

平成28年度

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29年2月

食品安全委員会 研究・調査企画会議  
事前・中間評価部会

## 平成28年度食品健康影響評価技術研究の中間評価結果について

### 1 評価の対象とした課題

平成27年度に採択した1課題及び平成28年度に採択した7課題の計8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、平成28年12月から平成29年2月にかけて開催した研究・調査企画会議事前・中間評価部会において中間評価（書面及びヒアリング審査）を実施した。

### 3 評価の基準

別紙「評価項目及び評価基準」のとおり。

### 4 評価委員（五十音順）

圓藤 陽子（圓藤労働衛生コンサルタント事務所所長）

尾崎 博（東京大学大学院農学生命科学研究科教授）

鬼武 一夫（日本生活協同組合連合会品質保証本部安全政策推進室室長）

熊谷 進（食品安全委員会委員）※平成29年1月6日まで

佐藤 洋（食品安全委員会委員長）

村田 勝敬（秋田大学大学院医学系研究科教授）

山添 康（食品安全委員会委員長代理）

山本 茂貴（食品安全委員会委員）※平成29年1月7日から

吉田 緑（食品安全委員会委員）

座長：平成29年1月6日まで熊谷進、同年1月7日から山本茂貴

\*敬称略

### 5 評価結果の概要

平成27年度に採択した1課題については、研究期間を1年延長することが、平成28年度に採択した7課題についてはいずれも次年度へ継続することがそれぞれ必要と判断された。

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、今後の研究体制及び研究計画の妥当性について評価する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 研究の体制（主任研究者、分担研究者の役割分担）</li> <li>2 研究の計画、方法</li> <li>3 研究の実施期間における遂行可能性</li> <li>4 費用対効果</li> </ol>
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"> <li>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</li> <li>2 食品健康影響評価への貢献等の可能性について</li> <li>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</li> </ol>

平成28年度食品健康影響評価技術研究課題の中間評価結果

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)	研究概要	評点 (5点満点)	評価所見	継続の要否
1503 祖父江 友孝 (大阪大学)	食事由来アクリルアミドばく露量推定方法の開発と妥当性の検討および大規模コホート研究に基づく発がんリスクとの関連に関する研究 (平成27年度～28年度)	本研究は、日本人におけるアクリルアミドのリスク評価を最終的な目的とする。本研究では、陰膳法食品サンプルの分析値をもとに、秤量法食事記録(DR)によって集められた食品とその調理法のデータを用いた推定方法、及び食物摂取頻度調査票(FFQ)を用いたばく露量推定方法の検討を行う。また、先行研究のDRおよび血液検体を利用した比較基準を用いたFFQの妥当性・再現性の検証、血液検体を用いたヘモグロビン付加体の測定を行う。その後、既存のコホートデータを用いて、食事由来ばく露量とがん罹患リスクとの関連を検討する。これにより、食事由来アクリルアミドの日本人におけるリスク評価が可能となる。	3.9	<p>〈総括コメント〉 本研究により、アクリルアミドのばく露評価の妥当性が確認された。また、ヘモグロビン付加体測定やがんとの関連性などの研究も進んでいる。ヘモグロビン付加体の測定結果を組みこんだ解析を通じて、ばく露評価の妥当性をさらに確認するとともに、がんのリスクとの関連性を明らかにするため、さらに1年間の研究を行うことが適当である。</p> <p>〈個別コメント〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>陰膳、FFQ、大規模コホートを組み合わせた計画に、ヘモグロビン付加体測定が加わることで、アクリルアミドのばく露評価の妥当性が向上することが期待される。</li> <li>共同研究でさらなる解析を深めて、成果を期待したい。</li> <li>コホート内症例対象研究は重要であるが、次年度は、明確な結論が出せる範囲で血液サンプルの測定数を選択して実施することが適当である。</li> <li>陰膳法と秤量法の相関はあまり良いとは言えないため、秤量法で真値を推定することは難しい。</li> <li>新たにコホート内症例対象研究を行ったとしても、アクリルアミドの影響を正當に評価できるまでに至るかはわからない。</li> <li>将来的には、日本人におけるアクリルアミド摂取と発がんリスクを大規模疫学で検討した結果の解析がなされると有用。</li> </ul>	継続
1601 小椋 康光 (千葉大学)	経管栄養食品等に含まれるセレン化合物の化学形態に着目したリスク評価及びバイオアベイラビリティに関する研究 (平成28年度～29年度)	セレンは生体必須元素であるため、セレンを含有していない経腸栄養剤、特殊ミルクあるいは治療用ミルクを使用したことによるセレン欠乏症が問題になることがある。最近ではセレンを含む製剤が上市され、また補充療法としてセレンの内服薬や注射薬が院内で調整されるなどして、セレン欠乏を呈した患者に使用される。一方、セレン化合物は毒劇法の毒物にも指定される化合物であり、その生理作用や毒性は摂取する化学形態に著しく依存している。従って、セレン化合物のリスク評価には、セレンの化学形態に基づく作用の解明が必要である。本研究では、セレンの化学形態に依存した毒性とバイオアベイラビリティの解明を行う。	3.9	<p>〈総括コメント〉 セレン化合物の代謝の影響を考慮した研究を通じて、リスク評価につながる可能性のある成果が得られた。次年度において、セレン化合物の化学形態に応じたバイオアベイラビリティ、新生児や乳幼児も含めたヒトの吸収・代謝等への腸内細菌叢の関与、セレン欠乏状態における体内挙動等に重点を置いた研究を期待する。</p> <p>〈個別コメント〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>計画通りに研究が進行していることが確認できた。</li> <li>ヒトにおけるバイオアベイラビリティを考慮した研究に重点をおくべきである。</li> <li>細胞毒性とヒト(動物)の症状との関連が不明であるため、今年度の研究成果がヒトにとって有用であるのかどうか判断できない。</li> <li>無菌動物等の使用も含めて、腸内細菌との関係を明らかにすることが望まれる。</li> </ul>	継続

