

食品安全委員会

新開発食品（第57回）・添加物（第68回）

合同専門調査会合議事録

1. 日時 平成21年3月23日（月） 13:00～15:00

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

（1）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

（添加物専門調査会専門委員）

福島座長、石塚専門委員、井上専門委員、今井田専門委員、梅村専門委員、江馬専門委員、
頭金専門委員、中江専門委員、林専門委員、山添専門委員、三森専門委員、

（新開発食品専門調査会専門委員）

池上専門委員、石見専門委員、磯専門委員、尾崎専門委員、菅野専門委員、

小堀専門委員、田嶋専門委員、本間専門委員、山崎専門委員、山本専門委員、脇専門委員

（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）

立松専門委員、吉田専門委員

（委員）

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、野村委員、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、新谷係長

5. 配布資料

- 資料 1 - 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（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）
- 資料 1 - 2 発がんプロモーションに関する試験が行われた経緯の概要
- 資料 2 新開発食品・添加物評価書（案）「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」
- 参考資料 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－
- 参考資料 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
（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）
- 参考資料 3 これまでの調査審議の要約（事務局によるまとめ）
（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）
- 参考資料 4 ジアシルグリセロール（DAG）の安全性資料（事業者提出資料）
（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）
- 参考資料 5 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）
- 参考資料 6 新開発食品調査部会報告書について（平成 15 年 6 月 27 日薬食審第 0627019 号）
- 参考資料 7 答申書（平成 15 年 6 月 27 日薬食審第 0627020 号）
- 参考資料 8 食品健康影響評価について（平成 15 年 8 月 5 日厚生労働省発食安第 0805001 号）
- 参考資料 9 厚生労働省発食安第 0805001 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について
（平成 15 年 9 月 11 日府食第 99 号）
- 参考資料 10 食品健康影響評価について（平成 17 年 9 月 20 日厚生労働省発食安第 0920001 号）

6. 議事内容

○猿田評価調整官 定刻になりましたので、ただいまから「第 57 回新開発食品・第 68 回添加物合同専門調査会」を開催させていただきます。

先生方には、御多忙中御出席いただきまして、本当にありがとうございます。

本日は、合同の調査会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させていただきますので、よろしくお願いたします。

開催に当たりまして、合同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、特に規定はございませんけれども、本日御欠席ではございますが、上野川新開発食品専門調査会座長から福島添加物専門調査会座長を、本合同専門調査会の座長に推薦しますという御

連絡をいただいております。専門委員の先生方から御意見等をいただきましたらと思います。よろしくお願いたします。

○三森専門委員 前回の合同ワーキンググループにおきましても、座長を福島先生にお願いしておりますので、今回もお願いできたらと思っております。

○猿田評価調整官 ありがとうございます。ほかにございませんか。

○菅野専門委員 私も同様に思います。

○猿田評価調整官 ただいま、三森専門委員、菅野専門委員から、福島専門委員を本合同専門調査会の座長にという御推薦がございました。皆様いかがでしょうか。

(「はい」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、これ以降の進行を福島座長にお願いしたいと思います。お願いたします。

○福島座長 それでは、これからの議事進行を私が務めさせていただきます。

本日は、24名の専門委員に御出席いただいております。石塚専門委員と山添専門委員からは、御都合により少し遅れるとの連絡をいただいております。両先生がお見えになりますと、23名の出席ということになります。

それから、食品安全委員会からも委員の先生方に出席していただいております。

本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元に「第57回新開発食品・第68回添加物専門調査会」の議事次第を配付しておりますので、御覧ください。

まず、事務局から、配付資料の確認をお願いします。

○猿田評価調整官 事務局から配付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1-1が「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1-2が「発がんプロモーションに関する試験が行われた経緯の概要」。

資料2が「新開発食品・添加物評価書(案)『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』」。

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

参考資料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」。

参考資料3「これまでの調査審議の要約」。

参考資料4「ジアシルグリセロール(DAG)の安全性資料」。

参考資料 5「新開発食品調査部会報告書」。

参考資料 6「新開発食品調査部会報告書について」。

参考資料 7「答申書」。

参考資料 8「食品健康影響評価について」。

参考資料 9「厚生労働省発食安第 0805001 項に係る食品健康影響評価の結果の通知について」。

参考資料 10「食品健康評価について」。

以上となっております。資料の不足等ございましたら、事務局までお知らせください。

なお、以上申し上げました添付資料につきましては、大部になりますことから、傍聴の方にはお配りしていません。公開資料につきましては、調査会終了後事務局で閲覧できるようになっておりますので、閲覧を希望される傍聴の方はこの会議終了後に事務局までお知らせください。

事務局からは、以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。よろしいですか。

それでは、議題の「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」をこれから審議していきたいと思えます。

