

ジアシルグリセロールに関する実験報告書の概要

○ 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（国立がんセンター研究所 飯郷先生）

発がん高感受性ヒトプロト型 c-Ha-ras 遺伝子トランスジェニック（Hras128）（Tg）ラット及びその同腹の野生型ラット（各雄 16 匹、各雌 15 匹）を用い、ジアシルグリセロール（DAG）（0（トリアシルグリセロール（TAG）5.5%含む）、1.375、2.75 及び 5.5%）を 20 週間混餌投与し、併せて前半 10 週間は 10ppm の 4-ニトロキノリン 1-オキサイド（4NQO）を飲水投与した。また、5.5%DAG のみ及び 5.5%TAG のみをそれぞれ 20 週間混餌投与する投与群も設け試験を行った。

DAG 投与による体重、摂餌量、摂水量への影響は認められなかった。

雄 Tg ラットにおいて、扁平上皮がん発生率は高用量群 43.8%で、対照群は 12.3%と比べ約 3.6 倍に増加したが、有意差はなかった。しかし、発生頻度の用量相関の傾向検定において有意な用量相関が認められた。さらに、ラット 1 匹あたりの「扁平上皮がんの個数」及び「乳頭腫と扁平上皮がんの合計個数」においても、用量に相関した有意な増加が認められた。

一方、雌 Tg ラット及び野生型ラットに対しては、DAG 投与による影響は認められなかった。

また、その他の臓器については、Tg ラット及び野生型ラットともに、DAG 投与による影響は認められなかった。

著者らは、DAG が直接接触する舌のみにプロモーション作用を示唆する結果を得たが、結果を確認するための追加試験が必要としている。

○ ジアシルグリセロールの大腸がん促進作用試験（国立がんセンター研究所 若林先生）

F344 ラット（各雄 12 匹）にジアシルグリセロール（DAG）（0、1.375、2.75 及び 5.5%）を 4 週間混餌投与し、投与開始日翌日及び 7 日目にアゾキシメタン（AOM）を計 2 回皮下注射し試験を実施した。また、同じ実験系で AOM の代わりに生理食塩水を投与する実験も併せて行った（各雄 6 匹）。

大腸のアベラントクリプトフォーカス（ACF）のカウントを行ったところ、ラット 1 匹あたりの ACF 数への DAG 投与による影響は認められなかった。ラット 1 匹あたりの総 ACF 数にも有意差は認められなかったが、5.5%DAG 投与

群では減少する傾向が見られ、フォーカスあたりの平均アベラントクリプト数は、5.5%DAG 投与群で有意に減少した。

また、血中のトリグリセリド濃度は、AOM 処理をした 1.375%及び 5.5%DAG 投与群において有意な減少が認められた。さらに、遊離脂肪酸濃度は、AOM 処理をした DAG 投与群において減少し、2.75%及び 5.5%DAG 投与群のレベルは、無処理群と変わらなかった。

なお、その他の DAG 投与による毒性等は認められなかった。

以上から著者は、DAG はラット大腸 ACF 形成を促進せず、むしろ ACF の増殖を抑制すると考えられ、大腸発がんに対して抑制的に作用する可能性を示唆している。

ヒトの家族性大腸腺腫症のモデルマウスであり、Apc 遺伝子に変異を持ち、加齢とともに高トリグリセリド血症を発症し、腸にはポリープが自然発生する Min マウス(各雄 12 匹)及び野生型マウス(各雄 6 匹)にジアシルグリセロール(DAG) (0、1.375、2.75 及び 5.5%)を 9 週間混餌投与した。

腸のポリープ数をカウントしたところ、対照群に比べ、DAG 投与群では腸ポリープ発生数がやや多かったが、用量相関性や有意差は認められなかった。

Min マウスの血清中トリグリセリド濃度は、野生型マウスに比べ、AIN-93G 基礎飼料群で約 9 倍高く、1.375%及び 5.5%DAG 投与群でトリグリセリド濃度の平均値が 3 ~ 4 割高かったが、有意差はなかった。

Min マウスの血清中総コレステロール濃度は、野生型マウスに比べ、全体的に高く、5.5%DAG 投与群で総コレステロール濃度の平均値が AIN-93G 基礎飼料群に比べ約 24%高かったが、有意差はなかった。

Min マウスの血清中遊離脂肪酸濃度は、野生型マウスに比べ、全体的にやや高かったが、DAG 投与による影響は認められなかった。

以上から著者は、DAG の腸ポリープ形成に対する影響については、用量相関性や有意差は認められなかったものの、腸ポリープの発生数がやや多かったことから、DAG は Min マウスの腸ポリープ形成に対し、少なくとも抑制作用は持たず、促進する可能性があるとして述べている。

著者は、これら 2 つの実験系において相反する結果が得られたことから、DAG の大腸発がんへの影響について結論に至らず、さらなる検討が必要としている。

○ DAG の中期多臓器発がん性試験 (製造会社委託、DIMS 実施)

F344/DuCrj 系ラット (各雄 20 匹)に複数の発がんイニシエーターを 4 週間かけて投与 (実験開始時に N-nitrosodiethylamine100mg/kg を 1 回腹腔内投与、実験

4、7、11、14 日目に N-methyl-N-nitrosourea 20mg/kg を計 4 回腹腔内投与、実験 18、21、25、28 日目に 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride 40mg/kg を計 4 回皮下投与、実験開始から 14 日目まで 0.05% N-n-butyl-N-butan-4-ol-nitrosamine 水溶液を飲水投与、実験 15 日目から 28 日目まで 0.1% diisopropanol nitrosamine 水溶液を飲水投与し、その後、ジアシルグリセロール (DAG) (0、1.375、2.75 及び 5.5% : 各群の飼料中の脂質量をトリアシルグリセロールで 5.5% になるように調整) を 24 週間混餌投与し、併せて試験施設基礎食群 (MF 飼料; 脂質濃度 5.3%)、高リノール酸 TAG 群 (脂質濃度 5.5%)、高オレイン酸 TAG 群 (脂質濃度 5.5%) 及び中鎖脂肪酸 TAG 群 (脂質濃度 5.5%) も同様に 24 週間混餌投与した。

大腸の肉眼的病理学検査では、対照群と比べ 1.375% 及び 2.75% DAG 投与群で結節の発生頻度が有意な高値を示したが、5.5% DAG 投与群では有意差は認められず、用量相関性はなかった。また、病理組織学的検査においても、1.375% 及び 2.75% DAG 投与群で腫瘍性病変 (腺腫もしくはがん) の発生頻度が高い傾向を示したが有意差はなく、5.5% DAG 投与群では 5.5% TAG 投与群と同程度の発生頻度であり、用量相関性は認められず、発がん促進作用は認められなかった。一方、5.5% 高リノール酸 TAG、5.5% 高オレイン酸 TAG 及び 5.5% 中鎖脂肪酸 TAG 投与群においては、肉眼的病理学検査で結節の発生頻度が 5.5% TAG 投与群と比べ有意に高い値を示し、病理組織学的検査でも 5.5% 高オレイン酸 TAG 投与群で腫瘍性病変 (腺腫もしくはがん) の発生頻度が有意に高い結果となった。

また、その他全身の病理組織学的検査では、DAG 投与による発がん促進作用は認められなかった。

著者は本試験において全身諸器官に対する DAG の発がん促進作用を検討した結果、その作用はないことが示されたとしている。