

食品安全委員会  
新開発食品・添加物専門調査会  
合同ワーキンググループ  
第5回会合議事録

1. 日時 平成21年2月13日(金) 10:00~13:20

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

(1) ワーキンググループ座長の選出

(2) 高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性について

(3) その他

4. 出席者

(専門委員)

福島座長、池上専門委員、上野川専門委員、菅野専門委員、立松専門委員、  
林専門委員、三森専門委員、山添専門委員、山本専門委員、吉田専門委員

(説明者)

厚生労働省 玉川新開発食品保健対策室長

厚生労働省説明員 若林敬二(国立がんセンター研究所長)

厚生労働省説明員 西川秋佳(国立医薬品食品衛生研究所病理部長)

厚生労働省説明員 津田洋幸(名古屋市立大学大学院医学系研究科教授)

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員、畑江委員、本間委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、角井課長補佐、  
鶴身課長補佐、大竹係長

5. 配布資料

資料1 新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググループの設置について

－「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性」に係る食品健康影響評価の進め方－

- 資料 2－1 発がんプロモーションに関してこれまでに行われた試験一覧
- 資料 2－2 高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性に関する経緯
- 資料 2－3 これまでの調査審議の要約（事務局によるまとめ）
- 資料 3 ジアシルグリセロール（DAG）の安全性資料（事業者提出資料）
- 資料 4 マウス皮膚二段階発がんモデルにおける、高濃度にジアシルグリセロールを含む食用油の発がんプロモーション活性の検討  
（国立がんセンター研究所長 若林敬二）
- 資料 5 ジアシルグリセロール（DAG）の舌発がんプロモーション作用試験  
（国立医薬品食品衛生研究所病理部長 西川秋佳）
- 資料 6 I．Diacylglycerol のヒトプロト型 c-Ha-ras 遺伝子導入ラットを用いた上部消化管の二段階発がん修飾試験（混餌投与）  
II．ヒトプロト型 c-Ha-ras 遺伝子導入ラットを用いた高用量（11%混餌）Diacylglycerol の上部消化管の発がん増強・促進試験（混餌投与）  
（名古屋市立大学大学院医学系研究科教授 津田洋幸）
- 資料 7 食品安全委員会 平成 17～19 年度食品健康影響評価技術研究  
環境化学物質の発がん性・遺伝毒性に関する検索法の確立と閾値の検討  
（主任研究者：名古屋市立大学大学院医学系研究科教授 津田洋幸）
- 資料 8 「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性について」に関するこれまでの経緯及び知見のまとめ

## 6. 議事内容

○猿田評価調整官 定刻となりましたので、ただいまから第 5 回「新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググループ」を開催いたします。

先生方には、御多忙の中にもかかわらず、御出席いただき、ありがとうございます。

本合同ワーキンググループの会合は、公開で行います。

平成 19 年 10 月 1 日をもちまして、食品安全委員会専門調査会の専門委員の改選が行われ、本日は改選後、最初の合同ワーキンググループに当たりますことから、座長が選出されるまでの間、事務局の方で議事の進行をさせていただきたいと思っております。よろしくお願いたします。

本日は山本専門委員の到着が遅れておりますが、10名の専門委員に御出席いただく予定でございます。専門委員の改選において、専門委員を継続していただいた先生には、引き続き、本ワーキンググループに御参加いただいておりますが、新開発専門調査会の委員をされておりました長尾美奈子専門委員につきましては、後任として、添加物専門調査会の林真専門委員にワーキンググループに御参加いただいております。

また、厚生労働省から医薬食品局食品全部新開発食品保健対策室の玉川室長に御出席いただいております。なお、本日、厚生労働省からの追加試験の御報告に当たり、研究者の先生より御説明いただけると伺っております。よろしく願いいたします。

また、食品安全委員会からの委員の先生が御出席されております。

本日全体のスケジュールにつきましては、お手元の「第5回新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググループ議事次第」をお配りしておりますので、御覧いただきたいと思っております。

それでは、まず配布資料の確認をさせていただきます。

配布資料は議事次第、座席表、専門委員名簿。

資料1「新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググループの設置について」。

資料2-1「発がんプロモーションに関してこれまでに行われた試験一覧」。

資料2-2「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性に関する経緯」。

資料2-3「これまでの調査審議の要約」。

資料3「ジアシルグリセロール(DAG)の安全性資料(事業者提出資料)」。

次に厚生労働省側の報告資料にまいります。

資料4「マウス皮膚二段階発がんモデルにおける、高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の発がんプロモーション活性の検討」。

資料5「ジアシルグリセロール(DAG)の舌発がんプロモーション作用試験」。

資料6「I. Diacylglycerolのヒトプロト型c-Ha-ras遺伝子導入ラットを用いた上部消化管の二段階発がん修飾試験(混餌投与)II. ヒトプロト型c-Ha-ras遺伝子導入ラットを用いた高用量(11%混餌)Diacylglycerolの上部消化管の発がん増強・促進試験(混餌投与)」。

以下、食品安全委員会の資料に戻ります。

資料7「食品安全委員会 平成17~19年度食品健康影響評価技術研究環境化学物質の発がん性・遺伝毒性に関する検索法の確立と閾値の検討」。

資料8「『高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性について』に関するこれ

までの経緯及び知見のまとめ」。

以上となっております。

お手元の資料Ⅰ「新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググループの設置について」を御覧いただきたいと思っております。

平成19年10月1日の食品安全委員会専門調査会の専門委員の改選に伴いまして、設置要領が一部変更されましたので、主な変更点についてお知らせいたします。

主な変更点は、3点でございます。

1点目。1の(2)ですが、専門調査会を統合したことに伴い、化学物質・汚染物質専門調査会と記載を修正してございます。

2点目。1の(3)ですが、他のワーキンググループにおける記載と平仄をそろえるために修正してございます。

裏面にまいりまして、3点目でございます。本ワーキンググループの専門委員についても改選が必要となっております。

新開発食品専門調査会と添加物専門調査会の座長と御相談させていただき、長尾美奈子専門委員に変わりました。このたび、林真専門委員に御参加いただくことになりました。

本要領につきましては、新開発食品専門調査会と添加物専門調査会の両専門調査会に御了承いただき、また食品安全委員会において御報告させていただいております。なお、それ以降、今回の開催までに立松専門委員及び林専門委員の御所属、三森専門委員の御所属の学科名が一部変更となっておりますので、更新させていただいております。

それでは、議題の(1)にまいります。本専門調査会の座長の選出をお願いしたいと思います。座長の選出につきましては、食品安全委員会専門調査会運営規程に準じまして、資料1の設置に基づいて、座長は専門委員の互選により選任することとなっております。本合同ワーキンググループの座長として、どなたか御推薦いただければと思いますが、いかがでしょうか。

三森専門委員、お願いします。

○三森専門委員 今回の審議内容は発がん性に関連することですので、発がん性にお詳しい福島先生が適任かと思っておりますので、御推薦申し上げます。

○猿田評価調整官 ありがとうございます。山添専門委員、お願いします。

○山添専門委員 福島先生はこれまで添加物を含め、いろいろなところで座長をお務めいただいておりますし、おまとめ役として適任かと思っております。

○猿田評価調整官 ただいま三森専門委員、山添専門委員から福島専門委員を座長にとい

う御推薦がございましたが、いかがでございましょうか。

(「異議なし」と声あり)

○猿田評価調整官 ありがとうございます。それでは、御賛同いただきましたので、座長に福島専門委員が互選されました。それでは、福島専門委員お座りの席を座長席とさせていただきますたいと思います。

それでは、これ以降の進行を福島座長にお願いいたします。よろしくをお願いいたします。

○福島座長 おはようございます。福島でございます。これ以後の進行を務めさせていただきます。どうぞよろしくをお願いいたします。

私から提案が1つあります。食品安全委員会専門調査会運営規程には「座長に事故があるときは、当該専門調査会に属する専門委員のうちから座長があらかじめ指名する者が、その職務を代理する」とあります。

したがって、私から座長代理として上野川専門委員を指名させていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。

それでは、上野川先生、ごあいさつをお願いいたします。

○上野川専門委員 よろしく申し上げます。

○福島座長 ありがとうございます。そうしましたら、議題の(2)に入らせていただきます。「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性について」でございます。事務局から説明をお願いいたします。

○猿田評価調整官 本日は5回目のワーキンググループでの審議になりますが、前回から3年と時間が経過していることもございますので、これまでの経緯について、事務局から説明をさせていただきます。

まず全体的なことを申し上げますけれども、本日この第5回のワーキンググループにおいて、先生方にお伺いしますのは基本的に1点。DAGに発がんプロモーション作用があるかないかということをお判断いただくものでございます。本日はそうした観点からの資料を御用意させていただいております。

前回第4回のワーキンググループの開催から3年以上経過しておりますことから、第4回のワーキンググループまでに提出された試験。それから、本日提示される試験を一覧にさせていただいております。第4回のワーキンググループまでの経緯と審議の経過。これまでに一応一致したと思われる見解について、まとめさせていただいております。

それでは、資料 2、3、8 について御説明をさせていただきます。

まず資料 2-1 「発がんプロモーションに関してこれまでに行われた試験一覧」について御説明をさせていただきます。説明に併せて、他の資料 4～8 も御覧いただきたいと思っております。

資料 2-1 にございますように、本日は複数の試験の結果について、御審議いただきます。似たような試験が多いことから、本日はわかりやすくするために試験一覧ということで、試験 A～G の略称を付けまして、一覧として御用意させていただきました。なお、裏面に試験 D～G の正しい試験名を記載してございますので、御参考にされてください。

まず全体の概略でございます。試験 A、B、C でございますが、これは第 1 回～第 4 回に提示された試験でございます。4 回のワーキンググループでは試験 A、B、C の結果からは、プロモーション作用が判断できず、追加試験が必要という結論になりまして、厚生労働省の方で実施された追加試験が試験の E と F でございます。

試験 D でございますけれども、週 2 日 DAG を皮膚に塗るという試験 D-1 について、20 週までの途中経過が第 4 回ワーキンググループに報告されております。その後、週 5 日 DAG を皮膚に塗るという試験 D-2、D-3 が実施されており、本日は厚生労働省からこの試験 D のすべてを御報告いただく予定でございます。また、食品安全委員会の方で行われた一番下の試験 G についても、本日御報告させていただきます。

それでは、試験 A から順次各試験について、簡単に説明させていただきます。

試験 A でございますけれども、DAG の発がんプロモーション作用に関する研究でございますが、国立がんセンターの飯郷先生によって実施されたものでございます。雄の遺伝子改変動物、雄の Tg ラットに DAG を投与したところ、差異は認められないが、舌の扁平上皮がんが増加したというものでございます。

備考にございますように、イニシエーション時に DAG が投与されているなど、評価に当たっての問題点が指摘されております。また、プロモーション作用の判断は遺伝子改変動物ではなく、バリデートされた実験動物を用いるべき等という意見が出て、それを受けて追加試験 E、F が行われることとなったものでございます。

試験の概要につきましては、資料 8 の 12 ページにまとめておりますので、必要に応じて御覧ください。

次に、試験 B、DAG の大腸がん促進作用試験でございますが、国立がんセンターの若林先生によって実施されたものでございます。

備考にございますように、DAG を野生型ラットに投与したところ、大腸がんに抑制的に

作用し、遺伝子改変動物のマウスでは逆に促進的に作用するという結果となり、結論に至らなかったものでございます。

Bの概要は、資料8の13ページにございます。

試験Cは、DAGの中期多臓器発がん試験でございます。これは事業者がDIMS研究所に委託して実施されたものでございます。

備考にございますように、全身諸器官におきまして、DAG投与によるプロモーション作用は認められなかったというものでございます。

Cの概要は資料8の16ページのとおりでございます。これまでのワーキンググループでは、以上の試験A～Cの結果が提示されプロモーション作用の判断ができず、追加試験となり、厚生労働省の方で実施されたのが試験EとFということでございます。

試験Eでございますが、野生型ラットを用いた舌の二段階発がん試験でございます。国立医薬品衛生研究所の西川先生によって実施されたものでございます。試験Aの結果を受け、プロモーション作用の判断は遺伝子改変動物ではなく、バリデートされた実験動物を用いるべきという意見が出て、実施された追加試験がこのEとなります。本日は資料5に基づきまして、試験Eの結果が報告されます。

次に、試験Fでございます。Tgラットを用いた舌二段階発がん試験でございますが、名古屋市立大学の津田先生によって実施されたものでございます。

試験Aでイニシエーション時にDAGが投与されているなどの評価に当たっての問題が指摘され、ポストイニシエーション期にのみDAGを投与するF-1の試験。それから、試験Aでイニシエーション期にDAGを投与して、雄のTgラットに舌の扁平上皮がんが増加した結果を受け、イニシエーション期とポストイニシエーション期にDAGを投与する試験のF-2というものが追加試験として実施されてございます。本日は厚生労働省より資料6に基づきまして、この試験Fの結果が報告されます。

また、第1～4回ワーキンググループで試験D-1、野生型マウスを用いた二段階発がん試験が20週の間接報告がされております。本試験は国立がんセンターの若林先生によって実施されたものでございます。本日は厚生労働省よりD-1の最終報告に加え、その後に実施されましたD-2とD-3について、資料4に基づきまして、結果が報告されます。

最後に試験G。Tgラットを用いた舌・乳腺二段階発がん試験でございますが、名古屋市立大学の津田先生によって実施されたものでございます。本日は試験Gについて、津田先生から資料7に基づきまして、結果を御報告いただきます。

繰り返しになりますが、試験D、E、F、Gの試験名は略称でございまして、正式名称は

裏面のとおりでございます。

続きまして、資料 2-2 「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性に関する経緯」について御説明させていただきます。

1 ページの 2003 年 7 月のところに、食品安全委員会が設立されたことが書かれておりますが、それ以前は、特定保健用食品の有効性のみならず、安全性についても厚生労働省において審査されておりました。

1998 年 5 月に DAG の調整油の特定保健用食品の許可がありまして、その後 2001 年 10 月に市販 DAG 調理油を含む食品の申請がございまして、2003 年 6 月に特定保健用食品として許可して差し支えないとされましたが、このときに発がん性を示す所見は認められないが、念のため、より感度の高いラット等を用いた二段階発がん試験を行うこととなりました。これを受けて、2003 年 9 月に A、B、C の試験が開始されてございます。

2005 年 8 月に食品安全委員会に A、B、C の試験の経過が報告されまして、2005 年 9 月に今回の諮問となっております。

諮問後でございますが、2 ページにございますように、新開発専門調査会、添加物専門調査会との合同ワーキンググループで審議することとなり、2005 年 11 月～2006 年 1 月まで 4 回の審議がなされております。

