

(案)

対象外物質※ 評価書

チロシン

2012年2月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

※ 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質

目次

| | 頁 |
|---------------------------------|---|
| ○審議の経緯 | 2 |
| ○食品安全委員会委員名簿 | 2 |
| ○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿 | 2 |
| ○要約 | 3 |
| | |
| I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要 | 4 |
| 1. 用途 | 4 |
| 2. 一般名 | 4 |
| 3. 化学名 | 4 |
| 4. 分子式 | 4 |
| 5. 分子量 | 4 |
| 6. 構造式 | 4 |
| 7. 使用目的及び使用状況等 | 4 |
| | |
| II. 安全性に係る知見の概要 | 5 |
| 1. 吸収・分布・代謝・排泄 | 5 |
| 2. 毒性に関する知見 | 6 |
| (1) 亜急性毒性試験 | 6 |
| (2) 生殖発生毒性試験 | 6 |
| (3) 遺伝毒性試験 | 6 |
| (4) その他の試験 | 6 |
| (5) ヒトにおける知見 | 6 |
| 3. 国際機関における評価の概要 | 7 |
| (1) JECFA における評価 | 7 |
| (2) EFSA における評価 | 7 |
| | |
| III. 食品健康影響評価（参照 13） | 7 |
| | |
| ・別紙 検査値等略称 | 8 |
| ・参照 | 9 |

〈審議の経緯〉

| | | | |
|-------|-----|-----|--|
| 2005年 | 11月 | 29日 | 対象外物質告示（参照1） |
| 2010年 | 2月 | 15日 | 厚生労働大臣より食品衛生法第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質を定めることに係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0215第7号） |
| 2010年 | 2月 | 18日 | 第320回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 2010年 | 4月 | 16日 | 第37回肥料・飼料等専門調査会 |
| 2012年 | 2月 | 23日 | 第420回食品安全委員会（報告） |

〈食品安全委員会委員名簿〉

| (2011年1月6日まで) | | (2011年1月7日から) | |
|---------------|----------|---------------|----------|
| 小泉 直子 | (委員長) | 小泉 直子 | (委員長) |
| 見上 彪 | (委員長代理*) | 熊谷 進 | (委員長代理*) |
| 長尾 拓 | | 長尾 拓 | |
| 野村 一正 | | 野村 一正 | |
| 畑江 敬子 | | 畑江 敬子 | |
| 廣瀬 雅雄 | | 廣瀬 雅雄 | |
| 村田 容常 | | 村田 容常 | |

* : 2009年7月9日から

* : 2011年1月13日から

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

| (2011年9月30日まで) | | | | (2011年10月1日から) | | | |
|----------------|--------|-------|--|----------------|---------|-------|--|
| 唐木 英明 | (座長) | | | 唐木 英明 | (座長*) | | |
| 酒井 健夫 | (座長代理) | | | 津田 修治 | (座長代理*) | | |
| 青木 宙 | | 高橋 和彦 | | 青木 宙 | | 舘田 一博 | |
| 秋葉 征夫 | | 舘田 一博 | | 秋葉 征夫 | | 戸塚 恭一 | |
| 池 康嘉 | | 津田 修治 | | 池 康嘉 | | 細川 正清 | |
| 今井 俊夫 | | 戸塚 恭一 | | 今井 俊夫 | | 宮島 敦子 | |
| 江馬 眞 | | 細川 正清 | | 江馬 眞 | | 山中 典子 | |
| 桑形 麻樹子 | | 宮島 敦子 | | 桑形 麻樹子 | | 吉田 敏則 | |
| 下位 香代子 | | 元井 葭子 | | 下位 香代子 | | | |
| 高木 篤也 | | 吉田 敏則 | | 高橋 和彦 | | | |

* : 2011年11月2日から

要 約

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）とされているチロシンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

チロシンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常チロシンを含むタンパク質を食品から多量栄養素として摂取している。

動物に投与されたチロシンは、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用され、チロシンが過剰になったとしても、動物体内で代謝され、蓄積されることはないことから、食品を通じて動物用医薬品及び飼料添加物由来のチロシンをヒトが過剰に摂取することはないものと考えられる。

チロシンは、動物用医薬品、飼料添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題はみられていない。

以上のことから、チロシンは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものであると考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

1. 用途

動物用医薬品

飼料添加物

2. 一般名

和名：L-チロシン

英名：L-tyrosine

3. 化学名

IUPAC

英名：(S)- α -amino-4-hydroxybenzenepropanoic acid

CAS (No. 60-18-4)

