

平成27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28年9月
食品安全委員会
研究・調査企画会議事後評価部会

研究課題 番号	1402	研究期間	26年度～27年度 (2年間)	研究費総額	29,927千円
主任 研究者名	永田 清	所属機関名	東北医科薬科大学		
研究課題名	レチノイン酸の濃度変化を引き起して催奇形性を示す化学物質のスクリーニング法の開発と催奇形性発症の分子機構の解明				
研究概要	<p>我々の生活において、農薬や食品添加物等のばく露によって引き起こされる催奇形性発症の原因を、組織中のレチノイン酸濃度の変動に影響を与える合成・代謝系酵素活性に焦点を当て、催奇形性を示す化学物質の構造的特徴と発症の種差の原因及び分子機構を明らかにすることを目的として研究を実施した。</p> <p>レチノイン酸合成酵素 RALDH 及び分解酵素 CYP26 発現アデノウイルス発現系を完成させた。これらの活性測定のための最適な培養細胞を調べ、内因性のこれら酵素の発現が少ない HeLa 細胞を用いることとした。代謝物を測定するために ULPC-MC/MC を用いたが、基質濃度は 5 mM が限界量であることが判明した。今回、入手可能な 19 種類のアゾール系農薬と代表的なアゾール系抗菌薬（ケトコナゾール）を用いた活性阻害実験で薬物代謝酵素 P450 においては、強い阻害が認められた。しかし、CYP26A1 については、タラロゾールのみで比較的強い阻害が認められたものの（活性阻害定数 IC_{50} : 2 μM）、他のものは阻害しなかった。また、ケトコナゾールも CYP26A1 活性を強く阻害する (IC_{50} : 0.55 μM) と報告されているが、本実験では 10 μM でも全く阻害が認められなかった。アゾール化合物によるこれら酵素の遺伝子発現への影響について、mRNA 量の変動を調べた。レチノイン酸ほどではないが、いくつかのアゾール化合物によって、CYP26A1 遺伝子の転写活性化が認められ、特にタラロゾールで強かった。逆に RALDH では、いくつかのアゾール化合物によって、約半分ほどの転写活性化の抑制が認められた。これらの結果から、アゾール系農薬による催奇形成発症は、レチノイン酸分解酵素である CYP26 活性阻害により、組織のレチノイン酸濃度が高くなり、その後この酵素が誘導されて逆にレチノイン酸濃度が低下することが原因であると予測していたが、組織のレチノイン酸濃度については、その合成分解酵素活性の阻害以外に酵素発現量の変動によってもたらされる可能性が考えられた。</p> <p>組織におけるレチノイン酸濃度は ULPC-MC/MC による測定が難しいため、本研究ではレポーターアッセイ法を応用して濃度変動を測定する試みを行った。そのためにレチノイン酸にて強く転写活性される HoxA1、HoxA2 及び CYP26A1 遺伝子のプロモーター遺伝子を単離し、レポータープラスミド構築を完了した。しかし、HoxA1、HoxA2 レポータープラスミドでは強い誘導は認められなかったが、CYP26A1 レポータープラスミドでは強い誘導が認められた。より感度を上げるために人工的な RXR 結合配列をこのプラスミドに挿入し、10 倍ほど誘導が強いレポータープラスミドを作成した。このレポータープラスミドとレチノイン酸合成酵素 RALDH 及び分解酵素 CYP26 発現アデノウイルス発現系を併用することにより 1-10 nM 濃度にてレチノイン酸の濃度変化を検出可能なレポーターアッセイ法を樹立した。さらに、これをアデノウイルスに組み、マウスに投与して発現するか検討したところ、肝臓及び脳にてレポーター活性が検出された。タラロゾール (5 mg/kg) 及び WIN18446 (4 mg/body) を ICR 妊娠マウスに投与すると、奇形胎児数は有意に増加した。特に、鼻の形成不全及び口唇裂が、両群で高頻度に認められた。その他、散発的に眼瞼、水晶体の形成異常、多指症、短尾・曲尾が両群で認められた。</p> <p>本研究では、化学物質によるレチノイン酸合成酵素 RALDH 及び分解酵素 CYP26 活性阻害評価システムの構築および組織における非常に低いレチノイン酸濃度変動を測定するための CYP26A1 レポータープラスミドの構築に成功し、これらを併用することにより 1-10 nM 濃度にてレチノイン酸の濃度変化の測定に成功すると同時に、化学物質投与による奇形胎児発症のモデルを構築することにも成功した。</p>				