4 回のワーキンググループでは、先ほど申し上げましたとおり、A、B、C の試験の結果が報告され、これらの結果からは、発がんプロモーションを確認するには不十分であり、追加試験が必要という結果となり、厚生労働省が提示した試験の E と F のプロトコル案について、ワーキンググループにおいて御意見をいただいていたものでございます。

また、このときに厚生労働省の方で D-1 の試験が行われていたことから、12 週、20 週の途中経過がワーキンググループに報告されてございます。

以上が、第 4 回のワーキンググループまでの経緯と経過でございます。このたび追加試験の D と E と F の結果が報告できる状況となったことから、本日第 5 回のワーキンググループの開催となったものでございます。

次に、資料 2-3 「これまでの調査審議の要約」にまいります。第 4 回までのワーキンググループでは、毎回、調査審議の要約というものをまとめてございまして、今回も過去 4 回のワーキンググループで合意に至ったと思われる事項について、まとめさせていただいております。

まず「1. 発がんプロモーション作用の懸念について」でございます。

①調査対象となる市販の長鎖脂肪酸 2 本からなる 1,2-DAG につきましては、遺伝毒性は

認められず、長期の発がん性試験で発がんは認められない。

なぜこの市販の DAG に発がんプロモーション作用があるのか、ないのかと確認しなければならないことになったかということが②になります。市販の 1,2-DAG における発がんプロモーション作用の懸念は、PKC 活性により発がんプロモーション作用を示す TPA との比較に基づくもので、もしかすると市販の 1,2-DAG も PKC 活性を示すかもしれない。発がんプロモーション作用を示すかもしれないという懸念のためでありました。

一方、通常体内に存在している短鎖の脂肪酸からなる 1,2-DAG については、細胞内に入り PKC 活性を示すと考えられているということです。

③にまいります。PKC 活性を示し、発がんプロモーション作用を示すことがわかっている TPA は細胞内に入り、代謝されずに細胞内に残存し発がんするけれども、対象となる 1,2-DAG はオレイン酸、リノール酸、リノレン酸などの炭素数が 18 の長鎖脂肪酸 2 本からなる 1,2-DAG であり、細胞内に入らないと考えられる。

また、長鎖脂肪酸からなる 1,2-DAG が仮に細胞内に入ったとしても、生理的状态ではジアシルグリセロールキナーゼによって速やかにホスファチジン酸に代謝され、PKC 活性を過剰に発現することはないと考えられ、また発がんプロモーション作用は示さないと考えられる。

次に「2. 遺伝子改変動物の試験の取扱いについて」についてでございます。

①遺伝子改変動物の試験は、発がんプロモーション作用を見逃さないためのツールであり、メカニズムの解析などに用いるものである。遺伝子改変動物で陽性の結果が得られた場合は警告にとらえ、改めて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。

②でございます。1,2-DAG の発がんプロモーション作用に関する評価は、国際的にバリデーションが行われている通常の動物を用いた二段階発がん試験に基づいて行うべきで、遺伝子改変動物の結果で発がんプロモーション作用の有無を判断すべきではない。

最後に「3. 今後確認すべき試験について」です。追加試験 E、F、D の最終結果を確認し、1,2-DAG の発がんプロモーション作用の有無の確認には、国際的にバリデーションが行われている通常の動物を用いた二段階発がん試験の結果をもって判断することになったものでございます。

以上、事務局によるまとめという資料となっておりますが、ワーキンググループの先生には、内容をメールで御確認しており、これまでに先生方から特に御意見、御修正はございませんでした。しかしながら、もしワーキンググループの先生におかれまして、お気づ

きの点などがございましたら、後ほど御発言いただきたいと思います。

なお、本日はワーキンググループということで、参考までに資料 2-1 の試験一覧と資料 2-3 の調査審議の要約から、本日結果を聴取する上で重要となるポイントを私から申し上げさせていただきたいと思います。

1 点目は、特に記載の紙はございませんけれども、プロモーション作用の確認におきまして、通常の実験動物を用いた二段階発がん試験で、試験 D では皮膚にプロモーション作用が示されてございます。一方、試験 E では舌にプロモーション作用は認めなかった。このことについて、どうお考えいただくのかということ。

それから 2 点目、プロモーション作用の結果をヒトの経口摂取に外挿できるのか。

3 点目は、遺伝子改変動物の結果について、どう考えるのかということでございます。具体的には、雄の Tg ラットで試験の A では、舌のプロモーション作用の可能性を示し、一方、G では認められなかったこと。雌の Tg ラットで、G では乳腺にプロモーション作用の可能性は示しているのに、他のデータではそれが認められていない。遺伝子改変動物とワイルドタイプで結果が異なることについてどう考えるのかといったところを中心に本日の結果を聴取いただきたいと思っております。

続きまして、資料 3 にまいります。資料 3 の 1 ページの右上の四角囲みにありますように、2005 年 10 月に事業者より提出され、第 1 回のワーキンググループの資料 2-2 となったものでございます。これまで 3 年間に更新された事項が赤い文字で追加されてございます。

安全性に関する追加としましては、資料 3 の 8 ページの赤い文字を御覧いただきたいと思っております。試験の A、D、E、F の結果が追加されてございます。なお、第 1 回のワーキンググループの繰り返しになりますが、安全性に関しては 4 ページを御覧いただきたいと思っております。

①の急性毒性試験は、下痢以外、特に異常はございません。

②の遺伝毒性試験は陰性。

5 ページの④の催奇形性試験も陰性。

6 ページの⑦の 2 年間発がん性試験も陰性。

7 ページの試験 C、⑨の中期多臓器発がん性試験でも腫瘍の増加はない。

8 ページの⑩のラットの消化管粘膜組織、ヒト大腸由来細胞を用いた PKC 活性の測定も DAG、トリアシルグリセロールで差はなかったとの結果が書かれてございます。

最後に資料 8 「『高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性について』に関する

るこれまでの経緯及び知見のまとめ」でございます。

1 ページの目次をお開きいただきたいと思います。評価要請の経緯、対象品目の概要、安全性に係る知見の概要等につきまして、目次の項目のように、これまでの4回のワーキンググループでの知見をまとめてございます。本日は内容について御説明いたしません、適宜御覧いただきたいと思います。

事務局からの説明は、以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。そうしますと、もう一度繰り返すこととなりますが、資料2-1を見ながらお話ししますが、ジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用の懸念に関して、諮問前に既に行われていたA、B、Cの試験については、これまでの4回のワーキンググループでも確認していただいております。幾つかの問題点が指摘されて、発がんプロモーション作用に関する結論は出せなかったということでもあります。

そこで、国立がんセンター研究所や厚生労働省の方で、追加試験でありますD、E、Fの試験の計画がされ、このたび、それらの試験の結果がまとまったとの連絡がありましたことから、本日のワーキンググループの開催に至ったということでもあります。

本日、御出席の国立がんセンター研究所所長の若林先生は、野生型マウスを用いた皮膚二段階発がん試験を実施されております。前回の合同ワーキンググループでは、試験D-1の20週間時点での中間報告をしていただきましたが、本日は最終報告ということで、試験Dのすべてを御報告いただくことになっております。

その他、舌発がんの観点から、国立医薬品食品衛生研究所病理部長の西川先生から、試験Eの野生型ラットを用いた舌二段階発がん試験について。

名古屋市立大学大学院医学研究科教授の津田先生から、試験Fのトランスジェニックラットを用いた上部消化管の二段階発がん試験について、結果を御説明いただくことになっております。

そうしましたら、厚生労働省医薬食品局食品安全部新開発食品保健対策室の玉川室長から、試験D～Fについて、御説明をお願いいたします。

○玉川新開発食品保健対策室長 厚生労働省新開発食品保健対策室長の玉川でございます。よろしく願いいたします。

本件に関する経緯については、ただいま御説明があったとおりでございますけれども、厚生労働省におきましては、厚生労働省科学研究特別研究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の成果を受けまして、本ワーキンググループでの御意見等を踏まえ、追加試験のプロトコールを決定し、これを実施したところでございます。こ

のたび、追加試験の結果がとりまとめられたので、御報告をさせていただきます。

試験は3つの研究機関において実施をされているところでございますけれども、国立がん研究センター研究所の若林所長には、野生型マウスを用いた皮膚二段階発がん試験、試験Dをまとめていただきました。これはジアシルグリセロールの持つ性質において、科学的にプロモーション作用がどの程度あるかというものを確認したものでございまして、厚生労働省のがん研究助成金によって実施をされているものでございます。

また、国立医薬品食品衛生研究所の西川病理部長には、野生型のラットを用いた舌二段階発がん試験、試験Eをとりまとめていただきました。この試験は、ジアシルグリセロールを食品と同様に野生型のラットに経口摂取して、プロモーション作用について確認をしたものということです。これも厚生労働省の食品等試験検査費というもので実施をしているところでございます。

名古屋市立大学の津田教授には、トランスジェニックラットを用いた舌二段階発がん試験、試験Fをとりまとめていただきました。この試験は発がん物質に感受性の高いトランスジェニックマウスを利用して、経口摂取によりジアシルグリセロールのプロモーション作用について確認したものでございます。こちらも厚生労働省の食品等試験検査費によって実施されたものでございます。

それぞれの試験結果の詳細につきましては、この後、直接各先生から御説明をいただく予定でございますけれども、本ワーキンググループの前の審議から3年余りが経過しておりますので、その理由について、私の方から御説明をさせていただきます。

今般の結果について御報告をする試験でございますけれども、動物を用いて実験を行う必要がございました。研究の目的を得るため、幾つかの動物の実験をしなければならなかったという事情があるわけでございますけれども、その実験をすべて同時に実施できるだけの施設がなかったといったことから、1つの実験を終了してから、次の実験に取り組むなどの方法を実際にはとらなければならなかったとお聞きをしております。

このため、同時に実施をするのに比べますと、単純に時間がかかるといったような事情があったということで、ようやく本日、報告の運びとなったというものでございます。

厚生労働省といたしましては、本ワーキンググループ、食品安全委員会の委員の皆様方に、これまでに得られた知見と併せまして、本日御報告する知見とを踏まえ食品健康影響評価をまとめていただきますようお願い申し上げる次第でございます。

それでは、それぞれの調査結果について、本日御列席いただいております先生方より、順次説明をさせていただきますと思います。

○若林厚生労働省説明員 国立がんセンター研究所の若林です。よろしくお願いいたします。マイクの位置の関係上、座って説明をさせていただきます。失礼いたします。

私はこのスライドにありますように、DAG オイルのマウス皮膚二段階発がんにおけるプロモーション作用の検討をいたしましたので、得られましたデータにつきまして、報告いたします。

( P P )

皆さん御存じのように、化学発がんにはイニシエーションとプロモーションの2つの異なるプロセスが関与するという発がんの二段階説がベレンブラムにより提唱されております。すなわちマウスの背部の皮膚に、それだけでは発がんしない発がん物質、例えばジメチルベンズアントラセン (DMBA) を微量に1回塗布いたしますと、そのものだけでは腫瘍は発生しません。

更に同じ部位にプロモーション活性を示す、テトラデカノイルホルボール-13-アセテート (TPA) を週に2回ほど、このように塗布しますと、マウスの皮膚に腫瘍が発生します。一方、微量に投与しました DMBA そのものでは、全く腫瘍が発生しませんし、TPA だけでも腫瘍は発生いたしません。

( P P )

この DMBA の塗布によって起きる変化をイニシエーションのプロセス。この変化を更に促進するような TPA の塗布によって生ずるプロセスをプロモーションと呼ばれております。このプロモーションプロセスには、TPA の 1,2-DAG 部分による PKC の活性化が関与するということが報告されております。

また、米国のアラン・コニー博士たちは、マウスの皮膚に DMBA を塗布しまして、C の長さが 10 ほどあります 1、2-ジデカノイルグリセロールを1日2回、週5回塗布しましたところ、皮膚の腫瘍が発生するということを既に報告しております。

( P P )

そこで高濃度にジアシルグリセロールを含むオイル、DAG オイルのマウスの皮膚二段階発がんにおけるプロモーション作用の検討をまずはこのようなプロトコールにのっとり検討いたしました。1～8群まで設けまして、使用動物は6週齢の ICR の雌マウスであります。イニシエーション処理は先ほど説明しましたように、100 µg の DMBA を1回、マウスの背部皮膚に塗布いたします。

1週間後から DAG オイル 75 mg を週2回塗布しまして、40週まで観察し、腫瘍の発生を検討しました。2群は DAG オイル 22.5 mg を週2回、第3群はトリアシルグリセロール

を 90%以上含みます大豆油を 85mg 週 2 回塗布しました。

第 4 群は溶媒のアセトン。第 5 群はポジティブコントロールであります TPA を 2  $\mu$ g、週 2 回塗布しました。第 6～8 群は、イニシエーション処理をしないものでありまして、DAG オイル 75 mg、大豆油 85 mg を週 2 回、TPA 2  $\mu$ g を週 2 回塗布したものであります。

( P P )

40 週経たときの皮膚腫瘍の発生頻度であります。第 1 群は DMBA 処理をしまして、DAG オイル 75 mg を週 2 回塗布しましたが、腫瘍の発生は乳頭腫が 1 匹で、過形成が 1 匹で、腫瘍の合計は 1 匹でありました。DMBA+DAG オイル 22.5 mg を塗布した場合は、乳頭腫は 1 匹で、腫瘍の合計は 1 であります。DMBA+大豆油の場合には、腫瘍の発生は認められませんでした。DMBA+溶媒の場合には、乳頭腫が 2 匹認められました。TPA の場合にはポジティブコントロールですから、明らかに腫瘍の発生が認められました。

このように、これらの条件で実験を行なった場合には、DAG オイルにプロモーション活性は認められないことがわかりました。なお、DMBA 無処理の群におきましては、腫瘍の発生は全く認められておりません。

( P P )

次に、個体当たりの皮膚腫瘍の発生個数であります。腫瘍の個数は 1 から 4 群で 0.17、0.05、0、0.1 個、これら 1 から 4 群の間には全く差は認められず、これらの条件下では DAG オイルによるプロモーション活性は認められませんでした。

( P P )

そこで実験 2 としまして、被験物質を 1 日 1 回週 5 日塗布する方法をとりました。同じように動物は ICR の 6 週齢の雌マウスを用いまして、イニシエーション処理として DMBA を塗布しました後に、DAG オイル 75 mg を週 5 回、30 mg を週 5 回、12 mg を週 5 回、更にトリアシルグリセロールを多量に含みます大豆油を 85 mg 週 5 回、溶媒を週 5 回、TPA を週 5 回塗布しまして、36 週の時点での腫瘍の発生を解析しました。なお、7 群、8 群は DMBA で処理しない DAG オイル、大豆油塗布群であります。

