

平成21年度及び平成22年度採択
食品健康影響評価技術研究課題の中間評価結果について

平成23年3月
食品安全委員会事務局

平成21年度及び22年度採択
食品健康影響評価技術研究課題の中間評価結果について

1 評価の対象とした課題

平成21年度及び22年度に採択された計11課題

2 評価を実施した期間及びその手法

対象となる課題については、平成22年2月に調査・研究企画調整会議においてヒアリング審査により評価結果を取りまとめ、同年3月の食品安全委員会において評価結果を決定した。

3 評価の基準

別紙「評価項目及び評価基準」により評価を行った。

4 評価担当委員(五十音別)

圓藤 陽子 ((独) 労働者健康福祉機構東京労災病院 産業中毒研究センター長)

及川 眞一(日本医科大学内科学内分泌代謝部門教授)

熊谷 進(食品安全委員会委員長代理)

小泉 直子(食品安全委員会委員長)

佐々木 珠美(日本生活協同組合連合会食の安全担当テクニカルアドバイザー)

品川 邦汎(岩手大学農学部特任教授)

長尾 拓(食品安全委員会委員)

○廣瀬 雅雄(食品安全委員会委員)

○: 座長

5 評価の結果

今回評価の対象となった14課題のうち13課題が「継続」、1課題が「完了」の評価結果であった。なお、個別課題の評価結果は別表のとおりである。

別紙 評価項目及び評価基準（中間評価）

評 価 項 目		評 価 基 準
I	研究の妥当性	<p>以下の点に関する評価時点における妥当性、及び今後の研究体制、研究計画の妥当性について評価する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 研究の体制（主任研究者、分担研究者の役割分担） 2 研究の計画、方法 3 研究の実施期間における遂行可能性 4 費用対効果
II	期待される研究成果の有用性	<p>評価時までの目標の達成度及び期待される研究成果の活用性とその有用性について評価する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 研究目標の実施期間内における達成の可能性について 2 食品健康影響評価への貢献等の可能性について 3 評価時までの論文（投稿中のものを含む）、特許（申請中のものを含む）、学会発表等の研究の成果について

