

食品安全委員会

新開発食品（第61回）・添加物（第74回）

合同専門調査会会合議事録

1. 日時 平成21年7月22日（水） 14:00～17:20

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

- (1) 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
- (2) その他

4. 出席者

（新開発食品専門調査会専門委員）

石見専門委員、磯専門委員、及川専門委員、尾崎専門委員、小堀専門委員、清水専門委員、
本間専門委員、松井専門委員、山崎専門委員、山添専門委員、山本専門委員

（添加物専門調査会専門委員）

福島座長、石塚専門委員、今井田専門委員、梅村専門委員、久保田専門委員、頭金専門委員、
中江専門委員、林専門委員、三森専門委員

（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員）

立松専門委員、吉田専門委員

（専門参考人）

津田専門参考人、若林専門参考人

（説明者）

厚生労働省 國枝基準審査課長、荒木専門官

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、見上委員、長尾委員、廣瀬委員、野村委員、村田委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、角井課長補佐、
鶴身課長補佐、新谷専門官、竹口係員

5. 配布資料

- 資料 1 新開発食品・添加物評価書(案)「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」
- 資料 2 専門委員からの追加意見
- 資料 3 I. Diacylglycerol のヒトプロト型 c-Ha-ras 遺伝子導入ラットを用いた上部消化管の二段階発がん修飾試験(混餌投与)
II. ヒトプロト型 c-Ha-ras 遺伝子導入ラットを用いた高用量(11%混餌) Diacylglycerol の上部消化管の発がん増強・促進試験(混餌投与)
(名古屋市立大学大学院医学系研究科 教授 津田洋幸)
- 資料 4 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 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
(主任研究者: 名古屋市立大学大学院医学系研究科 教授 津田洋幸)

6. 議事内容

○福島座長 定刻となりましたので、これから「食品安全委員会新開発食品(第 61 回)・添加物(第 74 回) 合同専門調査会」を開催いたします。

本日は、24 名の専門委員に御出席いただいております。

専門参考人といたしまして、名古屋市立大学大学院医学研究科特任教授の津田洋幸先生に御出席いただいております。

国立がんセンター研究所長の若林先生にも御出席いただくこととなっておりますが、御都合により、4 時ごろにお見えになるということでございます。

それぞれの委員の先生方、御多忙にもかかわらず御出席いただきまして、ありがとうございます。

さらに本日は、厚生労働省から追加資料が提出されるということでもあります。厚生労働省から、國枝基準審査課長と荒木専門官が出席されております。

また、食品安全委員会からも委員の先生方が御出席でございます。よろしく願いいたします。

本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元に「食品安全委員会新開発食品(第 61 回)・添加物(第 74 回) 合同専門調査会 議事次第」を配付しておりますので、御覧ください。

まず、事務局より、資料の確認をお願いいたします。

○猿田評価調整官 それでは、事務局から資料の確認をさせていただきます。

配付資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、資料1が「新開発食品・添加物評価書（案）『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』」。

資料2が「専門委員からの追加意見」。

資料3が「ジアシルグリセロールの健康影響に関する追加試験について」。

資料4が「研究成果報告書」。

それから、本日は厚生労働省より、厚生労働省の袋に入りまして追加資料がございます。先生方のお机に御用意させていただいてございます。

資料の不足等がございましたら、事務局までお知らせください。

なお、以上申し上げました資料の添付資料につきましては、大部になりますことから、傍聴の皆様にはお配りしておりません。公表資料につきましては、調査会終了後、事務局で閲覧できるようになっておりますので、閲覧を希望される傍聴の方につきましては、会議終了後に事務局までお知らせいただきたいと思います。

事務局からは、以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。よろしいでしょうか。

それでは、本日は議事進行を少し変えまして、議題（2）その他ということで、厚生労働省より提出されました追加資料について御審議いただきたいと思っております。議事進行上、順序を変えさせていただきますので、よろしくをお願いいたします。

厚生労働省の荒木専門官、お願いいたします。

○荒木専門官 御説明申し上げます。厚生労働省の封筒の中にごございます資料を御覧いただければと思っております。

1 ページの「食品健康影響評価に係る追加資料の提出について」でございますが、昨日7月21日付けで4点の追加資料を食品安全委員会に対して提出させていただきました。

この4点は2ページ目にありますように、1番目が、DAG油製造者からの見解資料であります「3-クロロ-1,2-プロパンジオール、グリシドールおよびそれらの脂肪酸エステル分析に基づいた安全性に関する見解」。

2番目と3番目が、ドイツ連邦リスク評価研究所（BfR）の資料であります「精製植物油に含まれるグリシドール脂肪酸エステル検出量評価のための初回推定」と「グリシドール脂肪酸エステルに関する質問と回答」。

4番目が、米国保健福祉省のNational Toxicology Programの報告書であります「Toxicology and

carcinogenesis studies of Glycidol in F344/N Rats and B6C3F1 Mice」という資料を提出させていただきます。

今般、これらの資料を提出した理由でございますが、ジアシルグリセロールを高濃度に含有する油、以下「DAG 油」と申し上げますが、本件 DAG 油には、3-MCPD エステルが高濃度で含有されている可能性があるとの報告がなされました。

そこで、厚生労働省としまして、DAG 油の製造者に調査を依頼しましたところ、3-MCPD エステルとして検出される物質については、グリシドール脂肪酸エステルである可能性が高いとの報告がなされました。

現在のところ、グリシドール脂肪酸エステルの安全性に関する情報は限定的でありまして、当該物質を摂取してさらに遊離するグリシドールの量については、明らかではありません。ただ、グリシドールの発がんに関する資料の提供も今回併せてなされたことから、現在の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審議に資する資料として、昨日別添のとおり提出させていただきます。

3 ページ目からの資料 1 を御覧ください。本件資料は、DAG 油製造者から提出を受けた資料でございます。

本件見解書におきましては、3-MCPD、3-MCPD エステル、グリシドール、グリシドールエステルの 4 つの微量成分の分析と、その結果に基づいた製造者の本件食用油の安全性に関する見解が示されております。

まず、3-MCPD につきましては、分析結果は表 1 のとおりとなっております、3-MCPD の濃度は 0.1 ppm ということで、定量下限以下となっております。

次に、3-MCPD エステルの分析でございますが、本件につきましても、DAG 油及び他社の食用油脂につきまして分析が行われております。分析に関しましては、ドイツの公定法というものがございまして、以下「MCPD-FS 分析法」と略させていただきますが、この方法及び塩素元素分析法の 2 つで実施していただいております。

2 ページ、結果としまして、まず MCPD-FS 分析法で測定したところ、他社の市販油脂に比べまして、DAG 油では 3-MCPD エステル量の 91 ppm という高い値が認められました。

しかし、塩素元素分析法で調べたところ、3-MCPD エステルであれば認められるべき塩素元素が定量下限以下となっておりますので、この結果から推察されるのは、MCPD-FS 分析法では 3-MCPD エステル以外の成分が検出されているのではないかとということが示唆されました。

次、グリシドールの分析でございます。

MCPD-FS 分析法の妨害物質として知られているグリシドールの分析を実施していただいております。

ます。グリシドールの分析については、標準法がございませんが、Head Space GC-MS を用いて分析していただいております。

結果としては、グリシドールにつきましても表 3 に示されていますように、DAG 油を含めてグリシドールは定量下限以下でございました。

次、グリシドールエステルの分析でございます。

グリシドールエステルについても同様に分析を実施していただいております。

3 ページ、結果でございます。表 4 を御覧ください。それぞれグリシドールエステルのオレイン酸エステル、リノール酸エステル、リノレン酸エステルが検出されております。この総量が推定値として 373 ppm となっております、分子量で 3-MCPD に換算すると 123 ppm となり、MCPD-FS 分析法で測定された値と近い値になることがわかりましたので、この結果から、MCPD-FS 分析法で検出された物質はグリシドールエステルではないかと結論づけられております。

以上より、3-MCPD エステルという形で検出されていた物質は、グリシドールエステルではないかと結論づけられております。

なお、グリシドールに関しましては、国際がん研究機関（IARC）によって、ヒトに対し発がんの危険性があり、2A と分類づけられておりますが、グリシドールエステルにつきましては、安全性に関する文献や研究報告はほとんどなく、IARC のモノグラフではグリシドールエステルのヒトにおける発がん性は評価できない Group 3 とされております。

4 ページ、食用油の安全性に関する見解というところを御覧ください。

同社によれば、3-MCPD、グリシドール及びそれらの脂肪酸エステルの 4 つの微量成分について分析を実施したところ、グリシドールエステルが含まれることがわかりましたが、その主成分である DAG については、世界的に標準とされる試験法を含む多くの試験で安全性が確認されており、安全性については問題がないと考えております。

グリシドールエステルについては、現時点までの情報から、安全性への懸念を明確に示す報告はありませんが、その低減に取り組んでまいりますということでありまして、製造者からは、現在グリシドールエステルの低減に向けて、鋭意取り組み中であると報告を受けております。

次に、資料 2 を御覧ください。

これはドイツ BfR（連邦リスク評価研究所）の本年 3 月 10 日付けの声明でございまして「精製植物油に含まれるグリシドール脂肪酸エステルの検出量評価のための初回推定」ということで、資料を提出させていただきました。10 ページぐらい資料がありますので、大まかに概要を述べさせていただきます。

人間の場合では、消化の間にグリシドール脂肪酸エステルからどの程度のグリシドールが遊離す

るかも知られていない。動物実験からの知識によると、グリシドールは人間に対し発がんの危険性があると分類づけられているということで、先ほど申し上げたとおり、グリシドールに関しましては、IARCによって、人間に対し発がん危険性があると分類づけられておりまして、遺伝子毒性がある発がん物質ということになっていますが、グリシドール脂肪酸エステルは毒物学的なデータは、今のところはっきりしたものが出てきていないという状況でございます。ただ、BfRにおきましては、この推定の中でグリシドールは消化の間に脂肪酸エステルが完全にグリシドールになるという最悪の推定で計算されております。

BfRにおいては、この計算に基づけば、人工的な乳児用ミルクしか与えられない乳児は、乳児用ミルクに含まれる油脂から健康上憂慮すべき量のグリシドールを摂取している可能性があるという結論を出されております。そのため、これらの製品中のグリシドール脂肪酸エステル含量をできる限り下げようとする努力をなすべきであると結論づけております。

これは資料4にも関わる部分であります。7ページには「グリシドールの遺伝子毒性作用および発癌作用」ということで、グリシドールに関してはこういった作用があるということを米国保健福祉省のNTPの研究を引いて説明しております。

グリシドールは経口投与後、様々な組織にがんの発生を誘発させ得る遺伝子毒性作用機構を持つ発がん物質と評価づけることができるとNTPの報告書の中でいっております。ただし、グリシドール脂肪酸エステルについては、先ほども申し上げましたように、まず信頼のおけるデータがないということですから、リスク評価のために確立した検証データを得るには、グリシドール脂肪酸エステルに適した検出方法の開発が緊急を要する。さらに、人体中におけるグリシドール脂肪酸エステルのグリシドールへの転換に関する研究も不可欠であるとなっております。

資料3は、本件推定を基にしたFAQになっておりますので、説明は割愛いたします。

資料4につきましても、資料2の中で説明させていただきました。

説明は、以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。昨日、厚生労働省から食品安全委員会にこのような報告がなされたということでもあります。それで議事進行上、今日はまず皆さんにこの内容を理解していただくということで、先に出させてもらいました。

先ほど言うのを忘れてしまいましたけれども、今日は専門参考人として津田先生においでいただいております。ありがとうございます。

それから、すぐ先生の方に入らないで、こちらの方にしてしまいまして、申し訳ありません。

今、厚生労働省から説明していただきましたが、この点に関しまして、皆さんから御質問、御意見をいただきたいと思っております。今日、厚生労働省から回答が得られれば、それでよし。もし得られ

ないようでありましたら、また持ち帰って調査していただくということになります。

突然このような資料が出てきて、皆さん面食らっているのではないかと思いますけれどもね。

どうぞ。

○猿田評価調整官 今日資料について、資料2の7ページに「3.4.3 グリシドールの遺伝子毒性作用および発癌作用」という項目があります。これを少し丁寧に厚生労働省から御説明を受けた方が、本日の御審議にもよろしいかと思うので、この部分の追加説明をお願いしたいと思います。

○福島座長 そうですね。

その前に、林専門委員、どうぞ。

○林専門委員 その前に、今日この場は何を審議するのですか。両方審議するのか、DAG油の安全性に関して資料が出てきたということで、これも含まれる油として、その油全体の安全性を評価するという理解でいいですか。

○福島座長 私の理解は、不純物としてグリシドールエステル体が含まれていることがわかりましたので、その基という言い方はいいかどうかわかりませんが、グリシドールが遺伝毒性発がん物質であり、それが不純物として含まれているということがわかりましたので、その含まれているということについて、我々はどういうふうに評価するかということです。

だから、これは不純物として含まれていますので、DAG油に含まれているグリシドールエステルをどのように評価するかということです。いいですね。

○林専門委員 では、やり方としては、DAGそのものも評価するし、不純物としてのこれも評価して、最終的にはそれを総合的に見て、DAG油の評価とすることなのですね。

○福島座長 そうです。例えば食品添加物でやっているときに、ヒドラジンが不純物として入っていますね。そうすると、まずヒドラジンの発がん性はどうかということをやって、そしてそれが genotoxic だったら、量的に評価できないということになると、我々としては最近 VSD を用いてそういう評価をしております。VSD が求まって、その範囲内であるということだったら、その不純物が含まれたとしても、よしとしようという形で評価してきております。

ですから、最終的に今回グリシドール脂肪酸エステルが含まれて、これに関連するグリシドールが特に IARC で 2A という格好になっておりますので、まずその発がん性はどうかということを見て、それが genotoxic だったら、やはりそれをどのように量的評価するかということになると思います。

今日このようなデータをお聞きして思っているのは、そういうことです。よろしいでしょうか。

○猿田評価調整官 この点について諮問された厚労省の方から、諮問の趣旨及び今回の追加資料に当たって、例えば一項諮問ではなくて、引き続き三項諮問で追加資料を出されているわけなのです

けれども、その背景について御追加いただきたいと思います。

○福島座長 では、お願いいたします。

○國枝基準審査課長 基本的には、先ほど福島先生から御説明されたとおりでございます。最初の表紙にも書いてありますが「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」ということで、当初はジアシルグリセロールの骨格から見て、いろいろな作用があるのではないかということ、試験をして、その安全性について、特に発がん性について御審議をいただいていたわけでございます。

先ほど、私どもの担当官から話がありましたように、その御審議いただいている間に、不純物ということで、遺伝毒性発がん性物質、これは7ページに詳細が書いてありますけれども、こういったようなものを含む、実際には脂肪酸エステル体ということになります、こういったものが入っているという報告を会社から受けました。これについては、発がん性について御議論いただく上で非常に重要な事項だということ、御報告させていただいたものです。

