

「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」に関するこれまでの経緯及び知見のまとめ

2009年2月

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8

2
3
4
5
6
7
8
9
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
0
1
2
3
4
5
6
7
8

3
4
5
6
7
8
9
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
0
1
2
3
4
5
6
7
8

1	イニシエーション期両方投与)	・ ・ ・ 試験 F-2	 21
2	③Tg ラットを用いた舌・乳腺二段階発がん試験	・ ・ ・ 試験 G	 22
3	3. 一日摂取量の推計		23
4	IV. 国際機関等における評価		24
5	1. FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) における評価		24
6	2. 米国における評価		24
7	3. EU における評価		24
8	<別紙：略称>		26
9	<参照>		27
10			

1 <審議の経緯>

2	2005 年 9 月 20 日	厚生労働大臣から「高濃度にジアシルグリセロールを含む
3		食品の安全性」に係る食品健康影響評価について要請、関
4		係書類の接受
5	2005 年 9 月 22 日	第 112 回食品安全委員会（要請事項説明）
6	2005 年 9 月 28 日	第 27 回新開発食品専門調査会
7	2005 年 9 月 30 日	第 25 回添加物専門調査会
8	2005 年 11 月 2 日	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
9		ープ（WG）
10	2005 年 12 月 2 日	第 2 回新開発食品・添加物専門調査会合同 WG
11	2005 年 12 月 13 日	第 3 回新開発食品・添加物専門調査会合同 WG
12	2006 年 1 月 31 日	第 4 回新開発食品・添加物専門調査会合同 WG
13	2009 年 2 月 13 日	第 5 回新開発食品・添加物専門調査会合同 WG

14
15 <食品安全委員会委員名簿>

2006 年 6 月 30 日まで	2006 年 12 月 20 日まで	2006 年 12 月 21 日から
寺田 雅昭（委員長）	寺田 雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾 允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉 直子（委員長代理）
小泉 直子	小泉 直子	長尾 拓
坂本 元子	長尾 拓	廣瀬 雅雄
中村 靖彦	野村 一正	野村 一正
本間 清一	畑江 敬子	本間 清一
見上 彪	本間 清一	畑江 敬子

16
17 <食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿>

2005 年 9 月 30 日まで	2007 年 9 月 30 日まで	2007 年 10 月 1 日から
上野川 修一（座長）	上野川 修一（座長）	上野川 修一（座長）
池上 幸江	池上 幸江（座長代理）	池上 幸江（座長代理）
磯 博康	磯 博康	石見 佳子
井上 和秀	井上 和秀	磯 博康
及川 眞一	及川 眞一	漆谷 徹郎
菅野 純	菅野 純	及川 眞一
北本 勝ひこ	北本 勝ひこ	尾崎 博
篠原 和毅	篠原 和毅	菅野 純
長尾 美奈子	長尾 美奈子	小堀 真珠子
松井 輝明	松井 輝明	清水 誠
山崎 壮	山崎 壮	田嶋 尚子
山添 康	山添 康	本間 正充
	山本 精一郎	松井 輝明
	脇 昌子	山崎 壮
		山添 康
		山本 精一郎
		脇 昌子

1 < 食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿 >

2005 年 9 月 30 日まで

福島 昭治 (座 長)
山添 康 (座長代理)
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

2007 年 9 月 30 日まで

福島 昭治 (座 長)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
井上 和秀
今井田 克己
江馬 眞
大野 泰雄
久保田 紀久枝
中島 恵美
西川 秋佳
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

2007 年 10 月 1 日から

福島 昭治 (座 長)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
井上 和秀
今井田 克己
梅村 隆志
江馬 眞
久保田 紀久枝
頭金 正博
中江 大
中島 恵美
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

2

3 < 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専門委
4 員名簿 >

5 2007 年 9 月 30 日まで

6 福島 昭治 (座 長)
7 上野川 修一 (座長代理)
8 池上 幸江
9 菅野 純
10 立松 正衛
11 長尾 美奈子
12 三森 国敏
13 山添 康
14 山本 精一郎
15 吉田 緑

2007 年 10 月 1 日から

池上 幸江
上野川 修一
菅野 純
立松 正衛
林 眞
福島 昭治
三森 国敏
山添 康
山本 精一郎
吉田 緑

16

要 約

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、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、ジアシルグリセロールを含む食用調理油を被験物質とした、発がんプロモーション作用等に関するものである。

I. 評価要請の経緯

1. 諮問前

1998年5月、高濃度にジアシルグリセロール（DAG）を含む食用調理油に対し、特定保健用食品としての表示の許可が行われて以来、同食用調理油を含む複数の食品について、厚生労働省は特定保健用食品としての表示を許可している。

2001年10月5日に新たに表示の許可申請がなされた高濃度のDAGを含む食品（マヨネーズ）について、厚生労働省の薬事・食品衛生審議会において検討が行われ、2003年6月27日、薬事・食品衛生審議会は、「特定保健用食品として認めることとして差し支えない」と評価した。その際、当該食品については、「発がん性を示す所見は認められないが」、「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行う」こととされ、その試験結果を薬事・食品衛生審議会に報告するよう付記された。

2003年8月5日、厚生労働省から食品安全委員会に対して当該食品の食品健康影響評価が依頼されたことから、同年9月11日に食品安全委員会より厚生労働大臣に対して、「薬事・食品衛生審議会における（当該食品の）特定保健用食品としての安全性の審査の結果は、当委員会として妥当と考える」旨の評価結果を通知している。その際、DAGに係る「二段階試験については、結果がわかり次第、当委員会にも報告されたい」旨の付記がなされた。

2005年8月4日には、厚生労働省から食品安全委員会に対し、二段階試験の中間報告が行われた。そのうち、平成15年度から実施した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」（試験A）は、舌、食道、乳腺発がん高感受性ヒトプロト型c-Ha-ras遺伝子組換えラット（Hras128 Tg、以下Tgラットと略す）を用いた試験であり、雄の舌に「（ジアシルグリセロールの）発がんプロモーション作用が示唆された」が雌のTgラット及び普通の雌雄ラットにはそのような作用は認められなかったため、研究者により「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」とされたものである。

これらの中間報告以降、厚生労働省は追加試験を計画する過程において、DAGに関する内外の新たな知見を入手し、また同時に中間報告が行われた研究結果に対する関心が消費者の間で高まりつつある等の情勢の変化があったことから、食品安全基本法に基づき、2005年9月20日に厚生労働省から食品安全委員会に食品健康影響評価が依頼されたものである（参照17）。

2. 諮問後

2005年9月22日の第112回食品安全委員会、同年9月30日の第25回添加物専門調査会及び11月2日の第1回新開発食品・添加物合同ワーキンググループ

1 プ（合同 WG）において、厚生労働省より、平成 15 年度厚生労働科学研究費に
2 より行われた追加試験（試験 A、B）等の報告がなされた。その後、2005 年 11
3 月から 12 月にかけて開催された第 1～3 回合同 WG において、国立がんセンタ
4 ー研究所が既に実施していた野生型マウスを用いた皮膚二段階発がん試験（試
5 験 D）の進捗や、厚生労働省が新たに追加で実施する野生型ラットを用いた舌
6 二段階発がん試験（試験 E）及び Tg ラットを用いた舌二段階発がん試験（試験
7 F-1、F-2）のプロトコールについて報告がなされた。2006 年 1 月の第 4 回 WG
8 では、野生型マウスを用いた皮膚二段階発がん試験のその後の中間報告（試験
9 D-1）がなされた。（参照 18～21）
10

