

(案)

新開発食品・添加物評価書

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

2009年3月

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

1	(3) 二段階発がん試験等のまとめについて.....	26
2	3. 一日摂取量の推計.....	29
3	IV. 国際機関等における評価.....	30
4	1. FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) における評価.....	30
5	2. 米国における評価.....	30
6	3. EU における評価.....	30
7	V. 食品健康影響評価.....	31
8	<別紙：略称>.....	33
9	<参照>.....	34
10		

1 <審議の経緯>

2	2005年9月20日	厚生労働大臣から「高濃度にジアシルグリセロールを含む
3		食品の安全性」に係る食品健康影響評価について要請、関
4		係書類の接受
5	2005年9月22日	第112回食品安全委員会（要請事項説明）
6	2005年9月28日	第27回新開発食品専門調査会
7	2005年9月30日	第25回添加物専門調査会
8	2005年11月2日	第1回新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググル
9		ープ（合同WG）
10	2005年12月2日	第2回新開発食品・添加物専門調査会合同WG
11	2005年12月13日	第3回新開発食品・添加物専門調査会合同WG
12	2006年1月31日	第4回新開発食品・添加物専門調査会合同WG
13	2009年2月13日	第5回新開発食品・添加物専門調査会合同WG
14	2009年3月23日	第57回新開発食品・第68回添加物合同専門調査会

15
16
17
18
19
20
21

<食品安全委員会委員名簿>

2006年6月30日まで	2006年12月20日まで	2006年12月21日から
寺田 雅昭（委員長）	寺田 雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾 允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉 直子（委員長代理*）
小泉 直子	小泉 直子	長尾 拓
坂本 元子	長尾 拓	野村 一正
中村 靖彦	野村 一正	畑江 敬子
本間 清一	畑江 敬子	廣瀬 雅雄**
見上 彪	本間 清一	本間 清一

*2007年2月1日から

**2007年4月1日から

22
23

1 <食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿>

2005年9月30日まで	2007年9月30日まで	2007年10月1日から
上野川 修一 (座長)	上野川 修一 (座長)	上野川 修一 (座長)
池上 幸江	池上 幸江 (座長代理)	池上 幸江 (座長代理)
磯 博康	磯 博康	石見 佳子
井上 和秀	井上 和秀	磯 博康
及川 眞一	及川 眞一	漆谷 徹郎
菅野 純	菅野 純	及川 眞一
北本 勝ひこ	北本 勝ひこ	尾崎 博
篠原 和毅	篠原 和毅	菅野 純
長尾 美奈子	長尾 美奈子	小堀 真珠子
松井 輝明	松井 輝明	清水 誠
山崎 壮	山崎 壮	田嶋 尚子
山添 康	山添 康	本間 正充
	山本 精一郎	松井 輝明
	脇 昌子	山崎 壮
		山添 康
		山本 精一郎
		脇 昌子

2
3 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

2005年9月30日まで	2007年9月30日まで	2007年10月1日から
福島 昭治 (座長)	福島 昭治 (座長)	福島 昭治 (座長)
山添 康 (座長代理)	山添 康 (座長代理)	山添 康 (座長代理)
井上 和秀	石塚 真由美	石塚 真由美
今井田 克己	井上 和秀	井上 和秀
江馬 眞	今井田 克己	今井田 克己
大野 泰雄	江馬 眞	梅村 隆志
西川 秋佳	大野 泰雄	江馬 眞
林 眞	久保田 紀久枝	久保田 紀久枝
三森 国敏	中島 恵美	頭金 正博
吉池 信男	西川 秋佳	中江 大
	林 眞	中島 恵美
	三森 国敏	林 眞
	吉池 信男	三森 国敏
		吉池 信男

4

1	＜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専門委員名簿＞	
2		
3	2007年9月30日まで	2007年10月1日から
4	福島 昭治（座長）	福島 昭治（座長）
5	上野川修一（座長代理）	上野川修一（座長代理）
6	池上 幸江	池上 幸江
7	菅野 純	菅野 純
8	立松 正衛	立松 正衛
9	長尾 美奈子	林 真
10	三森 国敏	三森 国敏
11	山添 康	山添 康
12	山本精一郎	山本精一郎
13	吉田 緑	吉田 緑

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16

要 約

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、各種試験成績等に基づき食品健康影響評価を実施した。

2003年9月11日、食品安全委員会より厚生労働大臣に対して「薬事・食品衛生審議会において行われた、（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。」旨の評価結果を通知している。その後、追加試験として実施されたジアシルグリセロールを含む食用調理油等の二段階発がん試験等の結果が厚生労働省から提出され、あらためて評価を行った結果、上記評価については引き続き妥当なものと考えられ、本食品については、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した。

なお、厚生労働省においては、ジアシルグリセロールの安全性に係る新たな知見があれば、当委員会に報告されたい。

【菅野委員より】

「なお、厚生労働省においては、ジアシルグリセロールの安全性に係る新たな知見があれば、当委員会に報告されたい。」を修正すべき。詳細は、「V. 食品健康影響評価」を参照のこと。

1. 評価要請の経緯

1. 諮問前

1998年5月、高濃度にジアシルグリセロール(DAG)を含む食用調理油に対し特定保健用食品としての表示の許可を行って以降、厚生労働省は同食用調理油を含む複数の食品について特定保健用食品としての表示を許可している。

2001年10月5日に新たに表示の許可申請がなされた高濃度にDAGを含む食品(マヨネーズ)について、2003年6月27日、厚生労働省の薬事・食品衛生審議会は、「特定保健用食品として認めることとして差し支えない」と評価した。その際、当該食品(マヨネーズ)については、「発がん性を示す所見は認められないが」、DAGがプロテインキナーゼC(PKC)活性化により発がんプロモーターとして働くかもしれないという懸念があり、「念のために、(発がん)プロモーション作用を観察するため、より感度の高いラット等を用いた二段階試験を行う」こととし、その試験結果を薬事・食品衛生審議会に報告するよう付記された。(参照30)

2003年8月5日、厚生労働省から食品安全委員会に対して当該食品(マヨネーズ)の食品健康影響評価が依頼され、同年9月11日に、食品安全委員会より厚生労働大臣に対して、「薬事・食品衛生審議会において行われた、(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。」旨の評価結果を通知している。その際、DAGに係る「二段階試験については、結果がわかり次第、当委員会にも報告されたい。」旨の付記がなされた。

2005年8月4日には、第106回食品安全委員会において、厚生労働省から食品安全委員会に対し、二段階試験の中間報告が行われた。そのうち、平成15年度厚生労働科学研究費「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」(試験A)については、舌、食道、乳腺発がん高感受性ヒトプロト型c-Ha-ras遺伝子組換えラット(以下「Tgラット」という。)を用いた試験において、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ため、報告書には「(高濃度にDAGを含む食用調理油が直接接触する)舌のみにプロモーション作用を示唆する結果であった。本実験からは健康危険情報については結論しえない。結果確認のための追加実験が望まれる。」と記載されたものである。(参照28)

厚生労働省は、この中間報告以降、追加試験(試験E、F)を計画する過程において、DAGに関する内外の新たな知見を入手し、また同時に中間報告を行った試験の結果に対する関心が高まるといった情勢の変化を背景に、食品安全基本法に基づき、2005年9月20日、食品安全委員会に対して高濃度にDAGを含む食品の食品健康影響評価を依頼した。(参照29)

2. 諮問後

2005年9月22日の第112回食品安全委員会、同年9月30日の第25回食品安全委員会添加物専門調査会及び11月2日の新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググループ（以下「合同WG」という。）第1回会合において、厚生労働省から、平成15年度厚生労働科学研究費により行われた試験等（試験A、B、Cを含む。）の報告がなされた。2005年11月から12月にかけて開催された合同WG第1～3回会合では、厚生労働省が新たに追加で実施する野生型ラットを用いた舌二段階発がん試験（試験E）及びTgラットを用いた舌二段階発がん試験（試験F-1、F-2）のプロトコールについて報告がなされた。また、2005年12月の合同WG第2回会合及び翌年1月の合同WG第4回会合において、野生型マウスを用いた皮膚二段階発がん試験の中間報告（試験D-1）がなされた。

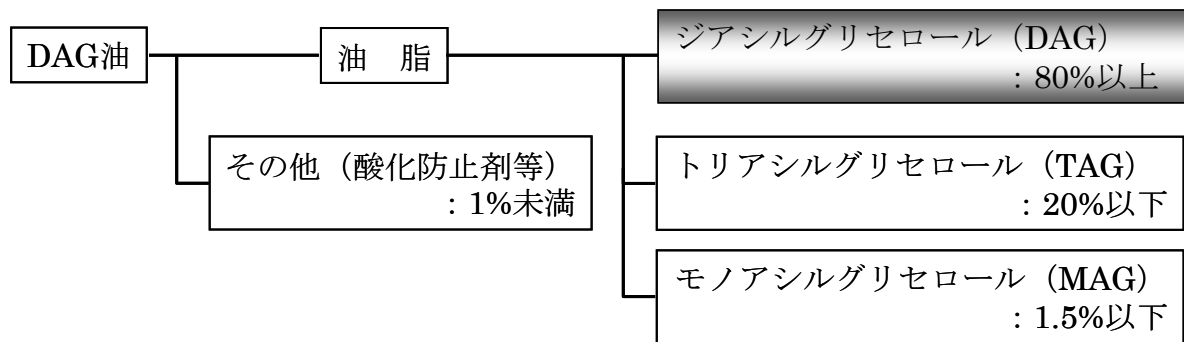
2009年2月の合同WG第5回会合において、野生型マウスを用いた皮膚二段階発がん試験（試験D-1、D-2、D-3）の最終試験結果のほか、野生型ラットを用いた舌二段階発がん試験（試験E）、Tgラットを用いた舌二段階発がん試験（試験F-1、F-2）及びTgラットを用いた舌・乳腺二段階発がん試験（試験G）の結果の報告がなされ、合同WGとしての結論が取りまとめられた。（参照18～22）

