

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

(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配布資料を一部改変)

- 試験 A** 「ジアシルグリセロール (DAG) の発がんプロモーション作用に関する研究」
(平成 15 年度厚生労働科学研究費：主任研究者 国立がんセンター研究所 飯郷正明)
結果：雄 Tg ラットにのみ、有意差はないものの、舌に発がんプロモーション作用を示唆する結果が得られた。
雌 Tg ラット及び雌雄野生型ラットの結果では、舌、食道、乳腺その他の臓器に発がんプロモーション作用は認められなかった。
結論：(試験 E 等の結果を踏まえ、) 試験 A の結果は再現性のないものであり、Tg ラットにおいて、DAG 油の投与による舌を含む口腔内の発がんプロモーション作用は認められないと考えた。合同 WG としては、最終的に、発がんプロモーション作用の評価は、通常の野生型ラットを用いた試験、すなわち、試験 E の結果に基づいて判断することが適当であると考え、DAG 油の投与による舌を含む口腔内の発がんプロモーション作用は認められないと判断した。
- 試験 B** 「ジアシルグリセロール (DAG) の大腸がん促進作用試験」
(平成 15 年度 健康食品等に関わる試験検査の実施について：国立がんセンター研究所、若林敬二)
- B-1**：DAG のアゾキシメタン (AOM) 誘発ラット大腸のアベラントクリプトフォーカス (ACF) 形成に対する影響
結果：DAG 油の投与はラット大腸 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が示唆された。
- B-2**：DAG の *Apc* ノックアウトマウス (Min マウス) における腸ポリープ形成に対する影響
結果：DAG 油は Min マウスの腸ポリープ形成において少なくとも抑制作用は持たず、促進する可能性が示唆された。
結論：DAG 油が大腸発がんを促進するか否かについては、試験 B-1 では抑制的な作用が示唆されたが、一方、試験 B-2 では促進的な傾向が示唆され、2 つの試験で一致する結果は得られなかった。合同 WG としては、DAG 油の投与による大腸発がんプロモーション作用は認められないと考えた。
- 試験 C** 「DAG の中期多臓器発がん性試験」
(事業者委託、(株)DIMS 医科学研究所)
結果・結論：合同 WG としては、DAG 油の投与による全身諸臓器の発がんプロモーション作用は認められないものと考えた。
- 試験 E** 野生型ラットを用いた舌二段階発がん試験
「DAG の舌発がんプロモーション作用試験」(平成 17-18 年度 食品等試験検査費：国立医薬品食品衛生研究所 西川秋佳)
結果・結論：合同 WG としては、DAG 油の投与による舌を含む口腔の発がんプロモーション作用は認められないと考えた。
- 試験 F** Tg ラットを用いた舌二段階発がん試験
((株) DIMS 医科学研究所 (名古屋市立大学大学院医学系研究科 津田洋幸))
- F-1** Tg ラットを用いた舌二段階発がん試験 (ポストイニシエーション期)
「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性試験」
((株) DIMS 医科学研究所 (名古屋市立大学大学院医学系研究科 津田洋幸))
結果・結論：雄 Tg ラットに、舌にわずかな増殖性の変化を示す結果が得られたが、野生型ラットの結果では認められなかったことから、合同 WG としては、DAG 油の投与による舌を含む口腔内の発がんプロモーション作用は認められないと考えた。
- F-2** Tg ラットを用いた舌二段階発がん試験 (イニシエーション期・ポストイニシエーション期)
「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発がん増強・促進試験」(名古屋市立大学大学院医学系研究科 津田洋幸) (参考：試験 A について、さらに高用量、長期間で行ったもの。)
結果・結論：DAG 油の投与による舌を含む口腔内の腫瘍発生については、雄 Tg ラットの結果と、野生型ラットの結果との間で一貫性がないことから、合同 WG としては、当該試験の結果から、結論を得ることはできないと考えた。
- 試験 G** Tg ラットを用いた舌・乳腺二段階発がん試験
「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」
(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：名古屋市立大学大学院医学系研究科 津田洋幸)
結果：Tg ラットにおいて、DAG 油の投与による舌を含む口腔内の発がんプロモーション作用は認められないと考えた。雌 Tg ラットに、DAG 油の投与による乳腺腫瘍の発生増加を示す結果が得られた。
結論：当該試験は、実験動物数が少なく、雌野生型ラットでは、DAG 油の投与により乳腺腫瘍の発生減少を示す結果が得られたこと、試験 E において乳腺腫瘍の発生増加を示す結果は認められなかったこと、試験 A 及び試験 F においても、当該試験 (試験 G) より実験動物数が多いにも関わらず、雌 Tg ラットに、乳腺腫瘍の発生増加を示す結果は認められなかったことから、合同 WG としては、試験 G における乳腺腫瘍の発生増加は、再現性のないものと考えた。
- 試験 D** 野生型マウスを用いた皮膚二段階発がん試験
「マウス皮膚二段階発がんにおける DAG Oil のプロモーション作用の検討」(国立がんセンター研究所 若林敬二)
- D-1**：1 日 1 回週 2 日 4 0 週塗布
結果：DAG 油の投与による皮膚の発がんプロモーション作用は認められなかった。(詳細は未公表)
- D-2**：1 日 1 回週 5 日 3 5 週塗布
- D-3**：1 日 2 回週 5 日 3 5 週塗布
結果：弱いながらも、DAG 油の投与による皮膚の発がんプロモーション作用を示唆する結果が得られた。
結論：発がん物質によるイニシエーション後に高用量かつ頻回に皮膚に塗布するといった、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合には想定し得ない暴露条件下におけるものであり、皮膚への塗布による暴露と口腔からの消化管を通じた暴露とは状況が異なること等から、合同 WG としては、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合に外挿することは適切でないと判断した。