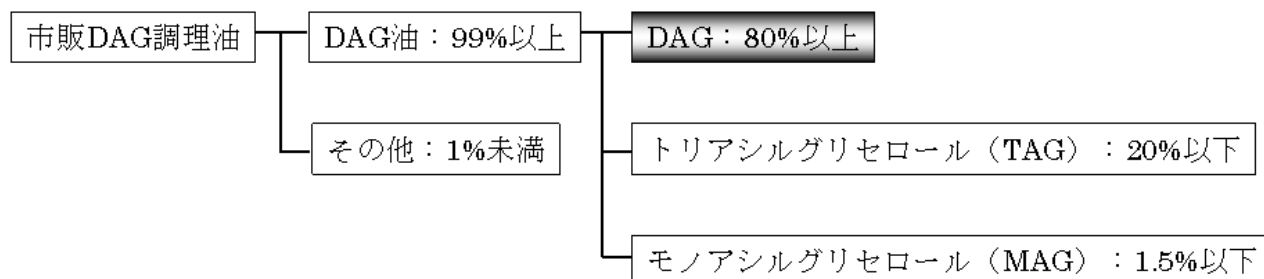
Ⅱ．評価対象品目の概要

酵素処理法により DAG を高濃度に含有する特定保健用食品は、複数許可されている。このうち最も DAG の濃度が高いのは DAG を含む市販調理油（以下、市販 DAG 調理油と略す）であり、かつ、それは今般結果が提出された追加試験の被験物質であることから、以下の組成の市販 DAG 調理油に係る食品健康影響評価を行うものとする。

1．市販 DAG 調理油の組成

市販 DAG 調理油の組成は DAG を主成分とする油脂（DAG 油）を 99%以上、その他酸化防止剤等（ビタミン E、ビタミン C、グリセリン脂肪酸エステル）を 1%未満含有するものである。DAG 油の組成は図 1 のとおりである。（参照 1）

図 1. 市販 DAG 調理油の組成



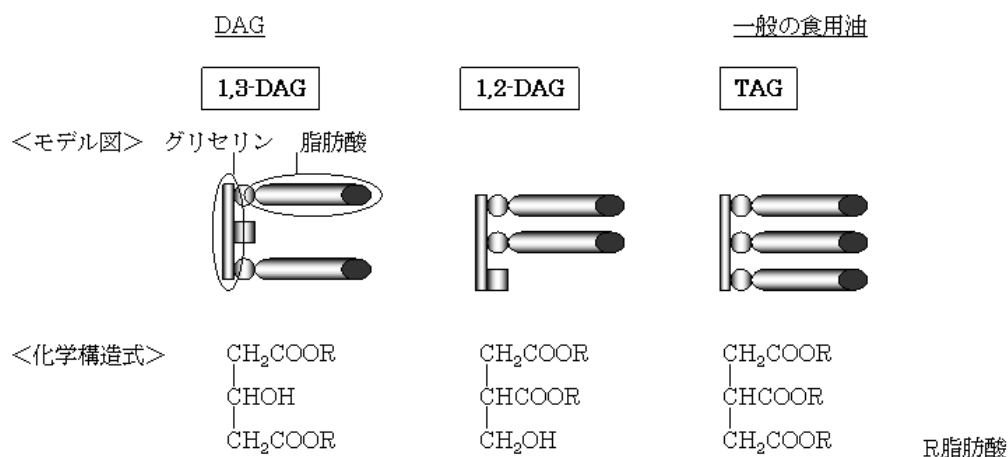
①市販 DAG 調理油に含まれる DAG について

一般の食用油の主成分は、グリセリンに 3 本の脂肪酸が結合した TAG である。DAG は、グリセリンに 2 本の脂肪酸がエステル結合したもので、オリーブ油などの天然の植物油、動物油の違いによらず、ほとんどの食用油に約 1～10%程度含有される脂質であり、長い食経験を有する物質の一つである。現時点では、天然由来の DAG を含有する食品を摂取したことに起因すると考えられる健康被害は報告されていない。しかし、これらの従来食品が含有する DAG はいずれも 10%未満であり、市販 DAG 調理油のように高濃度（80%以上）に DAG を含有する食品の食経験は十分ではない。また、市販 DAG 調理油に含有される DAG は、大豆油、菜種油等を原料として、TAG を酵素処理等により分解し、DAG として再合成したものであり、天然由来の DAG を抽出・濃縮したものではない。（参照 8-1、8-4、8-5、8-6、8-7、図 2）

市販 DAG 調理油に含まれる DAG には、1,3-DAG と 1,2-DAG が 6～7：3～4 で混在していると報告されている。これは化学平衡によるものであり、意図的にこの比率とされているものではない。また、ラット単回混餌投与試験において、DAG あるいは TAG を主成分とする油脂を混餌投与したところ、血清中の

1,2-DAG 濃度は両群間で同等であった。（参照 1）

図 2. DAG と TAG の構造



（事業者ホームページ「ジアシルグリセロール（DAG）とは」（参照 8-1）を改変）

② 脂肪酸の組成

事業者から提出された資料によると、市販 DAG 調理油に含有される脂肪酸の組成は、以下のとおりである。なお、一般に市販されているサラダ油の多くはオレイン酸（C18：1）（約 30～60%）とリノール酸（C18：2）（約 20～50%）を主たる成分としている。（参照 1）

表 1. 市販 DAG 調理油に含有される脂肪酸の組成（単位：wt%）

脂肪酸	炭素数：二重結合数	市販 DAG 調理油
ミリスチン酸	C14	0.1
パルミチン酸	C16	3.1
パルミトレイン酸	C16：1	0.2
ステアリン酸	C18	1.1
オレイン酸	C18：1	38.9
リノール酸	C18：2	46.6
リノレン酸	C18：3	9.0
アラキジン酸	C20	0.3
エイコセン酸	C20：1	0.4
ベヘニン酸	C22	0.2
エルシン酸	C22：1	0.1

③トランス脂肪酸含量

事業者によると、現時点で DAG のトランス脂肪酸含量は、原料や製造工程の見直しにより低減化を図り、日本国内、米国において 2～3%程度で推移しているとされている。（参照 2）

Ⅲ．安全性に係る知見の概要

1. DAG の体内動態と作用機序

（1）ヒトの消化管における DAG の体内動態

一般に、TAG は脂肪分解酵素（リパーゼ）により分解され、1,2-DAG を生じた後、さらに分解されて 2-MAG を生じ、腸管上皮細胞内へ吸収される。吸収された 2-MAG は、腸管上皮細胞内で TAG 合成酵素により再び TAG となる。（参照 8-3、12、13）

市販 DAG 調理油の主成分である 1,3-DAG は、TAG と異なり、グリセリンの第 2 位に脂肪酸が結合していないため、2-MAG に分解されない。また、1,3-DAG から生成される 1-MAG は、2-MAG と異なり、TAG 合成酵素の基質とはなりにくく、TAG の再合成が遅延すると考えられている。（参照 8-2、8-3、8-4、8-5、13、14）