1 **II. 評価対象品目の概要**

2 高濃度に DAG を含む食品としては、特定保健用食品として許可されたものが複
3 数ある。このうち最も DAG の濃度が高いのは高濃度に DAG を含む食用調理油(以
4 下「DAG 油」という。)であり、かつ、それは今般結果が提出された追加試験の
5 被験物質であることから、主に DAG 油に係る知見を基に食品健康影響評価を行っ
6 た。DAG 油の組成は図 1 のとおりであり、DAG を主成分とする油脂が 99%以上、
7 その他酸化防止剤等(ビタミン E、ビタミン C 等)が 1%未満となっている。(参
8 照 1)

9

10 図 1. DAG 油の組成



11

12 **1. DAG 油に含まれる油脂について**

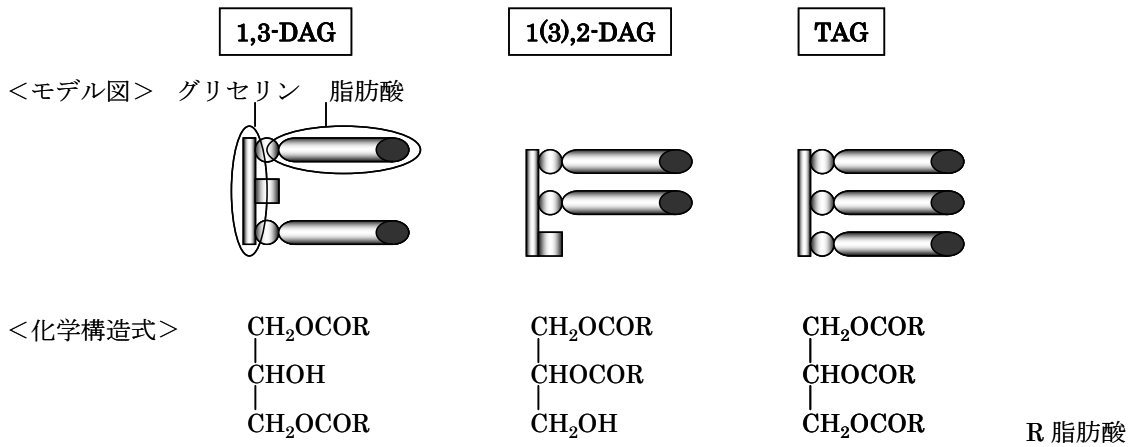
13 一般の食用油の主成分は、グリセリンに 3 本の脂肪酸がエステル結合したト
14 リアシルグリセロール (TAG) である。DAG は、グリセリンに 2 本の脂肪酸が
15 エステル結合したもので、オリーブ油等の天然の植物油、動物油の違いによら
16 ず、ほとんどの食用油に約 1~10%程度含まれる脂質であり、長い食経験を有す
17 る物質の一つである。現時点では、天然由来の DAG を含む食品を摂取したこと
18 に起因すると考えられる健康被害は報告されていない。しかし、これらの従来
19 の食品が含有する DAG の濃度はいずれも 10%未満であり、DAG 油のように高
20 濃度 (80%以上) に DAG を含有する食品の食経験は十分ではない。また、DAG
21 油に含まれる DAG は、大豆油、菜種油等を原料として、TAG を酵素処理等
22 より分解し、DAG として再合成したものであり、天然由来の DAG を抽出・濃
23 縮したものではない。(参照 8-1、8-4、8-5、8-6、8-7、図 2)

24 DAG 油に含まれる DAG については、1,3-DAG と 1(3),2-DAG が 6~7:3~4
25 で混在していると報告されている。また、ラット単回混餌投与試験において、
26 DAG を主成分とする油脂を投与された群と TAG を主成分とする油脂を投与さ
27 れた群との間において、血清中の 1(3),2-DAG 濃度は同等と報告されている。(参
28 照 1)

29

30

1 図 2. DAG 及び TAG の構造
2



(事業者ホームページ「ジアシルグリセロール (DAG) とは」 (参照 8-1) を改変)

3
4 **2. 脂肪酸の組成**

5 事業者から提出された資料によると、DAG 油に含まれる油脂を構成する脂肪
6 酸の組成は以下のとおりである。なお、一般の食用油の多くは主にオレイン酸
7 (C18:1) (約 30~60%) 及びリノール酸 (C18:2) (約 20~50%) から構
8 成される油脂を含んでいる。(参照 1)

10 表 1. DAG 油に含まれる油脂を構成する脂肪酸

脂肪酸	炭素数：二重結合数	割合 (%)
ミリスチン酸	C14:0	0.1
パルミチン酸	C16:0	3.1
パルミトレイン酸	C16:1	0.2
ステアリン酸	C18:0	1.1
オレイン酸	C18:1	38.9
リノール酸	C18:2	46.6
リノレン酸	C18:3	9.0
アラキジン酸	C20:0	0.3
エイコセン酸	C20:1	0.4
べヘニン酸	C22:0	0.2
エルシン酸	C22:1	0.1

3. トランス脂肪酸含量

事業者から提出された資料によると、DAG油に含まれる油脂を構成する脂肪酸のうちトランス脂肪酸の占める割合は、原料や製造工程の見直しにより低減化が図られ、評価時点で日本及び米国において市販されているDAG油については2~3%程度で推移していると報告されている。(参照2)

Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

1. DAGの体内動態

(1) ヒトの消化管におけるDAGの体内動態

一般に、TAGは膵液中の脂肪分解酵素(膵リパーゼ)により分解され、1,2-DAGを生じた後、さらに分解されて2-モノアシルグリセロール(MAG)を生じ、小腸上皮細胞内へ吸収される。吸収された2-MAGは、小腸上皮細胞内でTAG合成酵素により再びTAGとなり、キロミクロンに含まれてリンパ管を介して体内に取り込まれる。(参照8-3、12、13)

DAG油の主成分である1,3-DAGは、TAGとは異なり、グリセリンの第2位に脂肪酸が結合していないため、2-MAGに分解されない。また、1,3-DAGから生成される1-MAGは、2-MAGとは異なり、TAG合成酵素の基質とはなりにくく、TAGの再合成が遅延すると考えられている。(参照8-2、8-3、8-4、8-5、13、14)

【菅野委員より】

「ただし、リパーゼ阻害を謳う機能性食品や薬剤との併用によるDAGの体内動態(消化管内分布を含む)の変動に対する考察は、ヒト、実験動物においてなされていない。」を末尾に追加してはいかがか。

(2) 細胞内における1,2-DAG

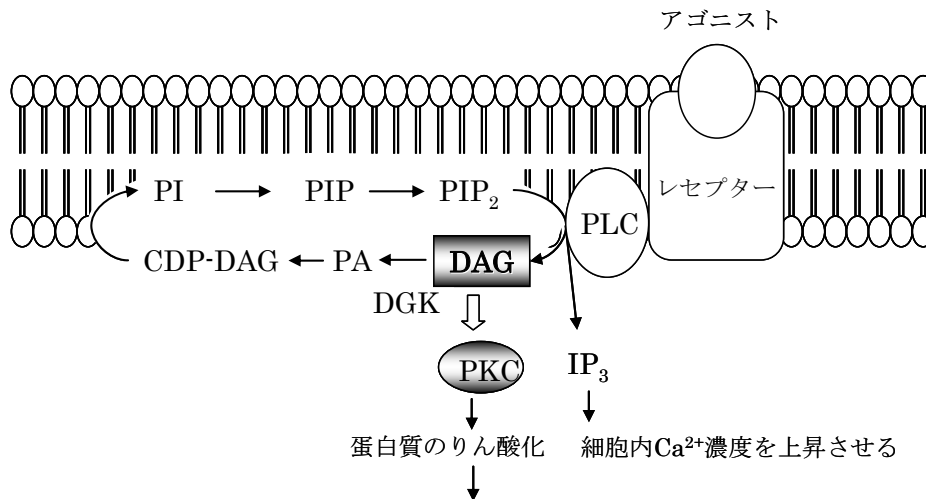
ヒトを含む動物の細胞膜はりん脂質から構成されており、細胞膜のりん脂質から1,2-DAGが生成する。

細胞膜に存在する特定のレセプターがあるアゴニストによる刺激を受けると、細胞内ではイノシトールリン脂質代謝の刺激が起こり、これによりホスホリパーゼC(PLC)の活性化が起こる。PLCの活性化により、ホスファチジルイノシトール-4',5'-二りん酸(PIP₂)が分解され、イノシトール-3'-りん酸(IP₃)と1,2-DAGが生成する。IP₃は細胞内のカルシウム濃度を上昇させ、細胞膜由来の1,2-DAGはPKCを活性化することにより、細胞内に様々な反応を引き起こす。(参照3、4、図3)

なお、PLCにより生成された細胞膜由来の1,2-DAGの細胞内での寿命は短く、DAGキナーゼ(DGK)の作用により速やかにりん酸化されてホスフ

1 ァチジン酸 (PA) へと代謝されると同時に PKC を活性化する作用は失われ、
 2 シチジン 5'-二りん酸-ジアシルグリセロール (CDP-DAG)、ホスファチジ
 3 ルイノシトール (PI)、ホスファチジルイノシトールりん酸 (PIP) を経て、
 4 最終的には再び PIP₂ となる。(参照 3、図 3)

5
 6 図 3. 細胞膜における DAG の代謝と PKC の活性化



PKCは細胞の増殖、分化、胚発生、生体防御などの生命維持に不可欠な生理機能に関する酵素である。
 PKCの活性が過剰になると発がんプロモーションなどの病態を引き起こす可能性がある。

(山形大学医学部組織細胞生物学分野 (解剖学第二) ホームページ (「DGKへの旅」) (参照 3) より改変)

7
 8 **参考：げっ歯類の舌における DAG の代謝**

9 げっ歯類の口腔内には唾液線から分泌される舌リパーゼが存在する。
 10 1,3-DAG を多く含む DAG 油を摂取した場合には、TAG を主成分とする食
 11 用油を摂取した場合に比べて、げっ歯類の口腔内に 1-MAG が多く存在す
 12 ると考えられる。なお、ヒトでは舌リパーゼの分泌はほとんどないため、その
 13 ようなことは考えにくい。(参照 15、16)

