

平成21年度食品健康影響評価技術研究課題の事後評価結果一覧

研究課題番号	研究課題名	主任研究者 (所属機関)	研究期間 (研究費総額)	研究の概要	評価所見	評価結果
0701	遺伝子多型ラットを用いたペルオキシソーム増殖剤のヒト発がんリスクの評価法の開発	土田成紀 (弘前大学)	平成19年度～21年度 (3年間) 33,000千円	グルタチオンS-トランスフェラーゼ (GST) M1遺伝子がNC型であるラットのペルオキシソーム増殖剤 (PP) に対する低感受性は、PP活性化受容体 (PPAR) αの内因性リガンド (hydroxyepoxyeicosa-trienoic acid, HEETなど) の産生低下によること、ヒト肝でもHEETの産生系は低下、分解系は増加し、その低感受性がNC型ラットと類似すること、NC型ラットが、ヒト肝でのPPのリスクを評価するモデルとなることを明らかにした。高感受性のKS型のラット肝では、肝前がん病変の出現に先行して、ペルオキシソームの二頭酵素 (BE) の強い誘導が起きること、この誘導は、ヒストンアセチル化などエピジェネティックな機構によること、PPによるラット肝発がん過程はBE陰性化とGST-A4発現との2段階に分けられることを明らかにした。これらの結果から、NC型ラットではBEの誘導が低く、前がん病変ができる前の状態にとどまっていると考えられた。	実験そのものは良く行われたと考えるが、本来、リスク評価に活用することが目的の研究であり、KCとNC型ラットにペルオキシソーム増殖剤であるクロフィブレートを投与した場合、肝毒性や発がん性を指標としたNOAELがどの程度異なるかを比較する等の研究が必要であった。また、NCラットがペルオキシソーム増殖剤のヒトに対する評価モデルとなり得ることが示されたとされているが、評価モデルとして活用可能になるまでには、かなりの時間を要すると考えられる。	目標の達成は不十分であった。
0702	ヒト肝組織を用いたアクリルアミドの変異原性の評価とその関連遺伝子の解析	笹野公伸 (東北大学)	平成19年度～21年度 (3年間) 30,000千円	アクリルアミドは、高温調理されたでんぷん含有食品などに含まれており発癌性が疑われている為、食の安全の立場からは完全に不安が払拭出来ない化合物である。毒性試験には一般に実験動物が用いられるが、実際のヒトへの影響を知る上では個人差や人種差がある為、ヒト組織を用いた試験が絶対的に必要になる。本研究では病理組織学的に検討した日本人の肝組織を用いてAmes試験および染色体異常試験によって毒性を評価し、さらにマイクロアレイ、PCRといった遺伝子解析を行うことでアクリルアミドの遺伝毒性の総合的評価を行った。遺伝子解析の結果、ヒト肝代謝能は個人差が大きいことがわかった。アクリルアミドはAmes試験においては「陰性」染色体異常試験においては「陽性」ではあるものの、試験に用いたアクリルアミド濃度が高用量ということ、肝代謝能の個人差、他の欧米での研究報告を合わせて考慮すると、実際に食品として想定される摂取量においては当初危惧されていた重大な危険性は日本人においても無いと考えられる。	ヒト肝組織を用いたAmes試験と遺伝子およびタンパク質発現を解析することによるアクリルアミドの変異原性の評価については、「当初危惧されていた重大な危険性は日本人においても無いと考える」という確実な結論を得るには、データや考察が不十分である。また、基礎研究としての目的や方法は有用だが、本方法論をリスク評価に活用するには、摘出ヒト組織を使用する点など汎用性は高くないと考えられる。	目標の達成は不十分であった。
0703	化学物質による肝肥大誘導機序の解析を基盤とした肝発がんリスク評価系の構築	出川雅邦 (静岡県立大学)	平成19年度～21年度 (3年間) 60,000千円	本研究は、非遺伝毒性化合物で生ずる肝肥大の毒性学的意義を明らかにするとともに、肝発がんリスク評価系の構築に有用な指標を見出すことを目的とした。肝肥大誘発作用がある7種の非遺伝毒性化合物（肝発がん性化合物を含む）を用いて、ラットに13週間混餌投与および投与後4週間休薬し、肝肥大誘発過程における特徴を分子生物学的、生化学的、病理組織学的に解析した。その結果、13週間投与群では、分子生物学的解析により、NMDA受容体遺伝子の他、数種のDNA損傷依存性細胞増殖抑制因子やホルモン応答性遺伝子の発現変動が、肝肥大誘発の指標になる可能性を示した。また、用いた化合物全てに、あるいは肝発がん性化合物でのみ共通に発現変動する遺伝子を見出した。