( P P )

DMBA、DAG75 mg を 1 日 1 回週 5 日間投与したときに認められました腫瘍の肉眼所見でありますけれども、このように丸印のところに乳頭腫の発生が認められました。こちらの方が病理学的所見で、A と B の乳頭腫の病理学的所見をここに示しております。

( P P )

この表には実験 2、1 日 1 回週 5 日塗布したときの皮膚腫瘍の発生頻度を示しております。DMBA を塗布した後、1 週後に DAG オイル 75 mg を 1 日 1 回週 5 日塗布した場合ですけれども、過形成は 7 匹、乳頭腫が 4 匹に認められ、扁平上皮がんの発生は認められませんでした。腫瘍の発生頻度は、17.4% でありました。30 mg の場合には乳頭腫が 1 個ありまして 4% でした。12 mg の場合には 2 匹で 8% ありました。なお、大豆油、溶媒の処理におきましては、腫瘍の発生は認められませんでした。第 1 群と第 4 群、5 群との間に、明らかに有意差があることがわかりました。

第 6 群は TPA で処理しましたポジティブコントロールであります。なお、DAG オイル、大豆油のみで、DMBA 処理をしないものに関しましては、腫瘍の発生は全く認められないことがわかりました。

( P P )

皮膚腫瘍の個体当たりの発生個数でありますけれども、DMBA で処理した後、DAG オイル 75 mg を塗布した場合には、腫瘍の個数が 0.48、30 mg の場合は 0.04、12 mg の場合は 0.28 でした。こちらの方は TPA で処理したポジティブコントロールでありまして、7 群、8 群は DMBA 処理しない群で腫瘍の発生は認められておりません。

( P P )

1 日 1 回週 5 日塗布に加えまして、アラン・コニー博士たちの報告にもありますように、1 日 2 回週 5 日塗布した実験を追加いたしました。DMBA で処理した後に、1 週後から DAG オイル 75 mg を 1 日 2 回週 5 日間、36 週まで塗布したものであります。第 2 群につきましては、30 mg を 1 日 2 回週 5 日、第 3 群は大豆油 85 mg を 1 日 2 回週 5 日、第 4 群は溶媒アセトンと同様な条件下で塗布いたしまして、36 週での腫瘍の解析を行いました。

( P P )

これは、皮膚腫瘍の見られたマウスで、このように黄色の印のところは乳頭腫でありまして、この赤色がかかった印のところは扁平上皮がんになります。このような肉眼像が認められました。こちらの方は病理学的所見で A の乳頭腫、B の扁平上皮がんの病理組織像をここに示してあります。

( P P )

発生頻度をまとめたものであります。1 群は DMBA 処理後、DAG 75 mg を 1 日 2 回週 5 日塗布したものでありますけれども、乳頭腫が 12 匹、48% に認められておりまして、

扁平上皮がんが3匹、12%に認められました。腫瘍の合計が12匹、48%であります。30 mgを投与した場合には、乳頭腫が11匹、44%、扁平上皮がんが1匹、4%で、腫瘍の合計が11匹、44%であります。

大豆油の場合にも乳頭種が1匹に認められておりまして、4%の発生頻度でありました。溶媒を塗布した場合には腫瘍の発生は認められておりません。この1群、2群は3群、4群に比べまして、有意に上昇しているという結果が得られました。

( P P )

個体当たりの発生個数であります。このように1群では0.76、2群の30 mgの場合は1.64、大豆油の場合は0.26であります。むしろ30 mgの方が発生個数は多いわけでありませぬけれども、腫瘍の容積に関しましては、1群の方が大きいという結果が得られております。

( P P )

これらの実験に加えまして、DAGオイル及びC18の1,2-ジオレイルグリセロールの化合物を用いまして、1日2回5日間、皮膚に塗布しまして、表皮の肥厚の具合を調べました。DAGオイルと1,2-ジオレイルグリセロールを各々75 mg、9.3 mg用いた場合には、ほぼ同程度の表皮の肥厚が認められました。

以上のことから、DAGオイルはかなり高用量ではありますけれども、マウスの背部皮膚に75 mgを週5回投与したものと週10回投与したものでは、発がんのプロモーション活性が認められることがわかりました。

皮膚発がんの系という、特殊な動物の実験の系でありますけれども、こういうような系を用いますと、このDAGオイルは、発がんプロモーション作用を示すということがわかりました。その活性は、アラン・コニーたちが報告しておりますC10のジデカノイルグリセロールでの発生の時期や発生頻度と比べますと、ジデカノイルグリセロールより弱い活性であるということがわかりました。

以上であります。

○福島座長 ありがとうございます。これから質疑に入りますが、その前に1点だけ確認させていただきます。ただいま若林先生から報告していただきましたが、若林先生らの論文発表に際し支障を来すおそれがあります。一部は未発表でございます。したがって、プレゼンテーションの資料は非公開とさせていただきます。専門委員にのみ配布しておりますプレゼンテーションの資料は、若林先生が会議後に回収するというにしたいと思っております。

それでは、ただいまの御発表に対して、質疑をお願いしたいと思います。いかがでしょうか。三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 2点ほどお伺いしたいのですが、誘発された皮膚の扁平上皮癌ですが、発生母地としてはどこを考えていらっしゃるのでしょうか。

○若林厚生労働省説明員 表皮だと考えております。

○三森専門委員 表皮の下の毛包等の付属器からの発現ということは考えられませんか。

○若林厚生労働省説明員 また検討してみますけれども、病理組織像を見ている限り、多分表皮から出ている可能性の方が強いのではないかと、今のところは考えております。

○三森専門委員 もう一点よろしいでしょうか。今回、弱いプロモーション作用があるということですが、1日2回週5日ということで投与しますと30 mgでもプロモーション作用があるということですが、mg/kg換算に直されると、どのくらいの摂取量になりますでしょうか。今の30 mgを投与されたというのですけれども、体重当たりどのくらいの暴露量といったらよいのでしょうか。もしデータがありましたら、お教えいただけたらと思います。

○若林厚生労働省説明員 先生の御質問は、皮膚に塗布した量ですか。

○三森専門委員 皮膚に塗っていますね。それは30 mgというのは、1マウス当たり30 mgということなのですね。

○若林厚生労働省説明員 はい。1回ごとに30 mgです。

○三森専門委員 ありがとうございます。

○福島座長 菅野先生、どうぞ。

○菅野専門委員 聞き漏らしたのかもしれないのですが、最後の方の実験の30 mg、75 mgというのは、皮膚にたらすボリュームでいうと、100 μLとか、そういう量になるのかと思うのですけれども。

○若林厚生労働省説明員 先生の御指摘のように、大体100 μLくらいで、更にアセトンを50 μL加えまして、大体総量で150 μLとして皮膚に塗布しております。

○菅野専門委員 比較的、ICRですからネズミの大きい方だとは思いますが、量としては多いですね。そうすると塗った後の皮膚の性状というのは、べとつき加減なども含めて、どのようになっていたかということと、ネズミがそれをどの程度なめていたかどうか。その場合の口腔内の変化がもしあるようでしたら、教えていただきたいです。

○若林厚生労働省説明員 まず最後の方から。口腔内のいろいろな病変の発生についても肉眼的に見ましたけれども、特に変わった所見は認められませんでした。オイルを塗りま

すので、べとべとした感じであります。見ている限りでは、それほど頻繁になめている様子はなかったかと思います。

○福島座長 若林先生、これは1匹飼いですか、群飼いですか。

○若林厚生労働省説明員 多頭飼いです。

○福島座長 わかりました。立松先生、どうぞ。

○立松専門委員 できたがんの組織図を見る限りは、表皮内がんみたいな感じですけども、浸潤性の増殖があるようながんは、これで発生したのでしょうか。

○若林厚生労働省説明員 悪性度高い所見に関しては、あまり認められませんでした。

○福島座長 ほかにございますか。吉田先生、どうぞ。

○吉田専門委員 最後のスライドで、皮膚の肥厚が認められたという点についてお伺いいたします。これはその前の実験1や2でも、皮膚の肥厚は認められましたでしょうか。

○若林厚生労働省説明員 実験2と3に関しては、主に腫瘍の病理組織学的診断をやっており、肥厚というようなものにフォーカスを当てて見ておりませんので、先ほどいいましたように、ジオレイルグリセロールをポジティブコントロールとしまして、1日2回5日間投与しまして、皮膚の肥厚の観察をする実験を改めてしてみました。多分、実験2や3でも肥厚しているのだと思います。

○福島座長 よろしいですか。池上先生、どうぞ。

○池上専門委員 これまでに報告された発がんの実験の中では、雌雄で結果が異なるようですけども、今回、先生は雌を使われていますね。前の舌がんの実験は雄で出て、雌は出ないというような結果ですけども、雌を使われた理由はどういうことでしょうか。

○若林厚生労働省説明員 ICRマウスの雌はおとなしくて、ファイティングの頻度が少ないようですので、皮膚のような発がん実験には使いやすいと思いました。大きな腫瘍ができた場合には、それをかじったり、お互いにファイティングするようなものが雄では認められますので、こういう実験の場合には主に雌を使っています。

○福島座長 よろしいですか。ほかにございますか。

若林先生、1点確認させていただきたいのですが、このDAGオイル75 mgという最高用量の設定根拠はどのようなことでしょうか。

○若林厚生労働省説明員 今まで報告されています慢性毒性実験ですとか、いろいろな発がん実験で使われてきた量を基に、更にマウスの背部皮膚に塗布できるボリュームを考慮しまして、1回の塗布量を75 mgといたしました。

○福島座長 ありがとうございます。ほかにございますか。DAGがICRの雌を用いた

皮膚のイニシエーション、プロモーション試験で陽性、プロモーション作用があるという結果が得られたということです。しかし、その発がんプロモーション作用は弱いものであろうということでもあります。そういうことでよろしいですね。

ほかによろしいですか。では、若林先生、どうもありがとうございました。後でまた気づかれて御質問があるかも知れませんが、若林先生は次の用があつて、12時に退席されますので、もしありましたら、次の先生の発表の途中でもよいですから、若林先生の方に質問してください。

そうしましたら、次は西川先生、お願いします。

○西川厚生労働省説明員 資料5と専門委員の方のお手元にある「この資料」に基づいて、報告させていただきます。

私どもの実施した実験は、ワイルドのラットを用いて、DAGをイニシエーションの時期とは異なるポストイニシエーションの時期に投与する実験で、舌プラス口腔内全体の腫瘍の発生状況について検討しました。

結果としては、資料5にありますように、その発生頻度及び個体当たりの腫瘍の数において、各群に差がなかったという結果であります。具体的に御説明します。「この資料」の西川と書いてある部分の英語の論文に基づいて、説明させていただきます。

まず Fig.1 にありますのが、この実験のデザインであります。6週齢の雄のSDラットを用いまして、11群を設けました。各群30匹であります。イニシエーション群につきましては、舌発がんの典型的な発がん剤であります4NQOを10週間、10ppmの濃度で飲料水に混じて投与しました。更に1週間の休薬期間をおきまして、第1～8群にいろいろな種類のオイルを投与したわけです。第1群は11%のDAG、第2群は5.5%のDAGプラス5.5%のTAG、第3群は2.75%のDAGプラス8.25%TAG、第4群には1.38%のDAGプラス8.62%TAG、第5群は11%のTAG、第6群は11%のHLTG、第7群は5.5%のDAG、第8群は2.75%DAGを休薬後24週間にわたって投与しております。9～11群はイニシエーション処置を行わずに11%のDAG、11%のTAG、11%のHLTGを与えた群であります。Table 1にその組成が書いてあります。

Fig.2を見ていただきますと、成長曲線があり、4NQOを投与しない下の3つの群では、体重は落ちていませんが、4NQO投与群では、それに比べて若干体重が落ちております。しかし、最終体重における統計学的な有意差はありませんでした。

Fig.3に生存曲線があります。各群数匹ずつ死亡例が出ておりますけれども、その死亡の原因はいずれも口腔内の腫瘍による摂食の障害によるものであります。最も早い時期

に腫瘍の見られた動物は、実験開始から 21 週の時期でありましたので、それ以降の動物について、死亡例を含めてすべてを有効動物として処理いたしました。ちなみに生存曲線を見ますと、生存率の一番低いのが 4NQO プラス 11%TAG 群でありました。

Fig.4 を見ていただきますと、この試験で見られた乳頭腫と扁平上皮がんの組織写真が掲載されております。

その腫瘍性病変の結果のまとめが Table 2～5 にあります。Table 2 と 3 は舌の腫瘍に関するものでありまして、まず発生頻度が Table 2 にまとめられております。4NQO 投与群で腫瘍が発生しておりますけれども、各群間に有意差は認められませんでした。4NQO を投与しない群においては、腫瘍の発生は全く認められておりません。

舌腫瘍の多発性について、Table 3 にまとめられておりますけれども、これに関しましても 4NQO の投与群各群間で有意な差は認められませんでした。

Table 4 と 5 に舌以外の口腔内の腫瘍がまとめられています。上顎とか下顎とか舌以外にも腫瘍が発生してきておりまして、むしろ舌の腫瘍よりも、それ以外の部位の口腔内腫瘍の方が発生頻度が高く、これは SD ラットの特徴ともされております。

Table 4、5 を見ますと、その舌以外の腫瘍の発生頻度及び動物当たりの腫瘍の数につきまして、乳頭腫、扁平上皮がんともに全く有意差がみられなかったという結果でありました。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。これから御質問、御意見等をいただきたいのですが、いかがでしょうか。立松先生、どうぞ。

○立松専門委員 4NQO の単独はどれくらいの腫瘍発生なのでしょう。これ以外に出ているのは、何か混じっていますね。

○西川厚生労働省説明員 対照群は 4NQO プラス 11%TAG 群と考えられますので、グループ 5 に発生した腫瘍がそれに相当すると思われま。

○立松専門委員 これも対照群の基本的な発生率というか、4NQO によってイニシエーションされた腫瘍発生と考えますか。

○西川厚生労働省説明員 試験の期間にもよると思うのですが、このぐらいの実験期間に見られる腫瘍の発生状況とほぼ同じだと思います。

○福島座長 西川先生、この実験系においては、あくまで TAG をコントロールにおいて、DAG との比較と私は解釈したのですが、そういうことでよいのですか。

○西川厚生労働省説明員 説明しなかったのですが、AIN93G という餌を使ってい

まして、その脂肪の含有率が 5.5%くらいで、そのほとんどが TAG なわけですから。AIN93G に DAG ないし TAG を加えていますので、そういう意味で TAG をコントロールとして使いました。