（2）細胞内における 1, 2-DAG の作用機序

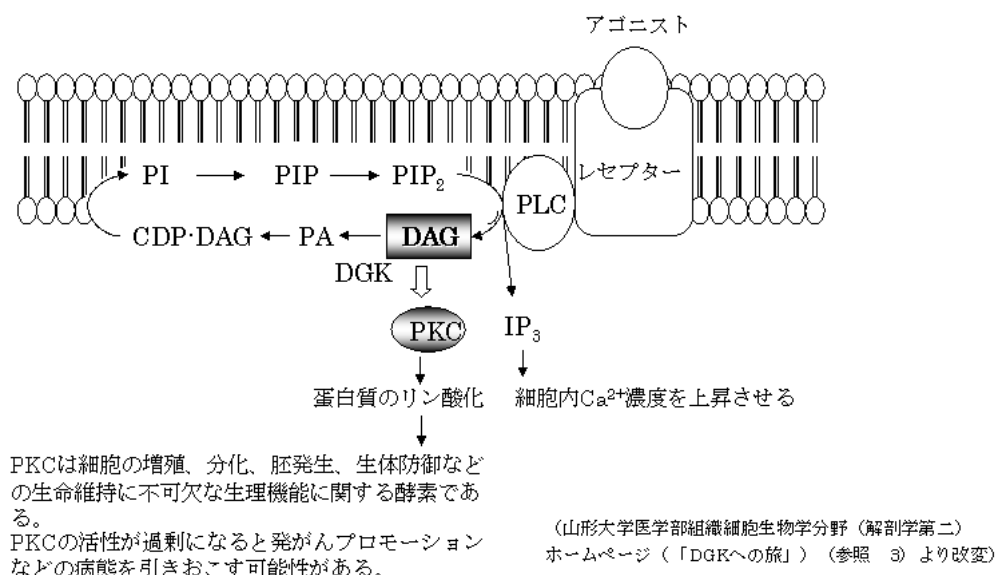
ヒトを含む動物の細胞膜はリン脂質から構成されており、通常、細胞膜のリン脂質から 1,2-DAG が生成される。

細胞膜に存在する特定のレセプターが、あるアゴニストによる刺激を受けると、細胞内ではイノシトールリン脂質代謝の刺激が起こり、これによりホスホオリパーゼ C（PLC）の活性化が起こる。PLC の活性化により、ホスファチジルイノシトール 4',5'-二リン酸（PIP₂）が分解され、イノシトール-3-リン酸（IP₃）と 1,2-DAG が生成する。IP₃ は細胞内のカルシウム濃度を上昇させ、1,2-DAG はプロテインキナーゼ C（PKC）を活性化することにより、細胞内に様々な反応を引き起こす。PKC の過剰な活性化は、発がんプロモーション作用を引き起こす可能性があると考えられている。1,2-DAG は、発がんプロモーション作用を示すことで知られる 12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate（TPA）と同様に細胞内で PKC を活性化させる物質であることから、発がんプロモーターとして作用する可能性が懸念されている。ただし、これは発がん性試験や反復毒性試験の結果に基づく懸念ではない。（参照 3、4、図 3）

なお、PLC により生成された 1,2-DAG の細胞内での寿命は短く、DAG キナーゼ（DGK）の作用により速やかにリン酸化されてホスファチジン酸（PA）へと代謝されると同時に PKC を活性化する作用は失われ、シチジン

5'-2 リン酸-ジアシルグリセロール (CDP-DAG)、ホスファチジルイノシトール (PI)、ホスファチジルイノシトールリン酸 (PIP) を経て、最終的には再び PIP₂ となる。(参照 3、図 3)

図 3. 細胞膜における DAG の代謝と PKC の活性化



参考：齧歯類（被験動物）の舌における DAG の代謝

齧歯類においては、舌の唾液線から分泌される舌リパーゼによる代謝が主である。1,3-DAG を多く含む市販 DAG 調理油を摂取した場合には、TAG を主成分とする食用油を摂取した場合に比べて、齧歯類の口腔内に 1-MAG が多く存在すると考えられる。なお、ヒトにおいて舌リパーゼの活性はほとんどないため、そのようなことは考えにくい。(参照 15、16)

2. 毒性

(1) 今回の諮問前に行われた試験

①過去の評価において提出された毒性試験

市販 DAG 調理油を用いて、細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験を行っており、その結果、遺伝毒性は認められなかったとされている。また、発がん性についても、市販 DAG 調理油を用いて、ラット及びマウスを用いた 2 種類の試験が行われており（最高用量は順に DAG5.5%、6.0%）、ともに発がん性は認められなかったとされている。ラット二段階発がん試験（中期多臓器発がん性試験）（試験 C）においても、発がんプロモーション作用は有さないと示されている。

その他、急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性、長期栄養試験、加熱

処理 DAG の安全性試験、消化管粘膜組織並びにヒト大腸由来細胞を用いた PKC 活性測定試験、臨床試験等の試験結果が報告されているが、特段の影響はみられていない。（参照 2、23～25）

なお、厚生労働省または食品安全委員会における過去の評価以降に報告されている、発がんプロモーション作用の有無に関する試験結果については、別途考察を行い、後述するものとする。

②平成 15 年度厚生労働科学研究費により行われた試験（参照 5、6）

a. 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

（平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書）（国立がんセンター研究所 飯郷先生）

・・・試験 A

雌雄の Tg ラット及びその同腹の野生型ラット（各群雄 16 匹、雌 15 匹）に、4-ニトロキノリン 1-オキサイド（4NQO）（10ppm）を 10 週間飲水投与してイニシエーションを行った。同時に DAG または TAG を 20 週間混餌投与した。実験条件及び DAG の一日平均摂取量は表 2 のとおりである。いずれも、総脂質量 5.5%であり、脂肪酸組成はほぼ一定である。なお、本試験で用いた DAG は、市販 DAG 調理油とは異なり、酸化防止剤を添加する前の DAG 油である。

実験終了時に屠殺し、主として、舌、食道、乳腺及び他の臓器における腫瘍発生におけるプロモーション作用の有無について検討し、血清生化学的検査を行った。

DAG 投与による体重、摂餌量、摂水量への影響は認められなかった。

雄 Tg ラットにおいて、舌の扁平上皮がん発生率は⑦群の高用量（4NQO(+)DAG5.5%投与群）で 43.8%であり、イニシエーションのみの③群 12.3%と比べ約 3.6 倍に増加したが、有意差はなかった。しかし、発生頻度及び数の用量相関の傾向検定（コクラン・アミテージ検定）において用量相関が認められた。さらに、ラット 1 匹あたりの舌の扁平上皮がん及び乳頭腫と扁平上皮がんの合計個数においても、用量に相関した増加が認められ、亢進・プロモーション作用が示唆された。一方、雌 Tg 及び野生型ラットに対しては、DAG 投与による影響は認められなかった。また、舌以外の臓器については、Tg 及び野生型ラットともに、DAG 投与による影響は認められなかった。

DAG が直接接触する舌のみにプロモーション作用を示唆する結果が得られたが、雌の Tg ラット及び雌雄の野生型ラットには、そのような作用は認められておらず、Tg 及び野生型ラットの個体数を増やし、さらなる高用量、長期間の実験が必要と考えられたことから、「本試験からは、健

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。」とされた。

表 2. DAG の一日平均摂取量 (g/kg 体重/日)

	野生型ラット		Tg ラット	
	雄	雌	雄	雌
①4NQO (－) TAG5.5%	0	0	0	0
②4NQO (－) DAG5.5%	1.83±0.21	1.25±0.13	1.72±0.19	1.2±0.1
③4NQO (+) のみ	0	0	0	0
④4NQO (+) DAG0%+TAG5.5%	0	0	0	0
⑤4NQO (+) DAG1.375%+TAG4.125%	0.44±0.05	0.29±0.03	0.46±0.05	0.3±0.03
⑥4NQO (+) DAG2.75%+TAG2.75%	0.88±0.11	0.73±0.35	0.93±0.14	0.64 ± 0.096
⑦4NQO (+) DAG5.5%+TAG0%	1.84±0.24	1.28±0.15	1.85±0.29	1.25±0.19

(これまでに出了た意見)

