40	Ebert,A.G.	The Dietary Administration of Monosodium Glutamate or Glutamic Acid to C-57 Black Mice for Two Years	Toxicology Letter Vol.3, pp.65-70, 1979
41	Owen,G., Cherry,C.P., Prentice,D.E., Worden,A.N.	The Feeding of Diets Containing Up to 10% Monosodium Glutamate to Beagle Dogs for 2Years	Toxicology Letter Vol.1, pp.217-219, 1978
42	Yonetani,S., Ishii,H., Kirimura,J.	Effect of Dietary Administration of Monosodium L-Glutamate on Growth and Reproductive Functions in Mice	Oyo Yakuri Vol.17, No.1, pp.143-152, 1979
43	McColl,J.D., Globus,M., Robinson,S.	An Attempted Reversal of Thalidomide Embryopathy in the Rat by Glutamate	Canadian Journal of Physiology and Pharmacology Vol.43, pp.69-73, 1965
44	味の素(株) 品質保証部長 木村毅	グルタミン酸アンモニウム塩の呈味特性	2005年12月5日付 報告書
45	味の素(株) 品質保証部長 木村毅	グルタミン酸アンモニウム塩の溶解度のpH依存性	2005年12月5日付 報告書
46	食品添加物研究会編	食品添加物一日摂取量の実態と傾向	あなたが食べている食品添加物, 平成13年1月
47	厚生労働省	平成14年 国民栄養調査	
48	Shibata,M.A., Tanaka,H., Kawabe,M., Sano,M., Hagiwara,A., Shirai,T	Lack of Carcinogenicity of Monosodium L-Glutamate in Fischer 344 Rats	Fd Chem Toxic Vol.33, No.5, pp.383-391, 1995
49	鳥居邦夫, 三村亨	L-グルタミン酸塩類のラットにおける吸収と排泄について	医薬品研究 Vol.21, No.2, pp.242-256, 1990
50	小野武年	グルタミン酸の科学 -4章 脳における神経伝達物質としてのグルタミン酸-	グルタミン酸の科学 うま味から神経伝達まで, 講談社, 2000
51	Ishiwata,H., Yamada,T., Yoshiike,N., Nishijima,M., Kawamoto,A., Uyama,Y.	Daily Intake of Food Additives in Japan in Five Age Groups Estimated by the Market Basket Method	Eur Food Res Technol.,vol. 215, pp.367-374, 2002
52	日本食品添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定」研究グループ	生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定 その1指定添加物品目(第7回最終報告) 第11章 調味料	平成16年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安全性高度化推進事業) pp.1054-1061, 平成17年3月31日