14
 15 **2. 毒性**

16 **(1) 特定保健用食品の食品健康影響評価時に確認された主な試験の結果に**
 17 **ついて**

18 **① 反復投与毒性試験**

19 (ラット)

20 6 週齢の Crl:CDBR ラット (各群雌雄各 10 匹) に、DAG 油 (0 (基礎
 21 飼料群及びナタネ油 5.0%群)、0.2、1.0、5.0%; 雄 0、139、708、3,245 mg/kg
 22 体重/日、雌 0、148、736、3,552 mg/kg 体重/日) を、総脂質量が 10%に
 23 なるようにコーン油で調整した飼料により 28 日間混餌投与した結果、死

1 亡例はなく、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、
2 尿検査、眼科学的検査、臓器重量並びに剖検及び病理組織学的検査を実施
3 した結果、DAG 油の投与に関連した毒性は認められなかった。NOAEL は、
4 本試験の最高用量である 5.0% (3,245 mg/kg 体重/日)であった。(参照 追
5 1)

6
7 (イヌ)

8 9-10 週齢のビーグル犬 (各群雌雄各 4 匹) に、DAG 油 (0 (基礎飼料群
9 及び TAG 油 9.5%群)、1.5、5.5、9.5%; 雄 0、326、1,227、2,541 mg/kg
10 体重/日、雌 0、348、1,487、2,300 mg/kg 体重/日) を、総脂質量が 9.5%
11 になるように脂質組成を調整した飼料により 1 年間混餌投与した結果、死
12 亡例はなく、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、
13 尿検査、眼科的検査、心電図検査、臓器重量並びに剖検及び病理組織学的
14 検査を実施した結果、DAG 油の投与に関連した毒性は認められなかった。
15 NOAEL は本試験の最高用量である 9.5% (2,300 mg/kg 体重/日) であっ
16 た。(参照 追 2)

17 ②発がん性試験

18 (マウス)

19
20 7 週齢の ICR マウス (各群雌雄各 50 匹) に、DAG 油 (0 (基礎飼料群
21 及び TAG 油 6.0%群)、1.5、3.0、6.0%; 雄 0、1,792、3,773、7,412 mg/kg
22 体重/日、雌 0、2,509、5,286、9,796 mg/kg 体重/日) を、総脂質量が 6.0%
23 (基礎飼料群は 4.5%) になるように脂質組成を調整した飼料により最高
24 104 週間混餌投与し、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、眼科学的
25 検査、臓器重量並びに剖検及び病理組織学的検査を実施した結果、舌及び
26 乳腺を含む全身諸臓器に、DAG 油の投与に関連した腫瘍発生は認められな
27 かった。(参照 追 3)

28
29 (ラット)

30 5~6 週齢の SD ラット (各群雌雄各 50 匹) に、DAG 油 (制限給餌群 (0
31 (基礎飼料群及び TAG 油 5.5%群)、1、2.75、5.5%; 雄 0、356.2、984.8、
32 1,982.4 mg/kg 体重/日、雌 0、477.5、1,326.2、2,645.1 mg/kg 体重/日)、
33 自由摂取群 (0 (TAG 油 5.5%群)、5.5%; 雄 0、1,946.3 mg/kg 体重/日、
34 雌 0、2,507.2 mg/kg 体重/日)) を、総脂質量が 5.5% (基礎飼料群は 4.5%)
35 になるように脂質組成を調整した飼料により最高 104 週間混餌投与し、一
36 般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科
37 学的検査、臓器重量並びに剖検及び病理組織学的検査を実施した結果、舌
38 及び乳腺を含む全身諸臓器に、DAG 油の投与に関連した腫瘍発生は認めら

1 れなかった。(参照 追 4)

3 ③遺伝毒性試験

4 (復帰突然変異試験)

5 細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、 TA1537、 TA100、 TA1535、
6 *Escherichia coli* WP2 *uvrA*) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 5,000
7 µg / plate) においては、代謝活性化系の有無に関わらず陰性であった。(参
8 照 追 5、追 6)

9
10 (染色体異常試験)

11 チャイニーズハムスター肺由来細胞株 (CHL/IU) を用いた染色体異常
12 試験 (最高用量 5,000 µg/mL) においては、代謝活性化の有無に関わらず、
13 染色体の構造異常及び数的異常の出現率はいずれも 5%以下で、陰性であ
14 った。(参照 追 6)

15
16 (小核試験)

17 8 週齢の雄 ICR マウスに DAG 油 (0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重)
18 を 24 時間間隔で 2 回強制経口投与した小核試験においては陰性であった。
19 (参照 追 6)

20
21 以上のとおり、反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験の結果、いずれも DAG
22 油の投与に関連した毒性は認められなかった。また、マウス及びラットを用
23 いた 2 種類の発がん性試験の結果、いずれも DAG 油の投与に関連した腫瘍発
24 生は認められなかった。

25 また、その他、急性毒性試験、生殖発生毒性試験、消化管内容物、血清及
26 び糞便中の 1(3),2-DAG 量の測定試験、消化管粘膜組織及びヒト大腸由来細胞
27 を用いた PKC 活性測定試験並びに加熱処理 (じゃがいも片連続 8 時間又は 8
28 時間×3 日間加熱) DAG 油の安全性試験 (急性毒性試験、反復投与毒性試験
29 及び遺伝毒性試験) の結果が報告されているが、特段の影響はみられていな
30 い。さらに、ヒトを対象とした試験においても、被験者の血液及び身体上の
31 検査項目に問題は認められていない。 (参照 2、24~27、追 1~追 16)

32
33 以上の知見を基に、2003 年 6 月 27 日、厚生労働省の薬事・食品衛生審議
34 会新開発食品調査部会は、「特定保健用食品として認めることとして差し支
35 えない」とする審議結果を取りまとめ、同年 9 月 11 日、食品安全委員会より
36 厚生労働大臣に対し、「薬事・食品衛生審議会において行われた、(当該食
37 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
38 と考える。」旨の評価結果が通知された。

1
2 (2) 今回の食品健康影響評価にあたり提示された試験の結果について

3 ①「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」

4 (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
5 究所 飯郷正明) (参照 5、6)

6 . . . **試験 A**

7 8 週齢の Tg ラット及びその同腹の野生型ラット (各群雌雄各 14~16
8 匹)に、4-ニトロキノリン 1-オキシド(4NQO)を 10 週間飲水投与(10ppm)
9 してイニシエーションを行った。同時に DAG 油 (用量は表 2 のとおり)
10 を総脂質量が 5.5%になるように脂質組成を調整した飼料により 20 週間
11 (雌 Tg ラットについては 12 週間) 混餌投与した。

12
13 実験終了時に屠殺し、舌、食道、乳腺その他の臓器での腫瘍発生におけ
14 るプロモーション作用の有無について検討し、血液生化学的検査を行っ
15 た。

16 DAG 油の投与に関連した体重、摂餌量、摂水量への影響は認められな
17 かった。

18 雄 Tg ラットにおいて、4NQO (+) DAG 油高用量群 (⑦群) の舌の扁
19 平上皮がんの発生頻度は 43.8%であり、4NQO (+) 単独群 (③群) の 12.3%
20 と比べ約 3.6 倍に増加したが、有意差はなかった。しかし、発生頻度及び
21 個体あたり個数の用量相関の傾向検定 (コクラン・アーミテージの傾向検
22 定) においては用量相関が認められた。さらに、舌の扁平上皮がん及び腫
23 瘍 (乳頭腫+扁平上皮がん) の個体あたり個数についても、用量に相関し
24 た増加が認められ、発がんプロモーション作用が示唆された。一方、雌
25 Tg ラット及び雌雄野生型ラットにおいては、DAG 油の投与に関連した腫
26 瘍発生は認められなかった。また、舌以外の臓器については、Tg
27 及び野生型ラットともに、DAG 油の投与に関連した腫瘍発生は認め
28 られなかった。

29
30 以上より、雄 Tg ラットにのみ、有意差はないものの、舌に発がんプロ
31 モーション作用を示唆する結果が得られた。一方、雌 Tg ラット及び雌雄
32 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
33 ーション作用は認められなかった。

34 当該研究の報告書には「本実験からは健康危険情報については結論しえ
35 ない。結果確認のための追加試験が望まれる。」との記載があり、合同
36 WGとしても、イニシエーターと同時に DAG 油を投与している等、プロ
37 トコールに問題点があること等から、当該試験の結果から、DAG 油の投
38 与による舌発がんプロモーション作用について結論を得ることはできな

1 かったため、Tgラット及び野生型ラットについて、個体数を増やし、さ
 2 らなる高用量、長期間投与での追加試験（試験E）及び試験F）が必要であ
 3 ると判断した。なお、追加試験に関連して、合同WGとしては、発がんプ
 4 ロモーション作用の最終的な評価は、国際的に確立された野生型ラット
 5 を用いた試験（試験Eを指す）の結果に基づいて行うことが適当であると
 6 考えた。また、当該試験（試験Aを指す）の再現性を確認するために、
 7 Tgラットを用いた追加試験（試験Fを指す）も必要であるとの見解を示
 8 した。

9 これを受け、厚生労働省では、（2）④野生型ラットを用いた舌二段
 10 階発がん試験（試験E）及び（2）⑤⑥Tgラットを用いた舌二段階発がん
 11 試験（試験F）が計画、実施され、合同WG第5回会合において報告
 12 された。

13 表2. DAG油の一日平均摂取量

14 (mg/kg 体重/日)

	野生型ラット		Tgラット	
	雄	雌	雄	雌
①4NQO（-）TAG油5.5%	0	0	0	0
②4NQO（-）DAG油5.5%	1,830	1,250	1,720	1,200
③4NQO（+）のみ	0	0	0	0
④4NQO（+）TAG油5.5%	0	0	0	0
⑤4NQO（+）DAG油1.375%+TAG油4.125%	440	290	460	300
⑥4NQO（+）DAG油2.75%+TAG油2.75%	880	730	930	640
⑦4NQO（+）DAG油5.5%	1,840	1,280	1,850	1,250

