



資料 5

府食第607号

平成26年8月8日

食品安全委員会委員長 熊谷 進 殿

調査・研究企画会議座長 佐藤 洋

平成25年度終了食品健康影響評価技術研究課題の事後評価結果について

このことについて、平成26年8月6日に開催した平成26年度第3回調査・研究企画会議における審議の結果、別添のとおり取りまとめましたので、報告いたします。

(別添)

平成 2 5 年度終了
食品健康影響評価技術研究課題の事後評価
結果について

平成 2 6 年 8 月
食品安全委員会 調査・研究企画会議

平成25年度に終了した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 主任研究者名 (所属機関名)	研究課題名 (研究期間)	研究費総額 (千円)	研究概要	総合評価点 (20点満点)				評価所見
				総合評価点 (20点満点)	研究の 妥当性 (5点)	目標の 達成度 (5点)	成果の 有用性 (10点)	
1101 五十君 静信 (国立医薬品 食品衛生研究所)	食品を介するリステリア 感染症に係わる高病原 性リステリア株の評価と 生体側の要因を加味し た食品健康影響評価に 関する研究 (23年度～25年度)	34,594	リステリア・モノサイトゲネス(<i>Listeria monocytogenes</i>; LM)は環境に広く分布し、食品からもしばしば分離される。喫食前の加熱処理をしない調理済食品においては、国内の市販食品から平均約2%程度のLMが分離される。日本人は生食が多く調理済食品の種類も多いため、欧米先進国に比べ食品を通じLMIに曝される機会は多いと思われる。食品を通じ本菌に曝される機会は多いが、重篤なリステリア感染症を発症する患者は極端に少ない。重篤なリステリア感染症の発症は生体側の免疫との関わりがあり、宿主側の要因が強く働いているためであると理解されている。2004年のFAO/WHOの専門家会議によるLMのリスク評価では、LMの菌株毎の病原性の違いについては未だ科学的に十分解明されておらず、血清型や特定の菌群に関し病原性の違いの有無を言える段階ではないとして、LMを一律同様な扱いとしてリスク評価を行っている。一方、ヒト臨床から分離される血清型は特定の血清型に偏っており、国内のヒト臨床分離株の65%以上は血清型4bであり、食品や環境由来株の血清型の分離頻度の傾向とは明らかに異なっている。 本研究ではLMの侵入メカニズムが、継代細胞やヒトの腸管に類似している感染モデル動物としてスナネズミを用いてLM菌株の病原性を評価し、高病原性株の存在を明らかにした。血清型4bは高病原性であり、ほぼいずれの株も高病原性と考えて良いと思われた。血清型1/2aと1/2bの検討ではこれらの血清型の一部に高病原性が認められた。一方、食品や環境からしばしば分離されるその他の血清型には、ほとんど病原性が無いと思われた。LMの病原性は一律に考えることは出来ず、血清型4bと血清型1/2a、1/2bの一部の高病原性の菌株をどのようにコントロールするかが重要である。 また、スナネズミを用いた実験により、あらかじめ少量のLMに曝された場合、その後大量のLMIに曝されても感染が軽度で済むことが証明された。すなわち、通常食品摂取時のような低菌数のLMへの暴露があれば、その後の高病原性のLMの高菌数の暴露に対して、明らかに発症を抑える経口ワクチン効果があることが示された。スナネズミを用いたLMの経口ワクチン効果はヒトにおいても同様に起こっている可能性は高く、このような観点からLMの制御を考えていく必要があることが示された。	13.5	4.0	3.3	6.3	スナネズミを用いた試験系により、リステリア・モノサイトゲネスの病原性評価を行い、カイコを用いたシステムとの組み合わせ等の必要性を示している。病原性の指標となる試験系及びスナネズミを用いた免疫効果に関する知見は今後の発展が期待されるが、食品健康影響評価に資する研究としては、結論が見えるところまで進められなかったことが残念である。 <個別コメント> ・病原性の指標となる試験法の確立、スナネズミを用いた免疫効果等有用な研究である。 ・高病原性マーカーの確立ができていない。 ・当初の目標が達成できたかどうかが明確になっていない。 ・臨床例が少ないリステリア症について、この研究デザインが適当かどうか改めて考えるべき。