○福島座長 菅野先生、どうぞ。

○菅野専門委員 舌の二段階発がん系は、私はあまり詳しくないもので、背景データを教えていただけたらと思うのですけれども、こういうふうに混餌をした場合でも、ちゃんと出るというポジティブコントロールに当たる検体というのは、過去に報告されているのでしょうか。

○西川厚生労働省説明員 促進であったか思い出せませんが、装飾に関してはあると思います。

○福島座長 どうぞ。

○菅野専門委員 その質問の背景は、若林先生のデータを見ても、かなり粘膜に直接大量に浴びせないと出ないのではないかなど。そういう場合の検体を調べるときに、混餌という手法では、どのくらい弱まってしまうのかなどという、その加減ですね。そこら辺のイメージがつかめるとありがたいと思ったのです。

○西川厚生労働省説明員 これは食品として口から摂取するものですので、ヒトが摂取する形態にできるだけ合わせるという形で行ったと理解しております。

○福島座長 菅野先生、よろしいですか。

○菅野専門委員 その油を人間が摂取するときというのは、意外とどろどろした油そのものを摂食するのかなどイメージしていたものですから、むしろ口腔内のデータの場合のポジティブコントロールと、その混餌したときのポジティブコントロールですね。そこら辺の摂食の関係の背景データがあると解釈しやすいと思ったものですから。

○福島座長 ほかにございますか。

それでは、西川先生、どうもありがとうございました。確認ですが、このワイルドのラットにおける舌、口腔内の発がんプロモーション作用は DAG にはないということでしょうか。

○西川厚生労働省説明員 そうだと思います。

○福島座長 それでは、次に、津田先生に入りたいと思います。津田先生、お願いいたします。

○津田厚生労働省説明員 座って説明させていただきます。今までの御説明のとおり、この DAG には最初の研究で発がんプロモーションの可能性があるということになりました。

以前の論文を見ていただければわかりますが、N 数で 1 頭の差で P-value が付かなかったということですので、そういうことも踏まえて、再実験がよいということになりました。

( P P )

最初の方のお話は、厚生労働省が DIMS 医科学研究所に委託として出された研究の内容でございます。この実験の研究のプロトコール等に関しては、委員会が設立されまして、専門委員が集まりまして、実験プロトコールを作成されました。私もその一人でございます。

DIMS 医科学研究所と距離が近いということもありまして、この実験の経過中観察その他、途中経過について、一緒に見てまいりました。そういう意味で代わりまして、御説明申し上げます。

( P P )

ここはもう皆さん御存じのとおりのことなので、省きます。1,2-ジアシルグリセロールの入ったオイルでございます。これは混合されたオイルですけれども、DAG と訳させていただきます。

( P P )

実験プロトコールは、先ほどありましたように、c-Ha-ras 遺伝子トランスジェニックラットです。このラットの特徴は普通のラットと違いまして、舌、口腔内、乳腺、皮膚発がんの感受性が非常に高くなっている動物でございます。そういう意味で、口腔内の発がんということに着目して、この動物を使ったわけでございます。

プロトコールは ppm の 4NQO、舌あるいは口腔、食道、前胃に対して発がん性を持っていますが、それを飲料水に添加して、被験物質としては 11% の TAG、これは普通のオイルでございます。それから、DAG との半々、11% DAG、第 4 群が DAG のみということで行いました。これが雄の方でございます。

( P P )

雌の方も同じ方法で行いました。雄と雌と同じプロトコールで行い、トランスジェニックラットは雄の方は 28 週、同腹のワイルド型は 36 週で終了しています。雌の方は TAG の方が 15 週、ワイルド型が 19 週で終了です。腫瘍等によって動物が斃死してまいりますので、観察しながら有効数がなくならないように配慮して、屠措殺したために、群によって実験期間が異なっております。

ここにお見せしますのは、摂取量でございます。ほとんど群間に差はございません。これは 4NQO の入っていない群ですので、少し分けて黒字であります、こちらと比べまし

て、特に有意な差はございません。摂取量は同じということになります。申し遅れましたが、被験物質 AIN93G 基礎食に混餌でございます。これは雌の方も全く同じです。

( P P )

腫瘍の発生頻度の説明を申し上げます。口腔内腫瘍をまとめて、舌、硬口蓋、下顎の増殖性病変と書いてございます。がんと **papilloma**、**hyperplasia** も含んでおります。

ここではワイルドと TAG と一緒にして書いてございますが、平均個数において第 1 群と第 2 群。第 1 群がコントロール群でございます。それに比べて DAG と半々投与した群について、増加ということになりました。こちらも増加しておりますが、P-value は出ませんでした。

( P P )

雌の方につきましては、全く差はございません。同じことをやりましたが、すべて群間、ワイルド、TAG とともに差はございませんでした。

( P P )

これをまとめますと、結局このところだけでありまして、TAG 型の雄において、先ほどお見せしましたように、低用量群で増殖性病変の発生、すなわち個数は TAG と比べて有意差が出たということで、ほかの群については口腔内腫瘍については差はございませんでした。

( P P )

雌の舌の方ですけれども、コントロールと比べまして、差は全くございません。発生頻度、個数ともワイルド、TAG とともに差はございません。

( P P )

それをまとめますと、低用量の方で増殖性病変の発生個数は同じでございます、増えたということになります。

( P P )

次の実験でございます。これも同様ですが、先ほどよりも高用量で実施した実験でございます。これは厚労省の委託によって、私が実施いたしました。

( P P )

今説明しました 4NQO を投与して、その後に休薬期間を 1 週間置いて、被験物質の投与をするということでしたが、一番最初に国立がんセンターで実施されました実験プロトコールは、4NQO と同時、そしてポストイニシエーションというプロトコールでしたので、それと同様の同じプロトコールで、倍の用量を設定して実施いたしました。

それは前の実験でプロモーションの可能性が示されたということでありまして、先ほど申し上げましたように、わずかの動物数差で有意差はなかったということなので、きちんと確かめると同時に、倍の用量にしまして 11% の TAG。ここは TAG が 2.75 と 8.25、次の群が半分、第 4 群が 11% の DAG オイルでございます。AIN93G に混餌投与しました。

( P P )

雌の方についても全く同様のプロトコールでございます。

( P P )

1 群は、先ほどの群は 40 でしたが、20 匹ということで実施いたしました。被験物質の摂取量については、先ほどお見せしましたものと同じように、群間の差はございません。

( P P )

雌についても若干のこぼこはありますが、有意な差はございません。各群同じように摂取しているということになります。

( P P )

今度は舌の扁平上皮の増殖性の病変。hyperplasia、displasia、papilloma および、がんの各々と 3 つを足した値を解析いたしました。そういたしますと、がんの発生頻度において、コントロール群と比べて高用量のジアシルグリセロール投与群の方で増加しているデータが得られました。ほかの病変あるいは合計してみると、そういう差は見られませんでした。

( P P )

今度は舌の扁平上皮の個数の方で見ても、やはりこのところで同じようになっています。もう一度申し上げますが、がんの発生頻度、個数において TAG に比べて DAG 群で増加したということでございます。ただ、口腔内のがん全部を足しますと有意差はございません。

( P P )

雌の方ですが、これはどの群も全く有意差はございませんでした。

( P P )

口腔内の病変においても、有意差はございませんでした。

( P P )

雄の方の舌と硬口蓋と下顎ですけれども、有意差はございません。雌の方でも同じです。

( P P )

以上をまとめますと、野生型において舌腫瘍の発生頻度と個数において、有意差がみら

れます。雌、トランスジェニックラットの方においては、全く有意差はございませんでした。

以上がこの結果でございます。委員の皆様のお手元の資料には、今のまとめが書いてございます。

○福島座長 ありがとうございます。

○大竹係長 事務局ですけれども、まとめに当たるものは資料6と考えていただければと思います。

○福島座長 まとめの4ページ目ですか。そのまとめでずっと書いてございますが、皆さんにちょっとお読みいただきたいと思います。

津田先生、お聞きしますが、今2つ報告されましたが、初めの方の実験は、Tgラットとワイルドを使ってイニシエーション、プロモーションの系でのDAGのプロモーション作用を見る実験ですね。

○津田厚生労働省説明員 さようでございます。

○福島座長 その結論としまして、先生としてはプロモーション作用があるか、ないと結論づけるのか。ここに書いておりますけれども、結論づけることはできなかったということなのか。その辺りの先生の見解を聞かせていただけますか。

○津田厚生労働省説明員 まとめとして結論を書いていないのは、非常に一貫性がないといえますか、Tgとワイルドラットの方で一貫性が出なかった。ここではTgの方に出て、こちらは今の先生の御質問の方の実験研究ですけれども、ワイルドに出なくてTgが出たということは、Tgの方が発がん感受性が高いので、理解はできると考えております。ある意味では全くネガティブではないけれども、非常に弱いプロモーションがあるかもしれないと感じますが、今度は同時投与、いわゆる4NQO発がん物質を同時、そしてポストイニシエーションにやった方の研究の結果はここでお見せしますように、野生型の方に出ているけれども、Tgに出ていないと。プロトコールは少し違いますが、大まかにいって4NQOによる発がんをプロモートするかということでございます。

そうすると、あくまでこちら側でここに出ているならば、感受性の高い方に出ているということもいえそうですけれども、両方併せますとこの2つの実験からは、プロモーションがあるということ結論することはまだかなり無理があるのではないかと思います。全く発がんに関して、それに反する作用がないかといわれると、ないとはいいい切れないうことで、非常に悩んでおります。私が御意見を伺うのはおかしいのですけれども、委員の皆様のお意見をお聞かせいただいで、次の勉強にしたいと思います。

○福島座長 実験1の方に関しまして、結果のまとめがありますね。そこで低用量で増殖性病変が増えているということですが、これは上の方で出ていないとかいうことを見ますと、バイオロジカルに意義があることなのだろうか。私はそこを1つ考えなければと思うのです。

ですから、そこのところはまた後で検討したいと思えますけれども、私としては、このところの変化というものは、バイオロジカルに意味がないと解釈しています。これは私の個人的な見解ですが、先生、それに対して何かありましたら、どうぞ。

○津田厚生労働省説明員 実施者として、研究の細かいことになりますけれども、舌の発がんを目論んだわけですが、このときに用いたSDラットは、予想外に舌以外に上顎、口腔等にごがんができて、解析が難しいデータでした。

舌だけにきれいにでてくれば、舌腫瘍をきちんとはかるだけでよいのが、SDのバックグラウンドが関係したと思います。

舌の腫瘍があまり大きくなければ、ネズミは大丈夫なのですけれども、上顎にできると飼料摂取不能になって、斃死するものがでてきます。そういう時期で、やせてきて、N数が減ったというところでやっておりますので、十分な実験期間が得られなかったという反省もございます。

○福島座長 菅野先生、どうぞ。

○菅野専門委員 今の舌以外の摂食障害を起こす場所にできるpapillomaというのはTAGでも起きていたのですか。

○津田厚生労働省説明員 起きています。その差を見ようと計算しましたが、差はなかったということがございます。上顎にできると、すぐに鼻腔の方へ入りますので、あまり大きくななくても摂食不能になって、ネズミが弱ってくるということが観察されました。

○福島座長 津田先生が今、いわれたのは、イニシエーションのとき、要するに4NQOと同時に与えて、その後にもプロモーションの時期に同じように与えた実験結果の話ですね。違うのですか。

○津田厚生労働省説明員 両方の実験で同じようなことが観察されました。4NQOによる感受性です。

○福島座長 わかりました。

○菅野専門委員 確認ですけれども、西川先生にもなのですが、前胃の扁平上皮の方には、所見はないのですか。

○西川厚生労働省説明員 前胃及び食道にはありませんでした。

○津田厚生労働省説明員 食道にはございませんでした。前胃は非常に少ない数ですけれども、ありました。

○福島座長 猿田さん、どうぞ。

○猿田評価調整官 1点確認をしていきたいのですが、この実験で雌の Tg ラットで乳腺にプロモーション作用があったかないかという点は、後でだとあれなので、この場で教えていただきたいのです。

○津田厚生労働省説明員 この実験ではございませんでした。

○福島座長 立松先生、どうぞ。

○立松専門委員 口腔内の腫瘍なのですけれども、唾液腺とかいろいろな組織が口腔内にあるのですが、扁平上皮由来の腫瘍だけですか、それともいろいろなものが混じっていて、それぞれの病変を個々にピックアップすると、それぞれのグループとしては大した数ではないとか、その辺のところはどんなことでしょうか。

○津田厚生労働省説明員 全部、扁平上皮腫瘍です。hyperplasia、papilloma、がんともほとんど認めるといふ腫瘍でございます。

○福島座長 林先生、どうぞ。

○林専門委員 1つ教えていただきたいのですけれども、2つ目の実験で有意差の付いているところは、その対象となるコントロール群の値がかなり低いように思うのですけれども、それはヒストリカルデータの範囲内と見てよろしいのでしょうか。

○津田厚生労働省説明員 これはあまりやらない実験ですので、論文で探してもヒストリカルデータは取れないのでお答えできません。その実験のコントロール群として比べることしかやっておりません。

○福島座長 ほかにございますか。まとめとして、資料6の4ページに書いてあります内容。こういう内容が津田先生のところからの結論だということでもあります。よろしいでしょうか。ほかに質問はございますか。

それでは、どうもありがとうございました。確認なのですが、ただいまの報告に対しまして、これはまだ論文発表がされておられません。したがって、論文投稿に際し支障を来すおそれがありますので、津田先生らの御希望により、プレゼンテーションの資料は非公開とさせていただきます。したがって、専門委員にのみ配付しておりますプレゼンテーションの資料は会議後に回収することにしております。前にいえばよかったかもしれません。

以上、よろしいですか。

そうしましたら、この後、資料7に入ります。食品安全委員会で平成17～19年度にかけて行われました食品健康影響評価技術研究の中で、津田先生によって行われましたDAGをトランスジェニックラットに口腔内滴下した二段階発がん試験がありますので、まずそれについて、事務局から説明願いますか。

○角井課長補佐 資料7を御覧ください。「環境化学物質の発がん性・遺伝毒性に関する検索法の確立と閾値の検討」ということで、当委員会の研究事業の研究成果報告書でございます。

説明に入ります前に、本研究事業の主任研究者は、本日お越しの名古屋市立大学の津田先生でございますけれども、分担研究者として、分担された御研究の内容はDAGではないのですけれども、林専門委員と三森専門委員が関与されておられますことを御報告いたします。

平成17年度に競争的研究資金でございます当委員会の「食品健康影響評価技術研究」という事業におきまして、「化学物質の発がんリスクの評価法に関する研究領域」が設定され公募されましたところ、津田先生の方から「環境化学物質の発がん性・遺伝毒性に関する検索法の確立と閾値の検討」という課題で応募があり、採択されたものでございます。