<p>評価所見</p>	<p><総合コメント> 研究の発想・計画は妥当であるが、現時点での目標達成は十分ではない。研究成果の有用性を評価するには、当初の研究計画に基づくさらなる研究の進展が望まれる。</p> <p><個別コメント></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 仮説はユニークで妥当である。レポーターアッセイ系の確立ができていれば有用であった。 ・ 濃度測定法の開発確立に時間を要したため、本来の目標にまでは到達できていないが、今回得られた成果については評価したい。 ・ 今後研究が進展した後に、研究者は論文化すべきである。 ・ 基礎となるアッセイ系の確立が不十分で、成果全体も未完成である。 ・ 研究が中途であり、確実な証拠を作るに至っておらず、結果の有用性を論じることができない。 ・ 農薬による主要な薬物代謝 CYP 分子種の活性阻害評価において、阻害されたと判断する基準 (relative activity の基準値など) が明快に示されていない。 			
<p>評価点</p>	<p>総合 (20 点)</p>	<p>研究の妥当性 (5 点)</p>	<p>研究目標の達成度 (5 点)</p>	<p>研究成果の有用性 (10 点)</p>
	<p>11.4</p>	<p>3.6</p>	<p>2.4</p>	<p>5.4</p>

研究課題番号	1403	研究期間	26年度～27年度 (2年間)	研究費総額	30,077千円
主任研究者名	大城 直雅	所属機関名	国立医薬品食品衛生研究所		
研究課題名	熱帯性魚類食中毒シガテラのリスク評価のための研究				
研究概要	<p>シガテラはシガトキシン類を原因物質とする世界最大規模の魚類による自然毒食中毒で、主に熱帯・亜熱帯の海域で採取された魚類を喫食することで発生する。シガトキシン類 (CTXs) は <i>Gambierdiscus</i> 属の渦鞭毛藻 (微細な藻類) が産生し、食物連鎖によって渦鞭毛藻から藻食動物、肉食魚へと伝搬される。そのため、魚類の毒性は、魚種、生息海域によって大きく異なり、さらには個体間の差も著しい。シガテラの多発地域は南太平洋の島嶼国で、日本では沖縄・奄美地方から毎年発生報告があるが、近年本州から九州にかけての太平洋沿岸域で採取された魚類による事例の報告も散見される。本研究では、シガテラのリスク評価に必要な科学的情報を収集するために、以下の項目について取組んだ。</p> <p>1) シガテラ発生実態の解析 シガテラに特化した食中毒調査票を作成し、沖縄県で発生した食中毒等事例において調査した。その結果、本調査票がシガテラの食中毒調査実施時に有益であることが示され、沖縄県において併用されることになった。本調査票はシガテラ以外の自然毒による食中毒調査票を作成する際のプロトタイプとなるものである。さらに、国内で発生したシガテラについて症状及び原因魚等の傾向に関して有用な知見を得ることができた。</p> <p>2) シガトキシン類の解析手法開発 沖縄で漁獲されたシガテラの原因魚であるバラフェダイ、バラハタ等の魚肉を LC-MS/MS 分析した結果、CTXs の含量や組成と生物学的データ (魚種、採取地、体長、体重、年齢) との関係性が見いだされた。また CTXs 含量の多い試料は、入手が極めて困難な CTXs 標準品調製用として使用した。</p> <p>3) 沿岸海域の生物における汚染実態の解明 本州沿岸域で採取した魚類、藻類、藻食動物について LC-MS/MS による CTXs 分析を実施したが、いずれの試料からも CTXs は検出されなかった。海外試料としてトリニダード・トバゴ、台湾、タイ、フィリピン及びフィジーの市場で入手した魚類試料についても CTXs 分析した結果、フィジー産の 3 試料のみから CTXs が検出された。</p> <p>4) シガトキシン類の毒性評価 天然試料から調製された CTX1B と CTX3C について、マウスへの腹腔内投与と経口投与での毒性を検討した。