



発がん性がある化学物質を含む 食品の安全性について

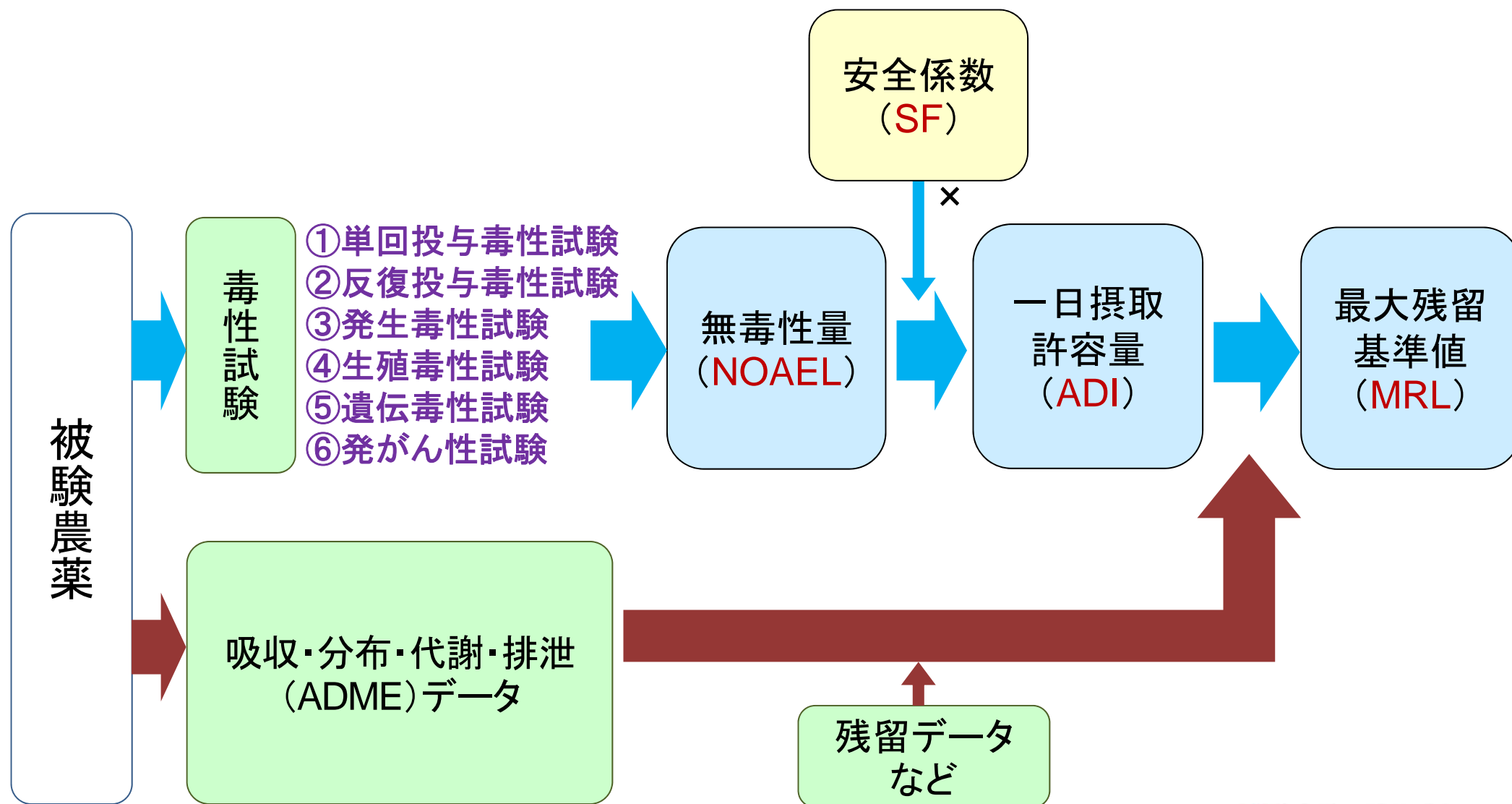


発がん物質を含む食品も食べられている

- 農薬や食品添加物の中には発がん性を示すものがある。
- 発がん物質には、
遺伝毒性発がん物質と非遺伝毒性発がん物質の
2種類がある。
- 遺伝毒性発がん物質の使用は許可されていない。
一方、**非遺伝毒性発がん物質**は使用が認められている。