ちなみに、グリシドール脂肪酸エステルそのものについては、情報量も少なく、現状としては、先ほど御説明したとおりのものですけれども、その中でグリシドールに遺伝毒性発がん性があるということで、ドイツの評価機関においては、この脂肪酸エステルが体内に投与されたときに、今のところよくわからないけれども、仮にすべてこれが分解してグリシドールとなった場合にどうなのかという議論がされております。これについて、今回の議論の参考になるということで提供させていただいたものでございます。

具体的な内容については、資料2の7ページを御覧いただきたいと思います。

まず前提としてですけれども、グリシドールについて御説明しております。今回、DAG油の中に見つかったものは、グリシドールではなくて、グリシドール脂肪酸エステルということ、明らかにしておきたいと思います。この情報についてはそれほどないということです。

ただし、これが仮に体内の中で吸収、代謝される中でグリシドールになったとした場合にどうなのかということ、グリシドールそのものは、いろいろな工業製品などにも使われておるということで、これについての安全性の試験はいろいろやられている。そういった中での情報があるということで、それが7ページ以降に記載があるとおりです。

真ん中辺りからになりますけれども、グリシドールというのは構造的にエポキサイド構造を持っているということもございしますが、DNAを直接アルキル化するという、*in vitro*ではDNAとインキュベーションすることで付加体を形成するという報告がございします。

実際に*in vitro*で様々なほ乳類細胞について、これは代謝活性体を入れる、入れないにもかかわらずですけれども、広範に遺伝毒性作用があるという報告もあります。

あと、腹腔内へ注入した後に骨髄細胞に小核の生成誘発というものがあると書いてございます。

7 ページの下の方になりますけれども、実際に動物試験をマウスとラットにつきまして、食道ゾンデを通じてグリシドールを 2 年間にわたって投与した結果が NTP の方でまとめられております。7 ページの下から 1 行目から 8 ページについて、その結果が書いてございまして、最初のは雌雄 50 匹の BCF 系のマウス群ということで、体重 1 kg 当たり 0 又は 25 又は 50 mg のグリシドールを 1 週間に 5 日間、計 103 週間投与したというものでございます。

結果としては、そこに記載のような形で、各種腫瘍なども出ているという状況です。

もう一つは、やはり雌雄 50 匹で Fischer 系のラットについて 1 kg につき、0、37.5、75 mg のグリシドールを同じく 1 週間に 5 日間、計 103 週間投与したところ、同じように幾つかのところ腫瘍などが出ているという結果がございまして。

真ん中辺りでございますけれども、要約すればということで、経口投与後に様々な組織にがんの発生を誘発させて、遺伝毒性発がん作用があるということでの評価がなされるという記載がされております。

実際に、9 ページの方になりますけれども、いわゆる Margin of Exposure ということで、この毒性試験を基に実際に暴露する量との比を調べたところ、10 ページ以降になります。一応 BMDL10 に後で計算をしているのですが、それと実際の暴露量を計算したときに、通常 10,000 を 1 つの目安にしていると聞いておりますが、この場合にかなり下回るものもあるという結果が出ているという内容の BfR の初期的な評価ということになっております。

ただ、先ほども言いましたように、あくまでもこれは 100%遊離した場合の前提ということでございますが、こういう結果が出ています。

ちなみに、この BfR は、乳幼児が体重当たりと依存する量から見て、かなりリスクがある対象群と考えておりますが、資料 3 の 3 ページにも書いてありますが、両親らには、乳児用に特別に製造された製品を彼らの乳児らにこれまでどおり与えるよう強く推奨するとしております。

以上です。

○福島座長 もう一回繰り返しますが、今回グリシドール脂肪酸エステル体が不純物として見つかっている。そして、それが体内で遊離体のグリシドールに変わったとしたらどうなるかという理解でよろしいですね。

○國枝基準審査課長 はい。

○福島座長 ということであります。

林先生、よろしいですか。

○林専門委員 はい。

○福島座長 この後、この議題が終わりましたら、積み残しの方の発がん性の評価のところに関する議論をしてみたいです。

今、國枝課長から質問がありましたけれども、いかがでしょうか。

山添先生、國枝課長から、脂肪酸エステルとして体内でグリシドールに遊離するとするということなのですが、急なことでなかなか難しいとは思いますが、その辺りどう考えたらいいですか。何か一言コメントはありますか。

○山添専門委員 熟慮しているわけではありませんので、思いつきを言うてしまうかもしれませんが、普通、脂肪酸のモノエステル体、グリセロールのモノエステル体の場合は、特殊な機構で吸収されて、体内に入っていきます。それが天然のものも加水分解を受けて、一般にモノエステル体となって、一旦吸収されて、体内で再エステル化をされるという過程をとっています。

今回の物質については、その構造の一部がエポキシドに変わっていて、フリーの水酸基がなくなっています。そうなりますと、我々にとってわからないことは、天然のものと同じような経路で吸収されるのか、あるいは異物として認識された形で吸収されるのかということ、1つは吸収の経路が非常に違ってくるということ。それから、体内に入った場合にエステルがどのようなもので吸収されるのか。天然のグリセロールと同じようなもので処理が行われるのか、あるいは異物を処理するようなエステラーゼにかかってくるのかがあります。

そのことがなぜ問題かという、吸収された時点のところプロセスをされて、全身に分布しなければ、局所だけのダメージで済む可能性がありますし、異物のようなものを考えている場合には、全身の分布を考えた上でという配慮が必要になってくるということ、このエステル体がどう処理されるのか、どういう形で体内に入るのかということがリスクの評価を吸収の部位だけに限定するのか、全身にするのかということ、ひとつ考えなくてはいけないかなと思っています。

○福島座長 ほかに代謝の先生でございますか。

及川専門委員、どうぞ。

○及川専門委員 この精製過程でこのような物質ができるとおっしゃっていたと思うのですが、ジアシルグリセロールで商品化されているものは、体内でトリアシルグリセロールが分解されてできたジアシルグリセロールと構造が少し違っているように思います。そういった意味では、我々が食品から取った中性脂肪が消化されてジアシルグリセロールになるのですけれども、脂肪酸が2個くっ付いているということについては同様の構造なのですが、消化の結果生じたジアシルグリセロールの構造と脂肪酸のくっ付く場所がちょっと違いますね。そういったことが何かこの精製過程によって、今、議論されているエステル体ができやすいといったようなことはあるのでしょうか。

もう一つは、この生成物をジアシルグリセロールの商品を使って測定しているわけですが、

実際に体内あるいは腸管、消化酵素が作用した後など、こういったエステル結合が取れた問題になっている物質は、腸管の中で検出されるのかどうか。あるいは今、山添先生がおっしゃったように、吸収された後の結果として、血中に出現するのかどうか。そういったことの検討はなされているのでしょうか。

○國枝基準審査課長 まず、最初の精製の件についてですけれども、このジアシルグリセロールについては、たしか大豆油と菜種油を原料としているのですが、一度エステル体を外して、それから再構成する形になっています。今回、会社の方でその製造のそれぞれの段階ごとに、3-MCPD のエステル体が入っているかどうかということで調べたところ、最初の段階のところにはなくて、最終的に脱臭工程という、温度を高くして脱臭をしているのですけれども、その段階でそのものが増えていることを確認しました。DAG 油のいわゆる 1,3 のジアシルグリセロールが脱臭工程を経ると、多分温度とかの関係でエポキシド構造ができやすくなっているのではないかということが会社側の推定ということです。

もう一つ、例えば腸管とかでそういうことがされているかどうかということですが、私の知る限りでは、今のところグリシドール脂肪酸エステルについてはわかっていないと思います。ただ、3-MCPD エステルについては、リパーゼとかで *in vitro* で調べたりしており、多分腸管の段階でどうなるかということが少し検討されているのを見た覚えがございます。

以上です。

○福島座長 ほかに代謝の先生、いかがでしょうか。

○國枝基準審査課長 これは BfR の資料 2 の 11 ページのところ、先生からの御指摘の部分については、3.5.2 の部分です。やはりバイオアベイラビリティの部分については、非常に不明な部分が多いので、検討すべきという形になっております。

○福島座長 山崎先生、どうぞ。

○山崎専門委員 山添先生と重複するのですが、この物質そのものが消化管のいわゆる通常のリパーゼで作用するかどうかは私もわからないのですが、それとは別に、山添先生が異物として認識されて吸収された場合は別に考える必要があると言ったことに関して、補足をさせていただきたいです。

先生方は、免疫系の細胞は nonspecific esterase 活性がかなり強いというのは御存じだと思います。ですから、免疫系の細胞に取り込まれた場合は、このようなグリシドール脂肪酸エステルは、非特異的に分解を受けて、グリシドールになると考えた方がいいと思うのです。ですから、山添先生が言われたように、正常な栄養成分として吸収されるのか、異物として吸収されるのかということは十分考えた上で評価をする必要があるだろうと思います。

○福島座長 そうしますと、厚生労働省の方として、今、言われたどういう形でという辺りの情報をきちんと集めることはできませんか。

○國枝基準審査課長 いずれにせよ既存のデータについては、今回報告があつて非常に間もないものですから、NTPのデータとBfRの評価書だけをご報告しました。今後、これ以外も含めてsurveyをしたいと思います。実験をするかどうかについては、専門の先生方とも御相談したいですし、食品安全委員会からの御意見も参考にしたいと思っています。

○福島座長 ありがとうございます。

いかがでしょうか。

吉田専門委員、どうぞ。

○吉田専門委員 専門外ですけれども、先ほどの山添先生と山崎先生の御意見を伺いまして、おそらくやはりこれで一番重要なのは、ADMEと申しますか、どういうふうに吸収されて、分布されるかということだと思います。グリシドールがNTPのスタディを見る限り、かなりの用量で毒性があるということは明らかですので、むしろそれに至るまでのところの動態的なデータを集める、あるいはもし不足すれば、それを追加していただくということを是非お願いしたいと思います。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。要するに、吸収された後、グリシドールがあるかどうかということですね。

○吉田専門委員 吸収されるかどうかも含めて。

○福島座長 それも含めてですね。

山添専門委員、どうぞ。

○山添専門委員 ちょっと補足します。

このエステル体は、エポキサイドが加水分解されれば、モノエステル体になって、多分いろいろな生体の細胞への攻撃性というか、傷害性は消えてしまうわけですね。ですから、消化管の中で加水分解されてしまって、生体の中に入った段階では、もうエポキサイドとして全く存在しないということが確認できれば、問題はないと思います。

これがエステル体であろうと、フリー体であろうと、エポキサイドのまま、今、使っている量のものが生体の中に存在するという場合には、いろいろなリスクを考える必要があります。だから、本当にエポキサイドの形として中に入っているのかどうか。そのデータをきちんとすることが、この不純物に関しては十分だと思います。

○福島座長 それを調べることは容易ですか。

○山添専門委員 私は実際測っておりませんから、わからないのですけれども、エポキサイドです

ので、物質を直接、例えば MS を使った形で定量する方法と、林先生に聞いてみないとわからないですが、ある程度画分に分けた上で、変異原性として間接的に定量する手法も考えられるかなと思います。

○福島座長 林先生、どうぞ。

○林専門委員 今の *in vitro* での遺伝毒性のお話なのですが、これは今、NTP のデータを少し見せてもらっていると、*in vitro* の方は非常に強いです。でも、*in vivo* での。

○福島座長 それはグリシドールですか。

○林専門委員 これはグリシドールです。だから、分解されたとしての話ですが、*in vivo* の小核試験があるのですが、これは一応ポジティブというコールにはなっていますが、非常に弱いです。ぎりぎりです。2 つ試験がしてあって、1 つはほとんどネガティブ。もう一つも非常に **marginal** という状況なので、今、山添先生がおっしゃったようなことが起こっているのかなという気はします。

○福島座長 本間先生、どうぞ。

○本間専門委員 グリシドールに関しては、今日初めて聞いたので、あまり知識がないのですが、今、我々の研究室でもそうですが、グリシドアミドというアクリルアミドのエポキシ化体、これは代謝物としてよく生成されるのですが、これで遺伝毒性に関しては、かなりいろいろところで精力的な研究をしています。

アクリルアミドの方は遺伝毒性がないのですが、グリシドアミドの方が非常に強い遺伝毒性を示して、これは *in vitro* でも *in vivo* でも非常に強い毒性を示します。これは S9 においても分解されずに、*in vitro* でも毒性を示しますし、*in vivo* でも飲水投与でかなり高い突然変異誘発と小核を出しますので、私としては、グリシドアミドとグリシドールの構造的な安定性は、今、ここでははっきりしませんけれども、この結果を見る限りでは、比較的体内では安定に保って、DNA **adduct** を形成するのではないかと考えます。

○福島座長 そうすると、まず、できる限り体内での動態を調べてもらうということが基本ですね。実際にグリシドールとして存在するかどうかということだと思います。

及川専門委員、どうぞ。

○及川専門委員 その際に、今、物質の測定あるいはグリシドールの存在そのものが議論になっておりますけれども、腸管の免疫細胞の機能ということもございますので、血中にそのような物質が現れないとしても、腸管壁の免疫担当細胞の機能であるとか、そういった面でのアプローチも、検討すると決まった際には、是非加えていただければと思います。

なぜかといいますと、腹腔内に投与した結果、様々な臓器へ影響したという御報告がございませ

たので、そういった意味では、腹腔内で単純に物が摂取されて、血中に入るということもあるかもしれませんが、免疫担当細胞の機能は相当大きいと思いますので、そういった点でのアプローチも是非お願いしたいと思います。

○福島座長 そうしますと、及川先生からもそういう意見がありましたけれども、今、ここで出た意見を一度持ち帰っていただき、現実的にどこまでできるかということになると思いますが、検討をお願いできますか。

○國枝基準審査課長 はい。

○福島座長 ほかに御意見はございますか。

エステル体に対しては、IARCでもGroup 3という形。そして、グリシドールそのものに関しては、Group 2Aという発がん性の分類をしているということでもあります。ほかによろしいですか。何かもう少し厚生労働省の方で調べてもらいたいということがありましたら、何なりと。