研究課題番号 主任研究者名 (所属機関名)	研究課題名 (研究期間)	研究費総額 (千円)	研究概要	総合評点 (20点満点)	研究の 妥当性 (5点)	目標の 達成度 (5点)	成果の 有用性 (10点)	評価所見
1102 園藤 吟史 (大阪市立大学)	アルセノシュガー、アルセノリピッドを含有する食品摂取による健康リスク評価 (23年度～25年度)	42,998	アルセノシュガー (AsSugs)あるいはヒ素脂質 (AsLipid)を含有する食品を摂取することによるヒ素の健康リスクを評価するために研究を行った。 「食用海産動植物に含まれるAsSugs、AsLipidの効果的な抽出法の検討」においては、ワカメを用いた酵素処置による抽出法を検討したところ、セルラーゼとアルギン酸リアーゼによる細胞壁分解とエタノール抽出で高い回収率を得た。なお、脂溶性ヒ素化合物の抽出のためにFolch法を使用した。 「AsSugsとその中間代謝物の化学合成」においては、海産食品中の主なヒ素化合物であるAsSug328の合成を試み、9つの反応ステップからなるAsSug328と、有毒な中間代謝物であるジメチルモノチオアルシン酸 (DMMTA)の合成法を確立した。 「食品中のAsSugsの化学形態と定量分析」においては、ワカメ中のAsSugsの同定はLC/MS/MSとLC-TOF-MSを用いて行い、ワカメ、カタクチイワシ及びマグロ中のヒ素化合物の定量はHPLC-ICP-MSを用いてヒ素形態別分析を行った。 「ボランティアへのAsSugs含有食品摂取と尿中代謝物の出納」においては、5人のボランティアにワカメを摂取させ、LC-TOF-MSとHPLC-ICP-MSにより尿中ヒ素化合物の同定と定量を行った結果、ヒ素摂取量0.06mgのうち、尿に30%が排出されたことが確認された。また、尿にジメチルアルシン酸 (DMA)、オキシジメチルアルシニルエタノール (オキシDMAE)、オキシジメチルアルセノアセテート (オキシDMAA)とチオDMAEが特定された。 「動物におけるAsSugsとその中間代謝物の安全性評価」においては、<i>gpt delta</i>ラットを用いて<i>in vivo</i>突然変異試験を実施した結果、DMA及び亜ヒ酸投与で有意な点及び欠失突然変異は誘発されなかった。また、DMMTAが尿中から膀胱上皮細胞内に取り込まれることが確認された。 「培養細胞を用いたAsSugs由来の中間代謝物の試験管内の分析」においては、ヒ素代謝物質の細胞障害性試験はMYP3と1T1細胞を用いて行った。無細胞試験管内でAsSugsから有毒な代謝物質の代謝を明らかにした。代謝物質の分析はHPLC-ICP-MSとHPLC-TOF-MSを用いて行った。その結果、DMMTAは最も有毒なヒ素代謝物質で、DMMTAのLC50 (半数致死濃度)はMYP3細胞が4.6 μ M、1T1細胞が5.4 μ Mであった。DMMTAはグルタチオン (GSH)との反応によりDMMTA-SG結合体に変化し、次に硫黄原子を含んだ三価のジメチル化ヒ素と硫化水素に変化した。 「食品摂取による発がんリスクの低減法の検討」においては、遺伝子毒性テスト、動物実験による無機と有機のヒ素化合物の毒性、疫学的調査研究、国際機関による評価について情報収集を行い、知見を取りまとめた。これらの知見は、食品安全委員会における食品中のヒ素のリスク評価書作成に活用された。	17.4	5.0	4.3	8.1	食品 (特に海産物) 中の有機ヒ素とその代謝物の同定、存在形態、毒性、変異原性や動物やヒトでの体内動態、さらに新規化合物も発見されたことは非常に意義深い。DMA (ジメチルアルシン酸)の毒性の本態が腸内細菌により生成されたDMMTA (ジメチルモノチオアルシン酸)である可能性を見出し、今後の研究のさらなる発展を期待する。 <個別コメント> ・今後、中間代謝物であるAsSugs (アルセノシュガー)等を大量に合成することで、毒性試験の進展に期待する。 ・新規化合物も発見され、その毒性解明の端緒となる研究である。 ・食品中に含まれるヒ素化合物の同定に寄与した。物質/食品別の生体利用率を示すことができればリスク評価に有効。今後、新規含硫物質の作用・動態の解明も重要になってくる。 ・今まで未知であった海産物中の有機ヒ素化合物の実体を明らかにした極めて有用度の高い研究である。ただし研究が多岐にわたり、また未完成の研究もあり、今後の整理と追加研究が必要。 ・研究課題毎に考察と結果が明確にされている。ヒ素の発がんメカニズムが丁寧に解明できている。 ・ヒ素による発がんの本態について今まで不明であった点の一端が解明され、また関連する領域の実務的検討も行われている。