このジアシルグリセロールを含む食品の安全性につきましては、平成 17 年 9 月に厚生労働省より食品健康影響評価の依頼を受け、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会の下にワーキンググループを設け 5 回にわたり検討してまいりました。

ワーキンググループには、両専門調査会から、本日も越しの池上、菅野、立松、林、三森、山添、山本、吉田、それから私が参加しておりました。

今般、ワーキンググループとしての評価結果案がまとまりました。後ほどワーキンググループ出席委員から、本評価結果案につきまして、論点ごとにコメントいただきたいと思えます。

まず、評価結果案の説明を事務局からさせていただきます。

○猿田評価調整官 それでは、事務局より評価結果を説明させていただきますが、通常であれば資料 2 の評価書（案）を御説明させていただくところですが、本日は評価書（案）の試験の一覧と、評価の結果を、資料 1-1 という A3 の長い紙にまとめてございます。資料 1-1 の表が今回ワーキンググループに厚生労働省から提示された試験の A～G、7 つの試験でございますが、評価書（案）の書かれている内容を箇条書きにしていたものがこの表側にあります。

裏がワーキンググループで主な論点が 3 つございました。①～③までが、今回論点としていただいているものですが、その論点の部分を書き抜いたものでございます。

本日はその資料の 1-1 と、資料 1-2 というところで、試験の行われた経緯の概要、それから後ろの方に参考資料 3 という 1 枚紙がございます。この 3 点を用いて御説明した後に、資料 2 の評価書

(案) を御説明させていただきたいと思います。

本日御審議いただくのはジアシルグリセロールの食用油でございます。この食品の遺伝毒性は陰性、発がん試験も陰性、その他フルセットの試験で陰性であることから、厚生労働省の特定保健用食品の安全性審査において、また食品安全委員会においても、既に一度 OK との御判断をいただいたものでございます。

本件の諮問につきましては、厚生労働省の安全性審査において附帯事項となりました試験、すなわち資料 1-1 にあります試験の A におきまして、舌がん、乳がんを発現しやすいがん遺伝子導入ラット、以下 Tg ラットと申しますけれども、この Tg ラットに有意差のない舌がんの増加が認められたことから、食品安全委員会設立後に改めて厚生労働省より諮問を受けたものでございます。

先生方御案内のとおり、通常食品の安全性の評価に Tg ラットの試験が用いられることはございません。したがって、Tg ラット用いた試験の取扱い、結果の解釈等について本ワーキンググループにおきまして、今出させていただきました参考資料 3 の考え方が示されております。

すなわち、参考資料 3 の 2. ①遺伝子改変動物の試験は、陽性の結果限られたとしても「警告」と捉え、②発がんプロモーション作用に関する最終的な評価は、国際的に確立された通常の野生型実験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という考え方でございます。

第 5 回のワーキンググループでは、参考資料 3 の考え方に基きまして、資料 1-1 にございます先ほどの 7 つの試験について御審議いただき、結論をいただきました。

審議において、先ほど申したように 3 つの論点がございました。資料 1-1 の裏の①②③がその主な論点となります。

まず①の論点でございますけれども、試験の A において、舌がんを発生しやすいがん遺伝子導入ラットに有意差のない舌がんの増加、簡単に申しますとグレーの結果が得られております。

ここで資料 1-2 の、試験の経緯を御覧いただきたいのですが、試験 A は、イニシエーション期に DAG が投与されていること。個体数が少ないこと、投与量が少ないことなど、プロトコールに幾つかの問題点がワーキンググループで指摘されました。

そのため、試験への再現性を確認するため、追加試験として、F の実験が実施されることとなっております。

また、発がんプロモーション作用に関する最終的な評価は、通常野生型の実験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となりまして、試験の E が実施されることとなりました。

舌がんの結果でございますが、資料 1-1 の裏①の合同ワーキングが検討した試験の結果でございますように、試験 A の野生型を用いた二段階発がん性試験では、白の結果。

遺伝子改変動物を用いた試験の F-1 でグレーの結果。

Tg ラットを用いた F-2 で白の結果。

野生型を用いた試験の F-1 で白の結果。

試験の G では、実験動物数が少ないものの Tg ラットで白の結果。野生型でもやはり白の結果となつてございます。

以上のことから、試験 A の結果は、再現性のないものと合同ワーキンググループにおいて御判断いただきました。

また、発がんプロモーション作用に関する最終的な評価は、通常の野生型の実験動物を用いた二段階発がん性試験の結果をもって判断するということから、最終的には試験 E の白の結果に基づきまして、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の御判断をいただいております。

次に、②の論点でございますけれども、先ほど確認のために実施されました試験の G で、Tg ラットに有意差のある乳腺腫瘍の増加、いわゆる黒の結果が認められております。

これについても先ほどと同様の考え方から御評価をいただいております。

すなわち、Tg ラット用いた試験 A、F でも、野生型を用いた試験の G、E、A、F でも、他の試験において、乳腺腫瘍の増加は認められず、再現性は認められない。その他ここに記載の事項の結果を含めて、下線のとおり、DAG 油の投与による乳腺の発がんは認められないという御判断をいただきました。