15 ②「ジアシルグリセロール（DAG）の大腸がん促進作用試験」
 16 （平成15年度 健康食品等に係わる試験検査の実施について）
 17 （国立がんセンター研究所 若林敬二）（参照5、6）

18 . . . 試験B

19 (a) 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
 20 プトフォーカス（ACF）形成に対する影響

21 . . . 試験B-1

22 F344ラット（各群雄12匹）に、DAG油（用量は表3のとおり）
 23 を、総脂質量が5～5.5%になるように脂質組成を調整した飼料により
 24 4週間混餌投与し、AOM（15 mg/kg 体重）を投与開始日翌日及び7
 25 日目の計2回皮下注投与した。対照群（各群雄6匹）には、AOMの
 26

1 代わりに生理食塩水を皮下注投与した。

2 大腸の前がん病変の一つである ACF 及び ACF を構成するアベラン
3 トクリプト (AC) を数えたところ、個体あたりの ACF 数には有意な
4 変化は認められなかったものの、AOM (+) DAG 高用量群 (⑤群)
5 では個体あたりの総 AC 数が少ない傾向がみられ、かつ、ACF あたり
6 平均 AC 数が有意に減少していた。

7 また、血中のトリグリセリド濃度は、AOM (+) DAG 油低用量群
8 (③群) 及び AOM (+) DAG 油高用量群 (⑤群) において有意な減
9 少が認められた。

10 なお、DAG 油の投与に関連した毒性は認められなかった。

11
12 以上より、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。

16 表 3. DAG 油の一日平均摂取量

(mg/kg 体重/日)

①AOM (+) コーン油 5% (試験施設基礎飼料)	0
②AOM (+) 大豆油 5.5%	0
③AOM (+) DAG 油 1.375%+大豆油 4.125%	166
④AOM (+) DAG 油 2.75%+大豆油 2.75%	346
⑤AOM (+) DAG 油 5.5%	710
⑥AOM (-) コーン油 5%	0
⑦AOM (-) 大豆油 5.5%	0
⑧AOM (-) DAG 油 1.35%+大豆油 4.15%	173
⑨AOM (-) DAG 油 2.75%+大豆油 2.75%	366
⑩AOM (-) DAG 油 5.5%	715

18
19 (b) DAG の *Apc* ノックアウトマウス (Min マウス) における腸ポリ
20 プ形成に対する影響

21 . . . **試験 B-2**

22 6 週齢の Min マウス (各群雄 12 匹) 及び野生型マウス (各群雄 6
23 匹) に DAG 油 (用量は表 4 のとおり) を、総脂質量が 5~5.5%になる
24 ように脂質組成を調整した飼料により 9 週間混餌投与した。Min マウ
25 スは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
26 異を持ち、加齢とともに高トリグリセリド血症を発症し、腸ポリ
27 の自然発生がみられる動物である。なお、化学物質によるイニシエー

1 ションは行われていない。

2 Min マウスの小腸及び大腸の発生ポリープ数を数えたところ、対照
3 群（①②群）に比べ、DAG 油群（③④⑤群）では、用量相関性や有意
4 差は認められなかったものの、やや多かったことから、DAG 油は Min
5 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
6 する可能性が示唆された。

7
8 Min マウスの血中トリグリセリド濃度については、野生型マウスの
9 対照群（⑦群）に比べ対照群（②群）で約 9 倍高く、DAG 油低用量群
10 （③群）及び高用量群（⑤群）で平均値が 3~4 割高かったが、有意差
11 は認められなかった。

12
13 表 4. DAG 油の一日平均摂取量

14 (mg/kg 体重/日)

Min マウス	① コーン油 5% (試験施設基礎飼料)	0
	② 大豆油 5.5%	0
	③ DAG 油 1.375%+大豆油 4.125%	50
	④ DAG 油 2.75%+大豆油 2.75%	88
	⑤ DAG 油 5.5%	170
野生型マウス	⑥ コーン油 5% (試験施設基礎飼料)	0
	⑦ 大豆油 5.5%	0
	⑧ DAG 油 1.35%+大豆油 4.15%	51
	⑨ DAG 油 2.75%+大豆油 2.75%	96
	⑩ DAG 油 5.5%	204

15
16 また、これまでに、血中トリグリセリド濃度と大腸がんのリスクが
17 相関するという疫学的研究報告があり、また、Min マウスでは、ペル
18 オキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) - α や - γ のリガンド投与
19 によって、血中トリグリセリド濃度が抑えられるとともに、ACF 又は
20 腸ポリープの発生も抑制されるとの報告がある。

21
22 試験 B-1 及び 試験 B-2 により、血中トリグリセリド濃度と ACF 又
23 は腸ポリープへの影響には相関性があると考えられたが、DAG 油が大
24 腸発がんを促進するか否かについては、野生型ラットを用いた試験(試
25 験 B-1) では抑制的な作用が示唆されたが、一方、ノックアウトマウ
26 スを用いた試験 (試験 B-2) では促進的な傾向が示唆され、2 つの試
27 験で一致する結果は得られなかった。

1
2 以上より、合同 WG としては、DAG 油の投与による大腸発がんプ
3 ロモーション作用は認められないと考えた。

4
5 ③「DAG 油の中期多臓器発がん性試験」（事業者委託、（株）DIMS 医科
6 学研究所）（参照 2-1、6）

7 . . . **試験 C**

8 6 週齢の F344 ラット（各群雄 20 匹）に、複数のイニシエーター
9 (DMBDD)¹を 4 週間投与し、その後 DAG 油（用量は表 5 のとおり）
10 を、総脂質量が 5.1～5.5%になるように脂質組成を調整した飼料により
11 24 週間混餌投与した。

12 大腸については、剖検において対照群（②群）と比べ DAG 油低用量
13 群及び中用量群（③④群）で結節の発生頻度が有意な高値を示したが、
14 DAG 油高用量群（⑤群）では有意差は認められず、用量相関性はなか
15 った。また、病理組織学的検査においても DAG 油低用量群及び中用量
16 群（③④群）で腫瘍性病変（腺腫又は腺がん）の発生頻度が高い傾向を
17 示したが有意差はなく、DAG 油高用量群（⑤群）では対照群（②群）
18 と同程度の発生頻度であり、用量相関性は認められず、プロモーション
19 作用は認められなかった。一方、高リノール酸 TAG 油群（⑥群）、高
20 オレイン酸 TAG 油群（⑦群）及び中鎖脂肪酸 TAG 油群（⑧群）は、剖
21 検において結節の発生頻度が対照群（②群）と比べ有意に高い値を示し、
22 病理組織学的検査においても高オレイン酸 TAG 油群（⑦群）で腫瘍性
23 病変（腺腫又は腺がん）の発生頻度及び個体あたり個数が有意に高い結
24 果となった。

25 また、その他の全身諸臓器についても、DAG 油の投与に関連したプ
26 ロモーション作用は認められなかった。

27
28 以上より、合同 WG としては、DAG 油の投与による全身諸臓器の発
29 がんプロモーション作用は認められないものと考えた。

30
31 表 5. DAG 油の一日平均摂取量

32 (mg/kg 体重/日)

¹ 実験開始時に *N*-nitrosodiethylamine (DEN) 100 mg/kg 体重を単回腹腔内投与、
実験 4、7、11、14 日目に *N*-methyl-*N*-nitrosoourea (MNU) 20 mg/kg 体重を計 4 回
腹腔内投与、実験開始から 14 日目まで *N*-*n*-buthyl-*N*-butan-4-ol-nitrosamine (BBN)
を飲水投与（0.05%）、実験 18、21、25、28 日目に 1,2-dimethylhydrazine
dihydrochloride (DMH) 40 mg/kg 体重を計 4 回皮下注投与、実験 15 日目から 28 日
目まで dihydroxy-di-*N*-propylnitrosoamine (DHPN) を飲水投与（0.1%）した。

①DMBDD (-) TAG 油 5.1% (げっ歯類用標準基礎飼料)	0
②DMBDD (+) TAG 油 5.5%	0
③DMBDD (+) DAG 油 1.375%+TAG 油 4.125%	730
④DMBDD (+) DAG 油 2.75% + TAG 油 2.75%	1,460
⑤DMBDD (+) DAG 油 5.5%	2,940
⑥DMBDD (+) 高リノール酸 TAG 油 5.5%	0
⑦DMBDD (+) 高オレイン酸 TAG 油 5.5%	0
⑧DMBDD (+) 中鎖脂肪酸 TAG 油 5.5%	0

④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) (参照10)

・・・試験E

①「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」(試験A)において、発がんプロモーション作用を確認することができなかったことから、4NQO誘発舌発がんへのDAG油の修飾効果を、Tgラットの背景系統である野生型ラット(SDラット)を用いた二段階発がんモデルで検討した。6週齢の野生型ラット(各群雄30匹)に4NQOを10週間飲水投与(10 ppm)し、1週間の休薬後、DAG油(用量は表6のとおり)を、⑩群及び⑪群を除き総脂質量が11%になるように脂質組成を調整した飼料により24週間混餌投与した。

4NQO(+)群の舌及び舌を除く口腔の粘膜に扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮がんが認められた。しかし、その発生頻度、個体あたり個数ともに群間に差はなく、DAG油の投与による4NQO誘発舌発がんに対する明らかなプロモーション作用は認められなかった。また、4NQO(-)群には腫瘍性病変は認められなかった。その他、DAG油の投与による、各臓器の腫瘍の発生増加を示す結果は認められず、血液生化学的検査においても投与の影響は認められなかった。

以上より、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。

表6. DAG油の一日平均摂取量

(mg/kg 体重/日)