及川専門委員、どうぞ。

○及川専門委員 厚労省の方がいらっしゃるので、あえてプリミティブな御質問で大変恐縮ですが、今の問題から離れますけれども、もう一度私も勉強し直しまして、この書類を見直して、先ほど御質問しましたように、天然に存在するものと違った構造体の2つの脂肪酸が結合した形ではありませんが、結合部位が全く違う。そういったものが、実際は食品形態としてこれまで私たちの食品の中では食経験がないものではないかと思います。トリアシルグリセロールはあるわけですが、ジアシルグリセロール体としての食経験はおそらくないだろうと思います。消化管では存在する。ですから、消化管に存在するので、自然界に存在すると頭の中でこうなっておりましたけれども、あえてそういう目で見てみますと、本来は自然界の中にはないものではなかろうかとも思うわけです。ですから、それが食品形態として出てきて、腸管に入るのだから問題ないだろうとずっと思っておりましたけれども、実は最初から構造がちょっと違うのではないかと。これは山添先生などにもお許しをいただかないといけないと思うのですが、そういった非常にプリミティブな疑問に当たりましたので、あえて厚労省がいるこの機会に御意見を伺っておけたらいいなと思いました。

○福島座長 個人的な見解でも、オフレコとかでも結構です。何かありますか。

○國枝基準審査課長 今回の特保の部分について、私自身も現時点で完全に把握しているわけではないのですが、いずれにせよ、従来ある菜種油とか、大豆油を再構成したものであるということと、もう一つは、先ほど会社側からの見解がありましたように、必要な毒性試験をやって、それを審議した上で特保として適切ではないかということで認められたものと認識をしています。今の及川先生のような観点、再構成したものが食経験が全くなく新規のものとするかどうかということは、多分、過去のものを見ればわかるかと思いますが、今その知識を持ち合わせていないのでお答えでき

ません。

ただ、1,2-ジアシルグリセロールそのものは、天然にも実際には存在していると認識しています。

○福島座長 よろしいですか。

○及川専門委員 その点は、厳密にいろいろな特保の申請がなされたときに、食経験ということがまず第1の問題かと思えますので、そういった観点にもう一度立ち戻っていただいて考えますと、ちょっとあれと、私自身も非常にプリミティブな疑問を持ったものですから、その点はしっかりとした見解を示していただければ大変ありがたいと思います。

○福島座長 今回、グリシドール脂肪酸エステルが含まれている状況で、もう一度繰り返しますが、発がん性の面から見ると、実際に体内でグリシドールとして存在するということになると、実際にそれを摂取したときに、その各臓器の暴露レベルがどれぐらいかという暴露評価というものが必要になってきます。そこで現実問題として、この場合の暴露評価はどうするかということがありますけれども、これまでとってきた VSD とか、そういう評価方法をとるのか、ベンチマークドーズという概念をとるのかということはあると思いますが、まず基本的には、存在するかどうかということに尽きると思います。その後、どうするかという議論にまたなっていくだろうと思います。よろしいでしょうか。

山崎専門委員、どうぞ。

○山崎専門委員 今回の趣旨は、DAG 油に関連してということだったのですが、この資料 2 の 9 ページ目のグリシドールエステル生成の原因というところを読ませていただきますと、結局脱臭という高温下で脱水反応が起きて、エポキシ化が起きていると考えられるのですが、この反応が DAG 油に特有な反応と考えての今回の諮問なのか、それとももう少し幅広く、油脂そのものの脱臭というか、高温処理によってこういうものができる可能性が全くないとは私も言えないと思うのですが、その辺の可能性がないかどうかでの諮問なのか。

もう一点は、食品添加物あるいは医薬品添加剤に使う界面活性剤として使われているようなモノアシルグリセロールの製造工程でもこういうものができる可能性がないのかが、やはり疑問に思うのです。DAG 油以外のものでもこういうものが生成する可能性があれば、もう少し幅広くリスク評価をしないといけなくなりますので、その辺のことについて厚労省にもう少しデータがあれば、参考情報として提供していただければと思うのですが、いかがですか。

○福島座長 どうぞ。

○國枝基準審査課長 今回の部分については、BfR がかなり先行して検討を進め、3-MCPD エステルの話からグリシドールエステルもあるという形になってきました。昨年に ILSI と EFSA の共催で会議が開催され、その中では世界的にも有名な油脂会社も共同で、この問題、具体的にいます

と、油脂の脱臭工程で実際に出てきているということなので、これについての分析方法だとか、どういう形で出てくるかとか、どう減らしていこうかということについての議論が行われています。その中の一部には、DAG リッチのものとか、あるいはパーム油などについて、こういったものが高いという報告もなされています。今回、DAG リッチの DAG 油については、通常のものよりもかなり高い量のグリシドール脂肪酸エステルが出ているということなので、発がん性の御議論において重要な情報ということで提出させていただきましたが、一方、全体のほかの植物油とか、あるいは一部植物油が含まれているような乳児用の調整粉乳なども海外では議論になっていますので、これについては、製造会社からの分析法に関する情報提供や標準品の提供により、国立衛研の方で今、ほかの油脂とか、調整粉乳などについても、どの程度含まれているかを調査しています。

いずれにせよ、今回の DAG リッチの DAG 油の問題と、それ以外の油脂全体あるいはその油脂を使った調整粉乳などの問題の 2 つの観点から、私どもは対応していかなければならないと思っています。

○福島座長 そうしましたら、その点についても、またしっかりと調査していただくということでお願いいたします。よろしいですか。

それでは、この議題については、これで終わりたいと思います。ありがとうございました。

そうしましたら、追加情報の件はよろしくをお願いいたします。

続きまして、議題 1 に入らせていただきます。「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。

これから審議していただきますが、これも前回の若林先生と同じように、まず津田先生が実施されました試験 F と G の 2 点について説明をしていただき、そして舌の発がんプロモーション作用に関する修正案でいろいろ御意見が出ていますので、それを一つずつ審議していきたいと思います。舌が終わったら、乳腺の方についても審議したいということでもあります。

それから、津田先生に説明していただきますが、前もって申し上げておきますけれども、今日、我々の手元にはスライドで発表するものそのものがプリントアウトされて出ておりますが、今後論文投稿、その他いろいろなところで支障を来すおそれがございます。したがって、プレゼンテーションの資料は非公開ということにさせていただきます。今日、先生のお手元にあります資料については、後で回収いたしますので、その点は御了解いただきたいと思います。

そうしましたら、まず事務局の方から説明ですか。津田先生でいいのですか。

○猿田評価調整官 どちらでもいいのですが、資料 1 の説明をしてから津田先生か、津田先生の御説明を聞いてからか。

○福島座長 そうしてください。

○猿田評価調整官 それでは、資料 1 の説明をさせていただきたいと思います。

お手元の資料 1 でございますが、前回 6 月 22 日の御審議を受けまして修正されましたので、修正された部分について御説明させていただきたいと思います。

まず、大きな修正点が 3 点ございます。

1 点目でございますけれども、15 ページの 36 行目から始まります「(2) 今回の食品健康影響評価にあたり提示された試験の結果について」の項目でございます。

23 ページの 5～8 行目のように、これまで試験の結果からは、以上より合同専門調査会としては、大腸発がんプロモーション作用は認められないと考えたといった、本調査会の結論というか、考察の記述があったのですが、これらの考察の記述をすべて削除し、結果の事実のみ記載するということになりまして、各臓器における発がんプロモーション作用の考察については、42 ページにあります(3) DAG 油に関する二段階発がん試験のまとめの部分について記述することになりました。

具体的には 18 ページの 2～5 行目、試験 A の考察。

20 ページの 2～4 行目、試験 B-1 の考察。

23 ページの 6～8 行目、試験 B の考察。

24 ページの 26～28 行目、試験 C の考察。

27 ページの 2～4 行目、試験 E の考察。

32 ページの 2～5 行目、試験 F-1 の考察。

35 ページの 2～5 行目、試験 F-2 の考察。

最後に 38 ページの 3 行目から 39 ページの 1 行目の試験 G の考察が削除されました。

また、40 ページの 27～30 行目、試験 D の考察につきましては、前回、磯専門委員が修正案に関する御審議の結果を踏まえ、若林専門参考人他から修正をいただきまして、御覧のように修正されております。

18 ページに戻っていただきたいと思います。2 行目に試験 A において有意差はないものの、舌に発がんプロモーション作用を示唆する結果が得られたとの文章がございますが、この文章が削除されますことから、この文章を引用している文章、また引用している文章にそろえた文章については修正をしなければいけない状況になりました。7 ページの 27 行目、16 ページの 28 行目、28 ページの 11 行目と 13 行目、33 ページの 14 行目、16 行目、45 ページの 4 行目、16 行目が御覧のように修正する必要がございます。

大きな修正の 2 点目でございますが、山崎専門委員より、結果について表などを用いて引用するようにとの御意見がありました。これに伴い、表などが追加され、また池上専門委員ほかより、トリグリセリドの記載など、評価に直接関係しない文章は削除すべきという御意見がございました。

まず、19 ページの 19 行目、総 AC 数が少ない傾向が見られという部分が削除されます。

同じく 19 ページの 21～23 行目が削除。

20 ページの表 3-1 を追加。

21 ページの 18～21 行目を削除。

22 ページの表 4-1 を追加。

22 ページの 7～16 行目を削除。

24 ページの 15～20 行目を削除。

25 ページの表 5-1 を追加。

41、42 ページの表 10～11 の追加修正などがございます。

表の番号につきましては、最後に事務的に枝番号のない整数に振り直させていただきたいと思えます。

最後に大きな修正の 3 点目となりますが、58 ページ「V. 食品健康影響評価」の 5～17 行目でございますが、山崎専門委員、林専門委員ほかから、通常食品健康影響評価においては、フルセットの試験結果により安全性には問題がないと判断されるものであるということについて、ここできちんと書くべきであるという御意見をいただき、御覧のように追加させていただいております。

以下は個別の修正となります。まずは 9 ページをお開きいただきたいと思います。

13 行目、池上専門委員から、グリセリンの記述について「本」から「分子」にする。

19 ページの表 2 の数値。

20 ページの表 3 の数値。

21 ページの 9 行目の記載。

22 ページの表 4 の数値。

37 ページの 14 行目の 78%というところ。

40 ページの 12～23 行目ですが、座長、若林専門参考人、高橋専門参考人ほかから、正しい数値、わかりやすい数値の書き方などの御指摘、前回の御審議いただいた結果から修正させていただいております。

21 ページの 13～16 行目、若林先生に御説明いただきまして、前回御審議いただき、DAG 油は Min マウスの腸ポリープ形成において影響を与えなかったという結果を記載することとなっております。

続きまして、22 ページの 14 行目から 23 ページの 4 行目、若林先生の御説明、御修正の記述をいただきまして修正してございます。これを受けまして、47 ページの 4～9 行目、②大腸での発がんプロモーション作用についての考察、結論の記載でございますが、今、言いました 22 ページ 16

～19行目の記載に揃えることとなっております。

24ページの8～16行目でございますが、座長、三森専門委員、今井田専門委員ほかから御意見をいただき、マクロの所見は削除されております。

同じく24ページの21、22行目でございますが、中期多臓器発がん性試験のイニシエーターDMBDDで標的となる臓器についてきちんと記載することとなり、記載のようになってございます。

40ページの2～24行目、若林先生の御説明、修正の御意見、また先ほど説明しましたけれども、27～30行目の試験Dの考察につきましては、前回、磯専門委員の御修正案に関する御議論を踏まえ、若林先生ほかより修正をいただいておりますが、これを受けまして、50ページの2～6行目の④皮膚発がんプロモーション作用についての考察が、先ほどの40ページの27行目から30ページの記載に揃えてございます。

50ページの9～14行目、山添専門委員他から御意見をいただきまして、御審議いただいた部分ですが、若林専門委員よりいただきました修正案について、座長と御相談し、記載のと通りの修正となっております。

以上が評価書の修正された部分の御説明でございます。

続きまして、本日御審議いただく資料2の舌の発がんと乳腺の発がんに関する修正案について、資料を用いて御説明させていただきたいと思っております。資料1の16ページをお開きさせていただきたいと思っております。

試験A、山崎先生からデータの追記の御意見でございます。事務局より、追加の表の案を提出させていただきます。

26ページの四角囲みの試験Eでございます。これも山崎先生からデータの追記ということで、事務局より追加の表の案を提示させていただいております。

27ページ下の四角囲み、池上先生より、科学的に正確を期すためということで「野生型ラットでは」を追加すべきという修正案をいただいております。

29ページの四角囲み、津田先生の試験F-1のところでございますが、磯先生からは、結果を見られてということで「わずかに」を削除するという修正案をいただいております。

田嶋先生からは、有意であれば「わずかに」は不要ということで、この部分の削除の修正案をいただいております。

また、30ページ下の四角囲み、山崎先生からのデータの追記でございますが、次の31ページに追加の表の案を提示させていただいております。

32ページの四角囲み、試験F-1の考察を削除することとなった部分でございますけれども、及川先生から、雄のTgラットの28ページの24～26行目の高値の結果、雌のTgラットの29ページ、

2～4行目の増加の結果が見られることから、発がんプロモーション作用は「認められない」から「否定できない」への修正案をいただいております。

磯先生、田嶋先生からも先ほどと同様「わずかに」の削除などの修正案をいただいております。

34ページの四角囲み、試験 F-2 でございます。石見先生からは適切に評価するためにということで「有意に」を追加すべきとの修正案をいただいております。

漆谷先生からは、実際に有意に増加したのだからということで「有意に」を追加すべきとの修正案をいただいております。

35ページの四角囲み、山崎先生からのデータの追記の御意見ですが、事務局より追加の表の案を提示させていただいております。

35ページの四角囲み、F-2の考察でございますが、削除することとなった部分でございますけれども、石見先生から、野生型ラットの結果を重視し、Tg ラットの結果は参考とする評価方針なのに、試験 F-2 の野生ラットの有意の増加が全体の評価方針と整合性がとれないので、整理整頓する必要があるといったことを追加する修正案をいただいております。

36ページの四角囲み、及川先生から、試験 F-2 の野生型ラットの有意の増加から安全性に対する結論が得られないという修正案をいただいております。

37ページの四角囲み、山崎先生からデータの追記でございますが、38ページに追加の表の案を提示させていただいております。

46ページ上の四角囲み、二重下線の部分でございますが、及川先生から、後で出てくる乳腺腫瘍の発生・増加が不明なのと同様に、舌がんの発がんについても不明と考えるので、安全であると結論はできないという修正案をいただいております。

46ページ下の四角囲み、菅野先生から、資料 2 の 24 ページを開いていただきたいのですが、Tg ラットでは切り傷刺激といった非特異的な細胞刺激でも腫瘍が誘発されてしまう危惧があり、また科学的知見の集積が乏しく、慎重にすべき。他方、Tg ラットも過去の知識の集積はあり、一律に排除すべきではないという理由が記載のようでありまして、「Tg ラットを用いた二段階発がん試験は、Tg 動物に発がん物質によりイニシエーションが加えられた試験であることにより生物学的解釈が難しいことから」の追加の修正案をいただいております。