両物質とも投与経路による毒性に大きな違いはないのが特徴であった。CTX1B を投与したマウスの致死時間は 24 時間以内であったが、CTX3C は数日後に死亡するものもあった。そのため CTX3C を含む試料の毒性を評価する際には、過小評価を防ぐために 24 時間以上の経過観察が必要と考えられた。</p> <p>5) シガトキシン類のリスク評価、リスク管理アプローチの検討 シガテラのリスク評価に関する情報を FAO、EFSA 及びフランスから収集した。FAO 及び EFSA ではデータ不足が指摘されており、フランスの評価は地域限定的データに基づくため、日本への適用は慎重に検討する必要がある。沖縄県で発生した疫学データを基に暫定的 ARfD (急性参照用量) を推定した。また、リスク管理に関する情報を FAO、EU、米国及び豪州から入手し、日本への適用の可能性を検討した。</p> <p>2 年間という期間であったが、シガテラのリスク評価に必要な科学的情報を得ることができた。また、食中毒調査票など、今後も継続的に科学的データを収集するシステムを構築することができた。さらに、シガテラのリスク評価に必要な課題等についても提案した。このように評価に必要なデータを収集し、枠組みを作ることができたが、評価の際の不確実性を少なくするために、継続的な疫学データの収集が必要と思われる。なお、本課題で実施した手法や結果、課題は、将来必要となる他の自然毒のリスク評価にも応用できるものである。</p>				

<p>評価所見</p>	<p><総合コメント> 調査票作成、海外情報のレビュー、疫学調査、機器分析による毒性評価の有用性、シガテラ発生沿岸における藻類調査など広範に研究が行われ、リスク評価に必要な成績が集積できた。ただし、途上の課題や研究実施上不確実な要素も多く、今後各課題について発展させることが望まれる。</p> <p><個別コメント></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 今後のリスク評価に資するデータが得られた。論文作成が期待される。 ・ 多面的研究を組織的に良くこなした感がある。希少天然毒のリスク評価研究として評価できる。 ・ 魚類食中毒の評価に関して不足していたデータが収集でき、今後のリスクアセスメントに有益であろう。 ・ 2年間での成果としては、有用な成果が得られている。 ・ テーマが多岐にわたり、研究班としての方針が見えにくい、個々の課題における成果はある程度得られている。 ・ 海外との連携をさらに密にし、地域に貢献しながら行なわれると良かった。 ・ 先行研究成果や国際機関との関連性を明示すべきであった。 ・ 今回の研究では、何が目新しく、何が社会に貢献できたのか等、一言で述べられる成果が判るような説明がなされていない。発生頻度等も考慮すると、本研究は時期尚早であったのではないか。 ・ 魚試料を収集する際にも、個々の場所で「検出されず」を証明するのではなく、「検出」されそうな場所を念入りに調べてから行くべきでなかったか。 ・ 研究の中に不確実な要素があまりに沢山あって、有用か否かの判断ができない。 			
<p>評価点</p>	<p>総合 (20点)</p>	<p>研究の妥当性 (5点)</p>	<p>研究目標の達成度 (5点)</p>	<p>研究成果の有用性 (10点)</p>
	<p>15.5</p>	<p>3.9</p>	<p>3.9</p>	<p>7.9</p>

研究課題 番号	1404	研究期間	26年度～27年度 (2年間)	研究費総額	23,552千円
主任 研究者名	柘植 郁哉	所属機関名	藤田保健衛生大学		
研究課題名	食品摂取により発症する新規アレルギー／アレルギー様反応に関する調査研究				