①4NQO (+) DAG 油 11%	6,100
②4NQO (+) DAG 油 5.5%+TAG 油 5.5%	3,300
③4NQO (+) DAG 油 2.75%+TAG 油 8.25%	1,900

④ 4NQO (+) DAG 油 1.38% + TAG 油 9.62%	750
⑤ 4NQO (+) TAG 油 11%	0
⑥ 4NQO (+) 高リノール酸 TAG 油 11%	0
⑦ 4NQO (-) DAG 油 11%	5,400
⑧ 4NQO (-) TAG 油 11%	0
⑨ 4NQO (-) 高リノール酸 TAG 油 11%	0
⑩ 4NQO (+) DAG 油 5.5%	3,400
⑪ 4NQO (+) DAG 油 2.75%	1,700

⑤ 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））（参照 11-1）

・・・ **試験 F-1**

（2）①「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」（**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が、（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ことから、当該試験の再現性を確認するために、プロモーション期に DAG 油及び TAG 油をさらに高用量、長期間 Tg ラット及び野生型ラットに投与した場合の発がん修飾作用について検討された。

7 週齢の Tg ラット（各群雄雌各 40 匹）とその同腹の野生型ラット（SD ラット）（各群雌雄各 40 匹）に、4NQO を雄に 10 週間、雌に 6 週間飲水投与（10 ppm）した。1 週間の休薬後、DAG 油（用量は表 7 のとおり）を、Tg ラットの雄で 17 週間、雌で 8 週間、野生型ラットの雄で 25 週間、雌で 12 週間混餌投与した。なお、TAG 油には、DAG 油の脂肪酸組成とほぼ同等になるよう大豆油と菜種油を 7:3 で混合したものが用いられた。

雄 Tg ラットにおいては、口腔全体（舌＋硬口蓋＋下顎）の増殖性病変（過形成＋異形成＋乳頭腫＋がん）の個体あたり個数が 4NQO (+) DAG 中用量群（②群）でわずかに有意な高値を示したが、舌、硬口蓋、下顎、前胃及び乳腺のいずれにおいても、4NQO (+) DAG 油の投与に関連した腫瘍発生は認められなかった。雌 Tg ラットにおいては、舌の増殖性病変のうち、過形成＋異形成の発生頻度及び個体あたりの個数が 4NQO (+) DAG 油の用量に応じわずかに増加したが、舌、硬口蓋、下顎、前胃及び乳腺のいずれにおいても、4NQO (+) DAG 油の投与に関連した腫瘍発生は認められなかった。雄野生型ラットにおいては、硬口蓋の腫瘍（乳頭腫

1 +がん)の発生頻度が、4NQO (+) DAG 油の用量に応じ減少した。雌野
2 生型ラットでは有意な腫瘍発生は認められなかった。

3
4 試験 F-1の結果より、雄 Tgラットに、舌にわずかな増殖性の変化を示す
5 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、
6 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
7 ション作用は認められないと考えた。

8
9 表 7. DAG 油の一日平均摂取量

(mg/kg 体重/日)

	野生型ラット		Tg ラット	
	雄	雌	雄	雌
① 4NQO (+) TAG 油 11%	0	0	0	0
② 4NQO (+) DAG 油 5.5% + TAG 油 5.5%	2,300	3,200	2,400	36,00
③ 4NQO (+) DAG 油 11%	4,700	6,200	5,000	7,100
④ 4NQO (-) DAG 油 11%	4,000	6,200	4,500	7,300

11
12 ⑥ 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
13 ニシエーション期両方投与)

14 「Diacylglycerol のヒトプロト型 c-Ha-ras 遺伝子導入ラットを用いた
15 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
16 究科 津田洋幸) (参照 11-2)

17 . . . 試験 F-2

18 (2) ①「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
19 研究」 (試験 A) において、雄 Tg ラットにのみ、有意差はないものの、
20 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が、雌 Tg ラッ
21 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
22 んプロモーション作用は認められなかったことから、当該試験の再現性を
23 確認するために、当該試験と同様にイニシエーション期・プロモーション
24 期に DAG 油及び TAG 油をさらに高用量、長期間 Tg ラット及び野生型ラ
25 ットに投与した場合の発がん修飾作用について検討された。

26 7 週齢の Tg ラット (各群雄雌各 20 匹) とその同腹の野生型ラット (各
27 群雌雄各 20 匹) に、4NQO を雄に 10 週間、雌に 6 週間飲水投与 (10 ppm)
28 してイニシエーションを行った。イニシエーション期とその後のポストイ
29 ニシエーション期の両期間を通して、DAG 油 (用量は表 8 のとおり) を、
30 総脂質量が 11%になるように脂質組成を調整した飼料により、Tg ラット

1 については雄で 24 週間、雌で 11 週間、野生型ラットについては雄で 36
 2 週間、雌で 52 週間混餌投与した。なお、TAG 油には、DAG 油の脂肪酸
 3 組成とほぼ同等になるよう大豆油と菜種油を 7：3 で混合したものが用い
 4 られた。

5 雄 Tg ラットにおいて、硬口蓋腫瘍の発生頻度並びに口腔内（硬口蓋及
 6 び下顎）の腫瘍性病変の発生頻度及び個体あたり個数が、DAG 油高用量
 7 群（④群）で対照群より減少した。雄野生型ラットでは、舌がんの発生頻
 8 度及び個体あたり個数が、DAG 油高用量群（④群）で対照群より増加し
 9 た。雌では Tg ラット、野生型ラットともに、有意な腫瘍の発生増加を認
 10 めなかった。

11
 12 試験 F-2 の結果より、DAG 油の投与による舌を含む口腔内の腫瘍発生
 13 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
 14 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
 15 とはできないと考えた。

16
 17 表 8. DAG 油の一日平均摂取量

(mg/kg 体重/日)

	野生型ラット		Tg ラット	
	雄	雌	雄	雌
①4NQO (+) TAG 油 11%	0	0	0	0
②4NQO (+) DAG 油 2.75%+ TAG 油 8.25%	1,300	1,700	1,600	2,500
③4NQO (+) DAG 油 5.5% + TAG 油 5.5%	2,700	3,000	3,600	4,300
④4NQO (+) DAG 油 11%	5,300	6,200	7,200	10,200

19
 20 ⑦Tg ラットを用いた舌・乳腺二段階発がん試験

21 「癌遺伝子導入発がん高感受性ラット (Hras128)²による口腔発がんプロ
 22 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
 23 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)(参
 24 照 22、23)

25 . . . **試験 G**

26 DAG 油の投与による舌を含む口腔内の腫瘍発生のプロモーション作用
 27 について、(2) ①「ジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用
 28 に関する研究」(試験 A)の結果の再現性を確認するために行われた⑥Tg

² 前述の Tg ラットと同じである。

1 ラットを用いた舌二段階発がん試験（試験 F-2）においても、結論を得る
2 ことはできなかつたこと等から、さらに Tg ラットを用いた舌・乳腺二段
3 階発がん試験により検討された。

4 7 週齢の Tg ラット及び野生型ラット（各群雄雌各 8~9 匹）に、4NQO
5 を雄にのみ 10 週間飲水投与（10 ppm）し、イニシエーションを行った。
6 DAG 油（用量は表 9 のとおり）を、雄では 4NQO と同時に投与開始し 20
7 週間、雌では 15 週間、口腔内に滴下投与した。雄では舌の腫瘍発生の増
8 強作用、雌では乳腺の腫瘍発生の増強作用が検討された。さらに、乳腺で
9 は、PKC アイソフォームに係る mRNA の発現の状態が測定された。なお、
10 TAG 油には、DAG 油の脂肪酸組成と同等の大豆油を用いた。

11 雄では、野生型ラットにおける口腔内（舌、硬口蓋及び下顎）の乳頭腫
12 及び扁平上皮がんの発生頻度及び個体あたり個数において、DAG 油の投与
13 に関連した増加は認められず、乳頭腫のみの発生頻度及び個体あたり個数
14 にあつてはむしろ有意に減少していた。Tg ラットにおいても、DAG 油の
15 投与による舌を含む口腔内の腫瘍発生は認められなかつた。

16 雌では、Tg ラットにおける乳腺の腺がんの発生頻度は DAG 油高用量群
17 （⑦群）及び DAG 油中用量群（⑥群）78%（7/9）に対し対照群 22%（2/9）、
18 個体あたり個数は、DAG 油高用量群（⑦群）1.33 に対し、対照群（④群）
19 0.44、個体あたり重量（g）は、DAG 油高用量群（⑦群）2.71、DAG 油中
20 用量群（⑥群）3.45 に対し、対照群（④群）0.75 といずれも統計学的に有
21 意な増加がみられた。他方、野生型ラットにおいては、乳腺腫瘍（腺種＋
22 腺がん）の発生頻度、個体あたり個数及び個体あたり重量のいずれについ
23 ても DAG 油高用量群（⑦群）が対照群（④群）よりも低値であり、Tg ラ
24 ットにおける知見とは相矛盾する結果となつた。

25 DAG 油 0.5 mL を週 2 回 4 週間口腔内に滴下投与した Tg ラットの正常乳
26 腺組織における PKC アイソフォーム（ η 、 λ 、 ν 等）に係る mRNA の発現
27 レベルは、TAG 油 0.5 mL を週 2 回 4 週間投与した群（④群）に比して増加し
28 ており、雌 Tg ラットの乳腺の腫瘍発生の増加に関与している可能性が示唆
29 された。

30
31 以上より、合同 WG としては、Tg ラットにおいても、DAG 油の投与によ
32 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。

33 一方、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
34 結果が得られた。しかし、当該試験は、実験動物数が少なく、雌野生型ラ
35 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
36 こと（、（2）①「ジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用に
37 関する研究」（試験 A）及び（2）⑤⑥ Tg ラットを用いた舌二段階発がん
38 試験（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

1 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
 2 かったこと) から、合同WGとしては、本試験における乳腺腫瘍の発生増
 3 加は、再現性のないものと考えた。

【菅野委員より】

「ただし、PKCアイソフォームのmRNA発現の所見から、DAGにはTAGとは
 異なった生体影響を誘発する性質を有することが示唆された。」を末尾に追加
 してはいかがか。

