

## これまでの調査審議の要約（事務局によるまとめ）

## 1. 発がんプロモーション作用の懸念について

- ① 調査対象となる 1,2-ジアシルグリセロール（DAG）には、遺伝毒性は認められず、2年間の発がん性試験で発がんは認められない。
- ② 1,2-DAG における発がんプロモーション作用の懸念は、発がんプロモーション作用を示す TPA との比較に基づくものである。通常体内に存在している、短鎖脂肪酸から成る 1,2-DAG は、細胞内に入り、PKC 活性を示すと考えられている。
- ③ TPA は細胞内に入り、代謝されずに残存するが、調査対象となる 1,2-DAG は、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸などの長鎖脂肪酸 2 本から成る 1,2-DAG であり、細胞内に入らないと考えられる。仮に細胞内に入ったとしても、生理的状态では、速やかに代謝され、PKC 活性を過剰に発現することはなく、発がんプロモーション作用は示さないと考えられる。

## 2. 遺伝子改変動物の試験の取扱いについて

- ① 遺伝子改変動物の試験は、発がんプロモーション作用を見逃さないためのツールであり、そのメカニズムの解析、予想を検証するために用いるものである。陽性の結果が得られた場合は「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。
- ② 1,2-DAG の発がんプロモーション作用に関する評価は、国際的に確立された、通常の実験動物を用いた実験（DMBA をイニシエーターとして用いたマウス皮膚二段階発がん試験）に基づいて行うべきで、現時点では遺伝子改変動物の試験結果をもって発がんプロモーション作用の有無を判断すべきではない。

## 3. 今後確認すべき試験について

- ① 試験 A、B、C は、イニシエーターと同時に DAG を投与しているなど、プロトコールに問題点があることなどから、1,2-DAG の発がんプロモーション作用の有無を確認するには不十分である。追加試験として、国際的に確立された動物実験が必要である。
- ② 今後、第 4 回 WG において中間報告がなされた国立がんセンター研究所のマウス皮膚二段階発がん試験 試験 D の最終結果を確認する。また、試験 A、B、C を改良した追加試験の結果（試験 E、Fを指す）を確認して、1,2-DAG の発がんプロモーション作用の有無を判断することとする。