- ・本来は 4NQO を投与後に DAG を投与すべきところを、4NQO と DAG を同時投与しているため、この試験で狭義のプロモーション作用を評価できるのか疑問である。
- ・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することで、区別せずに DAG の発がんに対する作用が出るかどうかをみようということで行われたものと考えられる。

b. ジアシルグリセロール (DAG) の大腸がん促進作用試験 (平成 15 年度 健康食品等に関わる試験検査の実施について)
(国立がんセンター研究所 若林先生) (参照 5、6)

・・・試験 B

(a) DAG のアゾキシメタン (AOM) 誘発ラット大腸のアベラントクリプトフォーカス (ACF) 形成に対する影響

F344 ラット (各群雄 12 匹) に DAG (0、1.375、2.75 及び 5.5%) を 4 週間混餌投与し、投与開始日翌日及び 7 日目に AOM (15 mg/kg/体重) を計 2 回皮下注射する試験を実施した。対照群 (各群 6 匹) には、AOM の代わりに生理食塩水を投与した。実験条件及び DAG の一

日平均摂取量は表 3 のとおりである。なお、試験で用いた DAG は、市販 DAG 調理油とは異なり、酸化防止剤を添加する前の DAG 油である。

大腸の ACF 及び異常なアベラントクリプト (AC) 数のカウントを行ったところ、DAG 投与によるラット 1 匹あたりの ACF 数、AC 数及びフォーカスあたりの AC 数に影響は認められなかった。

また、血中のトリグリセリド (TG) 濃度は、AOM (+) DAG1.375% (③群) 及び AOM (+) DAG5.5%投与群 (⑤群) において減少が認められた。さらに、遊離脂肪酸濃度は、AOM 処理をした DAG 投与群において減少、あるいは AOM 無処理群と変わらなかった。

なお、その他の DAG 投与による毒性等は認められなかった。

DAG はラット大腸 ACF 形成を促進せず、むしろ ACF の増殖を抑制すると考えられ、大腸発がんに対して抑制的に作用する可能性が示唆された。

表 3. DAG の一日平均摂取量 (mg/kg 体重/日)

①AOM (+) AIN76A*のみ	0
②AOM (+) AIN93G**のみ	0
③AOM (+) AIN93G+DAG1.35%	166.05
④AOM (+) AIN93G+DAG2.75%	346.5
⑤AOM (+) AIN93G+DAG5.5%	709.5
⑥生理食塩水 (+) AIN76A のみ	0
⑦生理食塩水 (+) AIN93G のみ	0
⑧生理食塩水 (+) AIN93G+ DAG1.35%	172.8
⑨生理食塩水 (+) AIN93G+ DAG2.75%	365.75
⑩生理食塩水 (+) AIN93G+ DAG5.5%	715

*AIN76A：脂質としてコーン油 5%を含有する基礎飼料である。

**AIN93G：通常大豆油 (TAG) を 7%含有するが、本実験では、脂質として TAG を 5.5%含み、残りはコーンスターチで置き換えた改変飼料である。

(b) DAG の Apc ノックアウトマウス (Min マウス) における腸ポリープ形成に対する影響

6 週齢の Min マウス (各群雄 12 匹) 及び野生型マウス (各群雄 6 匹) に DAG を 9 週間混餌投与した。実験条件及び DAG の一日平均摂取量は表 4 のとおりである。Min マウスはヒトの家族性大腸腺腫症のモデルマウスであり、Apc 遺伝子に変異を持ち、加齢とともに高 TG

血症を発症し、腸にはポリープが自然発生する。なお、試験で用いた DAG は、市販 DAG 調理油とは異なり、酸化防止剤を添加する前の DAG 油である。また、化学物質によるイニシエーションは行われていない。

Min マウスの腸のポリープ数をカウントしたところ、対照群（①②群）に比べ、DAG 投与群（②③④群）では用量相関性や有意差は認められなかったものの、腸ポリープ発生数がやや多かったことから、DAG は Min マウスの腸ポリープ形成に対し、少なくとも抑制作用は持たず、促進する可能性があると考えられた。

Min マウスの血清中 TG 濃度は、野生型マウス（⑦群）に比べ AIN-93G 基礎飼料群（②群）で約 9 倍高く、DAG 1.375%（③群）及び 5.5%投与群（⑤群）で TG 濃度の平均値が 3～4 割高かったが、有意差はなかった。

Min マウスの血清中総コレステロール濃度は、野生型マウスに比べ、全体的に高く、DAG5.5%投与群（⑤群）で総コレステロール濃度の平均値が AIN-93G 基礎飼料群（②群）に比べ約 25%高かったが、有意差はなかった。

Min マウスの血清中遊離脂肪酸濃度は、野生型マウスに比べ、全体的にやや高かったが、DAG 投与による影響は認められなかった。

表 4. DAG の一日平均摂取量（mg/kg 体重/日）

Min	①AIN76A のみ	0
	②AIN93G のみ	0
	③AIN93G+DAG1.375%	49.5
	④AIN93G+DAG2.75%	88
	⑤AIN93G+DAG5.5%	170.5
野生型	⑥AIN76A のみ	0
	⑦AIN93G のみ	0
	⑧AIN93G+DAG1.375%	50.875
	⑨AIN93G+DAG2.75%	96.25
	⑩AIN93G+DAG5.5%	203.5

これまでに、TG レベルと大腸がんのリスクが相関するという疫学的研究報告があり、また、Min マウスでは、PPAR- α や- γ のリガンド投与によって、TG レベルが抑えられるとともに、ACF 又は腸ポリープの発生も抑制されると報告されている。（a）、（b）の 2 つの実験により、TG と ACF 又は腸ポリープへの影響には相関性があると考え

られたが、DAG の大腸発がんへの影響についてはラットとマウスで相反する結果が得られたことから結論に至らず、さらなる検討が必要とされた。

③DAG の中期多臓器発がん性試験（事業者委託、（株）DIMS 医科学研究
所実施）（参照 2-1、6）

．．．試験 C

6 週齢の F344 ラット（各群雄 20 匹）に複数のイニシエーターを 4 週間（実験開始時に N-nitrosodiethylamine 100 mg/kg 体重を 1 回腹腔内投与、実験 4、7、11、14 日目に N-methyl-N-nitrosourea 20 mg/kg 体重を計 4 回腹腔内投与、実験 18、21、25、28 日目に 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride 40 mg/kg 体重を計 4 回皮下投与、実験開始から 14 日目まで 0.05% N-n-butyl-N-butan-4-ol-nitrosamine 水溶液を飲水投与、実験 15 日目から 28 日目まで 0.1% diisopropanolnitrosamine 水溶液を飲水投与）投与し、その後、市販 DAG 調理油と TAG を 24 週間混餌投与した。併せて試験施設基礎飼料群（①群：脂質濃度 5.3%）、TAG 高リノール酸群（⑥群：脂質濃度 5.5%）、TAG 高オレイン酸群（⑦群：脂質濃度 5.5%）及び TAG 中鎖脂肪酸群（⑧群：脂質濃度 5.5%）も同様に 24 週間混餌投与した。実験条件及び DAG の一日平均摂取量は表 5 のとおりである。