表 9. DAG 油の用量

	野生型ラット		Tg ラット	
	雄	雌	雄	雌
①4NQO (+) TAG 油 0.5 mL×週 2 回	○		○	
②4NQO (+) DAG 油 0.5 mL×週 1 回 + TAG 油 0.5 mL×週 1 回	○		○	
③4NQO (+) DAG 油 0.5 mL×週 2 回	○		○	
④4NQO (-) TAG 油 0.5 mL×週 2 回		○		○
⑤4NQO (-) DAG 油 0.5 mL×週 0.5 回 + TAG 油 0.5 mL×週 1.5 回		○		○
⑥4NQO (-) DAG 油 0.5 mL×週 1 回 + TAG 油 0.5 mL×週 1 回		○		○
⑦4NQO (-) DAG 油 0.5 mL×週 2 回		○		○

⑧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) (参照 9)

・・・試験D-1、D-2、D-3

DAG油の発がんプロモーション作用について、7,12-ジメチルベンズ(a)
 アントラセン (DMBA) でイニシエーションを行ったマウス皮膚二段階発
 がん試験により検討された。

6 週齢の ICR マウス (各群雌 23~25 匹) の背部皮膚に DMBA を単回
 塗布 (100 µg) してイニシエーションを行った後、DAG 油 (用量は表 10
 及び 11 のとおり) を 1 日 1 回 (試験 D-2) 又は 2 回 (試験 D-3)、週 5
 日、35 週間背部皮膚に塗布した。なお、1 日 1 回塗布 (試験 D-2) では、
 陽性対照として 12-O-テトラデカノイルホルボール-13-アセテート (TPA)
 を用いた。

1 日 1 回塗布 (試験 D-2) では、DMBA (+) 大豆油群 (1-④群)、DMBA
 (+) アセトン対照群 (1-⑤群) 及び DMBA (-) DAG 油高用量群 (1-⑦

群)で腫瘍発生が認められなかったのに対し、DMBA (+) DAG油高用量群 (1-①群)において17%に乳頭腫が、DMBA (+) TPA陽性対照群 (1-⑥群)においては全例に腫瘍 (乳頭腫+扁平上皮がん)が発生した。1日2回塗布 (試験D-3)では、DMBA (+) DAG油高用量群 (2-①群)及びDMBA (+) DAG油中用量群 (2-②群)で腫瘍 (乳頭腫+扁平上皮がん)の発生頻度はそれぞれ48%、44%であり、DMBA (+) 大豆油群 (2-③群)での4%及びDMBA (+) 溶媒対照群 (2-④群)での0%に比べて有意に高かった。

以上より、弱いながらも、DAG油の塗布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。

表 10. DAG 油の一日塗布量
(1日1回塗布) (試験D-2)
(mg/背部皮膚/日)

1-①DMBA (+) DAG 油 75 mg
1-②DMBA (+) DAG 油 30 mg
1-③DMBA (+) DAG 油 12 mg
1-④DMBA (+) 大豆油 85 mg
1-⑤DMBA (+) アセトン (溶媒)
1-⑥DMBA (+) TPA 1.2 µg
1-⑦DMBA (-) DAG 油 75 mg
1-⑧DMBA (-) 大豆油 85 mg

表 11. DAG 油の一日塗布量
(1日2回塗布) (試験D-3)
(mg/背部皮膚/日)

2-①DMBA (+) DAG 油 150 mg
2-②DMBA (+) DAG 油 60 mg
2-③DMBA (+) 大豆油 170 mg
2-④DMBA (+) アセトン (溶媒)

【池上委員より】

(3) 以降に今回の試験結果に対する考え方が述べられていますが、(2)の試験結果の解説ではその評価については強い表現を避けて、事実を淡々と書き、最後にまとめて評価した方がいいのではないかと思います。このままでは先に結論ありきの印象が強いように思います。

(3) 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

(2) ①「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」(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。一方、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。

(2) ①「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

1 研究」(試験A)の再現性を確認するために実施された(2)⑤⑥Tgラッ
2 トを用いた舌二段階発がん試験(試験F)において、DAG油の投与による
3 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
4 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
5 ることはできないと考えた。

6 しかし、実験動物数が少ないものの、(2)⑦Tgラットを用いた舌・乳
7 腺二段階発がん試験(試験G)において、Tgラットにおいて、舌を含む口
8 腔内の腫瘍発生の増加は認められず、DAG油の投与による舌を含む口腔内
9 の発がんプロモーション作用は認められないと考えた。

10 以上から、合同WGとしては、(2)①「ジアシルグリセロールの発が
11 んプロモーション作用に関する研究」(試験A)の結果は再現性のないも
12 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
13 がんプロモーション作用は認められないと考えた。

14 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
15 常の野生型ラットを用いた試験、すなわち、(2)④野生型ラットを用い
16 た舌二段階発がん試験(試験E)の結果に基づいて判断することが適当で
17 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
18 作用は認められないと判断した。

20 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 21 て

22 (2)⑦Tgラットを用いた舌・乳腺二段階発がん試験(試験G)におい
23 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
24 が得られた。しかし、当該試験は、実験動物数が少なく、雌野生型ラット
25 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、
26 (2)④野生型ラットを用いた舌二段階発がん試験(試験E)において乳
27 腺腫瘍の発生増加を示す結果は認められなかったこと、(2)①「ジアシ
28 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」(試験A)及
29 び(2)⑤⑥Tgラットを用いた舌二段階発がん試験(試験F)においても、
30 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、
31 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
32 しては、(2)⑦Tgラットを用いた舌・乳腺二段階発がん試験(試験G)
33 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。

34 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、
35 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
36 的な体内動態からも想定しにくいと考えた。

37 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
38 性の評価は、通常野生型ラットを用いた試験、すなわち、(1)②の発

1 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
2 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 4 ③皮膚発がんプロモーション作用について

5 (2) ⑧野生型マウスを用いた皮膚二段階発がん試験 (試験D) におい
6 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
7 を示唆する結果が得られた。

【菅野委員より】

「ただし、プロモーション作用はTAGには認められなかったことから、本実
験によりDAGはTAGと異なった生体影響を誘発する性質を有することが示唆
された。」を末尾に追加してはいかがか。

8
9 当該試験 (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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 挿することは適切でないと判断した。

15 16 ④その他

17 さらに、合同WGとしては、一般的に、食品健康影響評価において遺伝
18 子改変動物を用いた試験結果をもって判断を行うことについて協議した。
19 その結果、遺伝子改変動物は毒性等の機序の解明や発がん物質の短期スク
20 リーニングには有用な場合があるものの、定量的な用量反応データが得ら
21 れないこと、これまでのところ諸外国や国際機関において十分なバリデー
22 ションが行われた試験系がなく国際的にも合意が得られていないこと、ベ
23 ースラインを確立するのに十分な背景データの集積がなされていないこ
24 と等の理由により、(2) ①「ジアシルグリセロールの発がんプロモーシ
25 ョン作用に関する研究」(試験A)、(2) ②「ジアシルグリセロール(DAG)
26 の大腸がん促進作用試験」(試験B)、(2) ⑤⑥Tgラットを用いた舌
27 二段階発がん試験(試験F)及び(2) ⑦Tgラットを用いた舌・乳腺二
28 段階発がん試験(試験G)のうち遺伝子改変動物を用いて得られた知見に
29 ついては、あくまで食品健康影響評価の参考として用いるべきものと判断
30 した。

【池上委員より】

また特に問題となるのは Tg ラットと野生型動物の試験に対する考え方です
から、④その他を先にした方がいいのではないかと思います。

3. 一日摂取量の推計

理論上の最大摂取量（平均）を推定すると、厚生労働省の平成 18 年国民健康・栄養調査から、日本人の一日あたりの脂質平均摂取量 54.1 g のうち植物性食品由来の脂質は 27.2 g となっており、これをすべて DAG 油として摂取したとすると、一日推定摂取量は 27.2 g/人/日（体重 50 kg として 544 mg/kg 体重/日）となる。（参照 7）

一方、DAG 油の年間生産量が約 28,600 トン/年であり、市場シェアを 10% と推定し、日本の人口（1 億 2,770 万人；総務省統計局統計データ平成 20 年 11 月現在推計人口）の 10% が消費していると推定し計算すると、DAG 油の一日推定摂取量は 6.1 g/人/日（体重 50 kg として 120 mg/kg 体重/日）となる。

食用油、マヨネーズ、ドレッシング等の DAG 油が使用される可能性の高い加工食品中から摂取される脂質（表 12）すべてに DAG 油を用いたと仮定すると、一日推定摂取量は 18.0 g/人/日（体重 50 kg として 360 mg/kg 体重/日）となる。（参照 7）

表 12. 加工食品から摂取される脂質の一日摂取量

食品名	食品群	脂質 (g/人/日)
食用油	油脂類 (植物性油脂)	8.0
マヨネーズ	調味料 (マヨネーズ)	2.3
ドレッシング	調味料 (その他の調味料)	1.8
その他の加工食品	穀類 (即席中華めん)	0.7
	豆類 (油揚げ類)	1.8
	魚介類 (魚介 (缶詰))	0.3
	油脂類 (マーガリン)	0.4
	菓子類 (ケーキ・ペストリー類・ビスケット類・その他菓子類)	2.7
合計		18.0

注) DAG 油摂取量の推定にあたり、平成 18 年国民健康・栄養調査結果の食品群別栄養素等摂取量（全国）を使用し、食用油、マヨネーズ、ドレッシングからの摂取を想定した場合は、「油脂類」中の「植物性油脂」、「調味料・香辛料類」中の「マヨネーズ」、「その他調味料」からの摂取脂質量を DAG 油に置き換えた。さらに、その他の加工食品を含めた摂取量は上記分類に加え、「穀類」中の「即席中華めん」、「豆類」中の「油揚げ類」、「魚介類」中の「魚介 (缶詰)」、「油脂類」中の「マーガリン」（置換可能分を 1/2 として計算）、「菓子類」中の「ケーキ・ペストリー類」「ビスケット類」「その他菓子類」からの摂取脂質量を DAG 油に置き換えて算出した。