平成21年度食品健康影響評価技術研究課題の中間評価結果一覧

研究課題番号	研究課題名	主任研究者(所属機関)	研究期間	研究の概要	評価所見	評点(*)	評価結果
0902	ビスフェノールAによる神経発達毒性の新たな評価手法の開発	遠山千春 (東京大学)	21年度～ 23年度 (3年間)	<p>化学物質のリスク評価に用いられる毒性試験では、OECDガイドラインに基づく一般毒性、発がん性、変異原性などが用いられているが、近年、低用量の母体曝露により仔の脳機能発達に影響があらわれるとの多くの報告がある。しかし、これらの報告におけるエンドポイントが、毒性学的にどのような意味を持つのかについては明らかではなく、リスク評価という観点からいえば検討すべき点が多い。</p> <p>そこで本研究課題においては、低用量曝露によって発達障害を引き起こすことが報告されているビスフェノールAをモデル化学物質とし、脳とその微細構造の形成という「現象」を第一に捉える現象把握型のアプローチを採る。影響を見逃さず検出し、その質と程度を明らかにすることを旨とした影響評価手法の構築を目的とする。</p>	<p>先端的な研究手法の開発が進み基礎的な知見の蓄積は進んでいるが、網羅的にとらえた現象を評価にどう結びつけるかイメージしにくい。ポジティブコントロールに用いる物質については追加も含めて再検討が必要である。最終年度は限られた予算の中で、コストと時間を考え、研究を重点化し、3年間のまとめを確実にを行うこと。</p>	4.1	継続
0903	かび毒・きのこ毒の発生要因を考慮に入れたリスク評価方法の開発	小西良子 (国立医薬品食品衛生研究所)	21年度～ 23年度 (3年間)	<p>かび毒、きのこ毒は、土壌や気候の影響を受けやすい自然毒であるが、これらの要因と毒素産生との関係等について、詳細に検討した報告はほとんどない。そこで本研究では、米のかび毒やきのこ毒をハザードとし、1)米かび毒の摂取形態モデルの構築、2)米のかび毒の一斉分析、3)毒性影響、4)きのこ毒の発生要因解析と摂取形態モデルの構築を研究項目として、これらを考慮に入れたリスク評価手法を開発する。本研究で開発する米のかび毒およびきのこ毒のリスク評価方法は、発生要因および摂取形態モデルの解析結果を考慮に入れたもので、発生要因に不明な点が多い自然毒のリスク評価としては価値の高い評価手法となる。この研究で確立された方法を用い、いままでリスク評価されていなかった真菌毒のより現実に即したリスク評価が可能となる。また波及効果としては、今後米のかび毒汚染が検出されたときのリスク評価および規制値の策定への重要な知見となり、迅速な対応が可能となる。</p>	<p>かび毒、特にオクラトキシンの課題は評価に有用な優れた成果が得られている。毒キノコの研究課題については、スギヒラタケに重点化すること。平成23年度は最終年度となることから、3年間のまとめを確実にを行うこと。</p>	3.7	継続
0904	日本沿岸海域における熱帯・亜熱帯性魚毒による食中毒発生リスクの評価法の開発	足立真佐雄 (高知大学)	21年度～ 23年度 (3年間)	<p>本研究は、日本沿岸海域における、熱帯・亜熱帯性魚毒による食中毒の発生リスクの評価法を開発することを目的とする。具体的には、シガテラとパリトキシン様中毒の発生リスクの評価法に焦点を絞る。これらの食中毒は、海藻付着性の有毒微細藻類Gambierdiscus属および同Ostreopsis属により引き起こされる可能性が指摘されていることから、本研究では、まず主たる原因藻を特定した上で、これらの特異的検出・定量法を開発する。また、有毒藻の至適増殖・毒生産条件を検討することにより、中毒発生リスク評価に役立つと同時に、効率的な大量培養を行う基礎を構築する。さらに、原因藻や魚に含まれる主たる原因毒の同定・定量法を開発する。これらにより、中毒発生に関わるリスク評価法の確立を目指す。これらの評価法が確立できれば、日本沿岸域における原因藻の分布・動態の解明、ならびに魚類の毒化状況の解明による、食中毒発生リスクの評価が実現することが期待される。</p>	<p>有害藻の分子系統解析および特異的・定量的解析法の開発に関する課題は順調に進捗している。しかしながら、研究対象の藻の種類と毒素が広すぎる懸念がある。最終年度となる平成23年度は、限られた予算の中での的をしぼり研究を加速化し、3年間のまとめを確実に行う必要がある。魚の毒素分析にまで早期に研究が進展することを期待する。</p>	3.8	継続

平成21年度食品健康影響評価技術研究課題の中間評価結果一覧

研究課題番号	研究課題名	主任研究者(所属機関)	研究期間	研究の概要	評価所見	評点(*)	評価結果
0905	メラミンによる腎不全の発生機序の解明と健康影響評価手法の確立	郡 健二郎 (名古屋市立大学)	21年度～23年度 (3年間)	<p>2008年に中国でメラミン混入食品により、腎結石の発生と、腎不全で乳幼児が死亡する事件が発生した。その発生機序の解明と対策は緊急課題となっている。</p> <p>本研究では、メラミン結石モデル動物を用いて、メラミン、シアヌル酸などがもたらす腎結石形成および腎不全発生のメカニズムを明らかにするとともに、健康への影響のリスク評価を行う。具体的には、急性、亜急性、慢性暴露実験によりメラミンなどのトリアジン環化合物が腎障害を引き起こす用量と期間について検証を行う。さらに、メラミン結石の発生頻度が性別や年齢(週齢)により異なるかも調べる。メラミン及び類似物質を投与した際の、尿中へのメラミン及び類似物質や代謝産物を測定し、腎結石、腎障害のデータと比較を行う。また、これらの研究と平行し、メラミン結石を実験的に発生させ、投与終了後の腎結石の消失現象の有無、消失時間の検討を行い、さらにその際の腎組織の病理学的変化について検討を行う。これらの研究により、より正確なメラミンの健康影響評価が可能となり、食品の安全に貢献できると考える。</p>	<p>研究計画、方法ともに妥当である。昨年の指摘に対しても適切に対応がなされており、順調に進行している。メラミンとシアヌル酸との相互影響を明確にした点は高く評価できる。平成23年度は最終年度となることから、成果の論文化をすすめ、3年間のまとめを確実にすること。</p>	4.5	継続
0906	アルキルシクロブタノン類を指標とした照射食品の安全性解析	古田雅一 (大阪府立大学)	21年度～23年度 (3年間)	<p>食品に放射線を照射した場合、照射に起因する脂肪分解生成物としてアルキルシクロブタン類が検出される。この物質は、放射線照射の検知に有効な物質として利用できる一方、毒性についての懸念の他、非照射の食品からも微量に検出されるとの報告があり、その毒性や動態について不明な点があるとされている。本研究では、天然および照射食品中のアルキルシクロブタノンの検出、照射線量とその生成量の計測を継続する。同時に既報において指摘されているプロモーション活性を含む発がん性の有無に関して安全性試験を継続し、この物質に関する科学的知見を収積する。</p>	<p>照射によるアルキルシクロブタノンの発癌プロモーション作用を明確に否定した成果は評価される。早急に論文としてまとめる必要がある。但し、これまでの研究成果からみてin vitro試験については次年度有用な成果が期待できないことから、必要なin vivo試験に焦点を絞り、3年間のまとめを確実にすること。</p>	3.1	継続