資料7としてお出ししておりますのは、当事務局の情報課の方で受領いたしました研究成果報告書でございます。既に食品安全委員会のウェブに掲載、公表されているものでございます。

御研究の内容の詳細は、後ほど津田先生御自身の御発表にて示されると思っておりますけれども、まずは「食品健康影響評価技術研究」事業で御報告をいただいている範囲におきまして、僭越ではございますけれども、あらかじめ事務局の方で概要触れさせていただきたいと思っております。

資料7の1ページ。事務局の方で書き込ませていただきました枠が2つございます。

1つ目でございます。まず津田先生の課題が「癌遺伝子導入発がん高感受性ラット(Hras128)による口腔発がんプロモーション作用検出法開発」ということでございます。

2つ目の枠でございますけれども、4NQOをイニシエーションに使われておりますが、その投与期間は10週間ということでございました。

4ページを御覧いただきたいと思っております。4ページにも事務局の方で書き込ませていただきました枠がございます。こちらの方を御覧いただきたいと思っております。

3行目の後半から4行目にかけてでございます。「舌(雄)と乳腺(雌)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ラット(Hras128)を用いて」という

報告をここではされているのですけれども、この後の津田先生の御発表資料を拝見させていただきますと、別途、野生型でも実験をやられているようでございます。

枠の中の7行目でございますけれども「投与中投与後（雄）、投与後のみ（雌）」とございますが、後ほどの津田先生の御発表の内容を拝見させていただきますと、雌の方につきましては、4NQOでのイニシエーションは無しで別途実験をやられているようでございます。

そのすぐ下の行の後半に「1週2回又は1回」とございますけれども、やはり津田先生の御発表の内容を拝見させていただきますと、雌につきましては「2週に1回」という用量群も別途設定されているようでございます。

その行に「雄では20週で終了、雌では15週で終了」とございますけれども、津田先生の御発表資料の中におきましては、雌については14週とされているようでございます。

下の方に行きまして「その結果」から始まるパラグラフでございますけれども、その2行目以降に、個体当たりの乳腺がんの個数、乳腺がんの重量の数値が御報告されておりますが、この後の津田先生の御発表資料の内容では、別途発生頻度につきましても御検討されているようでございます。

下から5行目でございますけれども、PKC解析に際しての用量設定が「0.5 mL DAGと0.5mL TAGを週2回」と報告をされておりますけれども、この後の先生の御発表資料の中では、週1回、2週に1回の用量設定も別途されているようでございます。

以上、こちらに御報告いただいているものと後ほどの津田先生の御発表内容に若干乖離がございましたので、敷衍させていただきました。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。それでは、津田先生に説明させていただきます。お願いいたします。

○津田厚生労働省説明員 それでは、食品安全委員会から研究費をいただいて研究しましたプロジェクト研究について、御説明申し上げます。これはジアシルグリセロールがテーマとなっているわけではなく、食品または食品成分の発がん性の検索法の確立ということで行いました。たまたまジアシルグリセロールを検体に使ったために、ここで発表することとなりました。

( P P )

目的はここに書きましたが、ジアシルグリセロールは、混餌では口腔内への暴露は少ないのではないかとということです。DAGは市販されておりまして、マヨネーズ等に使われ

ております。今の若い人はマヨラーとかいって、よく食べるという話も聞いておりますし、生協の食堂に行きますと、これは値段が高いので生協にはこの商品は置いてごさいませんが、昔と違ってテーブルの上には大きなマヨネーズがぼこんぼこんと置いてある状態からすると、もし摂取したとすれば、口の中に直接暴露するのではないかというのがこの実験の動機でございませう。

( P P )

この実験では、お見せしますように、このようにデザインは雄の方に関しては、先ほどと同じでございまして、同時投与、ポストイニシエーション投与でございませう。投与方法は市販の DAG の入ったものを購入いたしまして、1 週間に 2 回、1 匹当たり 0.5mL 口腔内へ注射器でもって口内に滴下して、ネズミに食べていただくという方法です。TAG と半分ずつ、それから DAG という方法です。雄についてはこの実験をやりませう。

雌については、4NQO を投与しないで自然発生の乳腺腫瘍を観察しましませう。この Tg ラットは自然発生の乳腺腫瘍が出てまいます。それに対してどういう修飾効果があるかということですか。TAG がコントロールでございませう。これが 2 週間に 1 回、2 週間に 3 回、これが半分、1 週間に 0.5 で 1 回ずつですな。それから DAG という 4 群に分けてございませう。順番に御説明申し上げます。

ネズミの数が中途半端なのは、これは非常に高価な動物であるのと注文が少ないので、生産が一遍にたくさんできないということもございませう。ここでいうと怒られますが、研究費からの制約がございまして、前のときよりは数が少なくなりましたことは御容赦ください。

( P P )

発生頻度でございませう。口腔内へ直接入れて食べているわけですから、当然今までの混餌よりは暴露時間は長いと考えませうし、ネズミも口の中でくちやくちやくやっていますから、口腔内には被験物質は行き渡っていると考えてございませう。

この発生頻度ですが、乳頭腫瘍と扁平上皮がんで見でございませう。ここには群間の差、これは雄の方で 20 週で終了してございませうが、群間に差はございませう。発生頻度と個数とも。一応 4NQO でやりませうと、舌、硬口蓋、下顎等に出てまいますので、一緒にしてございませう。

( P P )

今度はワイルドの方でございませう。33 週で終わってございませうが、DAG 群でかえって減少しているということが観察されませう。青で書いてあるのは減少という意味でございませう。

す。

( P P )

今度は雌の方でございます。Tg ラットと野生が書いてございますが、外から触る皮下腫瘍であります。全部が乳腺腫瘍ではございませんが、このラットではほとんど乳腺腫瘍と考えてよいわけです。TAG に比べてわかるように、途中から DAG 群の方が立ち上がっているということがおわかりいただけると思います。

( P P )

最終で見ますと乳腺がん、14 週で終了しておりますが、DAG 群の方が多くなっている傾向がありまして、DAG の TAG が半々、DAG 全部の群が TAG だけの群に比べて有意な差で発生頻度。そして、個数では DAG の方が出てまいりました。重量であります、半々の群と DAG の方で対象とした TAG よりも多いという結果が観察されました。

( P P )

乳腺腫瘍の今度はワイルドがあります。これについても全く差はございません。ですから、この動物は雌の方では非常に乳腺発がんの感受性が高い、自然発生が出てまいりますが、それをこの実験では押し上げたという結果が得られました。

( P P )

先ほどから議論がございまして、1,2-ジアシルグリセロールは細胞内に入ったと仮定すれば、PKC の活性化をするということが既にもう古くから知られております。それで一応 20 週後のラットの乳腺がんにおいて、PKC のアイソフォームを調べまして、上がっているかどうかということ、共同研究をいたしました岐阜薬科大学の酒々井教授との共同研究で実施いたしました。これは赤で書いたものがこの TAG と DAG と両方とも腫瘍に出ているということで、これで見ると T が腫瘍でございます。TAG の腫瘍、DAG の腫瘍でございますが、乳腺腫瘍にはこれらの PKC アイソフォームが発現しているということがわかりました。

次に、サテライト実験群を組みまして、通常の乳腺で PKC の発言を調べました。

( P P )

4 週間に 8 回 DAG を投与いたしまして、この雌ラットの乳腺組織をとって投与と PKC の発現が相関しているかどうかということ、調べたわけです。こここのところだけ見ていただければわかりますが、雄も雌も調べましたが、雌の方で 1 週間に 2 回投与した群ですね。4 週間ですから 16 回投与しましたものでは薄く出ておりますが、この赤の中に赤い字で書いてあるところが DAG 投与に発現するアイソフォームで  $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\eta$ 、 $\lambda$ 、 $\nu$  等の分子種

が DAG の投与によって発現したということでございます。

ただ、ジアシルグリセロールが血中に入って、乳腺に到達したかどうかについては、まだ結論は得ておりません。これについてはまだ研究中でございますので、それが資料が皆さんには行き渡っていない理由でございます。

今後それを調べると同時に、もう一つは、これはスペキュレーションでございますが、ジアシルグリセロールの投与によって口腔内、あるいは少しはそのまま胃の中に入っていきますが、その経路で何らかの細胞増殖を来すサイトカインが誘導され、それが乳腺の発がんを誘発した可能性について、全くこれは公衆衛生から離れたサイエンティフィックな興味で実施しております。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。それでは、御質問がありましたら、どうぞ。

○三森専門委員 2点ほどお伺いいたします。0.5 mL を1匹当たり週2回投与ということですが、実摂取量という形で換算した場合ですね。ラット1匹 250 g ですので、0.5 mL というのは 500 mg ですか。そうすると体重 1 kg あたりに直すと 2,000 mg/kg くらいの摂取ということになりますが、間違いないでしょうか。

○津田厚生労働省説明員 はい。投与した量そのものが摂取量になります。

○三森専門委員 そうすると 2,000 mg/kg 体重くらいのかんりの高用量が摂取されたということで、その前の厚生科学研究で実施された2の方で行くと実摂取量が大体 5 g くらいということで、これは体重 1 kg あたりの換算で例えば 5.5% の DAG だということ、やはり 2,500 mg/kg くらいとなります。大体実摂取量で行くと、どちらも同じくらいだと理解してよろしいですか。

○津田厚生労働省説明員 大体そのくらいで合わせて計算いたしました。

○三森専門委員 それで今回の実験では、イニシエーションをかけなくて、雌ラットの方では乳腺腫瘍が増加してきているということですが、厚生労働科学研究費で実施された2の方では、同じくらいの用量を投与しているわけですが、先ほどのお答えでは、乳腺には何も異常がなかったということなのですが、向こうは 4NQO によりイニシエーションをかけていますが、標的が違いますから無視してもよいかと思うのですけれども、前回の実験の方では乳腺にほとんど何もそういう影響が出ていなくて、今回の滴下の方では発生するという、その違いをどのように考えていらっしゃるのでしょうか。

○津田厚生労働省説明員 先ほど半分御説明申し上げましたように、やはり舌腫瘍が出たり出なかったりで、かなりノイズになって、よくわからないということでしたので、今回

は自然発生であれば、そういう発がん物質によるノイズがない状態で見れるということで実施いたしました。

○三森専門委員 この Hras128 ラットですが、ヒト型のプロト型 c-Ha-ras を導入した、遺伝子改変ラットですけれども、このようなことをヒトに外挿した場合、どういう人間のポピュレーションにこういうことが起こる可能性があるのか。あるいはこれは動物だけであって、ヒトにはこういうものはあり得ないのか。その辺について、先生の個人的な見解を教えてください。

○津田厚生労働省説明員 あくまでも仮定の御質問でございますので、答えも仮定でございます。この動物は非常に乳腺発がんしやすいという形質でございます。それをもしヒトに外挿いたしますと、BRCA1/2 のミューテーションを持つポピュレーション、白人に多くて日本人にはあまり多くありませんが、乳腺の発がんが非常に多い1つの要因になっておりますが、遺伝子は違いますけれども、そういうポピュレーションに外挿することも可能ではと考えております。

○三森専門委員 かなり人口的にはマイナーポピュレーションということになるのでしょうか。

○津田厚生労働省説明員 日本では少ないです。

○三森専門委員 ヨーロッパ、アメリカではどうでしょうか。

○津田厚生労働省説明員 直接データを持っておりませんが、山本先生は御存じではないかと思えます。BRCA のミューテーションのポピュレーションは、日本よりもはるかに高いと聞いております。

○山本専門委員 日本においては正確な数字はありませんけれども、低いと今の段階では想定されています。欧米でも数%だと思います。

○福島座長 よろしいですか。どうぞ。

○吉田専門委員 基本的なことで1つお伺いしたいのですが、今回使われたラットの乳がんの発生には、かなり早い時期から出るのですけれども、エストロゲンとかがやはり関与していらっしゃるのでしょうか。

ヒトですとエストロゲンの関与が乳がんの発生にあるのですけれども、それは同じようにやはり関与していると考えてよいのでしょうか。

○津田厚生労働省説明員 この動物の乳がんの発生は、一応エストロゲン・インディペンデントでありまして、卵巣摘出術をやっても発生頻度はほとんど同じということが既に以前の我々の研究で出ております。完全にインディペンデントかは別としまして、最終的な

がんの自然発生、あるいは発がん物質を DMBA 等を投与したときのがんの発生に関しては、大きくは作用していないと考えております。

ですから、この発がんをエンハンスしたということが、再現性がある事実だとすれば、エストロゲンの関与は少ないと考えております。むしろ先ほど申し上げましたように、PKC の発現をエンハンスする何らかの作用が、恐らく間接的な作用であるというふうに推挙しております。まだこの点に関しては、まだわかりません。

○福島座長 よろしいですか。どうぞ。

○廣瀬委員 教えていただきたいのですが、この Tg ラットを使って、既に乳腺発がんに対してプロモーション作用があるといわれているリノール酸を投与したような実験はありませんでしょうか。

○津田厚生労働省説明員 リノール酸リッチの群は持っておりませんが、TAG と比べております。

○福島座長 津田先生、まとめをいわれませんでした。

○津田厚生労働省説明員 済みません、まとめがあるのを忘れておりました。雄では舌発がんがなかった。雌では発がん物質は投与しておりませんが、舌は勿論関係しておりません。乳腺発がんは促進される可能性が見られたということでもあります。そのメカニズムとして、DAG 投与群において、短期の投与ですけれども、PKC の発現がこのトランスジェニックラットの乳腺に見られたということでございます。まだまとめでございまして、結論と書いてございません。

○福島座長 よろしいですか。菅野先生、どうぞ。

○菅野専門委員 一般化すると投与経路を選んで、この場合ですと口腔及び口腔付近の扁平上皮からおそらくダイレクトに血中に DAG が入ったとを仮定しますと、全身に血流に乗ってそれが行った先の上皮細胞からできた器官においては、PKC が上がる可能性がある、誘導される可能性があるということですのでよろしいのかということ、もしそうなれば、非常に基本的なメカニズムであるから、何らかの増殖促進作用として表れる可能性があるというふうに一般化してよろしいと思われませんか。

○津田厚生労働省説明員 それはここで御検討いただければと思います。私自身としては、サイエンティフィックな興味で行ったので、この結果からいうと、おそらくジアシルグリセロールは細胞内には入らないという研究がございますので、恐らくそうであろうと考えます。

そうすると乳腺にジアシルグリセロールの口腔から、あるいは胃に到達する前に吸収さ

れたかどうかについては、勿論検証する必要がありますが、されたとしても乳腺に到達して、全身回るわけですから、乳腺で上皮細胞の中から通って細胞内に入って、PKCを活性化させたという経路は、ないとはいいませんが考えにくい。むしろその間に何らかのサイトカイン等が介在しているのではないかと考えております。