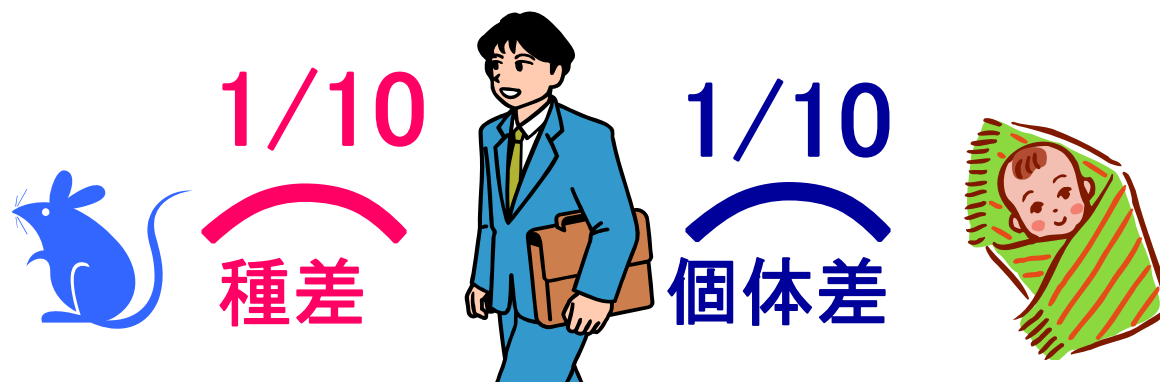
➡ なぜ、発がん性がある化学物質が使用されているのか？

農薬の一日摂取許容量/残留基準値の設定法



無毒性量 (NOAEL) : 実験動物を用いた毒性試験において、何ら有害作用が認められない最大の投与量

安全係数 (SF) : 動物データからヒトにおける影響を推定するための係数
(種差: 1/10、個人差: 1/10を乗じた1/100が通常の安全係数)



一日摂取許容量 (ADI) : 消費者がその農薬を含む食品を毎日摂取しても危険のない最高含有濃度をヒト1日の摂取量に換算した数値

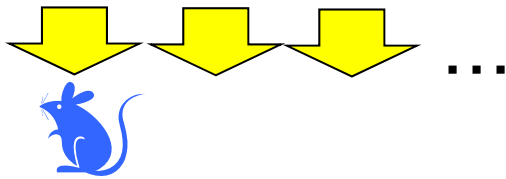
残留基準値 (MRL) : 農作物ごとに許容できる農薬の残留量
(適正使用基準に準じて散布された時の作物中に残留する農薬の実際の分析値を基本とする)

毒性試験【②反復投与毒性試験】

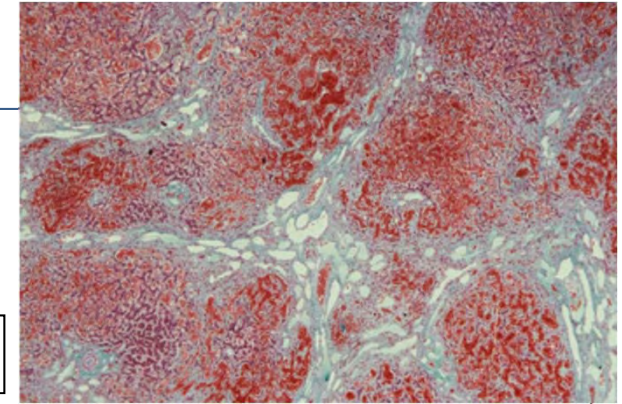
- 農薬を動物に所定の期間、繰り返し投与し有害作用の誘発を検査
短期:28日~3カ月、長期:1年~2年

被験農薬

投与 投与 投与 (反復投与)



肝硬変



観察・検査

1. 体重、死亡率、摂餌・摂水量、臨床症状
2. 眼検査
3. 尿検査
4. 血液検査
5. 血液生化学検査
6. 臓器重量
7. 剖検
8. 病理組織学的検査



确实毒性量

确实な毒性が発現される投与量

最小毒性量 (LOAEL)

毒性が発現する最小投与量

無毒性量 (NOAEL)

毒性試験 【⑤遺伝毒性*試験】

*遺伝子(DNA)や染色体に変化を与え、細胞又は個体に悪影響をもたらす性質。子孫への悪影響のことではない。



- 農薬が生体の遺伝子の構成成分のDNAを損傷し、突然変異や染色体異常を誘発するか否かを検査

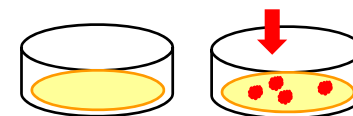
試験管内(in vitro)試験

・Ames試験

サルモネラ菌等を用いた野外株への**突然変異**を検出

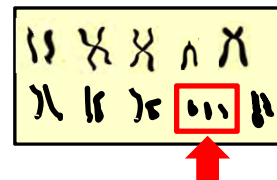


突然変異の頻度を観察



・染色体異常試験

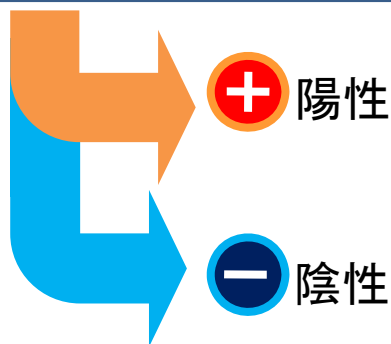
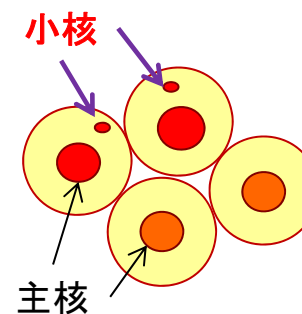
哺乳動物培養細胞を用いた**染色体異常**の検出