(*) 最高点5点、最低点1点

平成22年度食品健康影響評価技術研究課題の中間評価結果一覧

研究課題番号	研究課題名	主任研究者(所属機関)	研究期間	研究の概要	評価所見	評点(*)	評価結果
1001	遺伝子発現モニターマウスを用いた発達期脳に対する化学物質暴露影響評価法の開発	森 寿 (富山大学)	22年度～ 24年度 (3年間)	中枢神経系の発達期における農薬の影響は、その後の人の精神神経機能に重大な影響を与えると考えられるが、胎児期、生後発達期中枢神経系に与える農薬の影響を、個体レベルでリアルタイムに評価し、かつ同一個体で経時的に解析する手法の開発は十分ではない。そこで本研究では、神経活動に伴う脳内遺伝子発現を生きた個体で経時的に解析できる新たな脳遺伝子発現レポーターマウスシステムを開発し、農薬の胎児期および発達期脳における影響を、脳遺伝子発現、神経回路形成、成体での行動の観点から定量的に解析する新たなリスク評価系を構築することを目的とする。また、大脳由来初代培養神経細胞を用い神経回路網の発達過程での遺伝子発現に与える農薬の影響とその分子機構の解析を行う。	新しいマウスシステムを用いた興味深い試験であるが、初年度のデータだけではリスク評価に有効かどうかは判断できない。次年度以降、他の作用機作の農薬を投与した場合の試験結果に期待したい。なお、カーバメート系の農薬についても、今年度中に着手すること。	3.3	継続
1002	フタル酸エステルの生殖・次世代影響の健康リスク評価に関する研究	那須民江 (名古屋大学)	22年度～ 24年度 (3年間)	フタル酸エステル類は可塑剤として汎用されている。中でもフタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP)の生産量は最も多い。この研究では、DEHPの体内動態、生殖・発達影響、胎児期曝露の母獣の栄養状態(特に脂質代謝・合成)や次世代影響(摂食行動や海馬のニューロステロイド合成等への影響)およびジェネティクス・エピジェネティクス変化と生活習慣病リスク(特に非アルコール性脂肪性肝炎)を3種の遺伝子型動物(野生型・PPAR α ノックアウト・ヒト型PPAR α マウス)を用いて解析し、これらの分子メカニズムを明らかにする。さらに上記毒性に深く関わるペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体(PPAR α)の機能の種差を解明し、動物からヒトへの外挿の際の正しい不確実係数を求め、新しいリスク評価技術を開発する。	論理的に組み立てられた実験計画であり、初年度から有用なデータが得られている。生殖次世代影響の新たな評価手法として期待できる。次年度も精力的に研究を進めていただきたい。	3.9	継続
1003	食品中化学物質への胎生～新生期曝露が情緒社会性におよぼす影響評価手法の開発	佐藤薫 (国立医薬品食品衛生研究所)	22年度～ 24年度 (3年間)	子供の「情緒社会性の低下」が年々増加していることが報告されている。化学物質などの環境要因がリスクファクターである可能性が指摘されているが、実態は未だ不明である。特に胎生～新生期は、環境要因に対してきわめて脆弱な期間である。そこで本研究では、食品中の化学物質が胎生～新生期曝露において情緒社会性に与える影響を評価する系を確立する。まず、情緒社会性に影響をおよぼすことが既知のポジティブコントロール物質について、行動試験、扁桃体神経回路機能試験、扁桃体マイクロアレイ解析、脳内移行性解析を行い、これらを組み合わせた情緒社会性リスク評価基盤を確立する。また、食品中の化学物質についても評価を行い、データを集積するとともに、評価系の効率化および高精度化を図る。以上の成果を総括し、行動試験、扁桃体神経回路機能試験、扁桃体マイクロアレイ解析、脳内移行性解析を軸としたスコアリング法を確立する。さらに、多軸化に基づき数式化を行い判定基準値を算出する。	情緒社会性のリスクマーカーを種々の方向から検討することにより、評価系の確立を目指した研究の第一歩である。チャレンジングな課題であり、得られた成果は早期に学術論文としてピアレビューを受け、評価法の有用性を示すこと。	3.7	継続

