

発がんプロモーション作用がある/疑われる 物質の評価/規制に関するQ&A

NPO法人食品保健科学情報交流協議会 理事長 林 裕造

- Q1.発がんプロモーション作用が知られる食品関連物質にはどのようなものがあるか？
- Q2.国際評価機関や欧米諸国では発がんプロモーション作用のある物質をどのように規制/評価しているか？
- Q3.ジアシルグリセロールに発がんプロモーション作用があるとすればどのように規制すべきか？

1

林参考人作成資料

- Q1.発がんプロモーション作用が知られる食品関連物質にはどのようなものがあるか？

食塩, グリオキサール, メチルグリオキサール(胃, ラット),
BHA(前胃, ラット), ポリソルベート(皮膚, マウス),
デオキシコール酸, 塩化メチレン(肝, マウス, ラット),
ニコチナミド, ジエチレングリコール(腎, ラット),
サッカリンナトリウム, グルタミン酸ナトリウム, アスコルビン
酸ナトリウム(膀胱, 雄ラット),
エリスロシン, ヨード, チオウレア(甲状腺),
トリプシン阻害剤(膵腺房, ラット)

2

林参考人作成資料

Q2.国際評価機関や欧米諸国では発がんプロモーション作用のある物質をどのように規制/評価しているか？

発がんプロモーターに特有な規制/評価の方式はない

一般的には個々の物質もしくは物質群ごとに、下記事項を基盤に、通常の毒性評価と同様の考え方で安全係数の方式によってADIが算出される；

- 1) 遺伝毒性発がん物質でないことを確認する
- 2) 発がんプロモーションの背景となる影響(細胞の増殖, 分化の亢進/抑制, 壊死など)を標的細胞に起こさない摂取量を確認する:それ以下の量の摂取ならば発がんプロモーション作用は起きない

医薬品, 食品添加物, 農薬などの開発研究において発がんプロモーター試験が実施される状況

1. 発ガン性試験においてがんの発生がみられ, それが被験物質の標的細胞に対する遺伝子障害性によるものか, 発がんプロモーション作用によるものか識別したい場合
2. 反復投与毒性試験において, 特定の器官に細胞増殖の亢進, 細胞増殖巣, 組織の壊死と再生の繰り返しを示唆する像などがみられ, その変化が発がんプロモーションにつながると懸念される場合

動物実験で認められた/疑われた発がんプロモーター作用をヒトに対する発がんリスクの観点から評価する際の手順

1. 遺伝毒性発がん物質でないことを確認する(2-ニトロプロパンは遺伝毒性発がん物質と判定, 1984年)
2. 動物実験で認められた作用が特定の動物種, 系統に特異的か否かを確認する(サッカリンナトリウム, グルタミン酸ナトリウム)
3. 発がんプロモーター作用についての無影響量に基づいてADIを算出するなど作用強度の立場から評価する(BHA, エリスロシン):安全係数の設定が重要

Q3.ジアシルグリセロールに発がんプロモーション作用があるとすればどのように規制すべきか?

1,2-ジアシルグリセロール(1,2-DAG)が発がんプロモーターではないかという懸念は, 1,2-DAGが強力な発がんプロモーターであるフォルボールエステル(TPA)と同様にプロテインキナーゼC(PKC)を活性化させるという酵素化学的知見によるものである;

DAGを高濃度に含有する食用油についての発がん性試験や反復投与毒性試験の結果によるものではない

発がん性試験:陰性

反復投与毒性試験:特記すべき影響なし

1,2-DAGとTPAの比較(1)

1,2-DAGはPKCの生理的な活性因子である

サブファミリー	活性因子
通常型PKC	1,2-DAG, PS, Ca ⁺⁺
新規型PKC	1,2-DAG, PS
非定型PKC	PS

TPAは細胞膜を通過して細胞内に入り, 生理的活性因子である1,2-DAGにかわってPKCを活性化する

7

林参考人作成資料

PKCの生理と病理

PKCは細胞の増殖, 分化, 胚発生, 生体防御などの生命維持に不可欠な生理機能に関する酵素である

PKCの活性が過剰に発現すると発がんプロモーションなどの病態をひきおこす可能性がある

ラット胎児線維芽細胞におけるPKC β_1 の過剰発現
ラット線維芽細胞におけるPKC ϵ の過剰発現

8

林参考人作成資料

1,2-DAGとTPAの比較(2)

TPAの投与に伴う発がんプロモーションがPKCの活性化によるものとする、TPAは標的細胞の内部でPKCを過剰に活性化していることになる

1, 2-DAGは細胞内やホスホリパーゼの作用でフォスファチジルイノシトールビスホスフェート(PIP_2)からつくられるが、DAGキナーゼによって速やかにリン酸化されてホスファチジン酸に変換されるため細胞内での寿命は短い

9

林参考人作成資料

1, 2-DAGが発がんプロモーターとして作用するための必要条件

外部から生体に投与された1, 2-DAGが標的細胞到達し、細胞膜を通過して内部に入り、PKCを過剰に発現させること

TPAの標的細胞: 重層扁平上皮細胞(マウス, ラットでの2段階発がん試験), 肺胞上皮細胞(ウレタンによるマウス肺発がんモデル), 線維芽細胞, 腸粘膜上皮細胞(培養細胞による実験)

10

林参考人作成資料

1, 2-DAGの発がんプロモーター作用の判断に必要な科学的知見

TPAと1, 2-DAGの標的細胞内におけるPKC活性化の程度と細胞内濃度推移についての比較研究のデータ

実験動物における発がんプロモーター作用についてのTPAと1, 2-DAGの比較研究のデータ

例: マウス皮膚についての2段階発がん試験
ウレタンによるマウス肝腫瘍の促進作用