一方、何れの化合物でも、誘発された肝肥大は、休薬処置により生化学的、組織化学的にもほぼ正常レベルに回復した。しかし、休薬処置後でも、多数の遺伝子が発現変動していることや、薬物代謝酵素CYP2B誘導作用を有する肝発がん性化合物では持続的変化（肝細胞内の脂肪滴や8-OHdGレベルの増加など）が見られ、分子生物学的には、「肝肥大」が毒性の指標になる可能性も考えられた。以上、休薬実験による分子生物学的解析が肝肥大誘発物質の毒性や肝発がん性を評価する上で有用であることを示した。	肝毒性の評価に肝肥大と休薬措置との関係が有効との知見は今後の基礎研究に役立つと思われる。しかし、多様な手法で解析を試み個別の成果は得られたが、多くの分担研究を的確にまとめきれていない。そのため、当初の研究目的である肝細胞肥大の意義や、肥大と発がんの関連性等について明確な結論が出されなかった。リスク評価に活用するには、更に検討が必要である。	目標の達成は不十分であった。

平成21年度食品健康影響評価技術研究課題の事後評価結果一覧

研究課題番号	研究課題名	主任研究者 (所属機関)	研究期間 (研究費総額)	研究の概要	評価所見	評価結果
0704	毒性データの不確実性とヒトへの外挿法に関する研究	長谷川隆一 (国立医薬品食品衛生研究所)	平成19年度～21年度 (3年間) 46,850千円	本研究では、食品中の汚染化学物質の曝露により生じる健康影響から国民を守ることを目指して、科学的かつ適正な安全性評価手法の原則を作成・提案した。平成19、20年度は広く関連情報を収集し、それを参考として安全性評価手法の原則原案を作成した。平成21年度は食品安全委員会の専門委員、関連する学会及び研究機関に所属する専門家から本原案に対する意見を聴取し、それらの意見を幅広く取り入れた原則案を完成させた。本原則案の最も新規性のある特徴は、実験動物からヒトへの外挿とヒトのばらつきに関する2つの要素を合わせた不確実係数を、より適切な実験データを用いて確率論的手法により実験動物ごとに設定したことで、マウスで150、ラット、ハムスターで100、イヌ、サル、ウサギで40となった。この結果は米国の専門誌に受理され、すでに公表されている。本原則案を参考に、国レベルでのガイドライン等が設定・活用されることが期待される。	動物実験のデータからのヒトへの外挿法について、用語の定義、既存データの検討、国内外の有識者への意見聴取が行われ、有用な不確実係数の取扱について考え方が提案されたと考えられる。本研究成果を基に、汚染化学物質等の安全性評価手法を設定し、活用していくことが期待される。	目標を達成した。
0705	予測微生物学的解析手法を用いた微生物学的リスク評価システムの開発	小関成樹 (独)農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所)	平成19年度～21年度 (3年間) 45,000千円	食品における微生物学的リスク評価を効率的・効果的に行うための支援システムを開発し、論文化の上、公開した。具体的には、リスク評価に必要な不可欠な各種の食中毒菌挙動を効率的かつ確実に検索・収集可能とする従来にない操作性と検索容易性を備えたデータベース (Microbial Responses Viewer, MRV) を開発した。また、食中毒菌を食事とともに摂食した場合の、胃内における食中毒菌の死滅を予測するシミュレータを開発した。さらに、実際の食品 (鶏挽肉とマグロすき身) における食中毒菌の種々の保存温度における詳細な増殖挙動データを蓄積し、それらを元にして数理モデルを構築した。開発したモデルによって、変動温度環境下における食中毒菌数および食品常在菌数の同時予測と予測菌数の取り得る確率分布の推定を可能とした。これらのデータベースと予測モデルとの連携は効率的かつ適切なリスク評価の遂行に資する。	食中毒のリスク評価を行うためのデータベース並びにシミュレーションモデルの開発に成功した。胃内の細菌の挙動をシミュレートできるモデルは、食中毒の基礎データとして有用である。食中毒菌の食品中や体内での挙動の予測に活用できると思われる。	目標を達成した。