研究概要	<p>食品によるアレルギーは、本来食品中の蛋白アレルギーに対する免疫学的機序を介した反応に基づくが、近年、蛋白アレルギーによる古典的食物アレルギーの概念では説明しがたい、新規アレルギー／アレルギー様反応の報告が相次いでいる。また、食品中の蛋白アレルギーによるアレルギー反応であっても、その感作の成立には、経口ルート以外の経皮、経気道ばく露が重要であることを示す事例が着目されている。本研究では、新規アレルギー／アレルギー様反応に関する、これまでに行われている国内外の研究や調査結果、疫学情報、海外における取組状況等を収集するとともに、疫学調査を実施することにより、実態と問題点を把握し、これらを踏まえて機序解明とバイオマーカーの探索に関する基礎的検討を行った。</p> <p>食物中の非蛋白低分子化合物による即時型アレルギー成立の機序としては、(1)低分子化合物が他の蛋白と結合してハプテンとして働く、(2)低分子化合物がマスト細胞や好塩基球等の機能を修飾することで、他の食物由来蛋白によるアレルギー反応を増強する、(3)低分子化合物製品に混入する蛋白によりアレルギーが惹起される、といった機序が考えられる。今回の検討対象品目において、糖アルコールのアレルギーはIgEと血液中の非血球成分の両者に依存性であることより、(1)のハプテンキャリアーの機序で発症することが示唆された。一方、エリスリトールは、その摂取により、腸管透過性の亢進、ムチン量の減少及び腸管細菌叢の変化がみられたことから、他の原因による食物アレルギーを増強する可能性も示唆された。</p> <p>コチニールアレルギーは、夾雑物を含むコチニール色素刺激で好塩基球活性化試験(BAT)とIgE crosslinking-induced luciferase expression (EXiLE)が陽性を示したのに比し、純度の高いカルミン酸刺激での反応は微弱であったことから、夾雑物を原因とするアレルギーであることが示唆された。同じく夾雑物アレルギーと想定されるキチン、キトサン及びグルコサミンについては、今回の検討では、健康食品等に使用される原材料は高度に精製されており、甲殻類タンパク質の混入はないことが示されたことから、これら自体が原因物質である可能性についても検討する必要があると考えられた。</p> <p>環境中のアレルギーにより経皮又は経気道的に感作され、食物アレルギーにより発症するアレルギー／アレルギー様反応については、豆乳により全身症状をきたす大豆アレルギー、マダニ咬傷により経皮感作されて起こる遅発性食肉アレルギー並びに化粧品中に含まれ経皮感作により発症する加水分解小麦、米ぬか及びパパインについて検討した。米ぬかアレルギーについては、コメの52kDa グロブリンが主に米ぬかに、19kDa グロブリンが白米に存在すること、経皮感作が推測される米ぬかアレルギー患者においては、52kDa 及び 19kDa グロブリンに対するIgEが検出されるなどの知見を得た。</p>				

<p>評価所見</p>	<p><総合コメント> 多彩なアレルギー物質を対象として、広範なテーマに取り組んだ。個々のテーマについての結論は得にくく、研究全体としてまとめることは困難であったが、患者ベースの研究によって機序に関する示唆は得られた。研究のデザインや方法等を工夫し、再現性のあるデータの集積が望まれる。</p> <p><個別コメント></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 遅発性食肉アレルギーに関する有用な情報が得られたが、さらなる疫学調査が期待される。 ・ 多種のアレルゲンを対象に手広く実施しているが、視点がバラバラで、また個々の研究の到達レベルも低い。したがって、現時点ではリスク評価に関する有用性も低いのではないか。 ・ アンケート調査の年など、わかるものは明記されたい。 ・ アレルギーの発生機序等のメカニズムについて、文献学的収集の事実と本研究（実験）から明らかになった点を区分けして、最終的な考察・結論という形式でまとめた方が良かった。 ・ 症例数が少ないため、本調査の結果を十分に一般化できない可能性がある。 ・ 課題の抽出はできている。最終のゴールである再発防止・予知・予防への示唆があまりない。 ・ 専門医からのアレルギー報告の収集は基礎データとしては必要だが、収集方法を工夫し、正確なデータをとる必要がある。本研究では、症例数が少ないため、十分な検討ができていない。 			
<p>評価点</p>	<p>総合 (20点)</p> <p>12.4</p>	<p>研究の妥当性 (5点)</p> <p>3.5</p>	<p>研究目標の達成度 (5点)</p> <p>2.9</p>	<p>研究成果の有用性 (10点)</p> <p>6.0</p>

研究課題 番号	1406	研究期間	26年度～27年度 (2年間)	研究費総額	30,000千円