研究課題番号 主任研究者名 (所属機関名)	研究課題名 (研究期間)	研究費総額 (千円)	研究概要					評価所見
				総合評点 (20点満点)	研究の 妥当性 (5点)	目標の 達成度 (5点)	成果の 有用性 (10点)	
1103 末水 洋志 ((公財)実験動物 中央研究所)	肝臓キメラマウスを用いたヒト型代謝プロファイルの外挿によるリスク評価手法の開発 (23年度～25年度)	32,400	薬物代謝酵素の特性がヒトとげっ歯類では大きく異なることから、マウスやラットなどの実験動物を利用してリスク評価を行う場合、ヒトではその有害物質がどのように代謝されるかを考慮することが重要である。このような問題を克服するため、本研究ではヒトと同等の薬物代謝能を持つヒト肝臓キメラマウスを用いて有害物質の毒性評価を行い、新たなリスク評価手法の確立を目指した。 雄性TK-NOGマウスの腹腔内にガンシクロビル(GCV)を投与し肝傷害を誘導した。GCV投与一週間後、肝傷害の程度を血清アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)活性で評価し、凍結ヒト肝細胞(1.0×10⁶細胞)を肝臓内に移植した。肝細胞移植の成否は血中ヒトアルブミンの上昇により確認した。このように作製したヒト肝臓TK-NOGマウスを用いて、2種類の有機リン農薬(アセフェート及びクロルピリホス)と肥育ホルモン剤(酢酸メレンゲステロール)について薬物動態解析と毒性評価を行った。 ヒト肝臓TK-NOGマウス及び対照マウスへのアセフェート経口投与(300 mg/kg)試験では、親化合物、代謝物メタミドホスのいずれの血漿中濃度にも差は認められなかった。一方、クロルピリホス(30 mg/kg)経口投与試験では、0.5及び2時間後の親化合物、主要代謝物trichloropyridinol (TCPy) の血漿中濃度がヒト肝臓TK-NOGマウスにおいて有意に上昇していた。しかし、クロルピリホスオクソン体はいずれのマウスからも検出されなかった。ヒト肝臓TK-NOGマウスを用いた酢酸メレンゲステロールの薬物動態試験の結果から、ヒトにおける酢酸メレンゲステロールの消失は、げっ歯類に比べ緩徐であると推定された。また、本研究において、マウスには存在量が少なく、ヒト肝臓TK-NOGマウスではヒトと同レベルに存在する生化学マーカーを見出し、有機リン農薬の投与によりその生化学マーカーが変動することを明らかにした。 ヒト肝臓TK-NOGマウスと対照マウス間で有意差が認められないアセフェートでは、一般的な安全係数により十分な「種差の考慮」を行えるが、酢酸メレンゲステロールやクロルピリホスのように血漿中濃度に有意な差が現れる化合物については慎重な「種差の考慮」が必要と思われた。ヒト肝臓TK-NOGマウスを用いることにより、安全係数による「種差の考慮」の妥当性を加味したリスク評価が可能となった。また、本研究ではヒト肝臓TK-NOGマウスにおける「種差」を利用し、薬物代謝研究以外にも用途を拡げること成功した。ヒト肝臓TK-NOGマウスの血液中に産生分泌される生化学マーカーの量はヒト標準量に匹敵し、その作用が有機リン農薬の摂取によって変動することを本研究で初めて明らかにした。これは経口摂取した有機リン農薬が血中に移行し、そこでヒト肝臓由来マーカータンパク質と直接作用する「ヒトを外挿した毒性モデル」と位置づけられ、現在、有機リン農薬による中毒作用と本マーカータンパク質変動の関連を調べており、新たなリスク評価手法として確立を目指している。 本研究結果により、ヒト肝臓TK-NOGマウスが日本の食品や医薬品の安全性評価に有用な基盤実験動物モデルであることが明らかとなり、今後、広く利用される可能性が示された。	12.4	3.5	3.6	5.3	ヒト型肝臓キメラマウスとしてTK-NOGマウス(※)の系統を確立し、ヒト肝機能における毒性発現パターンの理解には有用な試験系である。しかし、毒性評価への応用として発展させていくには不十分であった。 (※)マウスの体内にヒトの肝臓細胞を生着させ、胚融合で人工的に作成されたマウス <個別コメント> ・精力的な研究で学術的な価値は高く、毒性評価に限らず応用性を広く考えてほしい。 ・毒性影響のマウス・ヒト間の種差と予備的な把握、ヒト肝で生成される代謝物の動物体内挙動の把握に使える方法かもしれない。 ・毒性の評価を行うのはなかなか困難である。 ・研究に使用した化学物質が限定されており、リスク評価法としての有用性には疑問。 ・毒性評価に使用できる試験系とすることが難しく、リスク評価手法の開発までには至っていないと思われる。 ・緻密に実施された研究で、プロフィール評価には参考になると思われるが、決定打にはなっていない。