大腸の肉眼的病理学検査では、対照群（②群）と比べ DAG 1.375% 及び 2.75% 投与群（③群、④群）で結節の発生頻度が有意な高値を示したが、DAG 5.5% 投与群（⑤群）では有意差は認められず、用量相関性はなかった。また、病理組織学的検査においても、DAG 1.375% 及び 2.75% 投与群（③群、④群）で腫瘍性病変（腺腫もしくはがん）の発生頻度が高い傾向を示したが有意差はなく、DAG 5.5% 投与群（⑤群）では TAG 5.5% 投与群（②群）と同程度の発生頻度であり、用量相関性は認められず、プロモーション作用は認められなかった。一方、高リノール酸 TAG 5.5%（⑥群）、高オレイン酸 TAG 5.5%（⑦群）及び中鎖脂肪酸 TAG 5.5%（⑧群）投与群においては、肉眼的病理学検査で結節の発生頻度が TAG 5.5% 投与群（②群）と比べ有意に高い値を示し、病理組織学的検査でも高オレイン酸 TAG 5.5% 投与群（⑦群）で腫瘍性病変（腺腫もしくはがん）の発生頻度が有意に高い結果となった。

また、その他全身の病理組織学的検査では、DAG 投与によるプロモーション作用は認められなかった。

以上より、全身諸器官に対する DAG のプロモーション作用はないとされた。

表 5. DAG の一日平均摂取量 (g/kg 体重/日)

①イニシエーション (－) 試験施設基礎飼料	0
②イニシエーション (＋) DAG 0%+TAG 5.5%	0
③イニシエーション (＋) DAG 1.375% + TAG 4.125%	0.7
④イニシエーション (＋) DAG 2.75% + TAG 2.75%	1.5
⑤イニシエーション (＋) DAG 5.5%+TAG 0%	2.9
⑥イニシエーション (＋) 高リノール酸 TAG 5.5%	0
⑦イニシエーション (＋) 高オレイン酸 TAG 5.5%	0
⑧イニシエーション (＋) 中鎖脂肪酸 TAG5.5%	0

(これまでに出された意見)

- ・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みるためのプロトコールとしては不相当と考えられる。報告された実験結果について評価の見直しが必要。
- ・脂肪酸の違いによる影響がみられるので、この点を精査した上で、実験の評価を行う必要がある。

(諮問前に行われた試験に関する考え方と今後の試験の進め方について)

「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」において、DAG が舌にプロモーション作用を示唆する結果が得られたが (試験 A)、 「本試験からは健康危険情報とは結論できない」とされ、追加の実験が望まれた。それ以降、これを確認するために、個体数を増やし、さらに高用量、長期間で、Tg ラット及び野生型ラットを用いた実験 (試験 E、F-1、F-2) が厚生労働省により、TPA で発がんプロモーション作用が確証されているマウス皮膚二段階発がんモデルに準じた試験 (試験 D-1、D-2、D-3) が国立がんセンターにより、以下のとおり行われた。なお、試験 A では 4NQO と DAG が同時投与されていたが、DAG の発がんプロモーション作用の有無をより明確に検討するために、両者は区別して投与することとされた。

(2) 諮問以降に行われた試験（プロモーション作用の有無を確認するために行われた試験）

①野生型マウスを用いた皮膚二段階発がん試験（国立がんセンター研究所 若林先生）（参照 9）

・・・試験 D-1、D-2、D-3

市販 DAG 調整油の発がんプロモーション活性を、7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene (DMBA) でイニシエーション処理したマウス皮膚二段階発がんモデルを用いて検討した。

なお、第4回のWGにおいては、1日1回、週2日の塗布による、イニシエーション処理後20週時点の中間報告がされたが（試験D-1）、その後、異なるプロトコールによる実験が引き続き行われ、結果は以下のとおりであった（試験D-2、D-3）。

6週齢のICRマウス（各群雌23～25匹）の背部皮膚にDMBA（100 µg）を塗布してイニシエーション処理した後、市販DAG調理油（0、12、30、75 mg）またはTAGとして的大豆油を1日1回（実験1）または2回（実験2）、週5日、35週間塗布した。実験条件及びDAGの一日塗布量は表6及び7のとおりである。

市販DAG調理油塗布群において乳頭腫及び扁平上皮がんが発生した。実験1では、DMBA（+）DAG 75 mg塗布群（1-①群）において、17%（4/23）に乳頭腫が発生した。DMBA（+）アセトンのみの対照群（1-⑤群）、またはDMBA（-）DAG 75 mg対照群（1-⑦群）では腫瘍の発生を認めなかった。実験2では、DMBA（+）DAG 75 mg塗布群（2-①群）及びDMBA（+）DAG 30 mg塗布群（2-②群）で乳頭腫及び扁平上皮がんが発生し、腫瘍の合計の発生頻度はそれぞれ48%（12/25）、44%（11/25）であり、DMBA（+）TAG 85 mg塗布群（2-③群）での4%（1/23）やDMBA（+）アセトンのみの対照群（2-④群）での0%（0/24）に比べて有意に高かった。

以上より、市販DAG調理油がマウス皮膚二段階発がんモデルにおいて発がんプロモーション作用を示すことが示唆された。今後、他の臓器における発がん促進の可能性についても検討が必要であるとされた。

表 6. 実験 1 DAG の一日塗布量
(mg/背部 皮膚/日)

1-①DMBA（+）DAG 75 mg
1-②DMBA（+）DAG 30 mg
1-③DMBA（+）DAG 12 mg
1-④DMBA（+）TAG 85 mg

表 7. 実験 2 DAG の一日塗布量
(mg/背部 皮膚/日)

2-①DMBA（+）DAG 75 mg
2-②DMBA（+）DAG 30 mg
2-③DMBA（+）TAG 85 mg
2-④DMBA（+）アセトンのみ

1-⑤DMBA（＋）アセトンのみ
1-⑥DMBA（＋）TPA 1.2 μg
1-⑦DMBA（－）DAG 75 mg
1-⑧DMBA（－）TAG 85 mg

1

②ラット舌発がんプロモーション作用に関する追加試験

a. 野生型ラットを用いた舌二段階発がん試験（平成 17-18 年度 食品等試験検査費「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試験」）（国立医薬品食品衛生研究所 西川先生）（参照 10）

・・・試験 E

試験 A の結果に基づき、4NQO 誘発舌発がんへの DAG の修飾効果を、SD ラットを用いた二段階発がんモデルで検討した。6 週齢の SD ラット（各群雄 30 匹）に 4NQO（10ppm）あるいは蒸留水を 10 週間飲水投与し、1 週間の休薬後、DAG としての市販 DAG 油または TAG を 35 週間混餌投与した。実験条件及び DAG の一日平均摂取量は表 8 のとおりである。

4NQO 投与群の舌および口腔粘膜に扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮がんが認められた。しかし、その発生頻度、個数ともに群間に差はなく、DAG による 4NQO 舌発がんに対する明らかなプロモーション作用は認められなかった。その他、血清生化学的検査では DAG 濃度依存的な変化は観察されなかった。

表 8. DAG の一日平均摂取量（g/kg 体重/日）

①4NQO（＋）DAG 11%	6.1
②4NQO（＋）DAG 5.5%＋TAG 5.5%	3.3
③4NQO（＋）DAG 2.75%＋TAG 8.25%	1.9
④4NQO（＋）DAG 1.38%＋TAG 9.62%	0.7
⑤4NQO（＋）TAG 11%	0
⑥4NQO（＋）高リノール酸 TAG 11%	0
⑦4NQO（－）DAG 11%	5.4
⑧4NQO（－）TAG 11%	0
⑨4NQO（－）高リノール酸 TAG 11%	0
⑩4NQO（＋）DAG 5.5%	3.4
⑪4NQO（＋）DAG 2.75%	1.7