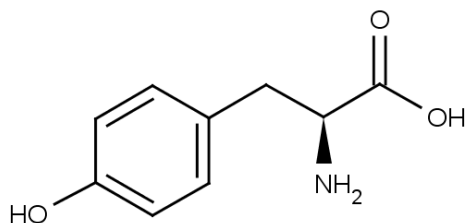
4. 分子式

$C_9H_{11}NO_3$

5. 分子量

181.19

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等

チロシンは、タンパク質を構成する 20 種類のアミノ酸の一つで、カゼインやチーズから単離された。多くのタンパク質中に広く存在し、絹フィブロインに比較的多く含まれる。チロシンは、カテコールアミン神経伝達物質（エピネフリン、ドパミン等）、ホルモン、メラニン色素等の前駆体である。（参照 2、3）

ヒトは、食品からタンパク質を摂取し、その構成成分であるアミノ酸に加水分解後、吸収し、組織タンパク質の代謝に利用している。タンパク質構成アミノ酸のうちチロシンをはじめとする 12 種類のアミノ酸については、解糖系及びクエン酸回路の両性代謝中間体から合成できるため、栄養学的には非必須アミノ酸とされている。チロシンは、生体内では必須アミノ酸であるフェニルアラニンから合成されるが、小児では不足しやすいことから、育児用調製粉乳の成分として重要である。（参

照 2、3)

日本では、動物用医薬品としての承認及び飼料添加物としての指定はされていない。

食品添加物としては、L-チロシンの使用が認められており、使用基準は定められていない。

ヒト用医薬品としては、L-チロシンが低タンパク血症、低栄養状態等におけるアミノ酸補給等を目的として用いられている。

チロシンは、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。今回、対象外物質チロシンについて、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 2 項の規定に基づき、厚生労働大臣から食品安全委員会に食品健康影響評価の要請がなされた。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、各種評価書等のチロシンに関する主な科学的知見を整理した。

1. 吸収・分布・代謝・排泄

タンパク質の分解によって生じた遊離アミノ酸は、小腸粘膜を通りナトリウム依存能動輸送によって吸収される。（参照 2）

吸収された遊離アミノ酸は、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用される。遊離されたアミノ酸の約 75 %は再利用される。新しいタンパク質にすぐに取り込まれないアミノ酸は速やかに両性代謝中間体に代謝されるため、過剰のアミノ酸は蓄積されない。

アミノ基転移反応による α -アミノ基窒素が除去された後の残りの炭素骨格は、フマル酸及びアセチル CoA に変換され、クエン酸回路において利用される。（参照 2）

チロシンの新生児における代謝障害として、代謝酵素の一過性の未成熟により、血漿チロシン濃度の上昇が発生することがある。また、チロシン代謝に関与する酵素の欠損による高チロシン血症により、新生児期、幼児期、長期生存者に各々、特有の病態を示すことが知られている。（参照 2、3、4）

アミノ酸の分解により生じた過剰の窒素は、魚類はアンモニアとして直接排泄し、鳥類はアンモニアを尿酸に、高等脊椎動物はアンモニアを尿素として排泄される。（参照 2）

2. 毒性に関する知見

(1) 亜急性毒性試験

ラット (Donryu 系、雄) を用いたチロシンの 3 週間混餌投与試験を実施した。5 % チロシン添加・10 % カゼイン飼料では体重及び摂餌量減少、5 % チロシン添加・25 % カゼイン飼料では体重増加抑制傾向がみられた。(参照 5)

ラット (Wistar 系、雄) を用いたチロシンの 21 日間混餌投与試験 (炭水化物の代わりに 10 % チロシン添加・20 % カゼイン飼料) を実施した。

その結果、摂餌量及び体重に投与の影響は見られなかったが、肝比重量増加、血清総コレステロール及び肝 HMG-CoA 還元酵素 (コレステロール合成に関与) 活性の増加が認められた。(参照 6)

(2) 生殖発生毒性試験

ラット (SD 系、雌) にチロシン 500 mg/kg 体重/日を妊娠 11~20 日に経口投与した試験では、出生児に行動異常が認められた。

ラット (SD 系、雌) にチロシン 500 mg/kg 体重/日を妊娠 15~21 日に経口投与した試験では、出生児にドーパミン系神経の異常が認められた。(参照 7)

(3) 遺伝毒性試験

L-チロシンの *Escherichia coli* (*uvrB*, *uvrB umuC* 及び *uvrB LexA*) を用いた変異原性試験 (プレート法、362 µg/ml、-S9)、DL-チロシンの *E.coli* (WP2 *uvrA/pkM101oxyR⁺* 及び *oxyR⁺*) を用いた変異原性試験 (1,000 µg/plate、±S9)、L-チロシンのマウスリンフォーマ細胞 (L5178Y/Tk+/-) を用いた前進突然変異試験 (~272 µg/mL、±S9) 及び L-チロシンのチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験 (181 µg/mL) は全て陰性であった。また、L-チロシンのヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験 (~115 µg/mL、-S9) は陽性であったが、これらの試験では細胞毒性が測定されておらず、また、影響に用量依存性がないことから、EFSA では、この結果は結論付けられないとしている。(参照 8)