主任 研究者名	小関 成樹	所属機関名	北海道大学		
研究課題名	低水分含量食品中における食中毒細菌（サルモネラ、腸管出血性大腸菌）の菌数変動および生存確率予測モデルの開発				
研究概要	<p>本研究では低水分活性食品（いわゆる乾き物）におけるサルモネラ属菌および腸管出血性大腸菌の生存／死滅に及ぼす水分活性（Water activity, a_w）の影響を詳細に検討した。<i>Salmonella enterica</i> 4血清型（<i>S. Stanley</i>, <i>S. Typhimurium</i>, <i>S. Chester</i> および <i>S. Oranienburg</i>）と腸管出血性大腸菌 3血清型（<i>Escherichia coli</i> O26, <i>E. coli</i> O111 および <i>E. coli</i> O157:H7）を対象として、水分活性（a_w 0.22～0.93）が当該細菌の生存に及ぼす影響を、食品成分の影響を排除したプラスチック表面上および食品表面上の両面から検討した。細菌集団の食品表面上とプラスチック表面上における生残の結果から、サルモネラおよび腸管出血性大腸菌の死滅に及ぼす a_w の影響は $0.22 < a_w < 0.68$ においては認められないことが明らかになった。この結果は、従来考えられてきた a_w と細菌の死滅速度との間に何らかの関係性がある、といった見解に反する新たな知見である。また、$a_w = 0.93$ において顕著な死滅速度の増大を見出したことは、これまでの知見からは想定できない新規な結果である。a_w が比較的高い（$a_w = 0.8$ 程度）食品上で細菌の死滅が速い傾向は、他の研究結果においても報告がある。プラスチック表面上における生残結果とも合致することから、細菌は増殖限界程度の高い a_w 環境下（$a_w = 0.9$ 程度）において、死滅が速くなることを明らかにした。</p> <p>サルモネラおよび腸管出血性大腸菌の死滅挙動に対する a_w の影響は限定的であり、a_w を死滅挙動の予測のための環境因子とするのは不相当と考えられた。一方で、保存温度の影響が明確に認められたことから、死滅挙動の数値モデル化において保存温度を関数としてモデル化することで、保存温度の情報から死滅挙動の予測推定を検討した。しかし、プラスチック表面上における生残とそれぞれの食品表面上での生残を比較すると大きな差異が認められた。食品上に付着した細菌は a_w の影響以外の食品成分の影響が大きいことが示唆された。今後は、低 a_w 食品として包括的に検討するのではなく、個別の食品（あるいは食品グループ）毎に食品成分の影響を加味した検討が課題である。</p> <p>他方、個々の細菌細胞レベル（single cell）での生存／死滅の確率予測を検討した結果、実験で供した 7 血清型すべてにおいて、指数関数により、乾燥時間をパラメータとする生残確率の変化を記述するモデルを構築できた。本モデルより任意の乾燥時間において細菌の生残確率の分布を表記することが可能となった。また、全ての条件で細菌集団の生残確率推移を累積ガンマ分布でフィッティングが可能であり、細菌集団が死滅に至る時間のばらつきをガンマ分布で記述できた。温度が低いほど細菌集団の生残時間が長く、細菌集団が死滅に至る時間のばらつきが大きかった。本研究で示した細菌集団が死滅に至る時間のばらつきは、ランダムな細菌挙動を加味した予測を可能とし、少数の細菌で感染する食中毒のリスク評価に活用できる。</p> <p>以上の結果から、低水分活性食品におけるサルモネラおよび腸管出血性大腸菌の食中毒リスクを推定するために必要な、細菌数の変化ならびに、少菌数における細菌の死滅確率のばらつきをも的確に推定することを可能とした。これらの知見は今後の低水分活性食品におけるサルモネラおよび腸管出血性大腸菌のリスク評価のばく露評価において極めて重要な役割を果たすことが期待される。</p>				