1 IV. 国際機関等における評価（参照 2）

2 1. FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）における評価

3 JECFA は 1973 年、MAG 及び DAG は食品に由来するものとほぼ同じで
4 あり、ADI を特定する必要はないと結論した。（参照 2-2）

5 2. 米国における評価

6 米国において、事業者は 2000 年、DAG 油を GRAS (Generally Recognized
7 as Safe) として自己認証した。提出された資料は、DAG 油の製造工程、代
8 謝、推定摂取量、毒性試験成績、臨床試験成績等である。FDA はそれを受
9 けて、想定される使用条件下で DAG 油は GRAS であると結論している。

10 なお、この FDA による評価の過程において、専門家パネルから、DAG に
11 よる PKC 活性化、特に大腸発がんとの関連性について質問が出された。事
12 業者は、PKC を活性化する可能性が考えられるのは 1,2-DAG であり、それ
13 は一般の食用油（TAG が主成分）の消化過程でも生じていること及び長鎖
14 の DAG は細胞膜を透過しないと報告されていることを説明し、理解が得ら
15 れたとしている。

16 3. EU における評価

17 欧州食品安全機関（EFSA）は 2006 年、DAG 油は人の摂取において安全
18 であると結論し、Novel Food として、食用油等への使用を許可した。提出さ
19 れた資料は、DAG 油の製造工程、代謝、推定摂取量、毒性試験成績、臨床試
20 験成績等である。

21 評価の過程において、スウェーデンから DAG の PKC 活性化作用に関し
22 て安全性の見解を示すよう指示が出されたが、これに対し事業者は、① *in*
23 *vitro* で PKC 活性化を示すのは 1,2-DAG であること、② 構成脂肪酸の鎖長
24 及び不飽和度により影響が異なり、生体内では 1-ステアロイル-2-アラキド
25 ニル-グリセロール（SAG）が PKC 活性化の主要因子と考えられているとの
26 論文が報告されていることを示した。その上で、① DAG 油には SAG が含ま
27 れていないこと及び② 2 年間のラット発がん性試験の結果において対照群に
28 比べて口腔内、食道及び胃での腫瘍や組織病変に差を認めなかったことを回
29 答している。

30 2004 年 12 月、EFSA は、「DAG 油は、ヒトの摂取用として安全である。」
31 との見解を出しているが、「DAG 油を新規食用油として通常の植物油に置
32 き換えるのであれば、消費者に栄養学的な不利益を与えないように、トラン
33 ス脂肪酸を 1%以下にすべきである。」とのコメントが付記されていた。こ
34 れに対し事業者は、原料や製造工程の見直しにより DAG 油に含まれる油脂
35 を構成する脂肪酸に占めるトランス脂肪酸の割合の低減化を図り、評価時点
36 で日本及び米国において市販されている DAG 油については 2~3% 程度で推
37 38

1 移していると報告している。2006年10月、DAG油は、トランス脂肪酸含
2 量1%を超えないこととする規格が追加され、Novel Foodとして承認された。

5 V. 食品健康影響評価

6 新たに実施されたDAG油の二段階発がん試験等の結果を踏まえ、合同WG
7 としてあらためて評価を行った結果は、以下のとおりである。

9 ① 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
10 られない。

12 ② DAG油の投与による乳腺の発がん性は認められない。

14 ③ ①②の知見については、ヒトにおける一日推定摂取量を上回る高用量ま
15 で実施された試験により得られたものであり、ヒトが通常食品として
16 DAG油を摂取する場合に外挿することは可能である。

18 ④ マウスで認められたDAG油の投与による皮膚の発がんプロモーション作
19 用については、ヒトが通常食品としてDAG油を摂取する場合に外挿する
20 ことは適切ではない。

22 以上より、2003年9月11日に、食品安全委員会より厚生労働大臣に対して
23 通知した「薬事・食品衛生審議会において行われた、(当該食品)の特定保健
24 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。」旨の
25 評価結果については、新たな知見を踏まえあらためて評価を行った結果、引き
26 続き妥当なものと考えられ、本食品については、適切に摂取される限りにおい
27 ては、安全性に問題はないと判断した。

28 なお、厚生労働省においては、DAGの安全性に係る新たな知見があれば、
29 当委員会に報告されたい。

【菅野委員より】

「なお、DAG油とTAG油の生理活性の違いを示唆する結果が得られていること、
発達期にある小児に対する慢性的な影響、あるいは遅発的な影響については、動物
試験及びヒトにおける知見の集積研究は、なされていないこと、他の食品等との相
互作用に関する検討が十分になされていないこと等から、厚生労働省においては、
DAGの安全性に係る新たな知見があれば、当委員会に報告されたい。」としてはい
かがか。

31 一般的に、食品健康影響評価において遺伝子改変動物を用いた試験結果をも

- 1 って判断を行うことについては国際的にも合意が得られていないことを申し
- 2 添える。

1 <別紙：略称>

略称	名称
AC	アベラントクリプト
ACF	アベラントクリプトフォーカス
AOM	アゾキシメタン
CDP-DAG	シチジン 5'-2'りん酸-ジアシルグリセロール
DAG	ジアシルグリセロール
DGK	DAG キナーゼ
DMBA	7,12-ジメチルベンズ(a)アントラセン
IP ₃	イノシトール-3-りん酸
MAG	モノアシルグリセロール
PA	ホスファチジン酸
PI	ホスファチジルイノシトール
PIP	ホスファチジルイノシトールりん酸
PIP ₂	ホスファチジルイノシトール-4',5'-二りん酸
PKC	プロテインキナーゼ C
PLC	ホスホリパーゼ C
PPAR	ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体
TAG	トリアシルグリセロール
TPA	12-O-テトラデカノイルホルボール-13-アセテート
4NQO	4-ニトロキノリン 1-オキシド

2

- 1 <参照>
- 2 1 第4回会合資料 1-1：第3回新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキング
- 3 グループにおける質疑について
- 4 2 ジアシルグリセロール (DAG) の安全性資料 (事業者提出資料) 2009
- 5 2-1 (株) DIMS 医科学研究所：DAG の中期多臓器発がん性試験 (事業者委
- 6 託試験)
- 7 Ichihara T, Yoshino H, Doi Y, Nabae K, Imai N, Hagiwara A, Tamano S,
- 8 Morita O, Tamaki Y and Suzuki H: No enhancing effects of
- 9 diacylglycerol oil on tumor development in a medium-term multi-organ
- 10 carcinogenesis bioassay using male F344 rats. Food and Chemical
- 11 Toxicology 2008; 46: 157-167
- 12 2-2 JECFA. Toxicological Evaluation of Some Food Additives Including
- 13 Anticaking Agents, Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers and
- 14 Thickening Agents. 17th JECFA Session, 25 June-4 July, 1973, Geneva
- 15 FAO Nutrition Meetings Report Series, No. 53A. WHO Technical
- 16 Report Series, No. 539. WHO Food Additives Series. No. 5. 1974;
- 17 238-263
- 18 3 第2回会合資料 2-3：関連資料「ジアシルグリセロールの細胞内代謝」
- 19 4 第2回会合資料 3：林参考人からの資料「発がんプロモーション作用がある
- 20 /疑われる物質の評価/規制に関する Q&A」
- 21 5 第1回会合資料 2-1：ジアシルグリセロールに関する報告書「ジアシルグ
- 22 リセロールの発がんプロモーション作用に関する研究」「ジアシルグリセロ
- 23ール (DAG) の大腸がん促進作用試験」
- 24 Tsuda H, Iigo M, Takasuka N, Ueda S, Ohshima Y, Fukamachi K, Shirai
- 25 T, Hirano S, Matsuda E and Wakabayashi K: Possible enhancing
- 26 activity of diacylglycerol on 4-nitroquinoline 1-oxide induced
- 27 carcinogenesis of the tongue in human *c-Ha-ras* proto-oncogene
- 28 transgenic rats. Food and Chemical Toxicology 2007; 45: 1013-1019
- 29 6 第4回会合資料 1-2：ジアシルグリセロールに関する実験報告書の概要
- 30 7 厚生労働省：平成 18 年 国民健康・栄養調査, 2009
- 31
- 32 8 事業者ホームページ (<http://www.kao.co.jp/econa/050920/index.html>)
- 33 8-1 ジアシルグリセロールの研究情報：ジアシルグリセロール (DAG) とは
- 34 8-2 ジアシルグリセロールの研究情報：ジアシルグリセロール (DAG) の効果
- 35 8-3 ジアシルグリセロールの研究情報：ジアシルグリセロール (DAG) の代謝
- 36 メカニズム
- 37 8-4 多田紀夫：栄養－評価と治療－。耐糖能改善食品 (2) メタボリックシン
- 38 ドロームにおけるジアシルグリセロール油摂取の意義, 2004 ; 21(3) :