2

3

4

5

b. Tg ラットを用いた舌二段階発がん試験（ポストイニシエーション期）
 （（株）DIMS 医科学研究所（名古屋市立大学 津田先生））（参照 11-1）

・・・試験 F-1

試験 A の結果に基づき、DAG が代謝分解されことなく直接接触する舌に注目し、プロモーション期に DAG 及び TAG をさらに高用量、長期間 Tg ラット及び野生型ラットに投与した場合の発がん修飾作用について比較検討した。

7 週齢の Tg ラット（各群雄雌各 40 匹）とその同腹の野生型 SD ラット（各群雌雄各 40 匹）に、4NQO（10ppm）を雄に 10 週間、雌に 6 週間飲水投与した。1 週間の休薬後、DAG としての市販 DAG 調理油または TAG を、Tg ラットの雄で 17 週間、雌で 8 週間、野生型ラットの雄で 25 週間、雌で 12 週間混餌投与した。実験条件及び DAG の一日平均摂取量は表 9 のとおりである。なお、TAG には、DAG の脂肪酸組成とほぼ同等になるよう大豆油と菜種油を 7：3 で混合したものをを用いた。

雄の Tg 群において舌がんと前胃がんの発生が、DAG 投与群において TAG 投与群より減少した（①群＞②群）。硬口蓋腫瘍及び口腔腫瘍が DAG 投与で TAG 投与群より増加した（①群＜②群・③群）。また、口腔の増殖性病変の発生個数も DAG 投与群で TAG 投与群より増加した（①群＜②群）。雌の Tg 群において舌の増殖性病変が、DAG 投与群で TAG 投与群より増加した（①群＜③群）。雄の野生型群において硬口蓋腫瘍が、DAG 投与群で TAG 投与群より減少した（①群＞③群）。雌の野生型群では有意な腫瘍の発生を認めなかった。

以上より、雄ラットの舌を含む口腔内腫瘍発生への DAG の影響として、腫瘍発生の増強作用に Tg 群と野生型群との間で一貫性がみられなかったものの、雄 Tg 群において、TAG と比較して DAG は腫瘍発生の増強作用を示す可能性が示唆された。一方、雌では、腫瘍発生の増強作用は認められないと考えられた。プロモーション作用については、対応する対照群（4NQO（+）DAG5.5%投与群）が含まれていないために評価出来ないとされた。

表 9. DAG の一日平均摂取量（g/kg 体重/日）

	野生型		Tg	
	雄	雌	雄	雌
① 4NQO（+）DAG 0%+TAG 11%	0	0	0	0
② 4NQO（+）DAG 5.5%+TAG 5.5%	2.3	3.2	2.4	3.6
③ 4NQO（+）DAG 11%+TAG 0%	4.7	6.2	5.0	7.1
④ 4NQO（-）DAG 11%+TAG 0%	4.0	6.2	4.5	7.3

c. Tg ラットを用いた舌二段階発がん試験（イニシエーション期・ポストイニシエーション期両方投与）

（名古屋市立大学 津田先生）（参照 11-2）

・・・試験 F-2

試験 A の結果に基づき、DAG が代謝分解されることなく直接接触する舌に注目し、イニシエーション期・プロモーション期に DAG 及び TAG をさらに高用量、長期間 Tg ラット及び野生型ラットに投与した場合の発がん修飾作用について比較検討した。

7 週齢の Tg ラット（各群雄雌各 20 匹）とその同腹の野生型 SD ラット（各群雌雄各 20 匹）に、4NQO（10ppm）を雄に 10 週間、雌に 6 週間飲水投与してイニシエーションを行った。イニシエーション期とその後のプロモーション期の両期間を通して、DAG としての市販 DAG 調理油または TAG を Tg ラットの雄で 24 週間、雌で 11 週間、野生型の雄で 36 週間、雌で 52 週間混餌投与した。両期間を通しての実験条件及び DAG の一日平均摂取量は表 10 のとおりである。なお、TAG には、DAG の脂肪酸組成とほぼ同等になるよう大豆油と菜種油を 7：3 で混合したものを用いた。

雄の Tg 群において硬口蓋腫瘍の発生率及び口腔（硬口蓋及び下顎）の腫瘍性病変の発生率及び発生個数が、DAG 投与群で TAG 投与群より減少した（①群＞④群）。雄の野生型群では、舌がんの発生率及び発生個数が、DAG 投与群で TAG 投与群より増加した（①群＜④群）。Tg 群、野生型群ともに、雌では有意な腫瘍の発生を認めなかった。

以上より、雄ラットの舌を含む口腔内腫瘍発生に対して、Tg 群と野生型群との間で一貫性がみられず、DAG の腫瘍発生の増強作用を明確に結論づけることはできないとされた。一方、雌では、腫瘍発生の増強作用は認められないと考えられた。プロモーション作用については、対応する対照群（4NQO（+/-）DAG5.5%投与群）が含まれていないために評価出来ないとされた。

表 10. DAG の一日平均摂取量（g/kg 体重/日）

	野生型		Tg	
	雄	雌	雄	雌
①4NQO（+）DAG0%+TAG11%	0	0	0	0
②4NQO（+）DAG2.75%+TAG 8.25%	1.3	1.7	1.6	2.5
③4NQO（+）DAG5.5%+TAG 5.5%	2.7	3.0	3.6	4.3
④4NQO（+）DAG 11%+TAG0%	5.3	6.2	7.2	10.2

③Tg ラットを用いた舌・乳腺二段階発がん試験（食品安全委員会平成 17～19 年度食品健康影響評価技術研究 癌遺伝子導入発がん高感受性ラット（Hras128）による口腔発がんプロモーション作用検出法開発）
（名古屋市立大学 津田先生）（参照 22）

．．．試験 G

7 週齢の Tg ラット（各群雄雌各 8～9 匹）に、4NQO（10ppm）を雄にのみ 10 週間飲水投与した。DAG としての市販 DAG 調理油または TAG を、雄では 4NQO 投与中と投与後 20 週間、雌では 15 週間、口腔内に滴下投与した（各 0.5 mL、週 1 回または 2 回）。雄では舌の腫瘍発生の増強作用、雌では乳腺の腫瘍発生の増強作用を検討した。さらに、乳腺では、PKC の発現の状態について検討した。なお、TAG には、DAG の脂肪酸組成と同等の大豆油を用いた。

雄では、舌上皮の乳頭腫と舌がんの発生率及びラット 1 匹あたりの発生個数において、DAG 投与群と TAG 投与群において差は無かった。雌では、乳腺の腺がんのラット 1 匹あたりの発生個数は、DAG 週 2 回投与群 1.33 ± 1.12 であり、TAG 投与群 0.44 ± 1.01 より統計学的に有意な増加、乳腺がんのラットあたりの重量（g）では、DAG 週 2 回投与群 2.71 ± 3.71 、週 1 回投与群 3.45 ± 4.15 であり、いずれも TAG 対照群 0.75 ± 2.21 より統計学的に有意な増加が見られ、DAG の乳腺発がんプロモーション作用が示された。PKC の解析において、Tg ラットの正常乳腺組織における PKC isoform の発現レベルは、0.5mL DAG と 0.5mL TAG を週 2 回口腔内に滴下して、実験第 4 週にて乳腺組織を摘出し解析した結果、DAG 処理群で 3 種類の PKC isoform (eta, lambda, nu) の mRNA 発現が DAG により特異的に誘発され、乳腺発がんの促進に関与している可能性が示唆された。以上の結果から、Tg ラットにおいて、DAG は曝露部位の舌においては発がんを増強させなかったが、吸収された DAG が遠隔の乳腺において PKC の発現を増加させて発がんを促進する可能性が示されたとされた。