<p>評価所見</p>	<p><総合コメント> 水分活性・温度と細菌死滅速度の関係について、新たな知見が得られ、低水分含量食品中の菌数変動や菌の生存を予測するためのモデルを提案することができた。今後の食中毒のリスク評価への活用が可能と考えられた。</p> <p><個別コメント></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 低水分含量食品における食中毒の発生機序の解明は重要である。 ・ 本研究では、アーモンドやチョコレートのような低水分含量食品中における食中毒細菌について詳細に検討されており、リスク評価上の価値は高い。 ・ 研究計画は妥当であった。事前の仮説とは異なるものの、今回の実験結果から新たな知見が得られており、今後の食中毒のリスク評価に活用される可能性が示されたことは評価される。 ・ 論文も2報作成されており、データの妥当性はあると思われる。 ・ 結果の一部は実用的でもあり、有用と思われる。 ・ 予測モデルと実態を検証され、低水分含量食品の保存に関してさらに研究され、情報提供されることが望まれる。 ・ ユニークな結果が得られている。 			
<p>評価点</p>	<p>総合 (20点)</p> <p>16.6</p>	<p>研究の妥当性 (5点)</p> <p>4.3</p>	<p>研究目標の達成度 (5点)</p> <p>4.5</p>	<p>研究成果の有用性 (10点)</p> <p>7.9</p>

研究課題 番号	1407	研究期間	26年度～27年度 (2年間)	研究費総額	30,000千円
主任 研究者名	鰐淵 英機	所属機関名	大阪市立大学		
研究課題名	食品中ヒ素の代謝物ジメチルモノチオアルシン酸の発がん性に関する研究				
研究概要	<p>食用海産動植物には、種々のアルセノシュガーが主要な有機ヒ素化合物として存在し、代謝物としてジメチルアルシン酸 (DMA^V) が生成されることが明らかにされている。一方、我々はラットを用いた実験で、DMA^Vの膀胱発がん性を明らかにし、ヒ素の発がん性の実験的な証明の突破口を見出している。本研究は、DMA^Vの生体内代謝物であるジメチルモノチオアルシン酸 (DMMTA) をはじめとした有機ヒ素化合物の体内動態、遺伝毒性及び発がん性を明らかにすることを目的とし、種々の検討を行った。</p> <p>はじめに、DMMTA の <i>in vivo</i> における遺伝毒性及び発がん性の有無について検討するために、ラット膀胱における DMMTA の直接的な影響を検討できる投与試験系を確立した。さらに、<i>in vivo</i> 変異原性及び発がん性を臓器特異的かつ包括的に評価可能な F344 <i>gpt</i>Δ ラットを用いた DMMTA のラット膀胱粘膜に対する影響について検討した結果、対照群に比して DMMTA がラット膀胱粘膜に対し細胞増殖を惹起したが、<i>in vivo</i> 変異原性を有さないことが明らかとなった。</p> <p>次に、マウスのヒ素発がん低感受性と DMMTA 産生との関連について明らかにするために、C57BL/6 マウス及び F344 ラットに DMA^V 及び iAs^{III} を飲水投与し、尿中及び糞中におけるヒ素代謝物を比較検討した結果、ラット・マウス共にヒ素投与によって DMMTA が産生されていることが明らかになった。また、尿中 DMMTA の濃度はラット・マウス間で有意な差はみられなかったことから、ヒ素膀胱発がん感受性の種差は遺伝的背景の違いによるものであることが強く示唆された。</p> <p>また、DMMTA をはじめとした有機ヒ素化合物の詳細な代謝経路について、無細胞 <i>in vitro</i> 系を用いて検討した結果、ヒト腸内細菌叢ばく露により DMA^V より DMMTA が生じること、DMA^{III} が硫黄転移酵素により DMMTA に容易に変換されること、DMMTA 及び DMA^{III} は CYP などのモノオキシゲナーゼにより DMA^V へ変換されること、DMMTA はグルタチオン (GSH) と反応し抱合体を形成した後に DMA^{III}、硫化水素、ジメチルメルカプトアルシンなどに変換されることが明らかとなった。</p> <p>以上の結果から、DMMTA による肝毒性発現に GSH と CYP が関与することが示唆された。さらに、生体試料分析における標準物質としての高純度 DMMTA を合成するために、加硫剤による新規合成・精製法を開発し、高純度 DMMTA を安定的に回収することが可能となった。</p> <p>本研究で得られた DMMTA の代謝活性化機構、毒性と変異原性に関する知見ならびに DMMTA などのヒ素化合物の新規合成法の開発は食品に由来する有機ヒ素の健康影響評価に必要不可欠で、大いに貢献できると期待される。</p>				