研究課題番号 主任研究者名 (所属機関名)	研究課題名 (研究期間)	研究費総額 (千円)	研究概要					評価所見
				総合評価 (20点満点)	研究の 妥当性 (5点)	目標の 達成度 (5点)	成果の 有用性 (10点)	
1104 西川 秋佳 (国立医薬品 食品衛生研究所)	ラットにおける遺伝毒性・ 反復投与毒性併合試験 法の開発 (23年度～25年度)	31,650	<i>gpt</i> deltaラットを用いた遺伝毒性・反復投与毒性併合試験法を開発した。試験法の標準化のため、投与期間や系統差を検証し、13週間反復投与による一般毒性検索系としての妥当性を検討した。また、遺伝子改変に伴うゲノムの欠失等の影響を明らかにするため、λ EG10の挿入部位を決定した。さらに、加齢に伴う突然変異の蓄積及びクローナル変異体の影響の有無について検討した。 F344系及びSD系<i>gpt</i> deltaラットにdiethylnitrosamine (DEN) を2～8週間飲水投与した結果、いずれの時点でも最高用量群(10 ppm)で対照群と比較して有意な<i>gpt</i>遺伝子突然変異頻度及びSpi-欠失変異体頻度の上昇が認められた。一方、di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)混餌投与群では全ての投与群、全期間で、<i>gpt</i>及びSpi-突然変異頻度は対照群と比較して有意差はなかった。また、<i>gpt</i> deltaラットはF344系、SD系ともに野生型ラットとほぼ同程度の一般毒性を示した。 F344系<i>gpt</i> deltaラットにDEN を13週間飲水投与した結果、一般状態、血清生化学、臓器重量、病理組織等の一般毒性に野生型ラットとの差異はなく、肝前がん病変であるGST-P陽性細胞は投与群において対照群に比較し有意な高値を示したが、その程度は野生型ラットと同程度であった。DENを5週間腹腔内投与後、phenobarbital (PB)を8週間混餌投与した結果、K-ras遺伝子の変異パターンは<i>gpt</i>アッセイの変異スペクトラム解析で明らかとなった<i>gpt</i>遺伝子上の遺伝子変異と一致するものであったことから、<i>gpt</i>遺伝子上の遺伝子変異が、がん遺伝子上の遺伝子変異と相関する可能性が示唆された。 遺伝子導入によってラットゲノム配列は71,789塩基分が欠失し、欠失領域中には1遺伝子が存在した。104週齢の肝臓では19週齢と比較して点突然変異頻度が約3倍有意に高く、肝臓において自然突然変異が加齢に伴い蓄積することが示された。点突然変異に関するシーケンス解析の結果、主な自然突然変異のタイプはCpG部位におけるG:C to A:T変異であった。また、老齢個体において、生体の機能低下によって内因性変異原の増加や修復能の低下が生じ、酸化的DNA損傷等を介してG:C to T:A変異や欠失変異が増加する可能性が示唆された。3系統の<i>gpt</i> deltaラット(SD、F344及びWistar Hannover)について肝臓の突然変異頻度を測定した結果、系統差はみられなかった。 以上の成績から、レポーター遺伝子導入動物<i>gpt</i> deltaラットにおける臓器レベルでの検索は、遺伝毒性の標的臓器における直接的な関与の証明となる点で優れており、一般の反復投与毒性に加えて遺伝毒性・発がん性をより精緻かつ短期に予測できる可能性が期待できる。	16.5	4.6	4.0	7.9	<i>gpt</i> deltaラットを用いた反復投与毒性・遺伝毒性の試験の有効性を示す知見が得られ、評価モデルとして非常に有効であることを示唆する所見が蓄積された。概ね研究の目的が達成された。 <個別コメント> ・試験方法設定のための基礎データが得られたことは大きな成果である。 ・<i>gpt</i> deltaラットを用いた試験の評価に必要な背景データを示したことは重要(加齢系統を含む)。 ・<i>gpt</i> deltaラットが食品の安全性評価モデルとして非常に有用なものであることを示唆する所見が蓄積され、今後の研究の発展が大いに期待できる。 ・新しい有効な試験法の可能性が大きい。 ・<i>gpt</i> deltaラットの有用性を詳細に検討しているが、論文発表がないのが残念。 ・OECDガイドラインに沿って実験動物の利用研究データの解析がなされている。 ・重層的に実験が行われて遺伝毒性が論じられているが、この結果をもって発がん性の閾値を論じてよいか疑問が残る。