3. 一日摂取量の推計

理論上の最大摂取量（平均）を推定すると、厚生労働省の平成 17 年国民健康・栄養調査から、日本人の一日あたりの脂質平均摂取量（ 53.9 ± 24.2 g）のうち植物性食品由来の脂質は 26.6 g となっており、これをすべて DAG として摂取したとすると、一日推定摂取量は 26.6 g/人/日（体重 50 kg として 0.532 g/kg 体重/日）となる。（参照 7）

一方、DAG 油の年間生産量が 35,000 トン/年であり、市場シェアを 10% と推定し、日本の人口（1 億 2,770 万人；総務省統計局統計データ平成 20 年 11 月現在推計人口）の 10% が消費していると推定し計算すると、DAG 油の一日推定摂取量は 6.1 g/人/日（体重 50 kg として 0.12 g/kg 体重/日）となる。

食用油、マヨネーズ、ドレッシング等の DAG 油が使用される可能性の高い加工食品中から摂取される脂質すべてに DAG 油を用いたと仮定すると、表 11 に記載のとおり、一日推定摂取量は 17.4 g/人/日（体重 50 kg として 0.348 g/kg 体重/日）となる。（参照 7）

表 11. 加工食品から摂取される DAG の一日推定摂取量

食品名	食品群	脂質（g/人/日）
食用油	油脂類（植物性油脂）	8.1
マヨネーズ	調味料（マヨネーズ）	2.1
ドレッシング	調味料（その他の調味料）	1.7
その他の加工食品	穀類（即席中華めん）	0.8
	豆類（油揚げ類）	1.6
	魚介類（魚介（缶詰））	0.3
	油脂類（マーガリン）	0.4
	菓子類（ケーキ・ペストリー類・ビスケット類・その他菓子類）	2.4
合計		17.4

注）DAG 油摂取量の推定にあたり、平成 17 年国民健康・栄養調査結果の食品群別栄養素等摂取量（全国）を使用し、食用油、マヨネーズ、ドレッシングからの摂取を想定した場合は、「油脂類」中の「植物性油脂」、「調味料・香辛料類」中の「マヨネーズ」、「その他調味料」からの摂取脂質量を DAG に置き換えた。さらに、その他の加工食品を含めた摂取量は上記分類に加え、「穀類」中の「即席中華めん」、「豆類」中の「油揚げ類」、「魚介類」中の「魚介（缶詰）」、「油脂類」中の「マーガリン」（置換可能分を 1/2 として計算）、「菓子類」中の「ケーキ・ペストリー類」「ビスケット類」「その他菓子類」からの摂取脂質量を DAG に置き換えて算出した。

IV. 国際機関等における評価（参照 2）

1. FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）における評価

JECFA は 1973 年、MAG 及び DAG は食品に由来するものとほぼ同じであり、ADI を特定する必要はないと結論した。（参照 2-2）

2. 米国における評価

米国において、事業者は 2000 年、DAG を GRAS（Generally Recognized as Safe）として自己認証した。提出資料は、DAG の製造工程、代謝、推定摂取量、毒性試験成績、臨床試験成績等である。それを受けて FDA は、想定される使用条件下で DAG は GRAS であると結論し、その後、DAG は食用油等に使用されている。

評価の過程で、専門家パネルから、DAG による PKC 活性化、特に大腸発がんとの関連性について質問が出されたが、これに対し事業者は、PKC を活性化する可能性が考えられるのは 1,2-DAG であり、それは一般の食用油（TAG が主成分）の消化過程でも生じていること及び長鎖の DAG は細胞膜を透過しないと報告されていることを説明し、理解が得られたとしている。

3. EU における評価

欧州食品安全機関（EFSA）は 2006 年、DAG は人の摂取において安全であると結論し、Novel Food として、食用油等への使用を許可した。評価資料は、DAG の製造工程、代謝、推定摂取量、毒性試験成績、臨床試験等である。

評価の過程で、スウェーデンから「ジアシルグリセロールの PKC 活性化作用に関して安全性の見解を示すように」との質問が出されたが、これに対し 2003 年 4 月、事業者は、① *in vitro* で PKC 活性化を示すのは 1,2-DAG であること、② 構成脂肪酸の鎖長及び不飽和度により影響が異なり、生体内では 1-ステアロイル-2-アラキドニル-グリセロール（SAG）が PKC 活性化の主要因子と考えられているとの論文が報告されていることを示した。その上で、①食用の DAG には SAG が含まれていないこと、及び②最も重要なこととして、2 年間のラット発がん性試験の結果において、対照群に比べて、口腔内、食道、胃において、腫瘍や組織病変に違いを認めなかったことを回答している。

2004 年 12 月、EFSA は、「DAG は、ヒトの摂取用として安全である。」との見解を出しているが、「DAG を新規食用油として通常の植物油に置き換えるのであれば、消費者に栄養学的な不利益を与えないように、トランス脂肪酸を 1%以下にすべきである。」とのコメントが付記されていた。これに対し事業者は、原料や製造工程の見直しにより DAG のトランス脂肪酸含量の低減化を図り、現時点で日本国内、米国において 2~3%程度で推移しているとされている。2006 年 10 月、DAG 油は、トランス脂肪酸含量 1%を

- 1 超えないこととする規格が追加され、Novel Food として承認された。
- 2

1 <別紙：略称>

略称	名称
AC	アベラントクリプト
ACF	アベラントクリプトフォーカス
AOM	アゾキシメタン
CDP-DAG	シチジン 5'-2 リン酸-ジアシルグリセロール
DAG	ジアシルグリセロール
DGK	DAG キナーゼ
DMBA	7,12-dimethylbenz[a]anthracene
IP ₃	イノシトール-3-リン酸
MAG	モノアシルグリセロール
PA	ホスファチジン酸
PI	ホスファチジルイノシトール
PIP	ホスファチジルイノシトールリン酸
PIP ₂	4',5'-二リン酸
PKC	プロテインキナーゼ C
PLC	ホスホリパーゼ C
TAG	トリアシルグリセロール
TG	トリグリセリド
TPA	12- <i>O</i> -tetradecanoylphorbol-13-acetate
4NQO	4-ニトロキノリン 1-オキサイド

2

1 < 参照 >

2 1 第 4 回会合資料 1-1 第 3 回新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキング
3 グループにおける質疑について

4 2 第 1 回会合資料 2-2 ジアシルグリセロール (DAG) の安全性資料 (事業者)
5 (2009 年更新版を入手)

6 2-1 DAG の中期多臓器発がん性試験 (事業者委託、(株) DIMS 医科学研究所
7 実施) (第 1 回会合資料 2-2 の引用文献)

8 (以下の文献と試験内容は同じ)

9 ・Ichihara T, Yoshino H, Doi Y, Nabae K, Imai N, Hagiwara A, Tamano
10 S, Morita O, Tamaki Y and Suzuki H. No enhancing effects of
11 diacylglycerol oil on tumor development in a medium-term multi-organ
12 carcinogenesis bioassay using male F344 rats. Food and Chemical
13 Toxicology (2008) 46 : 157-167

14 2-2 JECFA. Toxicological Evaluation of Some Food Additives Including
15 Anticaking Agents, Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers and
16 Thickening Agents. 17th JECFA Session, 25 June-4 July, 1973, Geneva
17 FAO Nutrition Meetings Report Series, No. 53A. WHO Technical Report
18 Series, No. 539. WHO Food Additives Series. No. 5, (1974)238-263 (第
19 1 回会合資料 2-2 の引用文献)