<p>評価所見</p>	<p><総合コメント> 食用海産動植物を多食する我が国における食品安全の面から、有機ヒ素化合物の発がん性に関して着実な進展がみられ、多くの重要な知見が得られている。有機ヒ素化合物の発がんへの関与について、成果が出ることを期待したい。</p> <p><個別コメント></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 4週間の膀胱投与で細胞増殖がみられたのは、発がんへの関与を示唆する。 ・ 有機ヒ素化合物の発がん性に関する多くの重要な知見が得られた。論文公表も進んでいる。 ・ 妥当な研究計画に基づいて研究が進められた。 ・ 着実な進展がみられた。長期研究計画も必要か。 ・ <i>in vivo</i> 変異原性を有さないこと等が、研究で明らかになり、DMMTAの発がんメカニズムの解明に大きく寄与した。 ・ DMMTAがラット膀胱粘膜に対して <i>in vivo</i> 変異原性を有さないことがわかったが、マウスやヒトでの変異原性については今後の研究成果に期待したい。 ・ ヒト糞便を用いた研究にあたっては、さらなる対象の均一化などが必要であろう。 ・ 複数課題に取り組み、それぞれに成果は出ているが、最終的に有用な成果は何かがよく分からない。 			
<p>評価点</p>	<p>総合 (20点)</p> <p>16.4</p>	<p>研究の妥当性 (5点)</p> <p>4.6</p>	<p>研究目標の達成度 (5点)</p> <p>3.9</p>	<p>研究成果の有用性 (10点)</p> <p>7.9</p>

研究課題番号	1502	研究期間	27年度 (1年間)	研究費総額	8,962千円
主任 研究者名	梅村 隆志	所属機関名	国立医薬品食品衛生 研究所		
研究課題名	栄養成分・加工助剤に関するリスク評価方法の確立に関する研究				
研究概要	<p>添加物のうち栄養成分及び加工助剤に関しては国際的には食品添加物とは分類されていない場合があり、それぞれの問題点や特殊性を考慮する必要がある。そこで、本研究班では我が国に適した栄養成分及び加工助剤のリスク評価手法の開発に資する指針案を策定することを目的とした。</p> <p>栄養成分に関しては、ヒトにおける有害影響を判断する際の考え方やエビデンステーブル作成およびエビデンスレベル評価法、NOAEL（無毒性量）等が設定できない際の HOI（最大観察摂取量）の評価法とその取扱い方等をまとめた。食品健康影響評価は基本的に摂取量やヒトにおける知見を踏まえて総合的に行われることが望ましいと考えられ、ADI（一日摂取許容量）を設定するうえでの NOAEL や HOI、実験動物のデータ等の基本的な考え方を提唱した。また、本指針案を用いてビタミンD及びロイシンの食品健康影響評価のシミュレーションを行い、本指針案の改善点を洗い出した。</p> <p>加工助剤に関しては、酵素における消化管内での分解性やアレルギー性評価の考え方等を整理し、食品健康影響評価に関するばく露マージンの評価の考え方を提唱した。</p> <p>本指針案にはいくつかの議論集約が出来ていない論点が残ったが、今後の栄養成分及び加工助剤に関する食品健康影響評価指針の策定に大いに役立つものと考えられた。</p>				
評価所見	<p><総合コメント></p> <p>研究計画は妥当であり、栄養成分・加工助剤に関する評価指針案が作成されており、目的は達成されている。今後の指針作成のベースになることが期待される。</p> <p><個別コメント></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 例に基づいてリスク評価の指針案（方向性）が示されたことは評価できる。 ・ 栄養成分では、ロイシン、ビタミンDに関し評価を行ない、その活用性を示していることは評価できる。 ・ 加工助剤の指針では、議論が不足した課題の指針策定に向けた解決策の提案、個別の酵素や殺菌剤のケーススタディがあると良かった。 ・ 栄養成分に対して HOI（最大観察摂取量）の提案は今後の検討課題となるだろう。 ・ 栄養成分について、special population（配慮を必要とする集団）に関する情報が得られる場合はリスク評価されることが望ましく、その評価結果は、情報提供した方が良い。 				