また、磯先生からは、試験の結果に一貫性がないことから「明らかな」というものを加える修正案をいただいております。

及川先生からは、先ほどと同様の理由で「安全性は確認できなかった」への修正案、田嶋先生からも同様に「結論を得ることはできなかった」への修正案をいただいております。

58ページの「V. 食品健康影響評価」の部分にまいります。

下の四角囲みの修正案は、先ほどの 46 ページのものと同様のものがございます。

24 行目の「① DAG 油の投与による舌を含む口腔内の明らかな発がんプロモーション作用は認められない」の記載でございますが、先ほどの 46 ページ 12 行目の記載とそろえる必要があります。

以上が舌の発がんに関する修正案についてでございます。

続きまして、乳腺発がんに関する修正案について御説明させていただきたいと思っております。

資料 1 の 39 ページ四角囲み、及川先生から、資料 2 の 15 ページをお開きいただきたいのですが、食品の安全性の観点からということで、具体的には資料 2 の 11 ページに、食品には 100% の安全性が保証されるべきといった先生のお考えなどが書かれておりますけれども、「本試験における乳腺腫瘍の発生増加は再現性のないものと考えた」から、「DAG 油による乳腺発生増加に対する安全性はなお不明であると考えた」への修正案をいただいております。

49 ページ上の四角囲み、山崎先生から、発現メカニズムは不明といった記載の追加の修正案をいただいております。修正の理由につきましては、資料 2 の 35 ページに記載がございますが、修正案のように解釈の方がよいとの御意見でございます。

49 ページ下の四角囲み、及川先生から、野生型に乳腺発がんが見られたことからということで「乳腺の発がん性の存在が懸念される」への修正案をいただいております。

一方、池上先生からは、研究データをより厳密に表現するということから、乳腺の発がんの可能性は認められると判断したとの修正案をいただいております。

59 ページ、6 行目以降の四角囲みにつきましては、ただいま 49 ページの修正案と同じものがございます。

59 ページの 6 行目、食品健康影響評価の③「DAG 油の投与による乳腺の発がん性は認められない」の記載でございますけれども、この記載については、49 ページ 14 行目の記載とそろえる必要がございます。

以上が乳腺の発がんに関する修正案でございます。

事務局からの資料の説明は、以上となります。

○福島座長 ありがとうございます。

それでは、今、事務局から説明がありましたけれども、まず前回御審議していただいたところをもう一度皆さんさっと見ていただいて、よろしいかどうか確認をお願いしたいと思います。

大腸発がん、皮膚発がんが中心であります。そして、池上先生から、いただいた記載の訂正がなされております。よろしいですか。

ありがとうございます。

及川専門委員、どうぞ。

○及川専門委員 私の記憶というか、解釈が間違っているかもしれませんが確認したいのですが、今まで出された資料から考えますと、今日もお話があるかと思うのですが、私は個人的に消化管のことを問題に考えていたのですけれども、皮膚や舌といった直接摂食する臓器に変化が起きているように思うのですが、そういったことは今までのデータから考えられることなのでしょうか。

○福島座長 前回は大腸と皮膚について御審議していただきました。本日、津田先生に、舌発がんデータ、乳腺発がんのデータを紹介していただいて、今日審議するということになります。よろしいですか。

勿論、前回も多臓器発がん性試験のところで、一部多臓器発がん性試験におけるデータは審議していただいて、それを加えてはおります。いいですか。

○及川専門委員 わかりました。

○福島座長 そうしましたら、これから津田先生に説明していただきます。試験 F と G ですかね。

お願いいたします。お待たせいたしました。

○津田専門参考人 名古屋市立大学の津田と申します。座ったままで発表させていただきます。

今日、お示ししますのは、前回発表いたしましたのと全く同じものでございまして、繰り返しということになります。

目的は、今日、多くの議論をお聞きしましたけれども、この物質は、今日はお示しませんが、Food chem Toxicol という、私のがんセンターにおりますときに厚労省の委託で行った実験で、有意ではありませんでしたが、二段階発がんにおいて、舌の発がん性が多かったということに基づいた研究を今から説明させていただきます。

(PP)

当然ここで話しすることは釈迦に説法ですので、余分なことは申しませんが、被験物質はこれの mixture ということで、先ほどの資料を見ますと 20%とか 15%と書いてありますが、このデータは K 社さんからいただいたものをそのまま書いたわけですし、ジアシルグリセロールが 30%入っていると聞きまして、使用してございます。

(PP)

1 つは、厚労省からの委託による DIMS 医科学研究所で、私が実験を総括的に指導いたしましたということがございますので、代わって説明させていただきます。

(PP)

これは二段階発がん試験で、4NQO を投与いたしまして、その後で被験物質を投与するというプロトコルであります。動物はヒトプロト型の c-Ha-ras 遺伝子トランスジェニックラットで、雌

雄を使っています。このラットは、もう一度申し上げますが、雄では皮膚と舌の発がん性が通常ラットの野生型よりも亢進しております。雌では乳腺の発がん性が亢進しております。対照として Wild を使いますが、感受性の高い系でやった場合にどうなるかということは見て、ハザード評価の一助にしようということでございます。

4NQO は、このモデルでは、雄では舌を標的とし、雌では乳腺を標的とする発がん物質でございます。それを飲料水に投与いたしまして、その後、1 週間休薬した後 11%、前回は 5.5% で投与いたしました。そのときに舌の発がんが 1 匹の差で有意差がなかったということですので、この結果を confirm するという実験を行いました。用量を倍にして、高脂肪食の状態であります。第 2 群が各々半分ずつで 11%、第 4 群は 4NQO はなしということで、各々 40 匹ずつで行いました。

(PP)

雌の方ですが、これも全く同じプロトコールでございます。

(PP)

結果です。

まず雄の方ですけれども、摂取量については大差はございません。太りにくいということを製品で謳ってございますが、我々がラットで見た範囲では全く変化はございませんでした。

(PP)

雌の方ですけれども、各群とも差はございません。

(PP)

口腔ですが、舌と硬口蓋と下顎を全部足しました。各々について発表いたしますと複雑であるし、わかりにくいということがありますので、この場合は口腔の増殖性病変ということで過形成から腫瘍、がんも含めてですが、このように TAG とこれが 5% とし、これが TAG、これが DAG 投与群です。こちらが DAG で 4NQO のない群でございますが、そちらには群間の変化はありませんが、ここだけ 11% TAG よりも TAG と DAG 各々 5.5% 半々に混ぜた方が 0.05 の有意差が出たということです。

(PP)

舌の扁平上皮です。雌の方であります。有意差はございません。傾向検定をやりましても、有意差は出ませんでした。

(PP)

それをまとめますと、このようになりまして、ここのところ。病理組織学的検査において Tg ラット雄において低用量の方で増殖性病変を全部足したものの発生個数が増加したということでもあります。

(PP)

次の試験ですが、もう一つは、私の方で同時に厚労省から委託されて実施しました。

(PP)

これは DIMS の試験とは実験デザインが少し違います。4NQO を投与と同時に、ここでは被験物質の投与が始まっております。

用量の 11% は同じです。こちら側は 2.75% と 8.25%、こちらが 5.5% で半々ずつ、11% という用量でございます。

DIMS では、10 週間 4NQO を投与して、1 週間休薬してから被験物質の投与が行われているということでございます。匹数は先ほどの半分の 20 匹ずつで行いました。動物は Tg 型、Wild 型で、Wild の方が長く投与を観察しております。

(PP)

こちらは雌の方でございます。

雌の方も同じようにやっておりますが、最初の実験方法を、参考のために出しました。先ほどの DIMS の試験と、ここが違うということを御理解ください。

(PP)

雌の方ですが、雄と同じように、全く同じ用量で振ってございます。

(PP)

平均摂取量は群間に差はございません。同じように食べております。

(PP)

雄雌ともに摂取量について、有意な差はございません。

体重はお示しませんが、差はございません。

(PP)

これは Hyperplasia + Dysplasia、Papilloma、舌の増殖性病変を見ますと、雄の方の DAG のみを投与した方において、がんが増えております。ただ、これを全部足しますと、群間に有意差はございません。

(PP)

今度は増殖性病変の平均個数であります。これはやはり同じことでございます。先ほどのインシデンスですが、個数においても Wild 型で肝がんのみが増えております。

すべてを足しますと、薄められますということで有意差は出ません。

(PP)

舌の扁平上皮病変の雌の方ですが、同じように有意差は全くございません。皆さんのところは全

部白ですか。私のコンピュータでは青く色が付いているのですけれども、機械と私のコンピュータの仲が悪いみたいで青がよく見えませんが、一応高い用量の方が青の色が濃くなるように作ってございます。

(PP)

今度は雄の舌と硬口蓋と下顎とを併せた病変のデータでございます。これも有意差はございませんでした。

(PP)

雌の方でございますが、口腔内を全部足した場合にも、やはり有意差はございません。

舌を目的として試験をやったのですが、この実験では、舌以外に上顎、下顎等の口の中に腫瘍ができました。理由はよくわかりません。以前の他の研究グループ等の研究では、ほとんどの動物に舌腫瘍ができていたのですが、我々の場合は別の言い方をしますと、上顎あるいは下顎に腫瘍ができたために、これがノイズとなって、少し早めに屠殺をしなくてはならない状態になったということもございます。

(PP)

まとめます。

雄の Wild 型でございますが、こちら側に舌の腫瘍のがんの発生頻度と個数が増えております。Tg 型については、差はございません。

摂取量、その他についてはここに書きました、有意差はございません。

血液トリグリセリドは Wild 型では少し下がり、野生型では変化はございませんという状況でございます。

(PP)

次の研究に移ります。上から 3 つ目ですが、これは内閣府食品安全委員会の食品健康影響評価技術研究という委託研究費で行いました。課題としてはジアシルグリセロールの試験は、ございませんでした。これは私自身のサイエンティフィックな興味で行いました。

その理由は、先ほどの 2 つの試験で結果が **not convincing** であるということ。もう一つは、今までの試験はすべて混餌投与でございます。既に先ほどのディスカッションでございましたが、混餌投与の場合 DAG は胃の中に入り、腸で分解されてモノアシルグリセロールになって、現実にはジアシルグリセロールというのはほとんど存在しないと想定されるし、実際に K 社が行いました資料にありますような長期慢性毒性試験においても発がん性はないということがございます。

我々どもはそれを踏まえ DAG の発がんへの関与をきちんと押さえておきたいということと同時に、被験体が消化管で分解される以前に口腔に曝露される場合のリスクを評価する試験系を確立す

るという意味では必要ということで、この研究を実施しました。

(PP)

目的は、今、言いましたように、直接口腔内における作用ということです。

(PP)

発がん物質は従来と同じ 4NQO でございます。

雄の場合は前の試験と同様ですが、雌の場合は Tg と Wild 型ラットを使いました。4NQO は投与しなくて、自然発生乳がんに対する影響をみることを目的としました。

(PP)

口腔内の腫瘍発生頻度については、これもやはり特に群間の差異はございません。

(PP)

舌+硬口蓋+下顎はむしろ減っているぐらいで、発がん性に関しては意味のない変化でございます。

(PP)

もう一つは、このラットは乳腺腫瘍が非常にできやすく、感受性が高いということがございます。それで見ますと、これはずっと外から触ってみますと、ここで DAG を 1 週間に 2 回やった分の方が多いということがわかりました。

ただ、野生型ではそういう傾向はないのですけれども、DAG 投与群の方が乳腺は多いような雰囲気でした。

(PP)

最終屠殺で見えますと、これは DAG 投与群の方、これは TAG、こちらが DAG で用量が振って多くなっておりませんが、1 週間に 1 回の投与、1 週間に 2 回の投与群において TAG と比べて発生頻度も個数も多くなっている。当然乳腺腫瘍を取り出して重さも測ったわけですが、多くなっているということが出ました。

(PP)

腫瘍がん、Wild の方では増えているような傾向はありますが、最高用量（週 2 回 DAG）群で減少したようにみえますが、この群間の有意差はございません。

(PP)

一応、先ほどの試験で雌の乳腺腫瘍の発生において有意差が出ていて、途中経過でもここでは多いということがありました。念のために PKC の isoform について検討いたしました。

N は腫瘍でない部分。T が腫瘍の部分でございます。TAG、DAG それぞれ 1 週間で 2 回投与群、1 回ずつの群とやりますと、一応は PKC の α 、 δ 、 ϵ 、 η 、 λ 、 ν において腫瘍群で出ています。

これだけのデータでは腫瘍に特異的な変化でございますので、追加試験でございますして、サテライトを組みまして、TAG を 2 週間で 2 回投与する実験を行いました。TAG と DAG と分けてございます。

そして、先ほどの isoform を見ますと、このところで Tg ラットの雌において、こちらで α 、 δ 、 ϵ 、 η 、 λ 、 θ 、 ν と赤い字で書いてあるところが TAG 群と比べて増えているということがございます。例えば δ で見ますと、これよりも明らかにバンドが濃く出てございます。これはあくまでも mRNA の発現でありまして、タンパクをみているわけではございません。

(PP)

黒いバーがトランスジェニックラット、白い方が Wild 型ですが、見ていただければわかりますが、この isoform についてはトランスジェニックラットで明らかに増えている。そのほかでも傾向はありますが、有意差がないものであります。この星印については、有意差があつて、遺伝子発現が増強していたということでございます。

(PP)

その後、実はジアシルグリセロールが口腔から血中に入っているのではないかと。普通常識的には入らないと考えられますが、若林先生のところでマウスでは、非常に丹念に塗った場合に発がんが促進したというデータもありますことと併せて、舌からは吸収もあり得るのではないかと思います。低分子が通ることはわかっていて、舌下錠とか、そのような薬はあるわけですが、一応その懸念も踏まえて、血中濃度を詳細に測りました。北海道大学大学院水産学研究院の板橋教授の教室との共同研究で調べていただきましたところ、ジアシルグリセロールは血中には証明されませんでした。

これは研究から言いますと、この主題から外れますが、ほかに何かあるかどうか。あるいは口腔内でどういうサイトカイン、タンパクが誘導されているかという興味はありますが、現在のところは PKC の発がんに関係する isoform、細胞増殖が増加したということのみでございます。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。

それでは、これから津田先生の今の発表について御質問があつたらしたいと思います。その後、この資料 1 について詳細に議論をしていきたいと思ひます。

整理するために、まず、最初の F だったですかね。口腔内発がんの発表に関して御質問がありましたら、どうぞしてください。

及川専門委員、どうぞ。

○及川専門委員 目的のところには「食道における」ということの記載がございまして、この点に

ついてはいかがだったのでしょうか。

○津田専門参考人 この実験では、食道腫瘍の発生はございませんでした。

○福島座長 ほかにございますか。

三森専門委員、どうぞ。

○三森専門委員 中用量の DAG の 5.5%と TAG の 5.5%のところのみ有意な増加があったということだったと思うのですが、用量相関性がないということになります。この点について、津田先生の個人的な御見解をお聞かせいただけませんか。