研究課題番号 主任研究者名 (所属機関名)	研究課題名 (研究期間)	研究費総額 (千円)	研究概要	総合評価点 (20点満点)			評価所見	
				研究の 妥当性 (5点)	目標の 達成度 (5点)	成果の 有用性 (10点)		
1201 青木 康展 ((独)国立環境 研究所)	酸化ストレスを誘導する 遺伝毒性物質の低用量 における量反応関係の 解析 (24年度～25年度)	30,996	生体内での活性酸素種(Reactive oxygen species , ROS)の産生は、電離放射線や様々な化学物質の曝露により増強される。ROSはDNAやその前駆体のヌクレオチドを攻撃し、その結果、DNA上に様々な酸化的塩基の生成を誘導する。これらの修飾塩基の中でも、8-oxo-7,8-dihydroguanine (8-oxoG)は高い変異誘導能を持つDNA損傷である。8-oxoG生成を原因とする変異原性や発がん性を防御する機構には、代謝活性化(酸化)の抑制、損傷乗り越え(translesional) DNA合成やDNAの修復が含まれていることが知られている。 MUTYHは8-oxoGの反対側に取り込まれたアデニンを除去してDNAを修復するDNAグリコシダーゼであり、哺乳類細胞でG:C to T:A変異の誘導を防いでいる。Mutyh遺伝子欠損マウスに典型的な酸化ストレス誘導剤である臭素酸カリウム(KBrO₃)を2 g/Lの用量で16週間飲水投与すると野生型マウスに比べて小腸腫瘍誘発が劇的に増加していたが、より低用量(0.5 g/L)では小腸腫瘍誘発の頻度が殆ど観察されなかった。生体内では、ある用量より低い用量の酸化的ストレス誘導剤の作用により生成されたDNA損傷を正確に修復することが可能であり、そのため腫瘍が誘発され難くなり実質的な発がんの閾値が形成されることが示唆された。 Nrf2は第Ⅱ相薬物代謝酵素や抗酸化タンパク質の発現に必須な転写因子であり、その遺伝子欠損マウスの臓器ではROS産生の亢進が観察されている。KBrO₃を飲水投与し、野生型<i>gpt</i> deltaマウスとNrf2欠損<i>gpt</i> deltaマウスの小腸で示す変異原性を評価した。両者のマウスとも、0.6 g/Lの用量で突然変異体頻度(mutant frequency)は有意に増加し、0.2 g/L がKBrO₃による突然変異誘導の実質的閾値と考えられた。野生型<i>gpt</i> deltaマウスでは、用量に依存した8-oxoG産生増加に並行してG:C to A:T 変異頻度の上昇が観察され、酸化的ストレスのレベルが閾値の決定要因である可能性が示された。 DNAポリメラーゼζ(ゼータ)は損傷乗り越えDNA合成で重要な役割を果たしている。野生型よりもDNAポリメラーゼζの活性が低いヒト細胞D2781N細胞では、KBrO₃と他のROS産生剤であるNa₂Cr₂O₇の曝露によるTK(Thimidine kinase)遺伝子変異誘導と小核形成の感受性が高くなり、一方、DNA複製の忠実度が減弱している細胞M2618MではSCE(姉妹染色分体交換)の感受性が高くなっていた。DNAポリメラーゼζは酸化的ストレスによる遺伝毒性の閾値形成に重要な役割を果たしていると考えられた。 以上の研究より、ROSの産生などの酸化的ストレスによる腫瘍誘発/突然変異誘導の実質的閾値形成には、損傷乗り越えDNA合成やDNAの修復が関与していることが示唆された。	13.4	3.5	3.4	6.5	酸化的DNA損傷のメカニズムやその抑制は単純でないことが示された。臭素酸カリウムを用いて変異を起こす傷が生じた後の修復が閾値の形成に関わることを示した。ただし、酸化ストレスを誘導する化学物質のリスク評価を行うにはデータの蓄積がまだ不十分であり、残された部分については個別コメントを参考にされたい。 <個別コメント> ・酸化ストレスによる発がんという捕え方が一様ではない事が示唆されている。臭素酸カリウムの遺伝毒性の機序に関する知見は有意義ではあるが、発がん物質の閾値形成機序の理解に資する知見は少ない。 ・酸化的DNA損傷のメカニズムやその抑制は単純でないことが示された。サンプル等が残っていれば、本研究終了後も解析をさらに進めてほしい。 ・臭素酸カリウムを用いて変異を起こす傷が生じた後の修復が閾値の形成に関わることを示した。 ・順を追って分子レベルで解明しようとしているところは評価できるが、データの蓄積は不十分なところが多い。 ・重クロム酸ナトリウムについては、機序の解明は困難であったと思われる。 ・閾値設定の背景となる知見を提供する重要な研究である。