実験動物を用いた(in vivo)試験

・小核試験

哺乳動物の骨髓赤血球中の**染色分体断片**の検出



遺伝毒性物質

開発を中止

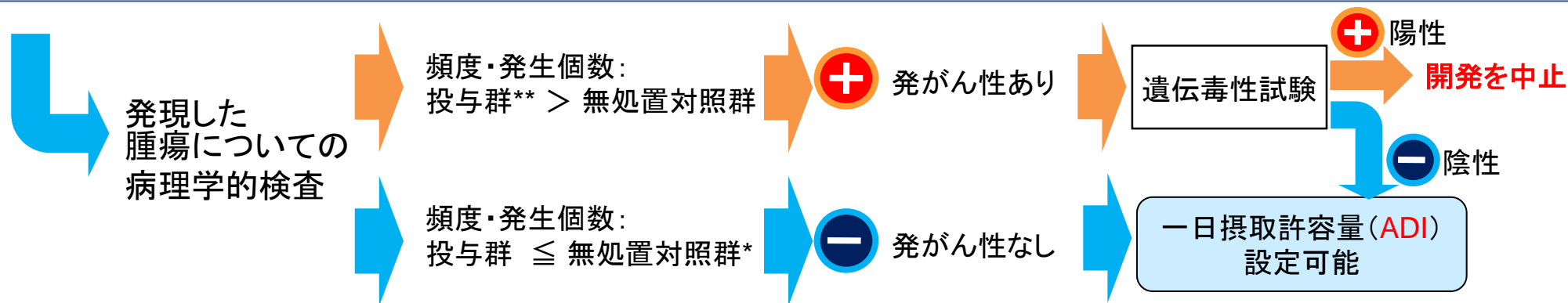
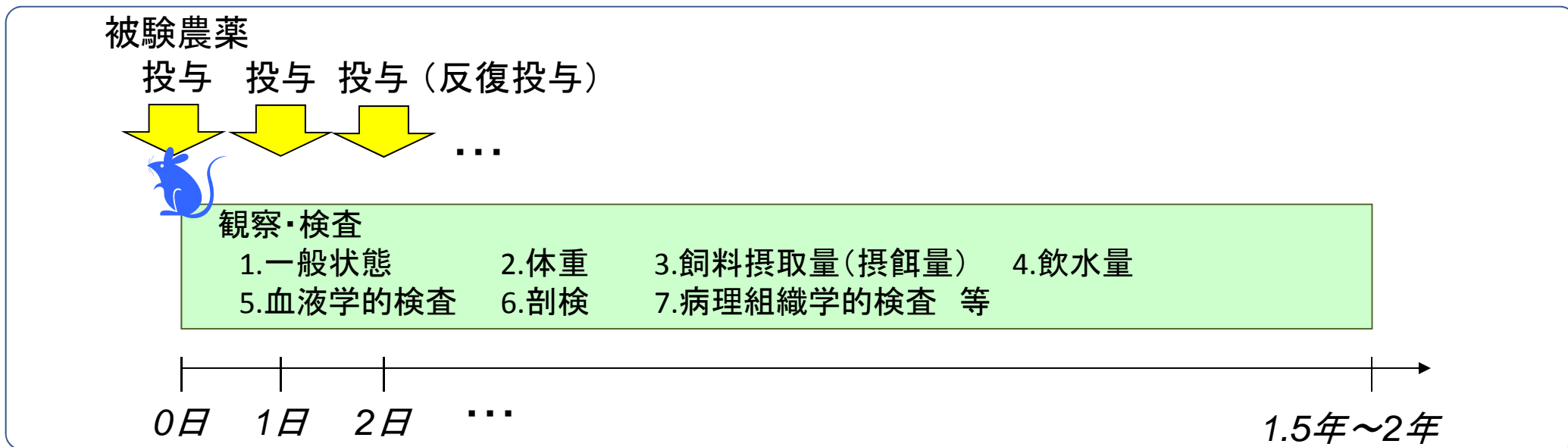
非遺伝毒性物質