- 1 241-245 より転載
- 2 8-5 五島雄一郎：毎日ライフ。体に脂肪がつきにくい食用油「ジアシルグリセ
3 ロール」とは？, 2003；3月号：116-119 より転載
- 4 8-6 Yasukawa T and Katsuragi Y: AOCs PRESS “Diacylglycerol Oil”, 2nd
5 ed. 2008; 1-16
- 6 8-7 Watanabe T, Yamaguchi H, Yamada N and Lee I: AOCs PRESS
7 “Diacylglycerol Oil”, 2nd ed. 2008; 275-284
- 8 9 Takasuka N, Takahashi M, Hori Y, Kitahashi T, Iigo M, Imai T, Yoshimi N,
9 Sugimura T and Wakabayashi K: Promotion of mouse two-stage skin
10 carcinogenesis by diacylglycerol-rich edible oil. *Cancer Letters* 2009;
11 275: 150-157
- 12 10 梅村隆志、前田真智子、金子紋子、西川秋佳：ジアシルグリセロール (DAG)
13 の舌発がんプロモーション作用試験 最終報告書 平成 17-18 年度 食品
14 等試験検査費 (国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター
15 病理部)
- 16 Umemura T, Maeda M, Kijima A, Ishii Y, Tasaki M, Okamura T, Inoue
17 T, Hirose M and Nishikawa A: Lack of promotion activity of
18 diacylglycerol oil on 4-nitroquinoline 1-oxide induced carcinogenesis in
19 the oral cavity of SD rats. *Food and Chemical Toxicology* 2008; 46:
20 3206-3212
- 21 11-1 (株) DIMS 医科学研究所：Diacylglycerol のヒトプロト型 c-Ha-ras 遺
22 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
- 23 11-2 名古屋市立大学大学院医学研究科分子毒性学分野 津田洋幸：
24 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
25 消化管の発がん増強・促進試験
- 26 12 板倉弘重 (編)：脂質の消化と吸収, 脂質の科学, 朝倉書店；9-12
- 27 13 Tso P: Gastrointestinal Digestion and Absorption of Lipid. In *Advances*
28 in Lipid research, Academic Press Inc. 1985; 21: 143-186
- 29 14 Kondo H, Hase T, Murase T, Tokimitsu I: Digestion and assimilation
30 features of dietary DAG in the rat small intestine. *Lipids* 2003; 38(1):
31 25-30
- 32 15 Paltauf F, Esfandi F, Holasek A: Stereospecificity of lipases. Enzymic
33 hydrolysis of enantiomeric alkyl diacylglycerols by lipoprotein lipase,
34 lingual lipase and pancreatic lipase. *FEBS Letters* 1974; 40 (1): 119-23
- 35 16 DeNigris SJ, Hamosh M, Kasbekar DK, Lee TC, Hamosh P. Lingual and
36 gastric lipases: species differences in the origin of prepancreatic
37 digestive lipases and in the localization of gastric lipase. *Biochimica et*
38 *Biophysica Acta* 1988; 959(1): 38-45

- 1 17 第 27 回食品安全委員会新開発食品専門調査会：資料 1（2005 年 9 月 28
2 日）
3 [http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/t-dai25/tenkabutu25-siryou2-1.](http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/t-dai25/tenkabutu25-siryou2-1.pdf)
4 [pdf](http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/t-dai25/tenkabutu25-siryou2-1.pdf)
5 第 25 回食品安全委員会添加物専門調査会：資料 2 - 1（2005 年 9 月 30
6 日）
7 [http://www.fsc.go.jp/senmon/sinkaihatu/s-dai27/sinkaihatu27-siryou1.](http://www.fsc.go.jp/senmon/sinkaihatu/s-dai27/sinkaihatu27-siryou1.pdf)
8 [pdf](http://www.fsc.go.jp/senmon/sinkaihatu/s-dai27/sinkaihatu27-siryou1.pdf)
9 18 第 1 回 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
10 ープ：議事録
11 [http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/wg_s_t_dai1/wg_s_t_1-gijiroku.](http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/wg_s_t_dai1/wg_s_t_1-gijiroku.pdf)
12 [pdf](http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/wg_s_t_dai1/wg_s_t_1-gijiroku.pdf)
13 19 第 2 回 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
14 ープ：議事録
15 [http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/wg_s_t_dai2/wg_s_t_2-gijiroku.](http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/wg_s_t_dai2/wg_s_t_2-gijiroku.pdf)
16 [pdf](http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/wg_s_t_dai2/wg_s_t_2-gijiroku.pdf)
17 20 第 3 回 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
18 ープ：議事録
19 [http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/wg_s_t_dai3/wg_s_t_3-gijiroku.](http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/wg_s_t_dai3/wg_s_t_3-gijiroku.pdf)
20 [pdf](http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/wg_s_t_dai3/wg_s_t_3-gijiroku.pdf)
21 21 第 4 回 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
22 ープ：議事録
23 [http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/wg_s_t_dai4/wg_s_t_4-gijiroku.](http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/wg_s_t_dai4/wg_s_t_4-gijiroku.pdf)
24 [pdf](http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/wg_s_t_dai4/wg_s_t_4-gijiroku.pdf)
25 22 第 5 回 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
26 ープ：議事録
27 <http://www.fsc.go.jp/> . . .
28 23 名古屋市立大学 津田洋幸：平成 19 年度食品安全委員会 食品健康影響
29 評価技術研究（研究課題番号：0501）「環境化学物質の発がん性・遺伝毒
30 性に関する検索法の確立と閾値の検討」 研究成果報告書
31 <http://www.ifsis.fsc.go.jp/fsilv1/do/FSI117300>
32 24 厚生労働省 薬事・食品衛生審議会新開発食品調査部会：議事録（2003 年
33 6 月 16 日）
34 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/06/txt/s0616-1.txt>
35 25 厚生労働省 薬事・食品衛生審議会：議事録（2003 年 6 月 27 日）
36 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/06/txt/s0627-3.txt>
37 26 第 10 回食品安全委員会：資料 2 その 1「新開発食品調査部会報告書」（2003
38 年 9 月 11 日）

- 1 <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai10/dai10kai-siryou2-1.pdf>
2 27 第 10 回食品安全委員会：資料 3「委員会の意見の聴取要請（8 月 6 日接受）
3 の概要」（2003 年 9 月 11 日）
4 <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai10/dai10kai-siryou3.pdf>
5 28 第 106 回食品安全委員会：資料 3「アカネ色素」等に関する研究状況につ
6 いて（中間報告）」（2005 年 8 月 4 日）
7 29 厚生労働省：食品健康影響評価について（平成 17 年 9 月 20 日厚生労働省
8 発食安第 0920001 号）
9 30 厚生労働省 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会新開発食品調査部会：
10 新開発食品調査部会報告書（平成 15 年 6 月 27 日薬食審第 0627018 号）
11
12 （事業者提出資料より）
13 追 1 Hazleton Washington, Inc.: 4-Week Subacute Oral Toxicity Study in
14 Rats. 試験報告書 1991（試験報告書は個表を除いたレポート部分のみを
15 添付）・・・事業者提出資料 No.7
16 追 2 Chengelis CP, Kirkpatrick JB, Marit GB, Morita O, Tamaki Y and
17 Suzuki H: A chronic dietary toxicity study of DAG (diacylglycerol) in
18 Beagle dogs. Food and Chemical Toxicology 2006; 44(1): 81-97
19 ・・・事業者提出資料 No.8
20 追 3 Chengelis CP, Kirkpatrick JB, Bruner RH, Freshwater L, Morita O,
21 Tamaki Y, et al.: A 24-month dietary carcinogenicity study of DAG in
22 mice. Food and Chemical Toxicology 2006; 44(1): 122-137
23 ・・・事業者提出資料 No.13
24 追 4 Chengelis CP, Kirkpatrick JB, Bruner RH, Freshwater L, Morita O,
25 Tamaki Y, et al.: A 24-month dietary carcinogenicity study of DAG in
26 rats. Food and Chemical Toxicology 2006; 44(1): 98-121
27 ・・・事業者提出資料 No.12
28 追 5 Huntington Res. Centre: Diglyceride Bacterial Mutation Assay. 試験報
29 告書 1992 ・・・事業者提出資料 No.5
30 追 6 Kasamatsu T, Oguro R, Morita O, Saigo K, Watabe H, Saito Y, et al.:
31 Genotoxicity studies on dietary diacylglycerol (DAG) oil. Food and
32 Chemical Toxicology 2005; 43(2): 253-260 ・・・事業者提出資料 No.6
33 追 7 ボゾリサーチセンター：「ジグリセリド油のラットを用いた経口投与によ
34 る単回投与毒性試験」試験報告書 1996 ・・・事業者提出資料 No.3
35 追 8 ボゾリサーチセンター：「ジグリセリド健康油のラットを用いた経口投与
36 による単回投与毒性試験」試験報告書 1996 ・・・事業者提出資料 No.5
37 追 9 Morita O, Knapp JF, Tamaki Y, Varsho BJ, Stump DG. and Namec MD:
38 Effects of dietary diacylglycerol oil on embryo/fetal development in rats.

- 1 Food and Chemical Toxicology 2008; 46(7): 2510-2516 . . . 事業者提
2 出資料 No.9
- 3 追 10 Morita O, Knapp JF, Tamaki Y, Varsho BJ, Stump DG. and Namec MD:
4 Safety assessment of dietary diacylglycerol: A two-generation
5 reproductive toxicity study in rats. Food and Chemical Toxicology
6 2008; 46(9): 3059-3068 . . . 事業者提出資料 No.10
- 7 追 11 Soni M.G.and Kimura H, Chronic study of diacylglycerol oil in rats.
8 Food Chem. Toxicol 2001; 39: 317-329 . . . 事業者提出資料 No.11
- 9 追 12 薬物安全性試験センター：「TG-5 のラットを用いた経口投与による単
10 回投与毒性試験」試験報告書 2003 . . . 事業者提出資料 No.14
- 11 追 13 薬物安全性試験センター：「DG-5 のラットを用いた経口投与による単
12 回投与毒性試験」試験報告書 2003 . . . 事業者提出資料 No.15
- 13 追 14 Morita O, Tamaki Y, Kirkpatrick JB and Changelis CP: Safety
14 assessment of heated diacylglycerol oil: Subchronic toxicity study in
15 rats. Food and Chemical Toxicology 2008; 46(8): 2748-2757 . . . 事
16 業者提出資料 No.16
- 17 追 15 Osaki N, Muguro S, Yajima N, Matsuo N, Tokimitsu I and Shimasaki
18 H: Metabolites of Dietary Triacylglycerol and Diacylglycerol During
19 the Digestion Process in rats. Lipids 2005; 40(3): 281-286 . . . 事業
20 者提出資料 No.22
- 21 追 16 Meguro S, Osaki N, Onizawa K, Yajima N, Hase T, Matsuo N, et al.:
22 Comparison of dietary triacylglycerol oil and diacylglycerol oil in
23 protein kinase C activation. Food and Chemical Toxicology 2007;
24 45(7): 1165-1172 . . . 事業者提出資料 No.23
25