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)	研究概要	評点 (5点満点)	評価所見	継続の要否
1602 吉成 浩一 (静岡県立大学)	インビボ毒性試験成績のデータベース化とそのインシリコ解析・評価への応用に関する研究 (平成28年度～29年度)	<p>化学物質の安全性評価にインシリコ手法の応用が求められている。これには多数の高品質な毒性試験成績が必要であり、食品健康影響評価書は有用なリソースとなりうる。他方、申請者らは化学物質の反復投与毒性データと毒性発現機序カテゴリーを搭載し、毒性未知物質の毒性エンドポイントと強度を類推できる有害性評価支援システム統合プラットフォーム(HESS)を開発した。本研究では、インシリコ手法による新たな食品中化学物質の安全性評価手法の確立を目指し、食品健康影響評価書データをHESSへ搭載して、重篤な毒性の機序解明、新規カテゴリー作成、これらの検証試験、毒性学的懸念の閾値の補助ツールとしての有用性の検証等を行う。</p>	4.3	<p>〈総括コメント〉 膨大なデータをよく整理し、研究は概ね順調に進捗している。次年度は、データベース化を加速させるとともに、インシリコ解析へ応用するための具体的な方策についても示されることを期待する。</p> <p>〈個別コメント〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 着実に目的に沿って解析が進められている。評価書のデータの所見のみで、毒性をどのように予測できるのかが明らかになることを期待する。</li> <li>・ 整理したデータを、実用性が高くかつリスク評価の際に利用し易いシステムに組み込んで欲しい。</li> <li>・ HESSデータの充実により、インシリコ解析ができるようになることが期待される。</li> <li>・ 順調に進んでいるが、データ入力の体制整備や効率化などの問題を解決することも必要である。</li> <li>・ 食品包装材料の化学物質に係わるリスク評価をサポートできるデータベースが作成されることを期待したい。</li> <li>・ 海外との連携も必要である。</li> </ul>	継続
1603 尾崎 麻子 (大阪市立環境科学研究所)	食品用ペットボトルから溶出する化学物質の摂取量の推定に関する研究 (平成28年度～29年度)	<p>清涼飲料水の容器包装として汎用されているポリエチレンテレフタレート(PET)ボトルを対象とし、溶出する化学物質を効率的かつ高感度・高精度に測定し、それらの摂取量の推定を目指す。</p> <p>PETから溶出する化学物質には、合成原料由来のモノマー類、重合触媒の金属類、その他に副生成物や分解物等がある。国内を流通するPETボトルについてこれらの材質含有量に関する報告は見られるが、溶出量に関する報告は極めて少ない。そこで、溶出する可能性のある化学物質を物性ごとに適した質量分析装置を用いて探索・同定する。さらに、食品擬似溶媒を用いた溶出試験を実施し、溶出量と食品分配係数及び接触係数より推定ばく露量を算出する。</p>	4.4	<p>〈総括コメント〉 ペットボトル内に溶出する化学物質を質の高い分析法で確実に解析しており、溶出物質のばく露評価に有用な成果が着実に得られている。次年度の研究により、合成樹脂系の器具・容器包装のリスク評価に資するデータが得られることが期待される。</p> <p>〈個別コメント〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 国内で汎用されているペット容器からの溶出物の定量や摂取量の推定が可能になることを期待する。</li> <li>・ 金属の測定については、バリデーションの実施が望まれる。</li> <li>・ Sb、Geの含有レベルが明らかにされたことから、今後の健康リスクに関する研究に資することが期待される。</li> <li>・ 長期保存した場合の分析結果が得られるとより良い。</li> </ul>	継続