○福島座長 どうぞ。

○菅野専門委員 C10、C20のDAGでのそのような基礎となる *in vivo* のデータというのは、先生は御存じないですか。

○津田厚生労働省説明員 存じません。

○福島座長 池上先生、どうぞ。

○池上専門委員 先ほどの厚生労働省の方の発表と先生の今のものとを併せてみて、さらに以前に厚生労働省から出されたがんセンターの飯郷先生をみますと、Hrasの動物の結果がそれぞれの研究者によって、かなり違って結果が出てきておりますね。結果の違いはなぜこういうふうなことになるのか。それから、これが出てきた結果を安全性の評価のときに、どこまで使えるのかということについて先生のお考えがあれば、聞かせていただきたいのです。

○津田厚生労働省説明員 この動物は遺伝子改変でございまして、雄の場合は先ほど申し上げましたように、舌、口腔、前胃、扁平上皮系ですけれども、それから、皮膚ですね。発がんが充進しているという動物ですので、もともとはこういう化学物質の発がん性評価を短期に行うことができるということで開発した動物でございます。

今まで多くの実験をやっておりますが、必ず一緒にワイルド型をしておりますが、ほとんどの場合は短い期間に出ておまして、ワイルドとさほど違ったデータは出ていません。しかし、この一連の実験に関しては、かなりばらついているという理由はよくわかりません。

それはヒトに即外挿できるかという点、これは難しい話でございまして、先ほどいいましたように、乳腺の場合は発がん物質は全然使っておりませんので、特に発がんしやすい遺伝子を持った人たちに関係するかもしれないという程度のことはいえそうですけれども、一般のポピュレーションにそれを当てはめるということは、かなり難しいと思います。

○福島座長 津田先生、この乳腺ですが、先ほどの発表ですと、前の実験系では雌に乳腺発がんの増強はない。この実験系である。それは前の実験系はノイズが入って見れなかったということですが、それにしても何かそれなりの傾向が出てよいのではないかと私は思うのですが、その辺りはどうなのですか。

○津田厚生労働省説明員 1つには、先ほど申し上げましたように、舌以外の腫瘍が早くできてしまって、ノイズになっているということ。もう一つは、混餌投与ではあまり影響がないのではないかとということもあると思います。この製品は、2年間の試験では全く陰性でございますね。それはやはり摂取されると腸の中でジアシルグリセロールがモノアシルになって、既に分解されてしまって、ジアシルグリセロールの状態ではないことのために、発がん性は陰性であると考えます。

ですから、同じように混餌投与した範囲では、やはりあくまでも上部消化管に短く暴露している間だけの作用が出ているということに考えております。ただ、それなら同じ結果になってよいのではないかとということもありますが、出たり出なかつたりしている理由はよくわかりません。

○福島座長 ほかにございますか。よろしいですか。

それでは、ありがとうございました。この発表に関しましても、まだ論文発表されておられません。したがって、投稿に際して支障を来すおそれがありますので、専門委員の先生方に配付しておりますプレゼンテーションの資料は、会議後に回収するというようにいたします。

12時を過ぎました。津田先生も退席されるということですのでけれども、若林先生、津田先生に、これはどうしてもお聞きしたいということがありましたら、どうぞ。

よろしいですか。どうもありがとうございました。それでは、若林先生、津田先生にお聞きするのは、これで終了ということにしたいと思います。

もう一度確認ですが、若林先生、津田先生にいただきましたプレゼンテーションの資料については、論文投稿に支障のないよう、そういう御希望がございますので、一部非公開としております。なお、議事録は公開とします。若林先生、津田先生、どうもありがとうございました。それから、厚生労働省の方も退席していただいて結構でございます。

12時5分ですが、ここで5分くらい休憩を入れたいと思います。そして、後でまた全体の討議をしたいと思います。

(休 憩)

○福島座長 それでは、これから審議を再びしたいと思います。

これまでの試験結果についてどのように評価するかということが大きな課題であります。

まず、最初に、若林先生の発表、皮膚発がんですが、これに関しまして、3つの実験が行われておまして、今日、発表がありました。プロトコルは妥当かどうかということが、まず、1点だと思いますが、これは通常のイニシエーション、プロモーションの実験

で行われています。

ICRの雌、この雌を使う理由も、先ほど若林先生がいわれましたように、群飼いにしますと、雄ですとどうしてもけんかしますので、雌を普通は皮膚発がんには使っております。そういう意味で、雌を使ったということについても妥当だろうと思います。

若林先生の結論としてDAGは、マウス皮膚発がんのプロモーション作用があるということでもあります。このことについては、よろしいですね。

そうすると、ヒトへこれを外挿した場合、ヒトへの経口摂取ですけれども、その辺り、経口と経皮の関連性について少し御議論いただきたいと思います。

そのほかのことでも結構ですが、今回、皮膚発がんが起こったプロモーションのメカニズムについても、先生方、何かお考え方がありましたら披露していただきたいと思います。

それから、若林先生は、TPAをポジティブコントロールに使っておりましたが、TPAは皮膚発がんプロモーターとして非常に有名なものであります。主に経皮で使われているのですけれども、TPAの経口の投与の実験というのは、今までにありますか。

○立松専門委員 昔、前胃の実験で、同じ扁平上皮でTPAを飲ませてやった実験があって、わずかに効果があったか、もう何十年も前の仕事で、私も記憶が、TPA経口で与えて、皮膚ほどではないけれども、わずかに前胃のプロモーションがあったという記憶があります。

○福島座長 それは、増加傾向ということですか。

○立松専門委員 皮膚ほどのきれいなものではなかった。

○福島座長 前胃は、扁平上皮ですから、皮膚と同じ考えということですか。

○廣瀬委員 イニシエーターはNNNGでしたか。

○立松専門委員 恐らく前胃ですからMNNGか、違うものでやっている。

○廣瀬委員 私もやったというのは覚えているのです。

○福島座長 どうぞ。

○山添専門委員 その話は、TPAはある程度高濃度を入れると肝臓がぼろぼろになってしまう。大昔、30年前ぐらいにやったことがありますけれども、ですから、それはちょっと実験できない。

別の話をよいですか。

○福島座長 どうぞ。

○山添専門委員 先ほどの若林先生の実験の系なのですが、経口で摂取した場合は、基本的に、ジアシルグリセロールもトリアシルグリセロールも消化管で分解されて、モノアシルグリセロールになって吸収されて、再度エステル化されて、血流中に出てくるという形

になります。

それに対して、先ほどの皮膚の場合には、直接ジアシルグリセロールが暴露される可能性があるわけで、そして皮膚の場合においては、エステレーズがゼロではないですけれども、非常に低いので、モノアシルグリセロールの形にはならないで、おそらくジアシルグリセロールとして皮膚の表面に暴露して、そして、実際に PKC の皮膚の場合は  $\eta$  ですが、その分が上がるには表皮のところですから、かなり下に入っていかなければいけないわけで、確率的にそんなに高くないわけですけれども、あの実験では、アセトンをコントロールに使っていて、溶かしているわけです。

そういうことでして、経皮的にも、それからパラセルラルートとあって、細胞と細胞の間、そういう形で薬物が恐らく非常に高濃度の暴露ですから、わずかでも暴露していつている可能性があるということで、今回、経口摂取を目的としたものと、皮膚に直接暴露したもので、体内に入った状態がもう既に違っている可能性が大きいと判断した方がよいのではないかと思っています。

○福島座長 ありがとうございます。三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 若林先生の実験ですが、30 mg/マウスという投与量で、皮膚に腫瘍プロモーション作用があったということですが、暴露量を mg/kg 換算にすると、マウス1匹の体重は大体 25 g ぐらいですから、40 倍かけますね。そうすると、30 mg/マウスは、1,200 mg/kg 体重の暴露量があったと換算できるかと思います。

それで、今日の資料の 8 でしょうか。「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性について」というまとめの 23 ページを見ていただきますと、そこに一日摂取量の推計が載っております。

10 行目のところですが、DAG を一日推定摂取量で 6.1 g/人、それを体重 50 kg 換算して/kg に直しますと、0.12 g ですから、120 mg ほどが摂取されているとみなされます。

すべてのものを DAG 油で換算した場合は、15 行目にありますけれども、0.348 g/kg 体重ですから 348 mg ということで、通常であれば、120 mg ぐらいは摂取しているということです。

今回の若林先生らの実験においては、それよりも、約 10 倍も高い 1,200 mg/kg というところで起こっているということ、私たちは考慮していなければならないと思います。

それと、今、山添先生がおっしゃったように、経皮で投与された場合は、やはり直接的に DAG の影響というのはあるかもしれませんが、口腔から消化管に入っていく場合には、リパーゼなどによって分解されてくるということもあり、皮膚発がんがそのまま経口ある

いは消化管への影響という形で外挿できるかということについては、そうではないということをお考えた方がよいのかと思います。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。暴露量とヒトへの外挿ということで御意見をいただきました。

菅野先生、どうぞ。

○菅野専門委員 胃袋よりも下は分解されて大丈夫だろうということは、この会でも3年前から皆様の共通認識だし、私もそう思っています。

残るは、ケアするのは扁平上皮領域のところだけでよいのかなと。それで口腔内と食道、ネズミですと、前胃までですけれども、その間で摂食時間が短いだろうけれども、それなりに1日3回、30分ぐらいはあるということをお考えたときに、その扁平上皮がターゲットであるとした場合に、皮膚のデータをどこまで参考にして、そういう面で見ても大丈夫という結論を導かないといけないのではないかと考えていたわけです。

ですから、エクスポージャー・マージンが10分の1というのは、食べ物でしたら多いのかもしれないけれども、普通のケミカルだったら狭い方ですね。そういうこともありますので、そのロジックがもう少し緻密に組み立てられるといいなと思っています。

ですから、今の論議だけで、リパーゼで大丈夫というのは、ちょっと結論が早過ぎるのではないかと思います。

○福島座長 ただ、どれだけ安全マージンを取るかということですが、やはり物質によってそれが違うと思うのです。こういう油のようなもの、一般の化学物質と同じような安全マージンを取る必要はないだろうと思います。

○菅野専門委員 勿論、そういうことで、PKCの誘導というものを指標にとって、その作用がプロモーションであるから、閾値を設定してよいというふうに持っていければ一番すっきりするのではないかと思います。

○福島座長 林先生、どうぞ。

○林専門委員 今回の議論にはなっていませんけれども、このものについての遺伝毒性というのは、標準的な試験がなされていて、それはすべてネガティブであったということから、何かあったとしても、それが遺伝毒性に基づくメカニズムによって起こるということはないということはいえると思いますので、そういう意味では、閾値というものをきちんと評価していけば、それでよいのではないかと思います。

○福島座長 三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 今回の皮膚発がんのことに限定していると議論が進まないと思うのですが、この後、津田先生のデータあるいは国立衛研の西川先生のデータも総合的に考えた上での議論をされた方がよいかと思えます。ここは、データは皮膚発がんだけですので、舌発がんについて一番の問題のところの議論もされていないわけですから、その辺も総合的に考察した上での議論が必要かと思えます。

○福島座長 どうぞ。

○池上専門委員 今のお話ですけれども、今回、皮膚に塗るということは、この商品にとってはあり得ない形態になるわけです。ただ、もともと本当に DAG がプロモーターの作用を持つのかどうかという議論で考えますと、皮膚発がんのデータも、それは判断に使われる可能性は十分あると私は思うのです。ですから、単に投与形態だけの問題で切ってしまうてはまずいのではないかと 1 点思えます。

それから、先ほどの津田先生のデータを見ると、PKC の誘導がかかっているということはどう説明していくのかというところは、難しい問題ではないかと思えます。

○福島座長 ほかに御意見ございますか。確かに皮膚発がんのデータをこれはあくまで皮膚発がんだと片付けるのは、もう少ししっかりした根拠を持って、そこに結論づけた方がよいということは事実だと思うのですけれども、現実問題として、DAG のようなもの、こういうもののプロモーション作用、今まで DAG に関わらず、今、数値がいえませんが、一般的にプロモーション作用を発揮するというものについては、動物実験においては、非常に高い用量域で見られているというのが基本なのです。確かに TPA は非常に強い、そういうことで見ると、量的には非常に低いところに出ていますけれども、そういうことも含め、それから先ほどいただいた山添先生の意見、それから三森先生の意見も含めると、私自身は、どれだけ、皮膚のものを外挿するかということについては、少しまだ疑問を持っている。

そういう面でも、三森先生がいわれたあとのデータも含めて、もう一度このところをディスカッションしたいと思えます。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 そうしますと、西川先生の試験結果についていかがでしょうか。野生型ラットの舌発がんではプロモーション作用は認められなかったということなのですが、これについて、この結論はよろしいですね。

菅野先生、どうぞ。

○菅野専門委員 普通食の群がなぜなかったかというのが、先ほどの説明で TAG が普通

食を投与したのに相当するのだということなのですが、西川先生の結論でよいのではないかと。

○福島座長 ほかにいかがでしょうか。どうぞ。

○廣瀬委員 今回の件ですけれども、こういう油の実験というのは 4NQO だけという群というのは取れないのですね。どうしても油を入れておかないと、ラットはちゃんと育たないので、何らかの油を入れざるを得ない。

○立松専門委員 ですから、何らかの油というのは、いわゆる私たちが普通に使っている動物実験用の普通食に含まれている油ですか。

○廣瀬委員 ですから、この実験は、AIN93G ですけれども、そこから油を全部取って、その代わりに、DAG、TAG を入れているという群です。

○福島座長 という意味は、この実験で TAG 群というのは、立松先生がいう普通食と考えてよいということですか。量的にもよいわけですか。

○廣瀬委員 はい。それで、この実験系では、DAG はかなり高用量まで取っているのと、それから、もしプロモーションが出た場合ということを考えて DAG の高い用量から低い用量まで取っている。そういう特徴があると思います。

○福島座長 そうしますと、立松先生、西川先生の発がん試験でプロモーションは認められないと。

○立松専門委員 それで結構だと思います。普通食といっても、A 社製の普通食と、B 社製の普通食でバックグラウンドが違うという報告はいっぱいありますので、私のいう普通食というのは一般的に用いられている物であれば、許容範囲というか、そういうことでは、私の方は特に異議はありません。

○福島座長 予定は 12 時半ということだったのですが、少し延長したいと思います。御了解ください。

ほかにいかがでしょうか。

ワイルドで舌における発がんプロモーション作用がない。私は、これは一つの大きなポイントと思いますが、何かほかに御意見はございますか。

ないようでしたら、次に津田先生の報告についていかがでしょうか。TAG ラット舌での変化、先ほど津田先生の方の結論といたしますか、まとめになりますと、はっきりしたことを津田先生はいついていないですけれども、それについて、いかがでしょうか。