総合的に評価

他の毒性試験成績から、
1日摂取許容量(ADI)設定可能

毒性試験【⑥発がん性試験】

■ 農薬を長期間投与し、体内に腫瘍を発生させる、又は発生を促進するか否かを検査

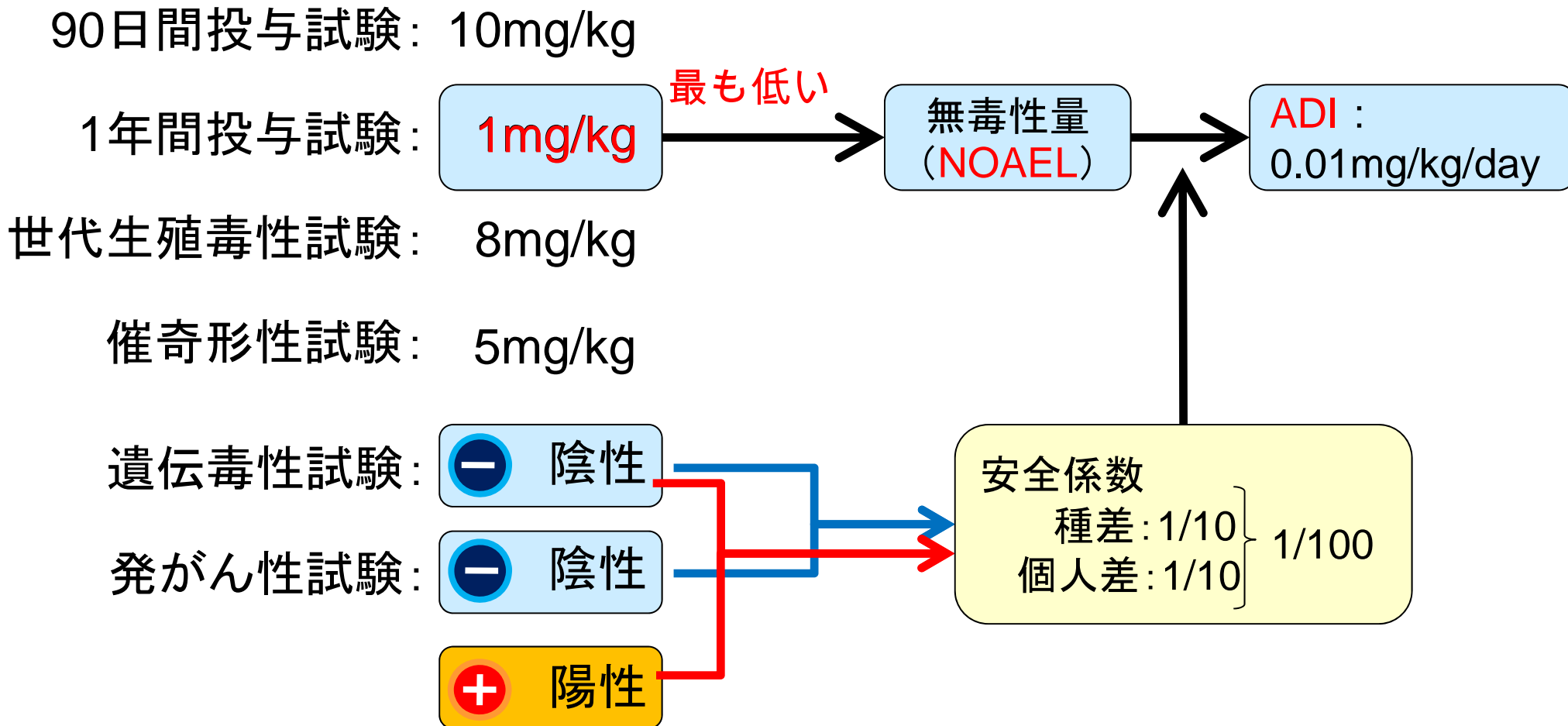


*: ラットやマウスを2年間無処置で飼育しても種々の臓器・組織に種々の腫瘍が自然発生する。

** : 農薬に発がん性があると、自然発生腫瘍の数が投与群でさらに増加したり自然発生では見られない腫瘍が投与群に誘発される。