研究課題番号 主任研究者名 (所属機関名)	研究課題名 (研究期間)	研究費総額 (千円)	研究概要	総合評価点 (20点満点)			評価所見	
				研究の 妥当性 (5点)	目標の 達成度 (5点)	成果の 有用性 (10点)		
1202 山崎 浩 (国立感染症 研究所)	食肉の寄生虫汚染の実 態調査と疫学情報に基 づくリスク評価手法の開 発 (24年度～25年度)	28,562	食肉や野生獣肉由来の寄生虫症によるヒトの健康被害のリスク評価を行うため、近年、わが国で食品衛生上の問題となっている新興寄生虫(アジア条虫、サルコシスティス・フェアリー(以下「サルコ」という。)、クドア・セブテンプンクタータ(以下「クドア」という。))の他、旋毛虫、トキソプラズマや肺吸虫について、感染源となる食肉や獣肉における汚染実態を調査した。さらに、これらの調査結果に食肉検査統計や文献検索による症例数等のデータを加え、食肉等由来寄生虫14種について半定量的リスク評価手法(以下、リスクマップ法)を開発した。「被害の大きさ」と「年間患者発生数」の2軸からなるリスクマップ上に食肉等由来寄生虫14種をマッピングすることにより、相対的なリスクの差異が可視化された。また、リスク管理領域を設定することにより、監視や対策を講じる際の優先順位を決める根拠としても本手法は有用な手段であると考えられた。 食肉汚染実態調査では、アジア条虫の場合、ミニブタを用いた感染実験では、虫卵投与9日目にはアジア条虫は肝臓で嚢虫に発育し、肉眼的には直径1mm程度の白色斑として観察されたが、20日目までにその多くは死滅することが分かった。このような肉眼的所見をもとに、アジア条虫患者が発生した群馬、埼玉、栃木県のと畜場で検査された豚470頭分の肝臓をPCR法で精査したが、アジア条虫は検出されなかった。旋毛虫については北海道産ヒグマ肉と本州産ツキノワグマ肉、計25検体を検査したが、いずれの肉からも旋毛虫は検出されなかった。 トキソプラズマでは、UPRT、HPとSAG1の3遺伝子の分子系統解析から、沖縄には沖縄特有のクローン(G1とG2)と世界で主要なクローン(Type IIとType III)が混在することが明らかになった。また、本州における抗トキソプラズマ抗体陽性検査では陽性率が牛で7.3%、豚で5.8%と高く、トキソプラズマ感染の原因食品として牛肉も重要であることが示唆された。 肺吸虫では、九州産の猪肉22検体と鹿肉4検体を調べた結果、大分と鹿児島産の猪肉7検体からウエステルマン肺吸虫が検出された。また、冷凍処理(－18℃、24時間)を行うことで肺吸虫の感染性は完全に消失することが確認され、猪肉の冷凍処理が感染予防策として有効と考えられた。 サルコについては、熊本県でと殺された馬300頭分(約94%は北海道産)の横隔膜についてreal-time PCRによる精査を行った。その結果、300頭中3頭(1%)から食中毒を起こしうる量のサルコDNAが検出されたが、90%以上の馬ではサルコDNAは検出されず、国産馬におけるサルコの汚染は低いと考えられた。 クドアについては、大分(70検体)、愛媛(20検体)、三重産(25検体)の養殖ヒラメを定量PCRで精査したが、いずれの産地のヒラメからもクドアは検出されず、国産養殖ヒラメにおけるクドアの汚染は極めて低いと考えられた。	15.4	4.4	3.9	7.1	食肉等由来の寄生虫汚染に関するリスクマップの作成等データが豊富であり、有効な手段である。ただし、地域分布、例数が十分でなく、今後発表の方法等には配慮が必要である。 <個別コメント> ・ブタのトキソプラズマのデータについては、抗体のみでなく原虫自体の全国的調査が必要と思われる。その他我が国の実態の知見は貴重。 ・食品関連の寄生虫汚染のリスクマップは有効な手法と考えられるが、その利用には多面的検討が必要。病原性を中心にまとめてほしい。 ・リスク評価法の開発については、リスク管理側で監視や予防対策を講じるには有用なものとみなされる。リスク評価項目をさらに広げる必要がある。 ・調査結果の拡大解釈が問題となるかもしれないので注意が必要。 ・リスクマップを作成したことはとても有意義。野生獣肉の安全性の全体像を明らかにした重要な研究で完成度は高いが、例数、地域分布を含め未完の部分もある。 ・食肉中の寄生虫リスクプロファイルやヒラメのクドアの実態は解明できている。発表の際はデータの取扱いに注意。 ・記述疫学研究で、パブリック・リレーションズとしては重要だが、サイエンスとしての掘り下げがもう一歩。また、今後、発表の方法等には配慮が必要。