平成22年度食品健康影響評価技術研究課題の中間評価結果一覧

研究課題番号	研究課題名	主任研究者(所属機関)	研究期間	研究の概要	評価所見	評点(*)	評価結果
1004	市販鶏卵における <i>Salmonella</i> Enteritidis 汚染の疫学調査とリスク評価のための予備的研究	江口正志 (財)畜産生物科学安全研究所	22年度～ 24年度 (3年間)	鶏卵の <i>Salmonella</i> Enteritidis (SE) 汚染による食中毒の発生は世界的な現象であり、わが国では1989年頃から急増した。原因はSEで汚染された輸入原種鶏や種鶏を介して採卵鶏が汚染され、最終的に鶏卵がSEで汚染されることである。我が国では、管理強化(液卵への規格基準の設定等)により、昨今SEを含めサルモネラ属菌の食中毒は、件数、患者総数ともに大幅に減少しているが、依然発生が報告されている。今後、鶏卵のSE汚染についてリスク評価を行う場合、市販殻付き鶏卵のSE汚染率や菌数などの最新の基礎データが不足していることが指摘されている。そこで本研究では、全国で約数十万個の規模で市販殻付き鶏卵のSE汚染率等を調査分析し、今後のリスク評価に必要な科学的基礎知見の蓄積に貢献する。	全国規模の調査において市販鶏卵のSE汚染頻度が明らかになった意義は大きく、成果はリスク評価に利用可能と考えられる。次年度以降に予定されている分離菌の分子疫学的解析等については、分離頻度がきわめて低いことから、実施が困難と思われる。このため、本研究は初年度の成果をもって目的をほぼ達成したと思われる。	2.3	完了
1005	食品中ナノマテリアルの腸管吸収及び体内動態の特性を利用したリスク評価手法の開発	堤 康央 (大阪大学)	22年度～ 24年度 (3年間)	昨今、直径100nm以下の素材であるナノマテリアル(NM)が食品へ実用化されつつある。一方で、NMの安全性について世界的に検討されつつあるものの、科学的根拠に基づいたリスク情報は不足している。特に、食品中のNMが腸管吸収され、体内移行・全身分布し、その後に分解・排泄されるのか、蓄積してしまうのかなど、最も重要な曝露実態(動態)に関し未解明の部分がある。そこで本研究では、様々な物性のサブナノサイズからナノサイズ(~100nm)までの種々NMの経口投与後の動態を定性的かつ定量的に解析できる手法を確立し、動態情報の集積を通じて、食品中のNMに関する健康影響の可能性の有無を検証するものである。即ち本研究は、当面の課題となっている、食品中NMのリスク評価の必要性・評価の際に考慮すべき事項に関する科学的根拠を提供する。	研究計画および研究方法は妥当である。ナノシリカ、ナノ白金の細胞内挙動の一端が解明されつつあり、初年度から優れた成果が得られている。今後は、ナノ物質の種類を増やし、腸管吸収性、その後の体内動態等のデータを蓄積し、リスク評価につなげることを期待する。	4.4	継続
1006	グリシドール脂肪酸エステルおよび3-MCPD脂肪酸エステルの安全性評価に関する研究	小川久美子 (国立医薬品食品衛生研究所)	22年度～ 24年度 (3年間)	グリシドール脂肪酸エステルおよび3-MCPD脂肪酸エステルは、パーム油などの食用油の精製・脱臭過程で形成される副産物であり、ヒトへの曝露影響が懸念されている。その加水分解産物である、グリシドールと3-MCPDはラットあるいはマウスでの発がん性が報告されており、脂肪酸エステル類の生体における毒性および健康影響評価は緊急の課題である。本研究では、食用油に含まれている各種脂肪酸エステルについて、gpt deltaラットを用いた生体での遺伝毒性の検討とF344ラットを用いた13週間反復投与試験を実施し、生体内での加水分解産物の生成の可能性を検討するとともに、毒性影響を詳細に検討し、1日摂取許容量の設定に有用なデータを得ることを目的とする。	初年度は試験物質の合成・検討等準備に時間を要したことから、研究課題の進行は遅れている。動物実験結果と体内での加水分解試験との一致が見られれば、評価に有用であることから、優先性を重視した研究の加速化が求められる。	3.3	継続