○津田専門参考人 個人的見解と言われても、私はここで決めていただきたいと思って資料を持ってきました。全く否定できるものではないとしかお答えできません。

○福島座長 用量相関性が確かにないというのは、私もなぜ用量相関性が無いかと思ったのですが、けれども、もう一方で、抑制した方だったですかね。あそこは意味がないと言われてましたが、それはどういう意味ですか。

○津田専門参考人 先ほど評価書の方でも腫瘍が減ったということで、そのデータは削られたということがありますし、こういう発がん性の試験でバックグラウンドが減るということはときどきありますが、逆の見方で見ますと、そのところだけ見ればがん予防作用があるということになります。しかし、ここではリスク評価ですので、そういう意味で抑制作用は意味がないと申し上げて、農薬の専門調査会で委員をしておりますが、やはり同じことだと思います。バックグラウンドが減ってしまうということとはよくあることですが、その場合はリスク評価の意味はないということです。

○福島座長 わかりました。

それから、先生の実験でトランスジェニックラットの方で雄と雌の投与期間が違いますね。その理由は何ですか。

○津田専門参考人 Wild は当然長いわけですが、最後の実験で雄、雌で違いますのは、舌発がんは少し時間がかかるということです。雌の方は発がん物質はやっていなくて、バックグラウンドの乳腺発がんに対してどのくらい上がるかということで、大体今までの経験から言いますと 20 週以後にはかなりバックが出てまいりますので、少し早めの 20 週で切り上げました。それ以上やりますと、自然発生が追いついてしまうということがあります。

○福島座長 ほかにいかがでしょうか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 DIMS の試験の雄の Tg の口腔増殖性病変の変化ですけれども、統計学的な有意差があるなしはともかくとして、11%DAG を除いて、3 グループの平均と標準偏差を考えた場合に、中用量で生物学的に意味のある変化があつて高用量ではそれとほぼ変わらないと考えるべきであ

るのか、あるいはこの中用量の変化は統計学的に有意差があるけれども生物学的に意味がないと考えるのか、解釈としてはどちらがよろしいのですか。

○津田専門参考人　ここで御審議いただきたいと思います。

○福島座長　梅村専門委員、どうぞ。

○梅村専門委員　後半で先生が実験された形は、4NQO のイニシエーターと今回の被験物質である DAG を同時投与されていますけれども、これの意味というか、分けるのと同時投与しているところの意味合いの違いというのはどういうところにあるのでしょうか。

○津田専門参考人　説明が十分でなかったのですけれども、最初に私のがんセンターにいるときに委託を受けてやったのが同時で、4NQO は投与期間と同時に被験物質の投与をやるという実験でやったものですから、その場合のドーズでやったということでございます。

もう一度、今度はすぐその後で DIMS の委託があったのは、イニシエーション、プロモーションをきちんと分けた方がいいということで、4NQO の投与期間とジアシルグリセロールの投与期間を 1 週間置いて分けたということでございます。

もともと舌発がん試験では、金沢医大の田中先生らが非常に精力的にやっておみえで、その場合は 4NQO の投与期間と同時に被験物質、この場合はがん予防物質の探索でやってみる実験ですけれども、そういう研究をされておられましたので、その方法を借用してやったということでございます。

○福島座長　ほかにございますか。

吉田専門委員、どうぞ。

○吉田専門委員　津田先生に最初に説明していただいた試験では、乳腺腫瘍の発生に関してですが、DIMS さんでされた舌発がんプロモーション作用のグループ 4 というのは、4NQO の投与をされていない分ですね。

最後に説明していただいたトランスジェニックラットを使ったものも 4NQO を投与しないで、乳腺の腫瘍が増えたという部分ですけれども、この最初に行われた DIMS さんの実験では、乳腺腫瘍は発生していたのか、それとも発生していてもほかの群と変わらなかったのか。どちらだったのでしょうか。

○津田専門参考人　有意差はございませんでした。

○福島座長　ほかにございますか。

津田先生、今回クリアーにイニシエーション、プロモーションと分けた実験系と、イニシエーションのものと 4NQO と一緒にやって、その後また DAG でやっていますけれども、この併用した実験の方で 4NQO の intake は、各群一緒ですか。

○津田専門参考人 測ってございます。全く一緒でございますが、有意差はございません。

○福島座長 すべての実験がそうですか。

○津田専門参考人 そうです。

○福島座長 ほかにどうでしょうか。せっかく津田先生においでいただいています。勿論今日は専門参考人ですので、お任せしますとかいうのではなくて、むしろ御意見をいただきたいのですけれどもね。

三森専門委員、どうぞ。

○三森専門委員 2番目の発がんプロモーション実験ですね。イニシエーションとポストイニシエーションの両方の投与実験ですが、Wild ラットの4群の方で舌の腫瘍が増えたということで、一方 Tg ラットの方は有意な差がなかったということなのですが、この現象をどうお考えになっていらっしゃるのでしょうか。

○津田専門参考人 悩んでいるところです。よくわかりません。

1つは、もともとこの動物は Tg の場合は舌発がん感受性が強いので、見ていただければわかりますが、少し頻度も全体に高いわけですし、そういう意味では、もうバックグラウンド以上になってしまったのではないかと勝手に想像しております。

○福島座長 しかし、その実験系でトータルなどを見ても、両方とも同じような傾向ではないかなと思うのですけれどもね。

及川専門委員、どうぞ。

○及川専門委員 今の津田先生のお答えの中で、どのようにお考えですかという御質問に先生は今、お答えなさいましたが、Tg のラットですから、バックグラウンドが少し高くなったせいであるとすれば、もう少し投与期間を短くしたときに、この DAG なり何なりの作用効果といいますか、作用の差というものが見られる可能性はないかどうかという点について、いかがでしょうか。

○津田専門参考人 やってみたいとわからないのですが、そうであるかとも言えますし、あまり変わらないのではないかとことも言えます。

といいますのは、もう少しバックグラウンドでかぶさってしまってもわからなくなるとしても、Tg の方でもう少し差があってもいいという気はします。これで見ると完全に差はなしになっています。この Wild では差がありますが、Tg でも早くやれば出るのではないかということについては、お答えは持っておりません。

○福島座長 ほかに御質問はございますか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 最後のこれは、口腔内直接投与の実験でよろしいですかね。

○津田専門参考人 そうです。

○中江専門委員 これで乳腺に動いたということと、乳腺のプロテインカイネース C が動いたということ、だけれども血液中にはなかったのですね。

○津田専門参考人 ありませんでした。

○中江専門委員 それについては、どのようにお考えなのですか。

特にサイトカインの mRNA はどうして上がっているのか。

○津田専門参考人 それは実験中のございまして、見当はつきつつあるのですけれども、今ここでどれということを行うことはできません。おそらく何らかのサイトカインを入れようとしたのではないかと想像しております。

ただ、これはあくまでも誤解のないように申し上げますが、Tg ラットにおいての限られた環境でのお話でございますので、これが全部普通の Wild ラットに当てはまるとはならないと思います。

○福島座長 三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 3 番目の実験ですが、今までの DAG 自身の単体のがん原性試験のデータが既にあるわけですが、乳腺は標的臓器ではありません。今回の一連の Tg、H-ras ラットの実験では、最後の実験については乳腺腫瘍が発現し、PKC の isoform が動いたということですが、それ以外の実験においては、ほとんど乳腺腫瘍は誘発されていないし、PKC を測定していないと思いますけれども、この矛盾点をどう考えたらいいのでしょうか。先生の御意見をお伺いいたします。

○津田専門参考人 矛盾とは考えていませんで、3 番目の試験以外は全部混餌投与でございますので、おそらくジアシルグリセロールとしては血中に回っていないからだと考えました。それで第 3 番目の試験を行ったわけでありまして。口腔内で吸収されるのではないかと想像したわけですが。あるいは吸収されたと仮定した場合にどういうことが起こるかということです。

といいますのは、この被験物質は、食添のように少しだけ入れるというよりも、食品そのものでございますので、あるいはマヨネーズ等の製品が既にございます。ですから、口腔内への暴露量はもう少し多いということから、この試験を行いました。

この実験に用いる DAG は、メーカーさんからの提供ではなく、私がスーパーへ行って買ったものです。

○福島座長 もう一度確認なのですが、最後の乳腺腫瘍がインデュースされた実験系での血中での DAG は、先ほど見られなかったということですが、それでよろしいわけですね。

○津田専門参考人 はい、ございません。

○福島座長 餌を与えても、塗っても、血中での DAG 量については変化なしということですか。

○津田専門参考人 混餌投与の方はやっておりませんのでわかりません。先ほどの山添先生のお話

もお聞きしますと、多分ないであろうと考えます。

○福島座長 山添先生、普通、今までのデータ上はないということによろしいですね。

○山添専門委員 というか、ジアシルグリセロールは、ジアシルグリセロールの形として体内を回っているということは、非常に考えにくいと思っています。おそらくエステル化を受けて、どういうキャリア、通常はいろいろなものの形に変化して動くので、一部切れた形として体内を動いているということは非常に考えにくいと思います。

ですから、津田先生がおっしゃったように、検出できなかったというのも、何かあるとすればおそらく作用はもっと早く起きていて、血中に後から検出できるようなものではない可能性はあると思います。

○津田専門参考人 この実験は、PKCの2週間に5回投与しています。割と長く投与して測定したわけではございませんので、長期投与の場合は分かりません。短い期間で出なかったと考えております。

乳腺の発がんを進めたということは、これは1回の実験ですので、再現性についてはまだ自信はございませんが、他の発がん因子の関与があるかも知れないということが今のところの考えです。

○福島座長 そうすると何かというと、やはりサイトカインとなってくるわけですか。

○津田専門参考人 月並みの考えですけれども、その辺だと思っております。

また、アイデアがございましたら、この場ではなしに、Eメールをくだされば借用させていただきます。

○福島座長 これは乳腺におけるタンパク量と活性はどのようなのですか。

○津田専門参考人 PKCそのものはやってございません。

○福島座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 先ほどのお答えのときに、言えないことがおありとしても、この現象はこのラットに独特のものであるとおっしゃったので、それを考えれば、このデータは発がん研究とかそういうことに対する意義をともかくとして、このもののリスク評価という意味においては、言葉がちょっと悪いかもしれないけれども、無視できるとお考えですか。

○津田専門参考人 あくまでもこういう環境の話であると申し上げて、無視できるものとは言っておりません。

○中江専門委員 無視という言葉はちょっときついのかもしれないですけれどもね。

○津田専門参考人 そういう環境でということです。発がん感受性は非常に亢進している動物ですので、そういう状況での観察結果であります。

ほかの実験を併せますと、このH-rasの入ったマウスも既に発がんの検定に多く使われておりま

すが、期間を短くするという効果があると考えられております。ただ、このネズミが Wild に同じように口腔内へ長いことやったらどうなるかということについては、この実験ではやってございませんので、はっきりわかりません。

○福島座長 一部リスク評価のところに入りましたけれども、山崎先生どうぞ。

○山崎専門委員 複数質問があるので、順番にさせていただきます。

1つ、血中の 1,2-ジアシルグリセロールの測定をされたというのは、口腔内に DAG 油を投与してからどれぐらいの時間が経ったときの血中濃度を測られたのでしょうか。

○津田専門参考人 2週間に5回ですので、14日間で3日置きですか。最後の投与をしたあくる日です。だから、すぐ後というわけではございません。

○山崎専門委員 数時間後というのではなくて、投与してから1日経ったとか、そういうタイミングで測られたということですか。

○津田専門参考人 そうです。

○山崎専門委員 わかりました。

2点目ですが、乳腺の PKC の mRNA のレベルを測られたということなのですが、先生の専門外だったら申し訳ないのですが、乳腺の PKC のパターンが細胞増殖を示唆する PKC mRNA のパターンを示すというのは、ほかの脂質代謝に影響が及んでいるような実験動物の状況でも起こり得るものなのかどうか。

つまり、発がんに関係しない脂質代謝変動によって、乳腺の PKC mRNA のレベルが変化するということが知られているかどうかという知見がありましたら、教えていただきたいのです。

○津田専門参考人 全く存じません。

○山崎専門委員 3点目ですが、今回 Tg ラットが使われている。もともと遺伝子変異をしている Tg ラットに、さらにイニシエーターを投与するという実験をされているのですが、Tg ラットにただプロモーション活性がある可能性のある物質を投与するという実験ではなく、さらにイニシエーターも与えた試験をされた研究上の意義を教えていただきたいです。

○津田専門参考人 このラットに入れた遺伝子は、変異はございません。正常型の H-ras 遺伝子です。

○山崎専門委員 わかりました。

○津田専門参考人 このネズミが発がん感受性は強いというのは、ほかの化学物質ですけれども、その入れた遺伝子が標的となって変異を起こすことによって発がん感受性が上がるということはおわかってございます。

○山崎専門委員 すみません、私の誤解でした。

○福島座長 よろしいですか。

ほかにございますか。廣瀬委員、どうぞ。

○廣瀬委員 PKCの実験ですけれども、これは乳腺だけをアイソレートしてきたのか、周りの脂肪組織も一緒に大分入っているのか、その辺はいかがでしょうか。

○津田専門参考人 脂肪組織も入ってございます。

乳腺だけ取ってくるというのは、培養系に移さない。乳腺上皮だけ組織から取り出すというのは難しいわけですし、なるべく周辺部の脂肪を取り除いた乳腺組織から取ってまいりました。

○廣瀬委員 そうすると、乳腺と脂肪組織との比率というのは、どのぐらいかはわかりませんか。

○津田専門参考人 難しい質問ですけれども、そこまでは見ておりません。

○福島座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 乳腺以外にPKCは測っておられますか。

○津田専門参考人 測っていません。

○福島座長 及川専門委員、どうぞ。

○及川専門委員 舌も御覧になって、その注目は腫瘍があるかないかを注目されているかと思うのですけれども、組織学的には正常であっても、厚みとといいますか、間質の変化でありますとか、付随するような変化というのは何かございませんでしたでしょうか。

○津田専門参考人 一応、扁平上皮組織でありますので、肥厚すれば白斑症となってまいりますので、全部肉眼的に異常が認められたのは、すべて標本にしてございますので見落としはなかったと考えます。

○及川専門委員 舌のPKCなどは御覧になっていないわけですね。

○津田専門参考人 4NQOなしで雌に舌腫瘍は発生しなかったもので、舌は見てございません。

○福島座長 ほかによろしいですか。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 今の乳腺の話ですけれども、今回舌の上に滴下したという実験は、この1つだけなのでしょうか。ほかにはデータはないのでしょうか。

○津田専門参考人 調べた範囲ではないと思います。

○三森専門委員 再現性という意味なのですが、何回やっても同じようなことが起こるのか、今回こういうことが起こっているわけですけれども、再現性ということで、同じ実験を繰り返せば同じことが起こり得ると理解してよろしいのでしょうか。