研究課題番号 主任研究者名 (所属機関名)	研究課題名 (研究期間)	研究費総額 (千円)	研究概要					評価所見
				総合評点 (20点満点)	研究の 妥当性 (5点)	目標の 達成度 (5点)	成果の 有用性 (10点)	
1203 野田 衛 (国立医薬品 食品衛生研究所)	食品のウイルス汚染のリスク評価のための遺伝子検査法の開発と応用に関する研究 (24年度～25年度)	30,000	ノロウイルス(NoV)、A型肝炎ウイルス(HAV)及びE型肝炎ウイルス(HEV)などの食品媒介ウイルスの多くは培養が不可能か困難であることから、その検出は主に遺伝子検査で行われている。遺伝子検査では感染性のないウイルス粒子に由来する遺伝子が検出される欠点があり、食品におけるウイルスのリスク評価を行う上で大きな支障となっている。 そこで本研究では、食品等の検体から感染性ウイルスを選択的に検出するための遺伝子検査法の開発を試みた。開発した方法は、RNaseIによる露出ウイルスRNAの消化及びオリゴdTプライマーによる逆転写反応を行った後、リアルタイムPCR法で遺伝子の定量的検出を行うものである。 開発法を評価するために、加熱、紫外線照射あるいは次亜塩素酸ナトリウム処理で不活化させたNoV及びネコカリシウイルス(FCV)を用いて、開発法及び従来法による遺伝子定量並びにFCV感染価測定を行った。その結果、いずれの不活化においても、開発法の遺伝子定量値は感染価を完全には反映しなかったが、従来法と比較して感染価をより反映した。同様の結果は、有機物不含または含有条件における、乾燥状態あるいは液体中での実験室内生存性試験あるいは海水中での野外生存性試験においても得られた。また、それらの生存性試験により、NoVは有機物が多い環境で生存性が高くなることや、海水中では夏期より冬期の生存性が高いことなどが明らかになった。 開発法を下水やカキからのNoV検出に応用した結果、流入水と比較して放流水の中に不活化したNoVがより多く含まれていることや、カキには不活化したNoVが蓄積していることが示された。また、NoVとFCVの生存性は特に下水放流水や海水において異なることも明らかになった。 一方、抗体被覆ウイルス粒子は非感染性である可能性があることから、抗体被覆ウイルス粒子と抗体非被覆ウイルス粒子の簡便な分別回収法の開発が必要である。 そこで我々は、プロテインAカラムあるいはパンソルビン®を用いた2種類の分別回収法を開発した。両法は、IgG抗体被覆粒子と非被覆粒子の鑑別、またそれらに抗ヒトIgA抗体を添加することにより、IgAまたはIgG抗体被覆粒子と非被覆粒子の鑑別を行うものである。 両法を患者糞便中のNoV検出に適用した結果、IgA被覆粒子が多いと糞便中のウイルス量が少なくなる傾向があること、小児より大人で抗体被覆粒子が多く存在することなどが明らかになった。HAV及びHEVの加熱不活化実験を行い、それらの不活化条件に関するデータを蓄積した。また、HEV抗原検出ELISA法を確立した。 以上の結果から、我々が開発した方法は、食品、下水、海水、環境の拭き取りあるいは臨床材料から感染性ウイルスを検出するのに有用な方法であると考えられた。また、本法で得られたデータは食品中のウイルスのリスク評価に大きく寄与するものと思われる。	14.1	4.0	3.4	6.8	食品中、環境中の感染性ノロウイルスの数量的データを得るところまで至っていないが、非感染性のノロウイルスの存在が示唆されたことは有用な知見である。解決が困難なテーマであるが、解明に向けて着実に進めていただきたい。 <個別コメント> ・ノロウイルス検出手法の開発に向けて問題点を示した。信頼性の高い手法の開発にはクリアすべき点が多い。 ・今回開発した検査法と鑑別法については有用な成果であるが、感染性ウイルス量を反映することができないことから、さらなる検査法の改良が必要である。 ・必ずしも意図した結果にはならなかったが、ねらいや手法は概ね妥当と思われる。 ・感染性の推定遺伝子検査法の検討は有益である。 ・開発した検査法と対照法の陽性率の相違を確定できないのが欠点である。 ・研究内容の中から特許出願、あるいはそれに向けてのアプローチがあっても良い。