(4) その他の試験

ラット (若齢雄) に低タンパク食 (6 % カゼインを含む飼料) に L-チロシンを 3 % の濃度で添加し、混餌投与すると、白内障及び皮膚障害が認められた。(参照 3、9)

(5) ヒトにおける知見

ヒト (11 人の男性) に 100 mg/kg 体重のチロシンを単独若しくは、食事とともに単回又は数回に分けて摂取させた結果、血漿チロシン濃度の上昇が認められたが、他の中性アミノ酸は増加しなかった。血圧、心拍数、尿量、胃腸の不快感、神経系及び心理学的現象の異常はみられなかった。(参照 3、10)

3. 国際機関における評価の概要

(1) JECFA における評価

JECFA では、第 63 回会議（2004 年）において、L-チロシンは天然に存在するアミノ酸で、多量栄養素であるタンパク質の構成要素であること、さらに、flavouring agent として摂取する量よりはるかに多くの量を食品から摂取していることから、flavouring agent の安全性評価に関する手順を適用しないこととした。

L-チロシンが flavouring agent として使用される場合において、現在の摂取量では安全性上の懸念はないとされ、現在の使用を認める (Acceptable) と結論している。(参照 11、12)

(2) EFSA における評価

EFSA では、L-チロシンは、多量栄養素であること及びタンパク質の構成要素であることから、食品を通じたヒトへの暴露量は flavouring substance としての使用を通じた暴露量よりはるかに多いため、安全性評価手順は適用しないが、flavouring substance として使用された場合の推定摂取量では安全性上の懸念はないと結論している。(参照 8)

Ⅲ. 食品健康影響評価

チロシンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常チロシンを含むタンパク質を食品から多量栄養素として摂取している。

動物に投与されたチロシンは、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用され、チロシンが過剰になったとしても、動物体内で代謝され、蓄積されることはないことから、食品を通じて動物用医薬品及び飼料添加物由来のチロシンをヒトが過剰に摂取することはないものと考えられる。

チロシンは、動物用医薬品、飼料添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題はみられていない。(参照 13)

また、国際機関における食品添加物の flavouring agent 及び flavouring substance としての評価において、チロシンの食品としての摂取量が大きいことを考慮して、安全性上の懸念はないとされている。

以上のことから、チロシンは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものであると考えられる。

<別紙 検査値等略称>

| 略称 | 名称 |
|-------|-------------------|
| EFSA | 欧州食品安全機関 |
| JECFA | FAO/WHO 合同食品添加物会議 |

<参照>

1. 食品衛生法第11条第3項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質を定める件（平成17年厚生労働省告示第498号）
2. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. 上代淑人 監訳. "タンパク質とアミノ酸の代謝". イラストレイテッドハーパー・生化学 原書 27 版. 丸善, 2007, p. 265-293.
3. "L-チロシン". 食品添加物公定書解説書. 第 8 版. 谷村顕雄. 棚元憲一 監修. 廣川書店, 2007, p. D1128-1130.
4. 万有製薬株式会社. "アミノ酸および有機酸の代謝障害-先天性代謝障害". メルクマニュアル 日本語版 第18版 Online. 2005.
5. Muramatsu, K. et al, Effect of excess levels of individual amino acids on growth of rats fed casein diets, *J. Nutr.*, 1971, 101, 1117
6. Nagaoka, S., et al., Effects of excess dietary tyrosine or certain xenobiotics on the cholesterologenesis in rats. *J. Nutr.* 1986, 116, 726
7. Santana, C., et al., Tyrosine ingestion during rat pregnancy alters postnatal development of dopaminergic neurons in the offspring. *Brain Res.*, 1994, 635, 96
8. European Food Safety Authority (EFSA). SCIENTIFIC OPINION Flavouring Group Evaluation 79, (FGE.79). Consideration of amino acids and related substances evaluated by JECFA (63rd meeting) structurally related to amino acids from chemical group 34 evaluated by EFSA in FGE.26Rev1. *The EFSA Journal* (2008) 870, 1-46.
9. Alam, S.Q., et al., Effect of threonine on the toxicity of excess tyrosine and cataract formation in the rat. *J Nutrition.* 89. 91-96. 1966
10. Melaned, E., et al., Plasma tyrosine in normal humans: effects of oral tyrosine and protein-containing meals. *J Neural Transm.* 47. 299-306. 1980
11. JECFA. Evaluation of certain food additives. WHO Technical Report Series. 928. 2004.p98-106
12. Summary of Evaluations performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : TYROSINE, 2004.
13. 平成 20 年度 農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の食品健康影響評価に関する情報収集調査 報告書 平成 21 年 3 月.