0706	腸管出血性大腸菌の牛肉を介したリスクに及ぼす要因についての解析	工藤由起子 (国立医薬品食品衛生研究所)	平成19年度～21年度 (3年間) 30,000千円	腸管出血性大腸菌の牛肉を介した感染症のリスク評価のためには牛での保菌状況、牛および人由来株の病原性等の特徴、牛肉の消費過程での菌の動態の解析が必要とされている。国内の肉牛および乳牛での腸管出血性大腸菌の保菌を調査した結果、血清群0157など患者から分離される血清群の一部を牛が保有し、本菌保有率は乳牛より肉牛で高いことが判明した。また、牛および人由来株の遺伝子型および病原性を解析し、牛由来株の一部が人に病原性を示すこと、高病原性を示す株があることが判明した。この高病原性株を使用して、日本での腸管出血性大腸菌食中毒の主な原因食品である焼肉調理を想定し本菌の動態を解析した結果、加熱による菌数減少率や器具からの二次汚染率などが明らかになり、十分な加熱、調理器具からの加熱後の肉の汚染防止が食中毒防止に重要であることが示された。それら成果は食品健康影響評価のためのリスクプロファイル改訂に活用された。	腸管出血性大腸菌の牛肉や牛内臓肉の保存・調理過程における消長、ヒト・牛由来腸管出血性大腸菌の病原性解析および血清型分布、病原性遺伝子検出率さらに薬剤感受性試験まで幅広く解析されており、リスク評価に必要なデータとして有用である。一部の成果は「食品健康影響評価のためのリスクプロファイル」改訂に活用された。現実にとれ位の菌量ならばリスクは減るのか等について、更なる研究が必要である。	目標を達成した。
0707	食用動物からヒトに至る薬剤耐性遺伝子の伝播の解明と評価手法の開発	青木宙 (東京海洋大学)	平成19年度～21年度 (3年間) 33,000千円	本研究では、キノロン剤、バンコマイシンおよびメチシリンを含む各種抗菌剤の耐性遺伝子、計200種類の薬剤耐性遺伝子の特異的な配列領域を参考にオリゴヌクレオチド マイクロアレイを開発した。開発したマイクロアレイは、ヒト、家畜等の食用動物および魚介類の病原細菌、食用動物の飼育施設 (養殖場) に生息する細菌、食品の生産・流通段階における汚染菌や食中毒細菌由来の薬剤耐性株がコードする耐性遺伝子を迅速に検出することを可能にした。同時に、各菌種がコードする薬剤耐性遺伝子の型別を行うことが出来た。薬剤耐性遺伝子の伝播経路については、同じ菌種内において同一の薬剤耐性遺伝子が検出され、拡散していることが、確認できた。しかし、菌種が異なると同じ薬剤耐性でも耐性遺伝子のタイプが異なった。	開発されたマイクロアレイ法は、薬剤耐性の迅速評価手法として実用化が期待できる。PCR法との一致率が約50%であるが、耐性表現型と検出された耐性遺伝子との一致率が75%であり、スクリーニング法としては、妥当と考えられる。薬剤耐性の食品からヒトへの伝播に関するリスク評価に活用するためには、更なる改良が必要であるが、今後のサーベイランスや食品からヒトへの伝播に関する評価等に貢献することが期待できる。	目標以上の成果があった。

平成21年度食品健康影響評価技術研究課題の事後評価結果一覧

研究課題番号	研究課題名	主任研究者 (所属機関)	研究期間 (研究費総額)	研究の概要	評価所見	評価結果
0708	遺伝子組換え食品等のアレルギー性・腸管免疫影響のインビトロ評価系の開発	手島玲子 (国立医薬品食品衛生研究所)	平成19年度～21年度 (3年間) 60,000千円	本研究は、新規産生タンパク質等のアレルギー性・免疫影響のインビトロ評価系の開発を行おうとする研究で、免疫過程を感作、惹起、アジュバントに分けた評価法の作成を計画し、評価対象として、新規産生タンパク質、組換え乳酸菌等を用いた。結果として、感作過程は、パイエル板を用いる評価系で、IL17が有用なバイオマーカーになることが示された。また、惹起過程の、アレルギーチップを用いた研究では、そばアレルギー、遺伝子組換え食品中の除草剤耐性用酵素、害虫毒素について、測定条件が確立し患者血清への応用を行った。さらに、好塩基球細胞を用いた研究では、ヒトIgE受容体を導入した培養ラット好塩基球細胞の活性化の評価系(EXILE法)の特許出願、論文発表を行い、受動ヒト好塩基球活性化を指標とする評価法にも見通しをつけることができた。アジュバント活性の測定においては、Caco-2細胞、M細胞、樹状細胞を用いる評価系の開発が終了した。	遺伝子組換え食品で最も問題となるアレルギー生成について綿密に研究が行われた。食品のアレルギー性を感作、惹起、アジュバントの3つの面からそれぞれ研究を進め、最終的に統合して考察した結果であり、遺伝子組換え食品等の免疫への影響に関する評価手法開発として適切な研究手法であったと評価できる。開発された手法は、遺伝子組換え食品のリスク評価の他、幅広い分野への活用も期待される。	目標以上の成果があった。