菅野先生、どうぞ。

○菅野専門委員 特にコイニシエーションをかけてしまうこと、こういう系は何が起こっ

ているか、基礎データがない限り解析が難しいので、なかなかダイレクトに参考にはしづらいということだと思います。

参考にしてよいのは、雌の乳腺ではないかと思います。

○福島座長 プロモーション作用については、Tg ラットの方に関しては、参考にできないだろうという結論になるわけですね。

ほかの先生方はいかがでしょう。

吉田先生、どうぞ。

○吉田専門委員 私も同意見です。やはり何回も実験をされていて、かなりの n 数を取っていらっしゃると思いますが、実験ごとに、これほど頻度がばらつくというのは、やはり一貫性がございませんので、やはり評価をするのは難しいだろうと私は考えます。

○福島座長 三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 同じ意見でございます。

○福島座長 立松先生、どうぞ。

○立松専門委員 評価が難しいというよりは、これだけいろいろなデータが出てくるということは、この薬品そのものにある方向性のあるような毒性がないと思えば、せつかく実施した実験が無駄にならないだろうという気がします。

○福島座長 ありがとうございます。ほかに、菅野先生、どうぞ。

○菅野専門委員 乳腺の実験の話と言及してしまったので、申し上げたいのですけれども、若林先生のデータは、ポジコンに TPA があるので、その作用が PKC だという前提でやっているのですが、この系も皮膚塗布の場合はそれが動いただろうという前提が立つと思います。

乳腺の場合は、一応、乳腺の方でしか見ていないのですけれども、やはり PKC が何らかの形で動くということまでは確かだと思います。

問題は、西川先生のデータは、ポジコンがないとかいろいろありますので、実験の感度以下だったとすれば、PKC に関しての情報は取れないということになると思うのです。

ですので、ここから先は、もし若林先生のデータを参考に閾値を設定してマージンをエクスポージャーで論議を進めるのであれば、TPA の値をよりどころにして、ずっと落としていくというような、あるいは PKC の活性をよりどころにサイエンティフィックに落としていくということで、現実的に人間がエクスポーズされるレベルは十分にマージンが取られているという結論にもっていくことは、この2つのデータからは可能なのではないかと考えます。

○福島座長 菅野先生、ちょっと私聞き漏らしましたが、津田先生のところでポジティブコントロールがないということですか。

○菅野専門委員 そうではなくて、西川先生のデータは、要するに、あの系の感度以下であったということはいえるのだけれども、若林先生の方で起こっていることが全く起こっていなかったかどうかというのはわからないわけです。ですから、あの系の感度以下であったことは事実であるというとらえ方をすれば、PKCがいろいろ動いていますけれども、あるいは動いたと思われるデータが取れているわけで、それを全く無視して、西川先生のデータでネガティブだったからOKというわけには、多分ロジックとしてはいかないと思うのです。

○福島座長 それは、皮膚発がんと、西川先生の舌発がんと関連ですね。

○菅野専門委員 あと乳腺。

○福島座長 津田先生の方と西川先生の方は基本的には同じ系ですね。いわゆるTAGグループがコントロールとして用いられたと。いわゆる何もないというグループはないわけですね。

○菅野専門委員 それはそうです。ですから、TAGにはそういう作用はないだろうという前提がまず来ます。それは、若林先生の方のデータからも、それが読めるだろうということですね。

○福島座長 ほかに御意見ございますか。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 そもそもこのDAGで問題になったのは、遺伝子改変動物を使って実験をしたところ、舌発がんのプロモーション作用の可能性がありそうだということで、この3年間種々の実験を先生方が実施されてきたというように感じておりますが、結局今回のデータの中で、津田先生がお示しいただいたものについては、舌発がんプロモーションについては、一貫性がないということで、今までの議論での疑念は払拭できたかと思えます。

もう一つは、食品に含まれる化学物質のリスクアセスメントという面からは、従来の動物用いた毒性試験が今まで実施されてきているわけです。DAGについては、2年間の発がん性試験も実施されております。また、多臓器発がん試験もやられております。さらには、国立衛生研究所では二段階舌発がんモデルでも実施されていて、従来のバリデーションされた毒性試験においては、ほとんど陰性結果が得られているということです。

それに対して、今回用いられたヒトプロト型c-Ha-ras遺伝子を導入したラットで発現した事象を最終的なリスクアセスメントに入れるかどうかということについては、十分議論

しなければいけないと思います。

現に食品安全委員会の添加物調査会におきましては、現在、新しい評価原則を作成しておりますけれども、そこにおいては、遺伝子改変動物のデータはあくまでも参考データということで、従来の毒性試験で用いられたバリデーションがしっかりされた毒性試験データから評価していこうというスタンスで、進んでいると思います。

その辺のことも考えて、遺伝子改変動物で、それもまだバリデーション作業が終わっていないような動物試験モデルのデータをどこまで、このワーキンググループで評価するか、あるいはそれはあくまでも参考データとすべきなのか、その辺を十分議論された方がよろしいかと思えます。

○福島座長 今、ちょっと話が変わってきまして、遺伝子改変動物での扱い、これをどういうふうにするかというところに移っておりますけれども、菅野先生、何か御意見ございますか。

○菅野専門委員 三森先生のおっしゃるとおりなのですが、ただ、背景にあるメカニズムに何があるかというのをを見つけるための参考データとしては有用で、それがあって、若林先生のデータで出たと。

そのときに、注目しなければいけないのは、ポジコンの TPA で陽性に出たという方ではなくて、TAG で出ないということなのです。TAG で出なくて DAG では出たということなのです。

ですから、やはり TAG と DAG は違うと。それは扁平上皮に対しては違って、恐らく PKC の誘導作用に対しては違うと。その違いがわかったということは大きいと思います。ですから、TAG と全く同じで考えて突っ走ってよいというわけではない。ただし、今度、まず変化がプロモーション作用であって変異原性も全くなくて、これはおそらく閾値を設定してよいだろうと。

そうしたら、今度はエクスポージャー・レベルとかでやればよいと思うのです。ですから、普通の実験方だけやったのでは陰性だ、差がなかったで終わるところが、やはりいろいろやったがために、少なくとも TAG と DAG は多少は違うのだと、その理由はこうこうだというのがわかったわけですから、そういう意味では、参考にする価値はあったのだと思います。それが、私の意見です。

最終決定に関しては、メカニズムが大体想定できて、皆さん合意ができれば、あとはマージンなり、いろいろ安全域をとって、閾値が設定できるということによろしいのではないかと。そういう流れに関しては、この実験系は、全く無駄とかいうことではなくて、非常

に有用だったのではないかと思います。

○福島座長 遺伝子改変動物の扱い方ですけれども、確かに菅野先生がいわれるように、メカニズムの解明ということについては非常に大きなツールであることは事実ですね。

少し話がずれましたが、もう一つ、皮膚発がんの、これは途中で質問がありましたけれども、皮膚のどこに残っている変化かというところですか。

一般的に、今までの研究結果というのは、私の記憶ですと、毛嚢の腺のところでは起こっている変化なのです。

そういう意味からすると、私は恐らく DAG も詳細には解析されていないですけれども、DAG の皮膚発がんプロモーションというのは、毛嚢のところでは起こっているだろう。

そうすると、それを舌の方にもってくると、これはいわゆる組織構造上から見て、皮膚のデータを舌の方にもっていくというのは、ちょっと外挿できないのではないかと、私は思っています。

どうぞ。

○菅野専門委員 たしかコレラトキシンみたいな、黒木登志夫先生がやっておられたものは、毛嚢に関係なく誘導がかかるのです。ですからダイレクトなのです。

DMBA とか TPA の場合、なぜ毛嚢から出やすいかという別の説明がありまして、それはアセトンを使うので、毛根の皮脂腺のところに、ものすごく油に溶けやすいものですから、あそこに集中的にたまる。そこで高濃度に暴露されて、それで選択的に毛嚢から出やすいように見えるのだという説が昔からあるのです。ですから、今の段階ではどちらともいえないのではないかというのが、私の意見です。

勿論、毛根には、幹細胞がありますから幹細胞発がんを信じる方はそこから出るとおっしゃるかもしれませんが、ただし、基底層からも出ると考えた方がよいので、そこも、まだ一概に毛根がないから食道などの扁平上皮は大丈夫だという論理には、まだすぐには行けないのではないかというのが私の意見です。

○福島座長 どうぞ。

○山添専門委員 菅野先生は、確かに直接行けない、行けるという議論はあるかと思いますが、絶対的なものではなくてエクスポージャーの度合いがやはり決定しているのだと思います。

皮膚の場合には、非常に、エクスポーズすると、長期間同じところに暴露が続きますね。それに対しまして、舌の場合、食事の形態を考えると、実際には長期間とどまらずに、実際には消化管に行って、小腸で加水分解されるわけですね。

そうすると、同じ量を塗布しても、そのときの実際の実効的な濃度というのはかなり違っているんで、皮膚の方が非常に効率がよいと考えた方がよいのではないかと私は考えます。

○福島座長 どうぞ。

○菅野専門委員 そういう面も含めて、閾値の一部として設定してくださることには全く異論はないです。そのとおりだと思います。

○福島座長 どうぞ。

○吉田専門委員 今の皮膚とは違うのですけれども、乳腺の腫瘍の増加につきましては、私は若干菅野先生と違う意見を持っておりまして、今回、津田先生が行われた実験で、乳腺の腫瘍が増えたということですが、やはり M 数からいっても少ないということと、確かにそのものがそこに到達したらという、あまりにエビデンスの少ないものですので、これについて、今、それ以外で行うデータと同一に考えることは、やはりまだ難しいのではないかと思います。

ですので、私は、乳腺の腫瘍が増えたということについては、今回の議論から少し置いて議論すべきではないかと考えております。

○福島座長 乳腺の話に入りましたけれども、もう一度皮膚の方をおさらいしたいと思います。

菅野先生からいわれました、これは三森先生もいわれましたが、外挿に当たって閾値ということ考えた方はどうだろうかということですね。これは非常に重要なポイントだと思います。

山添先生がいわれましたように、量ということから見ると、先ほど三森先生のいわれたようなことになる。しかし、舌なら舌のところの滞留時間ということ、要するに暴露時間ですね。そういうことも考えると、今回、確かに若林先生の皮膚発がんのデータを舌に持ってくるにしても、相当十分な閾値があるだろうと私は解釈するのですが、これはしっかりとした閾値のデータがないから、そういうことはいえませんが、これまでのデータからすると、相当高い閾値が取れるだろうと私は考えますが、想定についてはいかがでしょうか。

どうぞ。

○菅野専門委員 その点については結構だと思います。ただ、数字で出せば本当はもっとよいのだろうと思いますけれども、定性的には同意いたします。

○福島座長 若林先生の方のデータは非常に高いところだけのデータなわけですね。で

すから、ちょっと数字で出すのは無理だと思います。

○菅野専門委員 TPAを換算すれば、何かできませんか。

○三森専門委員 TPAはものすごく低い値です。

○福島座長 TPAは低いですね。それは、よくわかりますが、なかなかそこでの計算というのは、数字だけが反対に一人歩きすることになりはしないですかね。

どうぞ。

○菅野専門委員 mgと $\mu\text{g}$ でなかつ差がありますから、うまくやれば、1万倍よりは外れているとか、そういうだれもが安心する数字を出せるのではないかという意味です。ただ、やってみないとわかりません。

○三森専門委員 2  $\mu\text{g}$ は計算できませんか。2  $\mu\text{g}$ /マウスです。1個体マウス25 gと計算して1 kgでしょう。そうすると、いくらになりますか。

○菅野専門委員 さっき30で1,200。

○三森専門委員 40倍すればよいのですね。80  $\mu\text{g}$ ですよ。TPAはものすごい低いレベルで発がんプロモーション作用がある。かたや、今、1,200といましたが、

1,200 mgに対して、TPAは80  $\mu\text{g}$ です。

○菅野専門委員 私が申し上げたのは、DAGの、例えば30 mgでも75 mgでもよいのですが、それがTPAの何マイクロに相当するということから、TPAにデータベースはないですかねと、用量相関カーブの、そういう話だったのですけれども。

○福島座長 どうでしょうかね。昔のデータでありますかね。一度調べるにしても、基本線として、それは皮膚発がんを舌の方に外挿することになりますね。前胃のデータ、立松先生ありますか。

○立松専門委員 TPAのあれですか、過去の論文を検索すれば出てくるかと思えますけれども、随分昔ですよ、30年ぐらい前じゃないですかね。TPAの前胃プロモーション何とかというタイトルの論文の記憶があります。

○福島座長 池上先生、何かございますか。

○池上専門委員 私も発がんの分野の専門家ではないので、ここの議論はなかなかついていけないのですが、ただ、胃の問題に関連してTAGの場合は、小腸では分解されるけれども、胃にもリパーゼがありますけれども、大人では、ほとんど胃の強い酸性で働かないとされています。胃でもDAGのままで通過する可能性はあるので、それを想定した議論はしておいた方がよいのではないかと、思いました。

○福島座長 胃に関しましては、ワイルドの方では、臓器発がんモデルでプロモーション

作用はないという結果が出ています。

それから2年間のがん原性試験ではネガティブです。発がん性はなし、プロモーション作用もなしです。

○池上専門委員 それは、通常の野生型の動物を使つてのデータということですね。

今、考えようとしているのは、舌に関しても一応、遺伝子改変の動物のデータも考えに入れながらということではないのですか。

○福島座長 それで、遺伝子改変動物の扱いですけれども、それは先ほど三森先生がいわれましたように、現在は、基本的に国際間におきましては、このデータ、有害事象ということについては、遺伝子改変動物は有用でしょう。では、リスク評価の方にそれが使えるかということになると、まず、そこまでいかない、あくまで遺伝子改変動物のデータだというのが国際的な結論です。

どうぞ。

○山添専門委員 池上先生のお話で、胃を心配なさっていることなのですけれども、確かに胃はジアシルグリセロールで暴露される可能性はあるかもしれないのですけれども、胃の部分から吸収される可能性は非常に低いですね。そのままの形でジアシルグリセロールの形で、胃の組織、そのところは、先生はどう考えているのですか。

○池上専門委員 その点では、舌でも同じではないかと思えます。DAGは本当に胃とか舌の粘膜から吸収するメカニズムがあるのかなというのが、口腔内も含めてあるのではないかと思うのです。小腸の粘膜はとりあえず、そのまま入って行って分解されることはわかっていますけれども、胃とか口腔内、舌も含めて、それがそのまま吸収されることが前提で、こういう事象が起こるということですね。