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)	研究概要	評点 (5点満点)	評価所見	継続の要否
1604 鰐淵 英機 (大阪市立大学)	有機ヒ素化合物による 発がんメカニズムの解 明 (平成28年度～29年度)	本邦において、ヒ素の主要なばく露源は食用海産動植物であり、これらに多く含まれる有機ヒ素化合物の健康影響評価が求められている。本研究では、食用海産動植物含有ヒ素化合物の主な代謝物で、有機ヒ素化合物であるジメチルアルシン酸(DMA <sup>v</sup> )に着目し、その膀胱発がんメカニズムを明らかにするとともに、ヒ素の発がんリスク評価とリスクマネージメントに応用可能なバイオマーカーを開発する。また、DMA <sup>v</sup> の胎児期ばく露による発がん性に関する知見はほとんどないため、DMA <sup>v</sup> の経胎盤ばく露による遺伝毒性および発がん性の有無について明らかにする。さらに、生体内での食用海産動植物含有有機ヒ素化合物の代謝動態を考慮した毒性評価法の確立を目指す。	3.4	<p>〈総括コメント〉 有機ヒ素化合物による発がんメカニズムの過程において腸内細菌の関与が示唆される等、一定の成果が得られている。次年度は、膀胱癌に重点を置き、ヒ素化合物の体内挙動、これまで得られた試験成績に基づくヒトへの外挿性等を検討し、リスク評価につながる成果としてとりまとめる必要がある。</p> <p>〈個別コメント〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>研究が進んでいることを確認した。</li> <li>有機ヒ素化合物の発がんメカニズムに関する明確な結論が引き出せるように、これまでの成果を考察して欲しい。</li> <li>ヒトで肺癌・皮膚癌が発生することは既知である。今回の妊娠期ばく露による発がん試験については、これまで得られた知見を基にヒトへの外挿性を考察すべきである。</li> <li>妊娠期ばく露による仔マウスへの影響については、前腫瘍性変化の解析など今回得られたデータを十分に活用されたい。</li> </ul>	継続
1605 横井 毅 (名古屋大学)	血漿マイクロRNAの発 現変動を指標とした化 学物質の新規毒性評価 系の構築・評価研究 (平成28年度～29年度)	近年、がんなどの様々な病態診断の低侵襲性バイオマーカーとして血漿マイクロRNA(miRNA)の可能性が広がりにつつある。我々は、化学物質等による典型的な肝障害ラットモデルについて、病態や肝組織損傷部位に特異的な血漿miRNAの探索研究結果を報告した。血漿中のmiRNAは従来のバイオマーカーよりも極めて早い時間に障害を検出予知でき、さらに病型や発症機序を示唆していた。本研究ではmiRNAの優れた特徴を、化合物の <i>in vivo</i> 毒性スクリーニングに適用し、血漿miRNAの発現変動を指標とし、従来の試験法よりも少ない動物数で多くの情報を確実に得る事が期待できる新規の試験方法を確立する。	4.0	<p>〈総括コメント〉 血液サンプルで測定可能なため、毒性メカニズムの評価での有用性が示唆された。次年度は、肝障害に関連したマイクロRNA(miRNA)と酵素の関連、miRNAマーカーの有用性について明らかにする必要がある。</p> <p>〈個別コメント〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>毒性評価系への適用を考慮した報告としてまとめるべきである。</li> <li>次世代シーケンサーを用いるのは妥当である。</li> <li>毒性に特化したmiRNAが明らかになれば、生体マーカーとして有用となり得る。</li> <li>種差が少ないので、外挿性が良くなることが期待される。</li> <li>時間依存的に得られる結果が変わるので、ヒトでの評価に適した時間帯等について不明な点がある。</li> <li>多くの結果を出しているが、リスク評価までには距離があるのではないかと。</li> </ul>	継続