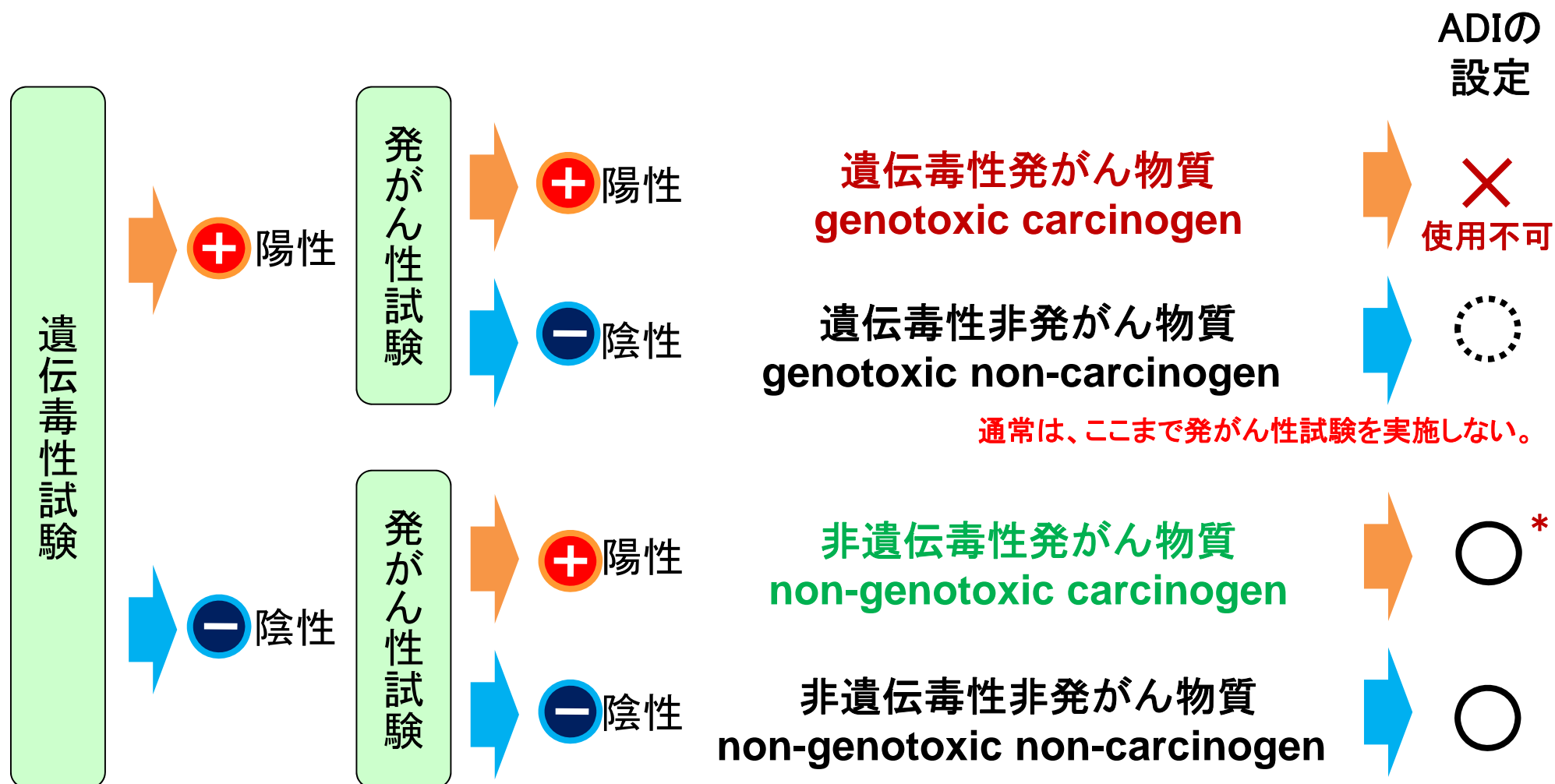
毒性試験成績からのADI設定法

- ADIの設定: 提出された毒性試験資料の中で最も低いNOAELに安全係数で除す



発がん性がある農薬になぜADIが設定される？

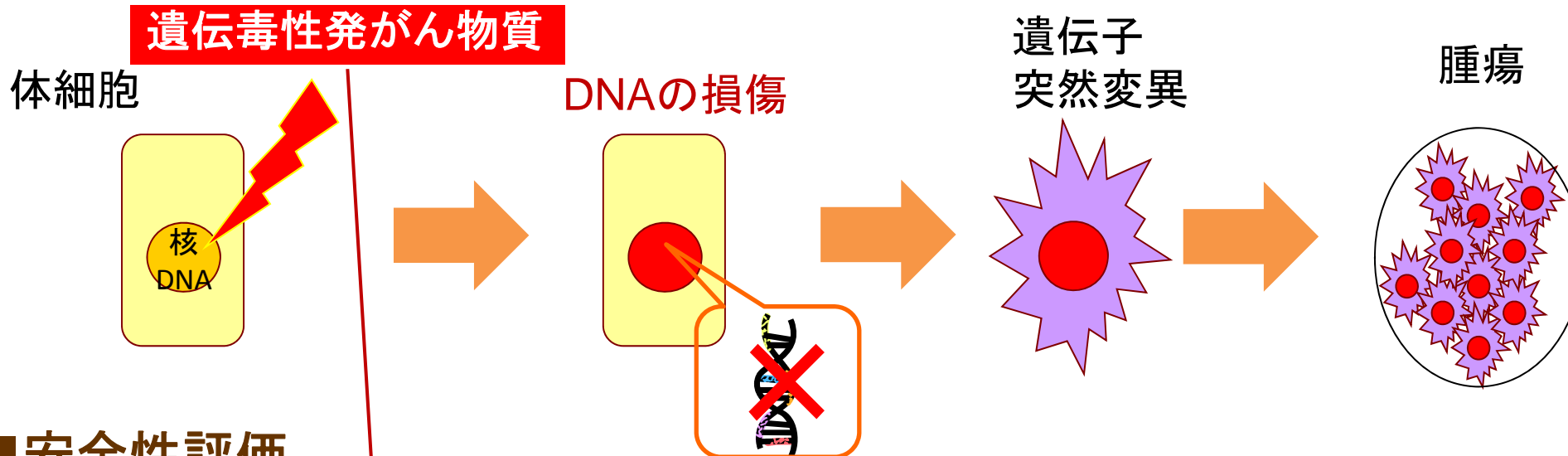
発がん性についての基本的考え方