0802	日本人の生体試料を用いた鉛・カドミウム等有害元素摂取量の全国レベルでの推定	池田正之 ((財) 京都工場保健会)	平成20年度～21年度 (2年間) 46,000千円	8府県在住成人女性1420例の血液を検体に カドミウム(Cd)・クロム(Cr)・マンガン(Mn)・ニッケル(Ni)・鉛(Pb) のICP-MS分析を行った。予め ICP-MS は低濃度血中Pb を含めて十分な感度を有し、また採血器具由来の金属汚染は無視できることを確認した。各金属濃度の幾何平均は Cd 1.23、Cr 0.55、Mn 13.2、Ni 1.83、Pb 15.8 $\mu\text{g/l}$ で、Cd は他国に比して高値であった。Pb は恐らく最も低値であり、小児の知能発達に影響を与えることが懸念されている30～50 $\mu\text{g/l}$ を十分下回ることが確認された。また、推計学的考察により血中 Cd・Pb 濃度から Cd・Pb の1日摂取量を推定する計算式を確立した。さらに成人女性各 700 名のスポット尿について尿中 Cd および腎尿細管障害指標3種を分析し、既報値と結合して推計学的解析を行った。本州日本海沿岸北東部諸県では産米玄米中および尿中 Cd はともに全国平均に比して高い地域は存在するが、腎尿細管機能を指標とした場合、Cdによる健康影響の存在は確認されなかった。これらの研究成果は、食品安全委員会の自ら評価(鉛ワーキンググループ) で活用された。	国内の未調査地域における尿・血液中の鉛、カドミウム等重金属の濃度を精力的に調査し、全国レベルでの食事からのカドミウム、鉛の推定摂取量等が明らかにされるなど、リスク評価上重要なデータが得られた。具体的には鉛、カドミウムについて、最新の分析手法で測定されており、日本人のバックグランド値として今後活用が期待される。研究成果が、食品安全委員会の「鉛の自ら評価」で活用された点は、特記すべき事項である。さらに、カドミウムについても、今後のリスク評価での活用が十分期待される。	目標以上の成果があった。
0803	メチル水銀の継続的負荷による毛髪／血液水銀濃度比の個体差の解明	佐藤洋 (東北大学)	平成20年度～21年度 (2年間) 53,765千円	メチル水銀の耐容週間摂取量に関する検討を目的として、メチル水銀濃度の比較的高い魚を成人男女27名に14週間摂取させ、同数の対照群と比較し、その後15週間に渡り血液および毛髪中水銀濃度の経時的データから毛髪／血液濃度比の変動について解析した。その結果、総水銀の毛髪／血液の比は最小値157から最大値1051(2番目に高い値585) と幅があることが示された。血液から毛髪への移行の時間的ずれにも1週間から3週間の個人差が観察された。リスク評価を行う上で、メチル水銀代謝における不確実性要因の基礎的検討が今後も必要と考えられた。また、研究協力者の心拍(R-R間隔)の周波数分析から、一過性の交感神経活動の上昇を示唆する結果が得られた。一般に、交感神経優位の状態は心疾患とも関連すると報告されている。メチル水銀の低用量域ばく露の成人における影響についても評価に加える必要性を示唆する結果と考えられた。	毛髪/血液中水銀濃度比について、多数の被験者を使い長期間にわたり厳密に分析されており、ヒトデータの個体差の根拠となり、今後のメチル水銀のリスク評価への活用が十分に期待される。	目標以上の成果があった。
0806	農場における鶏の食中毒菌汚染による食中毒発生に関するリスク評価法の確立	中村政幸 (北里大学)	平成20年度～21年度 (2年間) 20,000千円	本研究では、わが国で初めて大手ブロイラー生産会社2社の協力を得て、傘下のブロイラー農場、孵卵場および種鶏農場のカンピロバクター汚染実態に関するデータを収集した。1) 農場の汚染状況は20%以下と予想以上に低く、農場汚染のリスク要因を統計的に明らかにすることは困難であった。2) 孵卵場のサンプルからはカンピロバクターは分離されず、汚染はコマースシャル農場で始まっていると考えられた。汚染リスクの高まる時期は3週齢以降であった。3) 分離株の遺伝子型は比較的類似していたが、多様性が認められ、7週齢以降には地理的に近隣の農場間では類似した遺伝子型が認められた。4) 各農場へは、様々な由来から菌株が人為的に侵入していることが示唆された。これらの結果から、農場汚染制御に向けたシナリオとして、農場での飼育管理従事者や経営者あるいは関連業者の教育／啓発が重要と考えられた。	調査の実施について制約がある中で36農場ものカンピロバクターの汚染実態のデータが得られた事は評価できる。しかし、汚染実態等は限定された大手ブロイラー会社傘下の農場で得られたものであり、また、汚染が確認された農場等が少なく、今回の調査農場の結果を日本の農場の汚染レベルとするには、さらなる調査解析が必要である。	目標の達成は不十分であった。