○津田専門参考人 我々はサイエンティフィックには起こると信じてやっていますけれども、これはやはり研究費とマンパワーの問題がございまして、やっております。

○三森専門委員 リスクアセスメントのところに入りますと、再現性、このモデルが信頼できるかどうかというところは非常に重要なところだと思うのです。その辺のデータが現時点ではないということですね。そういう理解でよろしいでしょうか。

○津田専門参考人 私にその質問をいただいてもちょっと困るのですけれども、どなたかが再現をやっていただければ一番いいと思います。

○三森専門委員 もう一つ質問をよろしいでしょうか。

○福島座長 どうぞ。

○三森専門委員 Wild ラットを使って、二段階の乳腺発がんモデルで同じ実験を実施した場合に同じような結果が出る可能性はありますか。

○津田専門参考人 どの実験でしょうか。

○三森専門委員 新たに通常の Wild ラットを用いて、SD ラットでも構いません。そういうラットに例えば DMBA でイニシエーションをかけて、舌に DAG を滴下して、それによって同じような乳腺腫瘍の誘発が起こり得るかということですか。

○津田専門参考人 起こり得ないとは申し上げられないと思います。ここでの Wild ので上がっている部分がございますので、全くこのデータからはありませんとは申し上げられないと思います。

あるということの断言も、このデータからは申し上げられない状況であります。

○三森専門委員 座長、もう一つよろしいでしょうか。

○福島座長 はい。

○三森専門委員 化学物質のリスクアセスメントの場合、毒性試験ガイドラインがあります。その通常のリスクアセスメントでは、今回のような特殊なケースでの実験モデルを用いた形での毒性評価はほとんどなされていないわけですが、今回は新たな試験法で乳腺腫瘍が誘発されてきたということですが、先生がなぜ乳腺に重点を置かれたのでしょうか。世界でもまだほとんど実施されていないモデルでの実験結果からリスク評価していく場合、食品安全委員会で評価するのみならず、世界的なレベルでこの実験結果をどう考えるかということを議論しなければいけないと思います。このリスクアセスメントの手法として、どうして乳腺という組織に持っていかれたのか、その辺をお聞かせいただけませんか。

○津田専門参考人 食品安全委員会からいただいた研究費が、食品健康影響評価技術研究ということで、新しい手法を開発するというで始めたわけでありまして。先生も班員にお入りになっていただいていたと思います。班員のそれぞれの得意な分野で新しい手法を開発するというでやって、そういう意味ですから、新しい手法ということはどこでもやっていないことをやるのが我々のくせでございまして、新しい手法開発という意味での研究でした。

舌下をやったというのは、先ほど申し上げましたので繰り返しのようになりますが、今までの試験は全部混餌ですので、実際には暴露は申し上げましたように、マヨネーズ等はそのまま口の中で暴露される。胃に落ちてしまえば分解されてしまうということから、上部消化管のリスク評価をする方法として、1つの提示をしたわけでございます。

○福島座長 最後の試験で乳腺腫瘍ができて、これは mRNA レベルですけれども、PKC のいろいろなファミリー分子が上がっている。それから今までの実験系では、吉田先生の質問にもありましたが、乳腺腫瘍の発生はなかった。その違いとして、やはり舌に直接滴下したのと、餌で投与したことの違いであるという答えだと思います。

実際問題としてどれだけ違うのか、そこら辺が今、私自身よく見えないのですけれども、もう少しそこら辺、餌で与えた場合と、滴下した場合で、先ほど吸収は全然なかったということなのですけれども、どの程度その差があるのかどうか。時間的なことも入れて、ネズミから見ますと、いつもネズミは食べますね。ですから、むしろ餌で与えた方が、いつも暴露されているということですね。滴下した場合というのは、ある程度時間的には限られた時間だと思うのです。だから、それでどうしてこういう現象が起こるのかというのは、そこが私としては、どうもまだひとつ解決できないところなんです。

○津田専門参考人 量を測っているわけではございませんが、やはり繰り返しのようになりますが、口腔内の暴露を見るのであったら、やはり口の中に入れた方が、暴露量は多くなるのではないかと思います。

消化管へ落ちてしまえば分解されますので、2年間混餌投与実験でネガティブということはきれいに証明されているわけですから、それは勿論重く見る必要はあります。口腔内で短期間でも量が多く暴露した場合を想定したわけでございます。

○福島座長 それは一時的に多くという意味ですか。

○津田専門参考人 ヒトが暴露することはある程度考えて、世に言うマヨラーという人も24時間食べているわけではございませんで、食事のときに御飯にかけたりしているそうですけれども、そういうことも頭の隅に置いて、やはり口の中ということを考えました。

○福島座長 及川専門委員、どうぞ。

○及川専門委員 私は津田先生の実験操作方法は、大変評価すべきではないかと考えます。

といいますのも、津田先生のお答えに幾つか出てまいりましたけれども、やはり直接口を含むという操作は、人の生活上あるわけでありまして、この食品の形態を考えても、大量のこういったものが口の中でいろいろなものと一緒になってとられていくわけでありまして、極端な実験系で評価するというのではなくて、津田先生がおやりになったように、舌に直接塗るという方法は極め

てリーズナブルな方法ではないかと思います。

○福島座長 その方法としては確かにリーズナブルだと思うのですね。ただ、私がお聞きしたのは、餌でネズミが舌に暴露したときと、直接滴下をしたときに、1日のトータルと見たらどうなのだろうか。要するに、瞬間的には確かに滴下したときには、それだけそこに大量に行くと思います。ところが、**total amount**として見たときには、どの程度違うのかなという2つの要素で質問したということです。

山添先生、どうぞ。

○山添専門委員 津田先生の実験のところで、我々がわかっていないことの1つは、滴下をした場合に別のルートで体内に入る。例えば考えられるのは、腫瘍性の物質でリンパです。そうすると、機序的にそれを經由して入れば、乳腺というのは考えられなくはない。そういう経路がないということは、我々もやったことはないし、実際にそこはわからないわけですね。実際に腫瘍ができていくということは事実だと思いますので、その辺のところの全部を我々が消化管経路で、血中に入るという経路だけで説明できるのかどうかということも、頭の中に入れておく必要があるかと思いました。

○福島座長 及川先生、どうぞ。

○及川専門委員 先ほどの福島先生の御意見ですけれども、これは意見の違いですから仕方がないと思いますが、私自身は日常生活のことを考えると、津田先生のおやりになった実験方法は極めて妥当ではないかと思います。

それから、今、山添先生のお話を考えていましたところで、全く同意見であります。消化管のことを最初にお話ししましたが、血中の物質として存在するかどうかだけではなくて、免疫担当細胞が多数ある消化管の様々な反応も見ていただきたいということを先に申し上げましたが、舌でも同じようなことが考えられるかと思います。特に口腔内はリンパ系の組織が非常に発達した臓器でもありますので、そういった点では山添先生の御意見は大変有意義なことだと思います。

○福島座長 私が申し上げたのは、確かに滴下した方が、我々の食生活に関連しているということはそうだと思います。一番頭にありますのは、前の実験系で、餌で与えた場合には乳腺腫瘍の発生がない。今回滴下した場合には乳腺腫瘍が発生した。そうすると、その差は何なのだろうかという疑問点で今、考えているのです。

○及川専門委員 それは新たに実験をしていただかないといけないのではないのでしょうか。**Dose Dependency**の問題かもしれませんし、直接暴露された時間ということもあるでしょうし、そういったことはさらに新しい実験が必要なのではないのでしょうか。

○福島座長 新しい実験はそうなのですけれども、今、我々が持っているこの相当たくさんデー

タからも想定すると、何なのだろうという疑問に付き当たっているわけなのです。

清水先生、どうぞ。

○清水専門委員 腸管から吸収されなくても、生体にいろいろな影響を及ぼすということは十分あるということで、先ほどお話がありましたように、舌からリンパを介して何かを行うとか、あるいは免疫系を介して何か起こるといことは十分考えられることかなと思います。

腸管に関しても、実際に食べたものがどうしても血液中に検出できないけれども、実際にある生理応答が起こっているということは、かなり見られていると思いますので、そういうことは十分にあり得るとしてメカニズムを考えていく必要があると思います。

もう一つ、及川先生のお話は非常によくわかるのですが、やはりただ食ということを考えると、我々はいつまでも口の中にべたべた油を維持した状態で保つということは普通なくて、何か物を飲んで口腔内をいつも洗い落とすようなことをやるのも食の1つの形態だと思うので、そういう意味からいうと、必ずしもこれが実際の食を反映した実験系になるとも言えないと思います。

○福島座長 及川専門委員、どうぞ。

○及川専門委員 実験の方法論についてディスカッションしてもあまり仕方のないことのような気がするのですが、ある生理活性作用を見ようとするときに、より効率のよい方法でやろうということは当然のことだと思いますので、そういった意味で評価すべきではないかと考えているわけです。

○福島座長 ほかにございますか。

乳腺の問題、Tg ラットに乳腺腫瘍が見られたということで、それをどう解釈するかということで今、議論しております。

津田先生、もう一つこれは念のためにお聞きいたしますけれども、strain は何だったのですか。

○津田専門参考人 元は SD strain です。ですから、Wild 型のときは SD を使っております。

○福島座長 わかりました。

梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 この Tg ラットに見られた乳腺の増加が、この DAG に起因しているかどうかという議論になっているかと思うのですけれども、ただ、評価の方から考えれば、野生型の方で、例えば Tg は 14 週間の投与ですが、野生型は 78 週投与している。それでも乳腺の腫瘍は有意に上昇していないというところをもう少し議論の中心に据えるべきではないかなと思います。

○福島座長 その議論は、実はまた後でしようかなと思っていたのですけれども、先生、また後で発言していただけますか。ここでは、津田先生に今日発表していただいたところだけに絞りたいと思います。

要するに、まずここで大事なことは、リスク評価ということは切り離しまして、まず有害事象があるかどうかということ。それで Wild で起こっているのか。もう一つは確かに遺伝子改変動物の有害事象の検出ということについては、非常に注目されておりまして、それを私自身は否定するものではないです。有害事象の検出については、遺伝子改変動物は非常に重要だと思っています。新しい1つの手法だろうと思っているのです。それを今度リスク評価に持っていかどうかということについては、また後で議論をしたいと思います。

津田先生の発表に関しましては、有害事象としてそれをポジティブとしてとったときに、今、あるデータでそのメカニズムは何だろうかということになると思います。そこのところについて、もう少し御意見がありましたら、いただきたいと思います。

吉田先生、どうぞ。

○吉田専門委員 最後に津田先生に御説明していただいたデータにつきましては、おそらくこれ以上出ないだろうと思います。もう2回にわたり津田先生にも説明していただきましたし、このデータはデータとしてあるということは認めなければいけませんけれども、これが次の福島先生がおっしゃったリスク評価に用いるべきかどうかというのは、先ほど先生の御意見もありました。Tg ではこういうことが起きた。それが本当かどうかということについても、再現性というものについてはまだわからない。

ですから、おそらく津田先生から御提示いただいたデータにつきましては、これ以上議論をしても同じようなところを回るのではないかと思うので、私は次のステップに進んだ方がよいかと思いますが、いかがでしょうか。

○福島座長 ありがとうございます。今、吉田先生から、この資料1について、これから詳細に議論していきましょうという意見をいただきましたが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 それでは、そうしたいと思います。

津田先生、どうもありがとうございました。まだ終わったわけではないですから、専門参考人として御意見をいただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

それから、若林先生、皮膚と大腸のところに関しましては、前回の先生のプレゼンテーション、さらにその後の評価についてディスカッションした内容を今日、文章づらをいじりました。先生にも事前に先生の関連しているところはお目通しいただいておりますが、そこに関しましては、皆さんの agree をいただきました。

先生、ほかに何かよろしいですか。

○若林専門参考人 その点に関しては、特にございません。

○福島座長 わかりました。ありがとうございました。

そうしましたら、ちょっと疲れて休みたいけれども、5時でおしまいですから、このまま続けていいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 それでは、続けていきましょう。

そうしましたら、1つずつこれから確認していきたいと思います。

まず、資料1の舌の方について審議していきたいと思いますので、16ページを開いてください。

この飯郷先生の研究ですが、最初に事務局の方から説明がありましたが、16ページの28行目のところを直したのと、18ページの2~5行目は削除したということです。

この試験については、よろしいですか。先ほど津田先生も冒頭で言われましたけれども、この実験を発端として、我々は審議し、そして追加試験のデータを要求したということでもあります。その結果がFという形で説明され、さらに津田先生独自の結果としてGの実験が行われたということでもあります。ここの記載はよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 特に16ページの26~32行目のところで、山崎先生から、テーブルにして数値を入れたらどうかという、前回の犬腸、皮膚と同じであります。このような御意見をいただいておりますので、17ページに表として数値を入れてあります。こういう形で記載することにしたいと思いますが、何かこの表について、もう少しこういうふうに直したらいいのではないかと御意見がありましたら、どうぞ。できるだけ見やすい形にしたいと思います。

16ページの文章づらの確認ですけれども、26行目の「さらに」以下のところであります。「舌の扁平上皮がん及び腫瘍（乳頭腫＋扁平上皮がん）の個体あたり個数についても、用量に相関した増加が認められ」ということでもあります。あくまでもこれは用量検定の結果、用量には相関があったということでもあります。いわゆるFischerとか、そういうものの有意差はなかったということです。

一方、雌Tgラット以下、ずっと書いてございまして「舌以外の臓器については、Tg及び野生型ラットともに、DAG油の投与に関連した腫瘍発生の増加は認められなかった」ということでもあります。よろしいですか。

それから、19ページのところです。表2「DAG油の一日平均摂取量」を作っております。そこに数値がずっと書いてございます。これもよろしいですね。

津田先生、またこの辺りの数値も確かめておいていただけますか。

これはもうパブリッシュになっているわけですね。これでいいですね。

そうしましたら、次の (a) はこのような記載にするとということにいたします。

ここについて、記載はこうですけれども、何か新たなコメントはございますか。よろしいですか。

そうしましたら、次はずっと行きまして、舌を扱っているところです。

24 ページは多臓器発がんで、舌は関係ないですね。食道、前胃ということですか。

25 ページは、西川先生、④野生型ラットを用いた舌二段階発がん試験。「DAG の舌発がんプロモーション作用試験」というものがあります。この試験は E です。これについて、もう一度御議論いただきたいと思います。

これに関しましても、山崎先生の方から、表にさせていただきたいということで、26 ページに「表 6-1. DAG 油の舌の発がんにおける影響」というタイトルで表になっております。

27 ページの方では「表 6-2. DAG 油の舌を除く口腔粘膜の発がんにおける影響」ということで、西川先生の Wild の方でも、やはり舌、さらにおそらくこれも下顎とか、ほかのところは舌を除く口腔粘膜ということですから、先ほどの津田先生のものと一緒に、やはりいろいろところでこれもできているのですね。

梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 この実験に携わったのですが、私は発言してよろしいですか。

○福島座長 よろしいですね。

○猿田評価調整官 はい。

○福島座長 では、お願いいたします。

○梅村専門委員 我々の実験では、津田先生の発がん部位の分け方、上顎あるいは下顎という形にせず、舌以外の口腔粘膜という形で、今、福島先生がおっしゃったように、この舌を除く口腔粘膜というのは上顎と下顎を意味しています。

この結果は、飯郷先生の Tg ラットの結果を受けての試験ということで、その背景系統であります SD ラットを使ったということで、通常 4NQO の舌発がんプロモーション試験というのは F344 を使うというのが通例で、それはなぜかということ、4NQO により誘発される腫瘍が舌に集中していて、そのほかの口腔粘膜にはできにくいという特性を生かして、舌の二段階発がんプロモーション試験というものは F344 を使うのですけれども、今回の試験はそういう理由がありまして、SD ラットを使った結果、舌以外の口腔粘膜にも腫瘍が発生したということで、これは既に以前から知られている事実であります。

○福島座長 ありがとうございます。

そうすると、今、舌を除くということで上顎、下顎は合わせてあるということですが、それぞれ単独として見たとしても、有意差という変化はないのですか。

○梅村専門委員 実は、別々には集計しておりません。舌以外という形で集計しております。

○福島座長 わかりました。

○梅村専門委員 ここでは報告しませんでしたけれども、過形成については集計しております、それは報告書を論文レベルでは発表しておりませんが、論文でレビューアから質問が来て、文章の中には書きましたけれども、過形成病変についても有意な変化は認められておりませんでした。

○福島座長 そうしますと、それは書き加えた方が、先ほどの津田先生が発表したデータの方では、増殖性病変という形で過形成、異形成というものを加えて記載していますけれども、この実験でもおそらく加えた方がよりクリアになると思うのですが、その点はいかがですか。

○梅村専門委員 確かにレビューアもそう思って質問をしてきたのだと思いますが、ただ、論文で数字を挙げたかどうかはわかりません。

○福島座長 ですから、文章として入れるということは問題ないですか。

○梅村専門委員 問題ないです。

○福島座長 増殖性病変においては、差がなかったということでもいいですか。

○梅村専門委員 はい。

○福島座長 それから、この試験で食道、前胃、ほかの扁平上皮についてはいかがですか。

○梅村専門委員 肉眼観察での結果で、組織には回しませんでしたけれども、異常はありませんでした。

他にも 4NQO のターゲットサイトはすべて見ましたけれども、この舌と口腔粘膜以外には腫瘍の発生は認めておりません。

○福島座長 わかりました。

この西川先生のデータにつきまして、今、私がお願いしまして、梅村先生に答えてもらっていますけれども、ほかに何か御質問はございますか。

今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 前に津田先生のところの発表で、舌や口腔の腫瘍性病変のすべて合わせたデータが出ていたと思うのですが、今回のこの西川先生のところのデータで、舌と舌以外の腫瘍性病変を全部あわせたデータとしてはどうなのでしょう。

○福島座長 梅村先生、お願いします。

○梅村専門委員 その集計は、実はしておりません。ただ、数字の字づらだけつらつらと印象的に見た場合に、本当に群間に全く差がないので、おそらくは多分足しても、差がないと思っていますが、実際に計算はしておりません。

○福島座長 よろしいですか。

○今井田専門委員 結構です。

○福島座長 この数値に関しましては、また事務局の方も数値をきっちりと調べておいていただけますか。

○猿田評価調整官 了解しました。

○福島座長 それから、27 ページを見ますと、池上先生の方から「野生型ラットでは」と入れたらどうかという御意見をいただいております。この点についていかがですか。

これは 25 ページを見ますと「④」野生型ラットを用いた」とうたっていますので、私は入れなくても、表現の問題だけなのですけれども、かえってくどくなるのではないかなと思います。ほかのところも、ここは野生型ラットを用いた舌発がんとなっていますので、その点をはっきりするのではないかと考えておりますが、どうでしょうか。いいですか。なしということにいたします。いいですね。

(「はい」と声あり)

○福島座長 そうしますと、もう一度繰り返します。

西川先生に実施していただいた試験 E に関しまして、8~10 行目の二重線を引いているところがいいかどうか、もう一度確認していただきたいと思います。「しかし、その発生頻度、個体あたり個数ともに群間に差はなく、DAG 油の投与による 4NQO 誘発舌発がんに対する明らかにプロモーション作用は認められなかった」とありますが、ここは前の経過からすると「明らかな」を入れるのか「プロモーション作用は認められなかった」とするのかということなのです。

前回の経緯からすると「明らかな」という言葉を削除することになっていたのですが、よろしいですか。その辺に関しまして、どうでしょうか。「舌発がんに対するプロモーション作用は認められなかった」ということにしたいと思います。いいですか。

今井田専門委員、どうぞ。

○今井田専門委員 今までのところで、こういうプロモーション作用があるかどうかという評価は、本文中から削除して、実際のデータだけを記載するということになっていたと思います。だから、ここも同様に、「腫瘍の明らかな増加は認められなかった」という表現の方がいいような気がしますけれども、いかがでしょうか。

○福島座長 なるほど。何となくそれと同義語に置き換えてしまっていますけれども、ネガティブのときは全部置き換えてしまっております。確かに正確に言おうとなると、みな「舌発がんに対する DAG 油の影響は認められなかった」ということになります。

その意味にすると、いろいろなところに、ネガティブの場合にプロモーション作用という言葉と同義語として使っているのです。そこら辺もまた並べる必要がありますけれども。

○猿田評価調整官 ここは我々が直し損ねたところで、申し訳ございません。26 ページの 10 行目「明らかなプロモーション作用」は書き換えさせていただきたいと思います。

○福島座長 「腫瘍性病変の増加は認められなかった」ですね。
中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 それ自体はいいのですけれども、例えば 24 ページにも同じようにプロモーション作用とかがあるのは、後で事務局に直していただけるのですね。

○猿田評価調整官 直し忘れがあると思いますので、御指摘ください。

○福島座長 先ほど私が言ったことですが、24 ページの 23 行目「DAG 油の投与に関連したプロモーション作用は認められなかった」という言葉は、いろいろなところに出てくるのですか。

○猿田評価調整官 たくさんあり過ぎ、気づかないところも多いので、直させていただきます。

○福島座長 私はネガティブのものは同義語とも解釈しておりました。事務局の方できちんと整理してもらいます。よろしいですか。このプロモーション作用はたくさんありますので、注意深くお願いいたします。

若林先生、どうぞ。

○若林専門参考人 ずっと読んでいきますと、27 ページの池上先生が書いた「野生型ラット」というのは、各項目では必ず「何々ラットではこうであった」と全部加えてありますので、ここでは「SD ラットでは」にすると正確な記載になるかと思います。

○福島座長 そうしたら、そこは事務局の方できっちり整理してもらいます。

○猿田評価調整官 承知しました。

○福島座長 梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 そうすると、例えば 26 ページの 8 行目「発生頻度、個体あたり個数ともに群間に差はなく」という意味と「4NQO 誘発舌発がんの頻度は増加しなかった」というのは、同じ意味ではないのですか。

○今井田専門委員 だから「なかった」でいいのではないですか。

○梅村専門委員 だから「群間に差はなかった」で終わりにした方がいいと思います。

○福島座長 はい。

まず整理しますけれども、若林先生からいただいたコメントに関しましては、事務局の方で整理いたします。

今、梅村先生からいただいたコメントに関しましては、確かにここでは我々のコメントを入れないということでしたので「群間に差はなかった」にとどめます。ありがとうございます。

ほかにございますか。いいですか。

そうしましたら、この試験 E についての議論は審議を終えて、次に行きます。28 ページ⑤です。

今日、津田先生にプレゼンテーションをしていただきました。まず、試験 F-1 について、いかがでしょうか。御意見をいただきたいと思います。先ほどのプレゼンテーションと本日の内容で、この場合の増殖性病変というのは、過形成、異形成、乳頭腫、がん、それらを全部合わせたものを「増殖性病変」と表現しております。それについての記載のところですが、28 ページの 24～26 行目では、たしか有意な増加が見られたということです。

中江専門委員、どうぞ。

○中江専門委員 先ほど津田先生にお聞きした点なのですけれども、31 ページの表 7-2 に Tg ラットの病変数、1 群が 0.9 ± 1.3 、2 群が 2.6 ± 1.6 は、統計学的には有意である。3 群は 2.5 ± 1.6 。これを先ほど私はお聞きしたのは、ここで 2 群の統計学的に有意だけれども、1.9 に対して 2.6。しかも標準偏差がそれぞれ 1.3、1.6 あるのを生物学的に意味がある変化ととらえるかどうかは 1 つ。

2 群と 3 群については、1 群と 3 群の間に統計学的に有意差はないけれども、2 群は 2.6 であって、3 群は 2.5 である。この 3 群の値は、1 群の値に比べて生物学的に意味ある差がないととらえるのかどうか。その 2 点を皆さんで御議論いただければと思います。要するに、そもそもないこととするのか、あるいはあるととるのかということになると思うのです。

○福島座長 いかがでしょうか。

私の記憶では、その点に対しては、ここはこれまでの議論では、用量相関がないというところはきっちりしたことは覚えています。そういう意味からすると、低い用量、第 2 群で認められたものに関しては、偶発という意味はおかしいですね。統計上たまたまついたのでしょう。

要するに、もっと言うと、これは可能性としてコントロール群の値に引きずられて有意差がついたのではないかなと解釈しております。その点、皆さんにもう一度御議論いただきたいと思います。

磯専門委員、どうぞ。

○磯専門委員 統計上はそういう言い方であれば、逆に③の方が偶発的に低く、有意差がたまたまぎりぎり出なかったとも考えられますので、どちらがどちらかということは結論できないと思います。

○福島座長 あと、それで結局、統計上はどちらがどうというのは、確かにそうだと思います。問題は、中江先生が言われた生物学的に意義があるかどうかということに入っていくと思うのです。

及川専門委員、どうぞ。

○及川専門委員 それについても、どちらのサイドで物を見るかで考え方が変わってくると思います。事実は事実ですから、こういったことはきちんと述べなければいけないのではないのでしょうか。

○福島座長 それはこここのところに「有意であった」という事実は述べる必要があると思います。

○及川専門委員 それを生物学的にどうかということをごここで議論しても、答えは出しようがないのではないのでしょうか。そこまで言うのであれば、統計学的有意差はないけれども、むしろ生物学的には問題ではないかという言い方も、別の面では可能になるわけですね。

ですから、そういう議論になってしまいますと、もっと別の面での実験なり、何かをしないと、評価ができないのではないのでしょうか。

○福島座長 わかりました。座長も混同しておりますけれども、リスク評価に関しまして、後の方でやるとなっておりますので、ここのところはあくまでも淡々と述べるということで、中江先生、そこのところについては、次のまとめの方で議論したいと思います。いいですか。

○中江専門委員 はい。

○福島座長 山崎専門委員、どうぞ。

○山崎専門委員 これはリスク評価ではなくて、あくまでもこの実験の評価なので、私は中江先生がおっしゃっているようなどう解釈するかというのは、ここの中で結論を出しておく必要があることだと思います。

○福島座長 それになると、今でも2つの見方があるという意見も出てきましたね。そこだけでまた喧々譁々となりますし、あと、まとめたときに、トータルとして見たときに、それではどうなのか。その場合に、Tgラットではどうなのか。それは現段階では、Tgラットでの国際的なものはまだ行われていないという現実があります。前はそれで来ました。あくまでも野生型というものを我々は重視し、それで評価しようとしてきましたね。そこでのディスカッションで、またぐちゃぐちゃになると思うのです。

ですから、今回は、先ほど及川先生が言われましたように、あくまでも統計学なことだけにとどめて記載していく方が、むしろ賢明ではないかと思います。いいですか。

山添先生、どうぞ。

○山添専門委員 今の項目の表7-2に関して、戻ってしまうかもしれないのですけれども、津田先生にもう一度お伺いしたいです。

4NQOの使った量というのは、イニシエーターとしては十分な量と考える量なのか。それともプロモーションをかけるために、ある意味で非常に限定的に、ミニマムに使っているものですか。

○津田専門参考人 一番参考にしましたものは、田中先生のグループのものですが、20 ppmで使っておられます。その場合は多分行き過ぎるだろうと思って、その半分の10 ppmにしたので、行き過ぎということはないと思います。

足りないかという意見ですがけれども、やはりバックグラウンドとしてある程度出ていますので、私どもとしては、この設定はそんなに外れてはいないと考えております。

○山添専門委員 と申しますのは、このトランスジェニックのラットだけについてですけれども、今回使っているジアシルグリセロールがトランスジェニックだけで出ているということを考えると、プロモーション作用はあっても、それだけでは完結しない作用で、弱いけれども、トランスジェニックの場合には、何かでプロモーションとして最後のところまで作用するという可能性も、メカニズム的には考えられなくはないわけですね。

そういうことで、Wild では勿論出てこない。だけれども、何らかの形でプロモーションの作用をトランスジェニックでは示していると考えれば、なぜそんなことを申すかということ、発がんの標的臓器がばらつきますね。先生がおやりになったときも、舌がんのことを標的にしながら乳腺に出てきたとか、そういうことになると、もともとジアシルグリセロールはイニシエーション作用がないわけですね。たまたま何らかのところでイニシエーターの作用があったものについて、それをプロモーションすることによって標的がいろいろなところに動いてしまった。トランスジェニックだけの話ですよ。だけれども、そういうふうにも解釈はできないことはない。

というのは、1つのデータならそんなことは言わないのですけれども、幾つかのデータが集まってきて、トランスジェニックだけはどうもどこかに出てきそうだと。でも、標的は決まらないということ素直に解釈すると、不完全で、それだけでは完結しないプロモーション作用を持っているとは考えられないのかということ質問したいです。

○津田専門参考人 御質問は、ジアシルグリセロール、プロモーション作用が不完全であるためにあちこちに出てしまうという意味ですか。

○山添専門委員 トランスジェニックの場合には、それをもう一つサポートするのを待った段階、プロモーションにもいろいろなものがあるとすると、そういうもののために見えてきていて、ただし、それが標的イニシエーターとしての作用がミニマムでイニシエーターを使っているし、ほかのところでは何らかの形で飼育している間、たまたま出てくるイニシエーションの作用のあったものについて、それをプロモーションしていると考えすることはできないのかということです。

