

これまでの合同ワーキンググループにおける調査審議の要約

1. 評価全般に関することについて

発がんプロモーション作用を持つ物質には、閾値が存在すると考えられている。

プロモーション作用があ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。なお、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である。

動物実験により示された発がんプロモーション作用について、ヒトの健康への影響評価（リスク評価）に際して、どのように反映させるのか、考える必要がある。

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・予想を検証するために用いるもの。トランスジェニック・ラット等の遺伝子改変動物を用いて、発がんプロモーション作用のメカニズムを確認することはできるが、遺伝子改変動物についての国際的な評価（validation）が定まっていない現状では、遺伝子改変動物を用いて、人に対する発がんプロモーション作用の有無を確認することはできない。遺伝子改変動物で異常がみられた場合は警告にとらえ、通常の実験動物で確認を行い、最終的な評価をすることが重要である。

ジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用を確認するための各実験の結果が異なる理由として、ジアシルグリセロールの脂質代謝に対する影響を介した間接的な影響が重なっている可能性も考えられる。（発がんに関する脂肪摂取の影響についても検討すべきではないか。）

ジアシルグリセロールの吸収、代謝等の体内動態について、生理的な脂質代謝に与える影響も含めて検討する必要がある。（ジアシルグリセロールのままで吸収されることがあるのか否かについても検討すべきではないか。）

従来の実験動物とトランスジェニック・ラットとでは、ジアシルグリセロールについての実験結果が明らかに違うということになった場合、なぜ違ったのかということについて、はっきりとした理由、メカニズムを調べる必要がある。

ジアシルグリセロールが発がんプロモーション作用を示すとした場合、どのようなジアシルグリセロールがどのようなメカニズムでプロモーション作用を示すのか、検討する必要がある。（発がんプロモーション作用を有しない天然カラギナンとプロモーション作用を有する分解カラギナンのような違いがジアシルグリセロールの種類によってもあるのか否か。）

ラットにおける実験結果をヒトに外挿する場合には、総摂取カロリーに占める脂肪の割合として考えるのか、あるいは体重当たりの量として考えるのかによって、数値が大きく異なる。評価に際しては、この点も考慮する必要がある。例えば、ラットの場合、実験に用いられた 5.5%の脂肪というのは、総カロリーの 10 数%にしかないが、人間の場合、総カロリーの 20~25%を脂肪により摂取している。一方、体重当たりの量として考えると、ラットにおける 5.5%の DAG というのは、ヒトが通常摂取する DAG の量の 10 倍に相当することになる。

長鎖脂肪酸がほとんどというジアシルグリセロールの脂肪酸の構成から考えて、細胞膜の透過性が低く、細胞内へ取り込まれることはないようにも思われるが、例えば、傷があったような場合、細胞膜の構成が通常とは異なっていた場合、細胞内へ取り込まれることがあるかも知れない。

2. 平成 15 年以降に実施された試験（ジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用に関する研究（国立がんセンター）、ジアシルグリセロール（DAG）の大腸がん促進作用（国立がんセンター）及び DAG の中期多臓器発がん試験（DIMS 医科学研究所））について

ジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用に関する研究について

- ・ 本来は 4NQO を投与後に DAG を投与すべきところを、4NQO と DAG を同時投与しているため、この試験で狭義のプロモーション作用を評価できるのか疑問である。
- ・ 通常の試験とは異なっているが、イニシエーターとプロモーターに同時に暴露されることもあり得るのではないかということで、区別せずに DAG の発がんに対する作用が出るかどうかを見ようということで行われたものと考えられる。

DAG の中期多臓器発がん試験について

- ・ イニシエーターのみの群でも一部の腫瘍・がんが多数（50~70%）発生しており、実験動物の数が少ない（20 匹程度）ので、プロモーション作用の有無を見るためのプロトコールとしては不相当と考えられる。報告された実験結果について評価の見直しが必要。
- ・ 脂肪酸の違いによる影響が見られるので、この点を精査した上で、実験の評価を行う必要がある。

3. 今後実施すべき事項について

背景データが十分でない遺伝子改変動物を用いて評価を行う前に、既にバリデーションの行われている実験動物・実験系で試験を行うべきである。具体的には、DMBA をイニシエーターに使い、1,2-ジアシルグリセロールのプロモーション作用をみる皮膚の二段階発がん実験をまず行うべきである。

国立がんセンターで行われているマウスの皮膚二段階発がん試験の結果が来年（2006年）1月下旬に判明するので、その結果も踏まえて、検討結果（中間報告）をまとめるべきである。

トランスジェニック・ラットを用いた試験を行う時には、再現性を確認する試験も実施すべきである。

PKC 活性による発がんプロモーション作用だけでなく、脂質代謝を介した影響についても、調べる必要がある。

ヒト大腸由来細胞 Caco-2 では、DAG による PKC の活性化は認められなかったと報告されているが、扁平上皮細胞でも調べられたい。

従来のジアシルグリセロールに関する研究では、炭素数 8 以下の中鎖・短鎖脂肪酸により構成されるジアシルグリセロールが対象となっている。今回、対象となっている長鎖脂肪酸（炭素数 16～18）により構成されるジアシルグリセロールが細胞内に入っていくのかどうか、検証する必要がある。

4 . その他

追加実験のデザイン（プロトコール）については厚生労働省の責任において決定すべきである。