研究課題番号 主任研究者名 (所属機関名)	研究課題名 (研究期間)	研究費総額 (千円)	研究概要	総合評点 (20点満点)			評価所見	
				研究の 妥当性 (5点)	目標の 達成度 (5点)	成果の 有用性 (10点)		
1204 今井田 克己 (香川大学)	ハイリスクグループにおける評価に関する研究－不確実係数の妥当性について (24年度～25年度)	30,000	食品添加物を含む化学物質のヒト健康影響評価の際に重要なリスクアセスメントにおいて、いわゆる不確実係数 (uncertainty factor) として通常は100 (種差:10、個体差:10) が用いられている。化学物質の安全性評価で無毒性量 (NOAEL) を設定するときに、動物実験を用いた各種毒性試験では通常は健常な動物が用いられている。しかしながら、ヒトでは糖尿病、高血圧症、高脂血症など生活習慣病に罹患する割合が高く、そのようなヒトに対しても「個体差10」の範疇に収まるかどうかは重要である。 そこで本研究では、被験物質としてアセトアミノフェンと3-MCPD (3-monochloropropane-1,2-diol) を用い、健常な動物と疾患モデル動物 (糖尿病、高血圧、高脂血症の各疾患モデル動物) とでNOAELに違いがあるかどうか、もしある場合はその差が個体差10の範囲に収まるかどうかを検討した。 その結果、糖尿病、高脂血症モデル動物では健常動物とのNOAELの差が10未満であった。また、高血圧症モデルではアセトアミノフェンに関しては10未満であったが、3-MCPDではNOAELを特定できず、最低用量の最小毒性量 (LOAEL) であった。 結論として、少なくとも今回用いたアセトアミノフェンと3-MCPDに関しては、生活習慣病のヒトに対しても新たな不確実係数を設定する必要はないものと思われた。ただし、一部ではさらに低用量での検討が必要であり、その他の被験物質に関しても更なる検討が必要であると思われる。	12.0	3.4	3.1	5.5	疾患モデル動物を用いて、病態が毒性評価に与える影響をみているが、個体差の不確実係数の根拠付けの知見としてはやや不足している。実験デザイン上の問題について、中間評価でのアドバイスを反映させることが困難であった。得られたデータを直ちにリスク評価に活用するのは難しい。 <個別コメント> ・疾患モデル動物の感受性についての知見は有用である。 ・被験物質の選択の仕方に疑問が残る。 ・疾患モデルラットを用いているが、それらの疾患の病変最盛期まで進展した状態での実験での比較検討を実施してほしかった。 ・ハイリスクとなる投与が必要であると思われた。 ・病態動物を軸に置き、その病態に関連する複数の被検物質の毒性を調べる研究であっても良かったのではないかな。 ・一部について病理標本の結果等が得られておらず、本研究結果から生活習慣病等のハイリスクグループに対する現行の不確実係数の妥当性が得られたか定かでないと思われる。 ・リスク内容と薬剤、薬剤と動物がマッチしておらず、結論の導き方が十分に論理的でない。