平成22年度食品健康影響評価技術研究課題の中間評価結果一覧

研究課題番号	研究課題名	主任研究者(所属機関)	研究期間	研究の概要	評価所見	評点(*)	評価結果
1007	用量反応性評価におけるベンチマークドース法の適用に関する研究	広瀬明彦 (国立医薬品食品衛生研究所)	22年度～ 24年度 (3年間)	化学物質のリスクアセスメントにおいて耐容摂取量(TDI)等を設定するための用量反応性評価に使用されるベンチマークドース(BMD)を算出するためのガイダンス案を作成することを目的とする。まず、国連機関や欧米の評価機関におけるBMDの適用状況を調査すると共に、国際機関等でTDI等が設定された物質や我が国の既存化学物質点検事業の対象物質の公表された実験データを使用して、実際にBMDの計算検証を行い問題点の整理と適正な算出を行うための指標を設定する。また、BMDの算出に利用する病理組織学的数量データやグレーディングによるカテゴリカルデータの適用性を検証するための動物を用いた実験を行う。これらの調査・計算を主体とした研究結果とモデルケースでの検証実験から得られた解析結果を用いて、我が国におけるBMD適用のためのガイダンス案を作成すると共に、本研究過程で得られたBMD値の公表を行う。	リスク評価に必要な性の高い研究である。現実的なガイダンスの確立に向けて、既存データによる算出結果の解析と多濃度群を用いた用量反応関係の検証結果を期待したい。	4.1	継続
1008	ナノ物質の経口暴露による免疫系への影響評価手法の開発	蜂須賀暁子 (国立医薬品食品衛生研究所)	22年度～ 24年度 (3年間)	本研究は、経口摂取されたナノ物質の健康影響のうち、腸管免疫系に対する免疫増強作用について調査研究することを目的とする。経口摂取されたナノ物質は、主に腸管から吸収されると考えられ、さらに貪食細胞である樹状細胞に取り込まれることにより、腸管免疫系への影響、中でも食品アレルギーに関与する免疫増強作用であるアジュバント作用が懸念されており、安全性評価法の開発が望まれている。本研究では、腸管免疫系の培養細胞系を用い、ナノ物質のアジュバント作用を簡便にスクリーニング評価する <i>in vitro</i> 測定法を確立し、ヒトが摂取する可能性の高いナノ物質について調査を行う。また、報告が少なく不明な点が多いナノ物質の腸管上皮細胞の透過吸収に関しても知見を得る。	経口摂取されたナノ物質でアジュバント活性を示唆する結果が得られており、研究は順調に進捗している。今後はリスク評価への具体的な利用方法を出口に見すえて、研究を実施していただきたい。	3.9	継続
1009	トランス脂肪酸による動脈硬化性疾患の発生病序の解明と健康影響評価手法の確立	平田健一 (神戸大学)	22年度～ 24年度 (3年間)	欧米人に対して実施されてきた疫学研究・介入試験により、トランス脂肪酸の高摂取が動脈硬化性疾患のリスク因子の1つとなることが示され、欧米では摂取総量の上限目標が設定されるようになった。しかし、日本人の動脈硬化性疾患に対してトランス脂肪酸がどのようなリスクとなっているかは評価されていない。ヒト脂質の脂肪酸組成は食生活の影響を大きく受けており、欧米でのガイドラインをそのまま日本人に外挿することはできない。このため本研究では日本人を対象として、個々人のトランス脂肪酸摂取量を客観的に評価し、各摂取レベルにおける健康への影響等に関する新たな知見を集積する。また、トランス脂肪酸の高摂取が動脈硬化性疾患を増悪させる機序を解明するために、どの程度のトランス脂肪酸負荷が生体の代謝恒常性に变化をもたらすのか小動物実験モデルを用いて検討を加える。	冠動脈疾患とトランス脂肪酸摂取の関係を臨床、動物実験の両面から追及しており、新しいデータも得られつつある。ヒトと実験動物、食事中含有量等を合理的に結びつけた研究であり、今後の発展に期待したい。	4.4	継続

(*) 最高点5点、最低点1点