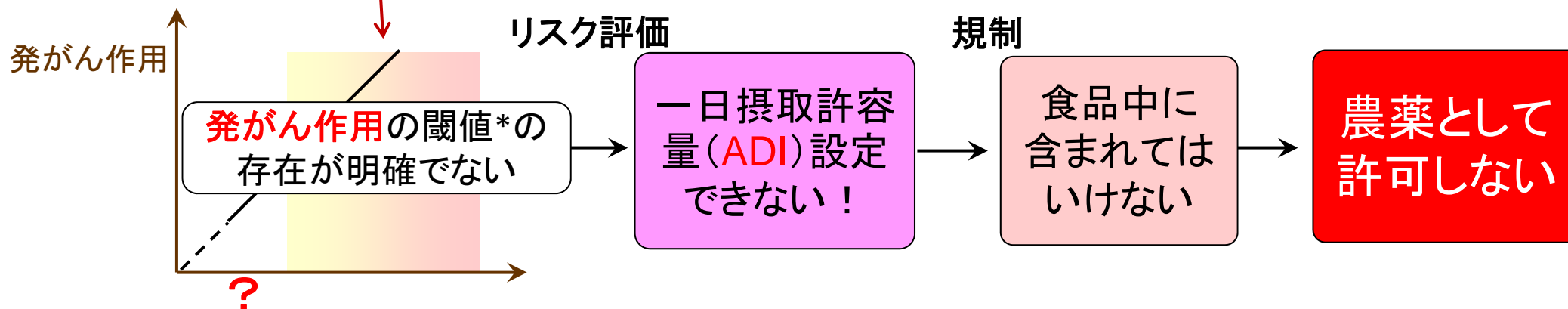
* 非遺伝毒性発がん物質であることを証明するメカニズム試験不可欠

遺伝毒性発がん物質

■メカニズム



■安全性評価



*閾値: ある作用によって生体に反応がおこる場合、反応をおこすのに必要なその作用の最小投与濃度

非遺伝毒性発がん物質

■メカニズム

非遺伝毒性発がん物質

持続性組織障害
細胞増殖促進作用

細胞分裂刺激

DNAを障害しない

自然発生の突然変異
(加齢等による)