(参考)

二段階発がん試験等のまとめについて
①舌を含む口腔内の発がんプロモーション作用について
(懸念された試験結果) 試験Aにおいて、雄Tgラットにのみ、有意差はないものの、舌に発がんプロモーション作用を示唆する結果が得られた。
(合同WGが検討した試験結果) ・試験Aにおいて、雌Tgラット及び雌雄野生型ラットの結果では、舌に発がんプロモーション作用は認められなかった。 ・試験Fにおいて、DAG油の投与による舌を含む口腔内の腫瘍発生については、雄Tgラットの結果と、野生型ラットの結果との間で一貫性がないことから、当該試験の結果から、結論を得ることはできないと考えた。 ・試験Gにおいて、実験動物数が少ないものの、Tgラットにおいて、舌を含む口腔内の腫瘍発生は認められないと考えた。
(合同WGの判断) (以上の試験結果を踏まえ、)試験Aの結果は再現性のないものであり、Tgラットにおいて、DAG油の投与による舌を含む口腔内の発がんプロモーション作用は認められないと考えた。 合同WGとしては、最終的に、発がんプロモーション作用の評価は、通常の野生型ラットを用いた試験、すなわち、試験Eの結果に基づいて判断することが適当であると考え、 DAG油の投与による舌を含む口腔内の発がんプロモーション作用は認められない と判断した。
②Tgラットを用いた試験において認められた乳腺腫瘍の発生増加について
(懸念された試験結果) 試験Gにおいて、雌Tgラットに、DAG油の投与による乳腺腫瘍の発生増加を示す結果が得られた。
(合同WGが検討した試験結果) ・試験Gにおいて、実験動物数が少なく、雌野生型ラットでは、DAG油の投与により乳腺腫瘍の発生減少を示す結果が得られた。 ・試験Eにおいて、乳腺腫瘍の発生増加を示す結果は認められなかった。(実施者に確認した。) ・試験A及び試験Fにおいても、当該試験(試験G)より実験動物数が多いにも関わらず、雌Tgラットに、乳腺腫瘍の発生増加を示す結果は認められなかった。(実施者に確認した。)
(合同WGの判断) (以上の試験結果を踏まえ、)合同WGとしては、試験Gにおける乳腺腫瘍の発生増加は、再現性のないものと考えた。 また、合同WGとしては、DAG油が口腔内で吸収され、血中に移行し、乳腺という遠隔かつ特定の組織に到達して作用するという事は、生理学的な体内動態からも想定しにくいと考えた。 以上のことを踏まえ、合同WGとしては、現時点では最終的に、発がん性の評価は、通常の野生型ラットを用いた試験、すなわち、発がん性試験の結果に基づいて判断することが適当であると考え、 DAG油の投与による乳腺の発がん性は認められない と判断した。
③皮膚発がんプロモーション作用について
(懸念された試験結果) 試験Dにおいて、弱いながらも、DAG油の投与による皮膚の発がんプロモーション作用を示唆する結果が得られた。
(合同WGが検討した試験結果)
(合同WGの判断) 試験Dは、発がん物質によるイニシエーション後に高用量かつ頻回に皮膚に塗布するといった、高用量かつ頻回に皮膚に塗布するといった、ヒトが通常食品としてDAG油を摂取する場合には想定し得ない暴露条件下におけるものであり、皮膚への塗布による暴露と口腔からの消化管を通じた暴露とは状況が異なること等から、合同WGとしては、 ヒトが通常食品としてDAG油を摂取する場合に外挿することは適切でない と判断した。
(参考) 大腸発がんについて
(参考となる試験結果①) ・試験B-2において、DAG油はMinマウスの腸ポリープ形成において少なくとも抑制作用は持たず、促進する可能性が示唆された。
(参考となる試験結果②) ・野生型ラットに10%DAG油を1ヶ月間混餌投与した後に、大腸内容物の1,2-DAG濃度を測定した結果が示されており、TAG油との間で有意な差は認められていない。(事業者提出資料(参考資料4⑩)より。) ・野生型ラットに23%というさらに高用量までDAG油を1ヶ月間混餌投与した場合であっても、大腸粘膜の細胞質及び膜におけるPKC活性について、TAG油との間で有意な差は認められていない。(事業者提出資料(参考資料4⑪)より。) ・DAG油(50 µg/mL)を、培養したヒト大腸由来細胞(Caco2細胞)に添加60分後に細胞を採取し、蛋白抽出、精製後にPKC活性を測定した結果、PKC活性に、TAG油との間で有意な差は認められていない。(事業者提出資料(参考資料4⑫)より。) ・試験Aにおいて、大腸に発がんプロモーション作用を示唆する結果は得られていない。 ・試験B-1において、DAG油の投与はラット大腸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が示唆された。 ・試験Cにおいて、DAG油の投与による全身諸臓器の発がんプロモーション作用は認められないものと考えた。 ・試験Eにおいて、大腸に発がんプロモーション作用を示唆する結果は得られていない。(実施者に確認した。) ・試験Fにおいて、大腸に発がんプロモーション作用を示唆する結果は得られていない。(実施者に確認した。) ・試験Gにおいて、大腸に発がんプロモーション作用を示唆する結果は得られていない。(実施者に確認した。)
(合同WGの判断) 合同WGとしては、DAG油の投与による大腸発がんプロモーション作用は認められないと考えた。