○津田専門参考人 これは間違いなくプロモーション作用であって、イニシエーション作用では決してないと思っています。

雄に関して言えば、4NQO でイニシエートした腫瘍発生をどうするかということを見たのであって、最後の滴下によるものは何もしておりませんので、ジアシルグリセロールを滴下した場合に発生腫瘍を上げるかということだけを見ていることになります。

ただし、これは繰り返し申し上げますが、非常に感受性の高い動物の系であるということであります。

○福島座長 梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 この 4NQO を使って Tg ラットにただ 4NQO だけ投与したときのコントロールの病変数/ラット 1.9 という数字は、先生がお持ちのバックグラウンドデータと比べて、この数字が低いとか高いとかということはどうなのでしょう。

○津田専門参考人 持っているデータは、ここでお示したものの以外ないです。

ただ、先ほど先生も言われましたけれども、過去にあった 4NQO の舌発がん実験は Fischer なのです。田中先生のグループで、金沢あるいは沖縄でやられておられます。ほとんど舌にしか腫瘍ができていない。20 例やりますと、多少 1、2 例ほかのところに出るようですけれども、後でわかったことですが、SD を使った場合に口腔のあちこちにいっぱいできるということが違いであります。

ですから、舌以外のところがいっぱい出てきて、殺傷しないとよくわからないという結果になったということでもあります。

やり残したことと言えば、Fischer でやれなかったということが、1 つは引っかかっているのではないかとは思いますが。

○福島座長 要するに、いつもこういうときの手法として、あとバックグラウンドデータと比較したらどうなるかなという意味で、梅村先生は言われたのですね。

○津田専門参考人 これは一応田中先生にも相談しましたけれども、こんなものでしょうということでした。あのグループは 20 ppm でやっていますので、10 ppm については経験がないわけです。

○福島座長 舌のみに関しましては、先ほどの山添先生の質問に関係すると思いますけれども、31 ページの上の方の表を見てもらいますと、野性型と Tg のところで、扁平上皮がんが Tg の方ではやや出ているかなということですね。

今度トータルとして見てみると、やはりやや Tg の方がちょっと強めかなというぐらいですね。それはやはり 4NQO に対して少し感受性が高いのかなと見ていいですね。

戻りますけれども、このような表でよろしいですか。

あと、記載方法なのですが、今、気がついたのですが、これは今まで気がつかなかったのはあれですが、普通の書き方ですと、腫瘍はどうだった。私たちが論文を書くときはそうなのですが、そしてさらに、それで合わせてみたらどうなりますかねという書き方をしておりますが、今回 28 ページの 24~26 行目ですけれども、そこで全体を述べておいて、そしてあと「舌、硬口蓋、下顎、前胃及び乳腺のいずれにおいても投与に関連した腫瘍性発生は認められなかったとなっております。

だから、むしろこれはどちらでもいいと言えいいのですが、舌、硬口蓋、下顎という口腔の腫瘍について、腫瘍の発生の差はなかった。しかし、なおでもいいですけれども、増殖性病変を合わせるとこのように有意に高値を示した。

また、今度は舌以外の変化として、前胃及び乳腺の腫瘍については、DAG 油の関連はなかったとか、そういうふう書き方を直したらどうでしょうか。結局、内容的には同じことを言っています。

まず、口腔内の腫瘍にしていって、そしてそのまとめたものが幾つ。そして次に、口腔内腫瘍以外の病変、この場合は前胃、乳腺ということですからけれども、それについて言う。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 31 ページの表の順番からいっても、まず臓器別の腫瘍でまとめてあり、表 7-2 としてすべて口腔内の腫瘍という形でまとめていますので、その順番からいけば、座長がおっしゃったような形でまとめられるのが適切だと思います。

ほかとの整合性はとらないといけないと思います。

○福島座長 ここら辺は技術上の問題ですけどもね。では、事務局の方で一遍そこら辺はきちんとほかとの絡みとも併せて修正して、皆さんに見ていただくということにいたします。よろしいですか。

あと御意見はございますか。

32 ページの方に、及川先生、田嶋先生、磯先生から御意見をいただいておりますけれども、ここについては、また後の方で議論するというので、ここでは問わないという形にしたいと思います。いいですか。

○磯専門委員 座長、29 ページの記載の議論については、今やらなくてよろしいのですか。

○福島座長 このところですか。

○磯専門委員 二重線が引いてあるところです。

○福島座長 このところは、まず「わずかに」というのは、確かに今までみんな省いておりますので、これは削除していいと思います。

あと、磯先生、内容的にも変わりますか。先ほど言いましたように、もう一度この変化として見たときに、31 ページの表を忠実に表現するというので、表 7-2 でのグループ 2 の Tg ラットは有意に増加したということは必ず書く。

ほかのところについては、有意差はなかったという内容という意味です。それを全体として、まず口腔の個々の変化について、腫瘍についてまず言って、次に腫瘍＋異形成、過形成などを加えた変化を記載すると先ほど申し上げました。そういうふうに変えたいということです。

○磯専門委員 私がコメントで強調したかったのは「わずかに」という言葉を消す以外に、下線が引いてあるように、過形成を入れない腫瘍性変化、乳頭腫＋がんが、がんの記載で特徴的なことがあったということ、下線が引いてあるところを強調したかったのです。

○福島座長 「また」以下のところですね。

○磯専門委員 そうです。

○福島座長 硬口蓋+下顎の腫瘍性変化。

2と3、硬口蓋、その表は、津田先生、これはそうなのですか。

○津田専門参考人 すみません、今、若林先生と別のデータのことを話していました。

○福島座長 29ページの磯専門委員からのコメントで、5行目のところ。「また、硬口蓋+下顎の腫瘍性変化（乳頭腫+がん）の個体あたり個数が4NQO（+）DAG中用量群（②と③群）で有意な高値を示し」というのは、事実ですか。

○磯専門委員 これはたしか先生の報告書かペーパーの表から、私がそこの表現を持ってきたものです。

○津田専門参考人 これは飯郷さんの最初のものですか。

○福島座長 F-1の実験です。

○津田専門参考人 DIMSの報告書ですね。今、見てみないと。

○福島座長 データがここにあります。ここで硬口蓋+下顎とありますが、今日の発表も、これについては触れられませんでしたね。2つだけ。要するに、舌を除いた、先ほどの舌以外のという西川先生のあれですね。

これは事務局わかりますか。

○猿田評価調整官 30ページ、ちょうど中ほどの括弧で「一方」から始まる場所があると思います。「一方、硬口蓋、下顎を口腔内の増殖性病変として集計した結果、Tg群の第2群で増殖性病変の発生頻度と平均発生個数～」のところを多分磯先生は読まれたのかなと思いますが、そうでしょうか。

○磯専門委員 そうだと思いますが、表をもう一回確認します。

○福島座長 西川先生の報告ですと、舌以外ということですね。

○梅村専門委員 我々の試験のことについては、舌以外は全然有意には変化していません。

○福島座長 一応同じことです。硬口蓋+下顎というのは。

○梅村専門委員 舌以外という意味ですね。

○福島座長 そうですね。それがどうだったかということになります。

○梅村専門委員 それは増えています。

○福島座長 津田先生の方です。

○津田専門参考人 資料の10ページの青で書いてあるところのことだと思います。これ以外のところは、有意差はございません。

○福島座長 これですか。ここの低用量、増殖性病変の発生ということですがけれども、ここはあくまでも舌+硬口蓋+下顎です。今、問題にしているのは、硬口蓋+下顎ではどうなのですかということですか。

○津田専門参考人 舌を抜いてですか。

○福島座長 はい。

○竹口係員 事務局からですがけれども、机上のドッチファイルの試験 F-1 の雄。

○福島座長 これですか。

○猿田評価調整官 このドッチファイルの第 5 回の会合資料。試験 F-1 雄。

○竹口係員 Table 21 です。

○福島座長 ちょっと待ってください。ここの第 5 回ですね。

○猿田評価調整官 最初の青いタグで F-1 の雄というものが入っていると思います。

○福島座長 資料 2-1 ですか。

○竹口係員 タグだと 11-1 になっています。

○福島座長 何ページですか。

○竹口係員 ページは振っていないのですがけれども、日本語の文書が終わった後に Table が続いておりまして、その Table 21 です。

○福島座長 Table の 21 ですか。

○竹口係員 はい。

○福島座長 この場合の Oral Cavity というのは。

○津田専門参考人 大分前のことなので、ちょっと忘れてきたのですがけれども、この原票を見て思い出しました。

この表をまとめるとき、舌と舌を分けると、サマリーとしてわかりにくくなりますので、このように舌と舌+その他でやりました。舌は出てやりませんので、そうすると表 21 のことがここに入れてあるわけです。

○福島座長 そうすると、ここでの Oral Cavity というのは、舌+硬口蓋+口の中全部。

○津田専門参考人 表 20 はそうなのですがけれども、表 21 は単語が入っていないです。表 21 は舌を抜いた表です。

○福島座長 舌を抜いた表ですね。

そうすると、津田先生、硬口蓋+下顎ということでもいいですね。

○津田専門参考人 ですから、表 20 をまとめたということです。

○福島座長 それで表 21 というのは、舌を除いて、硬口蓋+下顎。

○津田専門参考人　そうです。

○福島座長　硬口蓋＋下顎でいいですね。

○津田専門参考人　はい。

○福島座長　そうすると、ここで磯先生が言われるように、硬口蓋＋下顎を合わせたものに関しては、グループ2とグループ3でパーセント、アンド、オアでまた数が有意に増えているということになりますね。

○津田専門参考人　パーセントはないですけどもね。

○福島座長　グループ2については、パーセントで有意に増加した気がします。

そして、個数に関しては、グループ2とグループ3でそれを試験されている。

○津田専門参考人　そうです。

○福島座長　そうすると、このところについては記載をすることにいたします。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員　今までの議論というのは、前回の議論の結果に従ってのことなのかもしれないので、難しいのかもしれないですけども「わずかに」も除くと言われましたが、有意差があるということと、変化の程度が大きい小さいかは別のことですが、それでも「わずかに」は除くのですか。

○福島座長　今回もあくまでも統計学上、有意であるかどうかという表現ですね。

○中江専門委員　それはわかりますけれども、前回私欠席していますので、そこで議論したのだよと言われてしまうと仕方ないのですが、今、申し上げたように、結果の差が大きいか、小さいかということは、1つの重要な事実ですから「わずかに」という言葉がよくないから、例えば「軽度」にしましょうとかいうことならわかるけれども、有意差があるということに記載するのと、そういう変化の程度を記載することは、別途の事実ではないかと思います。

○磯専門委員　そのとおりなのですが、前回のあれでは、そういった「わずかに」というのは、非常に主観的なあれが入りますので、どこからが「わずかに」で、どこからが中程度で、どこからが高度かということがわからないので、できるだけ表を付けて、その中で客観的な記述からは「わずかに」は抜かすという議論だったと思います。

○福島座長　もう一度整理いたしますと、前回の議論で「わずかに」とか、そういう形容詞とか主観が入ったものは削除しよう。あくまでも統計学的に有意なものということで、文章では有意に表現する。

今、磯先生が言われましたように、数値としてはきちんとテーブルとして表示しよう。そこから我々としては、次の評価のところできみ取っていきましょうということだったと思います。違って

いましたかね。

梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 私も前回欠席したのであれなのですが、私は中江先生の意見に賛成で、軽度か、その程度を表す言葉は何でもいいのですけれども、その程度を判断するのがエキスパートの集まりでの判断なのではないでしょうか。数字だけで、星が付いた、付かないだけの記述であれば、統計学者が参加しても同じことになってしまうのではないかと思います。

○福島座長 山添専門委員、どうぞ。

○山添専門委員 結果のところは、事実を淡々と書いて、判断に関するところは、別の項目のところでもそのことについて記述をしよう。これを結果の項目に事実の記載と判断とを両方混ぜないということだったと思うのです。そうしないと、先ほど磯先生がおっしゃったように、いろいろなバイアスで、どちらからも入ってくるので、それはやめませんかということだったと思います。

○福島座長 もう一ついきますけれども、あとでまたまとめで、次のところには評価が入ってきます。そこのところでは、我々はこの数値を見てどのように判断するかと今度はなってくるということですね。前回のときは、たしかそういう議論だったと思います。

そこら辺はいかがでしょうか。それぞれあいまいになっていますね。

○梅村専門委員 ヘ理屈をこねるわけではないですけれども、先ほど及川先生がおっしゃられたように、今度は逆に、統計学的に有意でなくても、生物学的に意味があるような変化もあると思うのですけれども、もし本当に統計学的な星だけで記述の取捨選択をしてしまうのであれば、統計学的に星が付かないけれども、生物学的には意味があるであろうという変化は、記述すらできなくなってしまって、その後の考察にそれが反映されてこないということはないのですか。

○福島座長 私が前回協議して、解釈していますのは、確かに梅村先生が言われるように、1つの実験だけの場合には、我々は背景のデータとか、そのほか生物学的にどうかという解釈はする。

ただし、今回の場合に、それ相当な数のデータがある。したがって、こちらの方の記載に関しては、あくまでも淡々と書いておいて、そして評価の方において全体的に見ていただいて、そのときに、確かにこのところについて、例えば星が付いていないけれども、それは全体を見るとむしろ生物学的に有意な変化でしょうと解釈し、評価していくということですね。そうしましょうとなったと思います。よろしいですか。

ですから、そこの辺りについては、また皆さんにお願いですけれども、全体を見たときには、それをどういうふう to 解釈するのだということは、どしどし意見を言っていきたいと思います。いいですか。

そうしますと、先ほど磯先生が言われたことに関しましては、もう一度事務局の方できちんと整

理します。

試験 F-1 については、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 そうしましたら、あとまだ F-2 と最後の津田先生の試験が残っていますけれども、もう 5 時 15 分を過ぎてしまいました。

津田先生、申し訳ないですが、今日はここまでにしていただいて、また次も専門参考人として御出席いただきたいということで、今日はこれで審議を終了したいと思いますのですが、よろしいですか。まだ相当残っております。

何かありますか。

○猿田評価調整官 次回の候補予定日は、まだ日程調整中でございますけれども、津田先生は御欠席の御予定と聞いています。

○福島座長 そうですか。それでは、そこのところは津田先生のスケジュールをもう一遍考えていただいて、どうでしょうか。そうしましたら、今日、後の方で F 以外のところで、ほかに津田先生に聞くことはありますか。

津田先生、是非スケジュールをつけていただけるとありがたいと思いますので、よろしく願いいたします。いいですか。やりますか。

慎重に審議したいと思いますので、今日はここでということにしたいと思います。よろしく願いいたします。ありがとうございました。

そうしましたら、今日はあと何かほかにございますか。

○猿田評価調整官 特にございません。

○福島座長 そうしましたら、今日の調査会をこれで終了いたします。

座長に不手際で、また今日も延長してしましまして、申し訳ありません。

ありがとうございました。次回もよろしく願いいたします。