

林裕造参考人によるプレゼンテーションの概要

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、食塩、サッカリンナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム等があるが、これらは、一言で発がんプロモーターといっても様々な観点から発がんプロモーターと位置づけられている。このため、発がんプロモーターの定義について明確にしたうえで、統一した見解のもとに議論していくべきである。

プロモーション作用を有する物質に特有な規制・評価方法はなく、遺伝毒性発がん物質でないことを確認し、さらに、発がんプロモーションの背景となる影響を標的細胞に起こさない摂取量を確認することが必要。最終的には、ADI を算出する。

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、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 1,2-DAG が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。

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。

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はある。

生理的な 1,2-DAG は、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なるため、細胞内での寿命は短い。したがって、プロモーションにはつながらない。

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是、外部から投与された 1,2-DAG が標的細胞に到達し、細胞膜を通過して内部に入り、PKC を過剰に活性化させることである。

- 1,2-DAG が発がんプロモーターであるか否かを判断するために必要な科学的知見は、
- ・ TPA と 1,2-DAG の標的細胞内における PKC の活性化の程度と細胞内濃度推移についての比較データ
 - ・ 実験動物における発がんプロモーション作用についての TPA と 1,2-DAG の比較データが必要と考える。

遺伝子改変動物は、現時点では化学物質の作用メカニズムの解析もしくは作用メカニズムに関する仮説の検証を目的とする研究に用いるもの。定量的安全性評価（例えば閾値の設定等）の目的には、一般に遺伝子改変動物は使えない（ ）。

TPA は皮膚及び前胃の両部位に発がんプロモーター作用を示すので、1,2-DAG について

も、皮膚に対する作用の知見は舌や食道の毒性評価に外挿できる。

閾値を求める場合は、国際的に認められている試験で行うべき。

低分子の分解カラギナン(degraded carrageenan)は潰瘍性大腸炎を起こすことが知られており、また、大腸がんの発がんプロモーション作用があることも知られている。

しかし、既存添加物であるカラギナンは、天然の海草から抽出した分子量 10 万以上の多糖類の硫酸エステルでプロモーション作用はないことが確認されている。

過去にカラギナンが発がんプロモーション作用を示した事例については、それは低分子の分解カラギナンによるものと考えられる。したがって、カラギナンの安全性確保については分解カラギナンがどの程度に含まれているかについての規格とカラギナンが消化管内で腸内細菌により、どの程度分解されるかについての検討が必要と考えられる。