20 3 第 2 回会合資料 2-3 関連資料「ジアシルグリセロールの細胞内代謝」

21 4 第 2 回会合資料 3 林参考人からの資料「発がんプロモーション作用がある
22 /疑われる物質の評価/規制に関する Q&A」

23 5 第 1 回会合資料 2-1 ジアシルグリセロールに関する報告書「ジアシルグ
24 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
25 ロール (DAG) の大腸がん促進作用試験」

26 5-1 Tsuda H, Iigo M, Takasuka N, Ueda S, Ohshima Y, Fukamachi K,
27 Shirai T, Hirano S, Matsuda E and Wakabayashi K. Possible enhancing
28 activity of diacylglycerol on 4-nitroquinoline 1-oxide induced
29 carcinogenesis of the tongue in human c-Ha-ras proto-oncogene
30 transgenic rats. Food and Chemical Toxicology (2007) 45 : 1013-1019 (※
31 と試験内容は同じ)

32 6 第 4 回会合資料 1-2 ジアシルグリセロールに関する実験報告書の概要

33 7 平成 17 年 国民健康・栄養調査の概要について. 厚生労働省 (2007)

34 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/12/h1225-5.html>

35 8 事業者ホームページ (<http://www.kao.co.jp/econa/050920/index.html>)

36 8-1 ジアシルグリセロールの研究情報 ジアシルグリセロール (DAG) とは

37 8-2 ジアシルグリセロールの研究情報 ジアシルグリセロール (DAG) の効果

38 8-3 ジアシルグリセロールの研究情報 ジアシルグリセロール (DAG) の代謝

メカニズム

- 8-4 多田紀夫, 栄養－評価と治療－ (2004) 21(3) : 241-245 より転載
耐糖能改善食品 (2) メタボリックシンドロームにおけるジアシルグリセ
ロール油摂取の意義
- 8-5 五島雄一郎, 毎日ライフ (2003) 3月号 : 116-119 より転載
体に脂肪がつきにくい食用油「ジアシルグリセロール」とは?
- 8-6 Yasukawa T and Katsuragi Y, AOCS PRESS “Diacylglycerol Oil”, 2nd
Edition(2008) : 1-16
- 8-7 Watanabe T, Yamaguchi H, Yamada N and Lee I., AOCS PRESS
“Diacylglycerol Oil”, 2nd Edition(2008) : 275-284
- 9 Takasuka N, Takahashi M, Hori Y, Kitahashi T, Iigo M, Imai T, Yoshimi N,
Sugimura T and Wakabayashi K. Promotion of mouse two-stage skin
carcinogenesis by diacylglycerol-rich edible oil. Cancer Letters. (2009)
275 : 150-157
- 10 梅村隆志、前田真智子、金子紋子、西川秋佳 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試験 最終報告書 平成 17-18 年度 食品
等試験検査費 (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)
(以下の文献と試験内容は同じ)
- ・ Umemura T, Maeda M, Kijima A, Ishii Y, Tasaki M, Okamura T, Inoue T,
Hirose M and Nishikawa A. Lack of promotion activity of diacylglycerol
oil on 4-nitroquinoline 1-oxide induced carcinogenesis in the oral cavity
of SD rats. Food and Chemical Toxicology. (2008) 46 : 3206-3212
- 11-1 トランスジェニックラットを用いた舌二段階発がん試験 (ポストイニシ
エーション期) ((株) DIMS 医科学研究所)
- 11-2 トランスジェニックラットを用いた舌二段階発がん試験 (イニシエーショ
ン期・ポストイニシエーション期) (名古屋市立大学大学院医学研究科分
子毒性学分野 津田洋幸)
- 12 板倉弘重 (編) 脂質の消化と吸収、脂質の科学 朝倉書店 P.9-12
- 13 Tso P. Gastrointestinal Digestion and Absorption of Lipid. In Advances
in Lipid research, Academic Press Inc. (1985) 21 : 143-186
- 14 Kondo H, Hase T, Murase T, Tokimitsu I. Digestion and assimilation
features of dietary DAG in the rat small intestine. Lipids (2003) 38(1) :
25-30
- 15 Paltauf F, Esfandi F, Holasek A. Stereospecificity of lipases. Enzymic
hydrolysis of enantiomeric alkyl diacylglycerols by lipoprotein lipase,
lingual lipase and pancreatic lipase. FEBS Lett. (1974) Mar 15;40 (1) :
119-23

- 1 16 DeNigris SJ, Hamosh M, Kasbekar DK, Lee TC, Hamosh P. Lingual and
2 gastric lipases: species differences in the origin of prepancreatic
3 digestive lipases and in the localization of gastric lipase. Biochim.
4 Biophys. Acta. (1988) Mar 4;959(1) : 38-45
- 5 17 第 27 回食品安全委員会新開発食品専門調査会 資料 1 (2005 年 9 月 28
6 日)
7 [http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/t-dai25/tenkabutu25-siryou2-1.](http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/t-dai25/tenkabutu25-siryou2-1.pdf)
8 [pdf](http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/t-dai25/tenkabutu25-siryou2-1.pdf)PA
- 9 第 25 回食品安全委員会添加物専門調査会 資料 2 - 1 (2005 年 9 月 30
10 日)
11 [http://www.fsc.go.jp/senmon/sinkaihatu/s-dai27/sinkaihatu27-siryou1.](http://www.fsc.go.jp/senmon/sinkaihatu/s-dai27/sinkaihatu27-siryou1.pdf)
12 [pdf](http://www.fsc.go.jp/senmon/sinkaihatu/s-dai27/sinkaihatu27-siryou1.pdf)
- 13 18 第 1 回 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
14 ープ議事録
15 [http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/wg_s_t_dai1/wg_s_t_1-gijiroku.](http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/wg_s_t_dai1/wg_s_t_1-gijiroku.pdf)
16 [pdf](http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/wg_s_t_dai1/wg_s_t_1-gijiroku.pdf)
- 17 19 第 2 回 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
18 ープ議事録
19 [http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/wg_s_t_dai2/wg_s_t_2-gijiroku.](http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/wg_s_t_dai2/wg_s_t_2-gijiroku.pdf)
20 [pdf](http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/wg_s_t_dai2/wg_s_t_2-gijiroku.pdf)
- 21 20 第 3 回 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
22 ープ議事録
23 [http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/wg_s_t_dai3/wg_s_t_3-gijiroku.](http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/wg_s_t_dai3/wg_s_t_3-gijiroku.pdf)
24 [pdf](http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/wg_s_t_dai3/wg_s_t_3-gijiroku.pdf)
- 25 21 第 4 回 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
26 ープ議事録
27 [http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/wg_s_t_dai4/wg_s_t_4-gijiroku.](http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/wg_s_t_dai4/wg_s_t_4-gijiroku.pdf)
28 [pdf](http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/wg_s_t_dai4/wg_s_t_4-gijiroku.pdf)
- 29 22 食品安全委員会 食品健康影響評価技術研究 平成 19 年度研究成果報告書
30 「環境化学物質の発がん性・遺伝毒性に関する検索法の確立と閾値の検討」
31 名古屋市立大学 津田洋幸 (研究課題番号: 0501)
32 <http://www.ifsis.fsc.go.jp/fsilv1/do/FSI117300>
- 33 23 厚生労働省 薬事食品衛生審議会 (2003 年 6 月 27 日) 議事録
34 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/06/txt/s0627-3.txt>
- 35 24 第 10 回食品安全委員会 資料 2 その 1 (2003 年 9 月 11 日)
36 <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai10/dai10kai-siryou2-1.pdf>
- 37 25 第 10 回食品安全委員会 資料 3 (2003 年 9 月 11 日)
38 <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai10/dai10kai-siryou3.pdf>