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)	研究概要	評点 (5点満点)	評価所見	継続の要否
1606 富田 治芳 (群馬大学)	食肉由来腸球菌の抗菌性飼料添加物に対する耐性と多剤耐性伝達性プラスミドとの関係についての調査・研究 (平成28年度～29年度)	家畜や伴侶動物で使用される抗菌薬とヒト由来耐性菌との関係については多くの調査・研究が行われている。それらの結果を踏まえ、主なヒト用抗菌薬と交叉耐性を示す抗菌物質の動物への使用は制限されている。しかし抗菌物質の飼料添加物としての家畜への使用と菌の薬剤耐性に関しては不明な点が多い。本課題では現在、飼料用添加物として広く用いられている抗菌性物質バシトラシンの薬剤耐性について、動物(家畜)とヒトの腸管内常在菌であり、同時に主な病院内感染症起因菌でもある腸球菌を対象とした調査・研究を行う。これにより腸球菌および腸内細菌叢の多剤耐性化に対する抗菌性飼料添加物が与える影響とリスクを評価するための知見とする。	3.9	<p>〈総括コメント〉 今回の研究により、トリにおけるバシトラシン耐性の実態の一部が明らかとなった。次年度は、実際に使用されている動物種における検討、耐性プラスミドと多剤耐性とのメカニズム等に重点を置いた研究を実施する必要がある。</p> <p>〈個別コメント〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・リスク評価に直結する研究である。着実に成果が上がっている。</li> <li>・国内外の鶏生肉を試料とした薬剤耐性菌の耐性遺伝子の確認は妥当である。</li> <li>・多剤耐性化が示されたこととブレイクポイント値が作成されたことは有用である。多剤耐性プラスミドの同定が望まれる。</li> <li>・次年度、多剤耐性に関する成果が着実に出ることを期待する。</li> <li>・今年度までの自らの研究到達度を適切に把握していることは、次年度の研究計画を考える上で重要な点である。</li> </ul>	継続
1607 桑形 麻樹子 (一般財団法人 食品薬品安全 センター 秦野研究所)	発生毒性試験における胎児形態異常に関するデータ収集と骨格変異の毒性的意義に関する研究：フルシトシン誘発性過剰肋骨の発現機序からの考察 (平成28年度～29年度)	リスク評価時に重要な資料となる、2011年から2015年の発生毒性試験の胎児観察背景データを収集するとともに、抗真菌剤フルシトシン投与による過剰肋骨の発現機序を投与時の胎児発生段階を考慮に入れて検討し、リスク評価における化学物質投与により発現する過剰肋骨の意義について考察する。	4.2	<p>〈総括コメント〉 専門家に対するアンケートに基づき発生毒性試験関連の背景データのアップデートを進めていただきたい。器官形成関連因子を解明することは、評価に資する重要な指標となる。</p> <p>〈個別コメント〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・中間報告として短期間(約3か月)の成果を聞く限りでは、評価は困難であるが、順調にかつ精力的に研究を進行している。</li> <li>・着実にまとめて欲しい。</li> <li>・アンケート結果をまとめることに期待している。</li> <li>・日本における最大規模のEmaらの報告のアップデート版となる背景データが得られることで、発生毒性評価の基盤の1つとなることが期待される。</li> <li>・背景データは毒性評価に資する重要な資料。</li> <li>・発生機序については、主要な器官形成関連因子を検索しているのは妥当だが、将来的にはさらに対象物質が増えるとより良い。</li> </ul>	継続