○福島座長 ですから、今回の実験系におきましては、先ほど申しましたように、ワイルドの実験です。これは通常ですけれども、そこでの胃における発がんプロモーション作用はないという結論というか、データはあるのです。ですから、我々は、それで胃に対してはないだろうと判断して、それでよいと思えます。

お聞きしていますと、基本的に我々の調査会のスタンスとして、舌に対するプロモーション作用、これについてはないだろうと。ないだろうというと、菅野先生、語弊があるかもしれませんが、私はこれはないだろうと、それはワイルドのデータから見る。それから、トランスジェニック、Tgの方のデータも非常に一貫したデータがないということからいえるのではないか。もし、Tgを使ったとての話ですけれども、そして、まだ問題が残るのは、菅野先生のいわれました皮膚発がんを、それではどういうふうに舌の方に外挿するか。

そのときに、1つ、今、メカニズムベースで説得力のある説明はできない。おそらくという条件が入って云々というメカニズムは考えることはできるかも知れませんが、それは置いておきまして、それでは、暴露を考えての外挿、そこを考えますと、ヒトにおいて通常暴露するレベルにおいては、舌発がんのプロモーションはないだろうと結論できるのではないかと思います。いかがでしょうか。

通常、ヒトが適切に使用するレベルにおいては、少なくとも舌発がんプロモーション作用はないというふうに外挿できるのではないかと。要するに閾値の面から見てです。そうなのが、私が、今、ここで皆さんの御意見を聞いていきまして、私のコメントなのですが、その辺りはいかがでしょうか。よろしいですか。

一度これは、先ほど菅野先生がいわれましたように、TPAのデータを調べて、もう一度その量の肉付けは必要かもしれません。それは、また、一遍事務局の方で調べてもらいますけれども、よろしいですか。

そうしますと、あと残っているのは乳腺の方です。乳腺の津田先生のところの最後の実験で増強が見られたということ。ところが、その前の実験系では、これは4NQOなどを投与しておりまして、津田先生がいわれるにはノイズが入っているということですが、以前のデータでは、乳腺の発がんの増強というデータは得られておりません。

どうぞ。

○菅野専門委員 以前の实验、津田先生がお帰りになってしまっていて、タイミングを逸したのですけれども、体重とかに相当増加抑制がかかっているならば、さすがに乳腺発がんといえども影響を受けるのではないかと想定されるので、そこは確認を要すると思うのです。それが1点です。

2点目は、口腔内の扁平上皮、これは皮膚と比べればものを吸収する能力は非常に高いはずなので、特に舌下錠などお薬でみれば、水溶性のお薬が多いかもしれませんが、それは皮膚に乗せたのとは比べものにならないぐらいに入っていくわけですので、扁平上皮といえども、口の中からは、比較的ものが血中に入りやすいのだというところがある限りにおいては、このデータは無碍には却下できないと思われまます。

ですから、この点に関しては、このデータだけから同じような閾値が引けるのであれば、それでもよいのですけれども、もし、無理だということであれば、これはペンディングで少し調べざるを得ないのではないかと思います。乳がんの人に直結する必要はないのです。ただ、血中にどれだけ移行するかというところは押さえておいた方がよいのではないかと思います。

○福島座長 血中の移行に関しては、ほかの文献で、DAGとTAGとの間に、血中でのDAG量については差がないという文献はありませんでしたか。

口腔内からですか。

○山添専門委員 口腔内から入ったとしても、血中では大半がアシル化をされた形になっているのがメジャーなので、多分ジアシルとして検出されることはほとんどないと思うのです。非常に低いので、その出所を、このところから突き止めることが技術的には非常に難しい。どこから、吸収されたものであるということは難しい。

むしろ可能性として考えられるのは、ジアシルグリセロールのアシルトランスフェラーゼという酵素があって、それは1と2とあるのですが、それが通常はトリアシルグリセロールを合成するのです。その酵素系がこの組織でどういうことになっているのかを調べるとすれば調べて、そのバランスでジアシルグリセロールがこの組織で除去をしにくければ、トリアシルグリセロールになってしまえば問題ないわけですね。

そういう酵素系が、例えばラットでこういうのがあり得るのかどうか、その辺のところ、まだ私も知りませんが、そういうことがあれば、説明可能かと思います。

○福島座長 確かにそうだと思いますけれども、これは先ほど吉田先生もいわれましたが、我々は評価するに当たって、やはりワイルドのデータだと思うのです。そこがベースにあると思うのです。

そういうことから見ると、2年間の試験において、乳腺の発がん性がない。それから、多臓器発がんモデルにおきましても、乳腺での発がんプロモーション作用はないと。そこが、私は大きなポイントではないかと思います。

そして、先ほどいいましたように、遺伝子改変動物でのデータの取扱いはどうかということになりますと、津田先生の方のデータにしても、いろいろなノイズが入りますけれども、一貫したデータが得られていない。

そういうことからすると、私はDAGの乳腺に対するヒトへの影響ということについては、問題ないといういい方がよいかわかりませんが、先ほどと同じように、適切に使用する限りにおいては問題ないといっておかしいですけれども、そういうふうに外挿の面からは考えてよいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 座長のおっしゃるとおり、私も同じ意見でございます。やはりもともとのリスクアセスメントでは、従来の動物を用いたバリデーションがしっかりなされた試験系で実施されております。それらを実施した上で、2年間の発がん性試験でも乳腺に対す

る発がん性はないし、多臓器発がんモデルでも乳腺に対して発がんプロモーション作用を示さないわけですので、そこまでのデータで、今までの食品中に含まれる化学物質の発がん性、毒性というものを評価されてきているわけです。

今回は、津田先生はあくまでも学問的な興味でこれらの研究を実施されたということで、これらのデータを提出されてきたわけですが、匹数も9匹ということですので、やはり野生型動物では発現していないということを考えなければいけないと思いますので、今回のデータから消費者に対してDAGを摂食することによって乳腺発がんのリスクが上がるということはないと理解しております。

○福島座長 林先生、どうぞ。

○林専門委員 私も今の三森先生の御意見に賛成です。やはりこれまで食品安全委員会で評価に使ってきたデータセットは、もう既に評価済みなわけで、Tgのデータがこの場で使えるとすれば、先ほど菅野先生もおっしゃったように、何かを特異なメカニズムをきちんと説明するため等には非常に重要な役割を果たすと思うのですけれども、残念ながら今回の場合には、それに使えるようなデータではなかったのではないかと、私も専門の分野は少し違うのですけれども、今日、お話を聞かせていただいて、そういうふう感じた次第です。

したがって、やはりきちんと評価のためのバリデーションがなされたデータに基づいた評価で、この場合はよいのではないかと考えております。

○福島座長 菅野先生、どうぞ。

○菅野専門委員 評価に関しては、コメントを差し控えますけれども、このデータは、ヒトにおいて乳腺が危ないとか、そういうことをいうつもりは全くないのです。ただ、このデータを若林先生の試験と並べてみると、若林先生の方は、TAGでは陰性けれども、DAGではちゃんと出ますよと。

○福島座長 若林先生のは皮膚発がん、ICRだけの話ですね。

○菅野専門委員 そうです。プロモーション作用はある。それと対比してみると、この乳腺という言葉は表に出す必要はなくて、遠隔地にPKCの変動が起きたという可能性を示唆したという意味で意味があると、要するにメカニズム的にこれは新しいという意味で重要だと申し上げているのです。ですから、これを全く成立しない実験だといって否定することは非常に難しく、少なくともある系においては、塗った場所ではないところ、遠隔地でことが起こった可能性があるという情報であるという意味で、科学的には重要なのではないかと。若林先生のデータの使い方と同じように使うべきだという意見です。

○福島座長 科学的に PKC が遠隔地のところで上がったと。その面については重要なデータだと思います。

どうぞ。

○吉田専門委員 もし、そうであるならば、今まで繰り返されてきた Tg ラットを使った実験でも何らかのその兆候はあってもよいのではないかと思うのですが、そういうことが何ら認められないことを見ますと、ちゃんと接触できなかったから、ノイズが入ったとしたら、そうしたら、ほかのところも暴露がされなかったことになりますので、やはり私は、今日見せていただいた津田先生の結果は結果ですけれども、それを評価に使うには、もう少し n 数を増やすなりしなければいけないと思う一方、今までに、これだけのデータセットがあるので、それを考えれば評価には十分ではないかと思うのです。

ですので、私は、それは学問的には興味のある部分かもしれませんが、評価には、遠隔の場所に腫瘍をつくったという事実は、今までのデータセットからもいうことはできないのではないかと考えます。

○福島座長 どうぞ。

○菅野専門委員 4 週投与後の方でやり直しているデータが、これが意味が重いのだと思います。

○猿田評価調整官 事務局からよろしいですか。さっき事務局の方から津田先生に質問させていただいたわけですが、資料 2-1 と、今日、津田先生からお配りしていただいた説明資料のスライド 5 番を御覧いただきたいと思うのですけれども、G の Tg ラットを用いた試験では、9 例で一応乳腺にプロモーション作用の可能性を示すという値になっています。

一方、F の方のスライド 5 では、イニシエーションをかけてはおりますけれども、DAG を投与して、これは匹数は 40 匹使っているのですけれども、先ほど私質問させていただいたのですけれども、津田先生のあのようなお答えとなっているということを併せて考えていただけると、この G の 9 匹で乳腺にプロモーション作用が出たということの御判断になるのかなと思って、済みません、インターラプトしました。

○福島座長 ですから、菅野先生のいわれるのは、乳腺発がんについてプロモーションがあるとか、ないとかではなくて、PKC が遠隔地で上がるということは、一つ興味がある事実ですねということですか。違うのですか。

○菅野専門委員 新しい事実だということですか。

○福島座長 どうぞ。

○山添専門委員 今回の PKC だとすると、生体の中に入ってジアシルグリセロールが血中を回るということはまず考えられない。

そうすると、全く違った作用として、プロモーションであったとしても全く独自の作用が起きて乳腺に出たということを考えなければいけないということはメカニズム的に現時点では非常に考えにくい事実だと思います。

○福島座長 わかりました。先ほど事務局の方からの意見もすべて含めまして、やはり調査会としては、通常これまでに評価してきた材料、それを基にして判断するのが、まず適切ではないかと思えます。

遺伝子改変動物のデータ、これはある意味新しい事実でありますけれども、それは、特にメカニズムのところに使うべきであって、やはり国際的に、今、取られている対応を、この調査会としても取るべきではないかと思えますが、その点についていかがでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。そうしますと、乳腺発がんに関しまして、発がん性または発がんプロモーション作用は、DAG にはないというようにこの調査会では、結論づけたいと思えます。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 相当時間をとりました。このワーキングとして、結論を出しまして、次のそれぞれの合同調査会へかける必要があります。それについて、今日細かなことは申し上げませんが、このワーキンググループとしてどういうふうにするかということに関しまして、確認だけしたいと思えます。

そのことについて、私から申し上げたいと思えます。ちょっと頭がぼうっとしてきておりますので、助けてもらいたいのですが、これまでの実験、特に新たに実施されました発がんプロモーション作用に関する知見について検討しました。

その結果、野生型ラットでの DAG の高用量の混餌投与による二段階発がんの試験結果で、発がんプロモーション作用は認められない。これはよろしいですね。そういうことです。

それから、マウス皮膚で認められました発がんプロモーション作用、これに関する知見は、ヒトへの外挿に当たって、用量をかんがみると、適切でないという表現がよいかどうか、今はわかりませんが、そこはちょっと考えてみますが、ヒトへの外挿に当たって問題はないというような趣旨ですが、そこについてよろしいですか。

○山添専門委員 用量と暴露です。

○福島座長 用量と暴露の面から問題ないですね。

もう一つは、Tg ラットの扱いであります。Tg ラットにおきましては、これは非常に感受性が高いということは、皆さん御存じだと思いますが、その高い感受性を示す Tg ラットを用いた今回の実験、特に二段階発がん試験の結果をもって、発がんプロモーションの有無というか、有害性事象については、これはそれなりの評価をするが、それが外挿、リスク評価については、この調査会としては取らない、これは国際間でのことも考慮しているのです。取らないというのは、やはり正しい我々の姿だと思います。それについて、よろしいですか。その3点について、結論を出したいと思います。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。また、文章の細かいところは修正させていただきます。

したがって、適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はないと判断したいと思います。いかがでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。そうしましたら、本ワーキンググループとして以上の結論を出します。また、この結論を文書にしたものを事務局につくっていただきまして、皆さん方のところにメールで配信させていただきます。その折、字句の訂正をお願いしたいと思います。あとは、メールだけでやりとりしたいと思います。それをもって、次の合同調査会に出したいと思います。

もう一つ確認ですが、ただいまいただきました結論から、平成 15 年 9 月 11 日に食品安全委員会から厚生労働大臣に対しまして、薬事・食品衛生審議会における当該食品の特定保健用食品としての安全性の審査の結果は、当委員会として妥当と考えるということですが、それは、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 したがって、最終的には本食品におきましては、適切に摂取される限りにおいては安全性に問題はないと判断される。なおということですが、これもよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ただ、もう一つここで気になりますのは、気になるといういい方はおかしいですけれども、やはりいろいろな情報収集というのは、絶えず必要だと思うのです。これはどんなものに関してもそうだと思います。ですから、厚生労働省において引き続き食品

安全上の危害の発生を防止するために必要な情報を収集すべきであるというような一文を加えたいと思います。そういう趣旨でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。そうしますと、確認いたします。先ほどいいましたように、報告書作成に当たってeメールでやりとりしていきたいということでもあります。

まず、基本的な報告書作成づくりについては、私に一任させていただいて、そして、先生方にeメールで配信するというようにしたいと思いますが、よいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。そうしましたら、今後の進め方について説明していただけますか。

○猿田評価調整官 先生方には評価の報告書(案)ができ次第、確認をさせていただきます。御確認いただいた評価の報告書につきましては、新開発食品専門調査会、それから添加物専門調査会へ報告、審議した後、食品安全委員会の方に報告し、ホームページ等を通じて広く意見等の募集を行わせていただきます。

いただいた意見等につきましては、座長と相談、必要であれば、専門調査会などで回答について議論させていただきたいと思います。

以上でございます。

○福島座長 その他、何かございますか。

○大竹係長 長丁場でお疲れのところ、失礼いたします。西川先生の資料5なのですが、要旨の6行目に「飼料に混ぜて35週間投与した」とありますが、この35が24ではないかと思われまして。本日、西川先生に御確認できませんので、確認して、必要ということであれば、修正した上でホームページに掲載させていただきます。

○福島座長 よろしいですね。では、ないようでしたら、本日のワーキングの審議を終わります。

どうもありがとうございました。