評価点	総合 (20点)	研究の妥当性 (5点)	研究目標の達成度 (5点)	研究成果の有用性 (10点)	
	15.5	4.1	3.9	7.5	

研究課題 番号	1508	研究期間	27年度 (1年間)	研究費総額	4,711千円
主任 研究者名	佐藤 恭子	所属機関名	国立医薬品食品衛生 研究所		
研究課題名	香料の摂取量に関する評価方法の確立に関する研究				
研究概要	<p>JECFA (FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議) は、香料の安全性評価手順 (以下「Procedure」という。) に使用する香料の摂取量の尺度として、the maximized survey-derived intake (MSDI) 法の他に the single portion exposure technique (SPET) を採用している。</p> <p>SPET は、香料の平均 (又は一般) 添加率と食品分類の標準一食分量を組み合わせる。標準一食分量は、長期間の1日の消費量を仮定した、その食品分類の消費者のための平均食品消費量の代表である。使用率の報告されているすべての食品分類の中から、一食分による摂取量が最も高い1分類による摂取量を SPET 推定値として採用する。</p> <p>我が国の摂取量推定法として、SPET 法を採用するため、日本人のための標準一食分量について検討した。</p> <p>食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書 (2005-2007) (非公開報告書) のデータをもとに、各食品の喫食者の一日消費量の 50 パーセンタイル値を求めた。各食品の 50 パーセンタイル値を、76 食品分類に分類した。各食品分類の中の 50 パーセンタイル値の最大値を仮のポーションサイズとした。データの精査により、日本版 SPET のための日本人のポーションサイズを設定した。日本人の標準一食分量を用いて 209 香料の SPET 推定値を算出した。続いて、日本人の標準一食分量を持つ SPET を用いた Procedure をそれらの香料に適用した。</p> <p>4 食品分類において、日本人のための標準一食分量が、JECFA の SPET の標準一食分量を超えた。日本人のための標準一食分量を使用して計算された SPET 推定は 2 つの香料で JECFA のそれより高かったが、Procedure の結果は変わらなかった。したがって、香料の安全性評価において JECFA の標準一食分量を用いた SPET が使用可能と結論した。</p>				
評価所見	<p><総合コメント></p> <p>日本独自の単位喫食量を設定する必要がなく、国際標準を使えることが明らかになった。我が国に適した評価方法の確立につながる成果が得られたことの価値は高く、今後の香料のリスク評価に有用である。</p> <p><個別コメント></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 我が国の香料摂取量の推定に関して、今後の方向性を提示できたことは評価できる。 ・ 目標は概ね達成されている。 ・ 日本の食物摂取状況調査のデータによる SPET 法の評価は妥当である。JECFA の数値が使えることを明らかにしたこと世界標準が使えることになった意義は大きい。 ・ 研究計画は妥当であり、1年の研究期間内で手堅く研究を進めた結果、香料のリスク評価の実務における有用性が期待される成果が得られた。 ・ 摂取量推定の妥当性について、何らかの検証が必要になるのではないか。 ・ 研究成果については、JECFA との相違点に注目して、論文化すべきである。 				
評価点	総合 (20点)	研究の妥当性 (5点)	研究目標の達成度 (5点)	研究成果の有用性 (10点)	
	16.3	4.3	4.3	7.8	