体細胞

腫瘍の成長
を促進

腫瘍

■安全性評価

発がん作用

発がん作用の閾値の
存在が明確

リスク評価

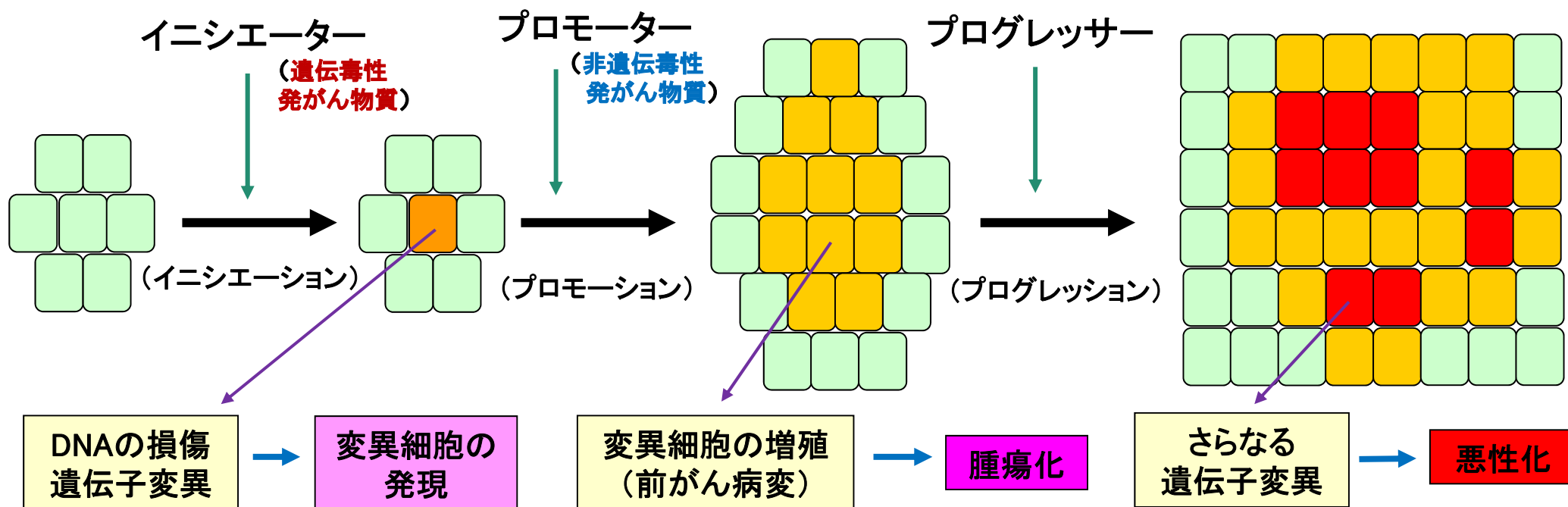
一日摂取許容
量(ADI)設定
可能

規制

食品中の暴露量を
危険濃度以下に
設定

化学物質の発がん性評価における基本原則

多段階発がん説の概念

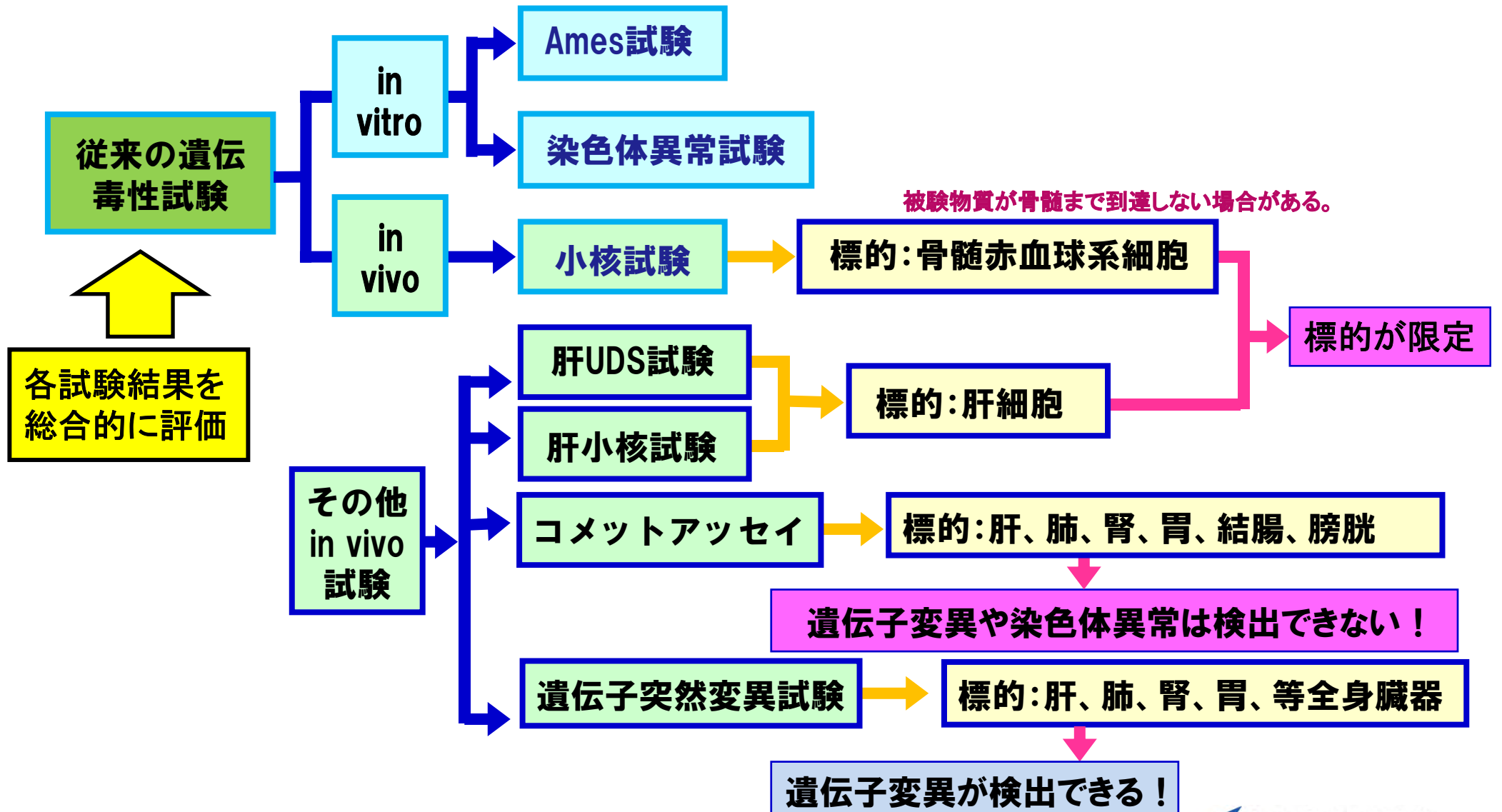


化学物質の発がん性評価上注意すべき点

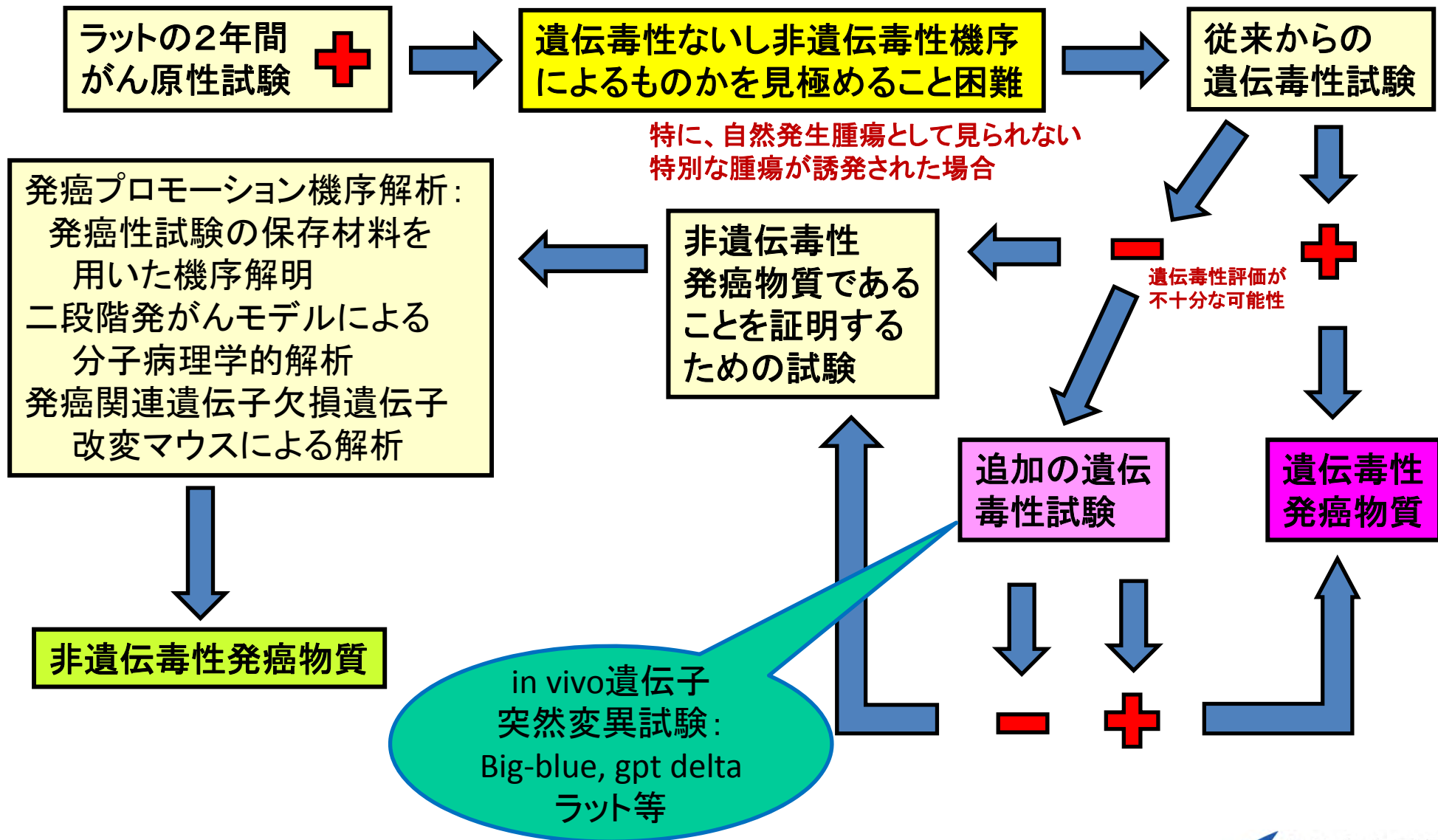
- 発がん性が認められた化学物質については、可能な限りその発現メカニズムを説明すべきである。
- 非遺伝毒性発がん物質とみなすには、その発がんプロモーション機序を明確にすべきである。
- 遺伝毒性発がん物質とみなすには、遺伝毒性試験結果を総合的に評価すべきであり、評価が不十分な場合には、必要に応じて追加の遺伝毒性試験を実施すべきである。

➡ 専門家による科学的判断 (Expert Judgment) が不可欠

遺伝毒性試験結果において注意すべき点



発がん性試験結果において注意すべき点



遺伝毒性発がん物質判定のための追加遺伝毒性試験

遺伝子改変動物(*gpt* deltaラット)を用いた*in vivo*遺伝毒性・発がん性試験



gpt deltaラット
(SD, F344ラットが背景)

*gpt*遺伝子をレポーターとする6-チオグアニン選択法を用いて**点突然変異**を検出する。

red/*gam*遺伝子を用いるSpi-選択法を用いて**欠失変異**を検出する。

遺伝毒性発がん機序解明に有用な動物モデル

遺伝毒性の評価

標的臓器における以下の変異を検出可能

点突然変異 (*gpt* assay)

欠失変異 (Spi- assay)

発がん性の評価

標的臓器における以下の解析が可能

- ・ **前がん病変**の組織学的検索
- ・ **DNA付加体**の定量解析
- ・ **酸化的DNA損傷**の検索
- ・ **酸化的ストレス**マーカーの検索
- ・ **細胞増殖活性**、**アポトーシス**などの検索

遺伝毒性発がん物質を見逃さないための更なる評価