次に③皮膚発がんプロモーション作用については、結果は黒でございます。

記載のとおり、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、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当ではないとの御判断をいただきました。

最後に、合同ワーキングでは、論点になりませんでした、(参考) 大腸発がんについては、合同ワーキングで試験 B の結果に基づき一致する結果が得られなかったことから大腸発がん性は認められないとの御判断をいただいております。

ここに示すように、試験 A、B-1、C、E、F、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こと。

それから、事業者提出の参考資料 4 の結果からも、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ことなどを確認してございます。

以上が、合同ワーキンググループにおける主な論点と結論になりますが、こういった整理を基にこれから資料 2 の御説明に入らせていただきます。

資料 2 評価書（案）の 3 ページ「審議の経緯」をお開きいただきたいと思います。

本件は 2005 年 9 月に厚生労働大臣から「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性」に係る食品健康影響評価について要請があったものでございます。

2005 年 11 月から本年の 2 月まで計 5 回のワーキングにおきまして、延べ 11 時間半ぐらいにわたって調査審議いただきました。

本日、新開発食品・添加物合同専門調査会に、この評価書（案）が提出されたものでございます。

評価書（案）の 7 ページ、「I. 評価要請の経緯」になりますけれども、記載のとおりとなりますが、本日は時間の関係で御説明は省略させていただきます。

9 ページ「II. 評価対象品目の概要」でございますが、評価対象は高濃度にジアシルグリセロールを含む食用調理油でございます。DAG 油の組成は図 1 のようになっておりまして、ジアシルグリセロールが 80%以上、DAG 油の構成は 24 行目にありまして、関与成分である 1, 3-DAG が約 3 分の 2、今回論点となっております 1, 2-DAG が約 3 分の 1 という組成となっております。

DAG の構造は図 2 のとおりでございます。

DAG の脂肪酸の組成は、表 1 のとおりとなり、ほとんど炭素数 18 の脂肪酸から成ります。

11 ページ「III. 安全性に係る知見の概要」でございますが、12 行目、TAG は 1,2-DAG から 2-MAG に分解され、小腸上皮内に吸収されますけれども、関与成分である本食品の 1,3-DAG は、2-MAG に分解されないと書かれてございます。

20 行目に、ワーキンググループの委員からのコメントをいただいております。

30 行目、細胞膜由来の 1, 2-DAG は、図 3 のように、PKC を活性化させ、細胞の分化、発生等のシグナルとしてはたらくことが知られておりますが、速やかに分解される。

図 3 の解説のとおり、PKC が過剰に活性化されると、発がんの可能性もあるということでございます。

12 ページの 15 行目「2. 毒性」にまいります。18 行目「①反復投与毒性試験」は、認められません。

13 ページ「②発がん性試験」でございますが、マウスにおいて、舌、乳腺、大腸を含むその他の臓器に、腫瘍の発生は認められません。

29 行目、ラットにおいても舌、乳腺、大腸を含むその他の臓器に腫瘍の発生は認められません。

14 ページ「③遺伝毒性試験」でございますが、いずれも陰性となっております。

25 行目、その他急性毒性試験、生殖発生毒性試験のほかフルセットの試験で陰性となっております。

26 行目、ラットの消化管粘膜組織及びヒトの大腸由来培養細胞において PKC 活性化が測定さ

れておりますが、TAG と DAG で PKC 活性に差はないという結果をいただいております。詳細につきましては、参考資料 4 の 8 ページと 9 ページにありますので、必要に応じて御覧ください。

15 ページ「(2)今回の食品健康影響評価にあたり提起された試験の結果について」でございます。

「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」が試験 A でございますけれども 18 行目、雄の Tg ラットにおいて、舌の扁平上皮がんの発生が増加したが有意差はなかったということで、30 行目、以上より雄の 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、雌の Tg ラット及び雌雄の野生型ラットの結果では、舌、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。

この研究の報告書には、研究者自身が「本実験からは健康危害情報については結論しえない。結果確認のための追加試験が望まれる」と記載してございます。

合同ワーキングとしましてもイニシエーターと同時に DAG 油が投与されている等、プロトコール上に問題があるということから、当該試験の結果から、DAG 油の投与による舌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いことから、16 ページ、個体数を増やしさらなる高用量、長期間投与で行った追加試験、具体的には試験 E 及び試験 F が必要であると御判断いただきました。

なお、追加試験に関連しまして、合同ワーキングとしては発がんプ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用いた試験、具体的には試験 E のことを示しておりますが、この結果に基づいて判断することが適当であるとの御判断をいただいております。

16 ページ 16 行目②「ジアシルグリセロール (DAG) の大腸がん促進作用試験」試験 B でございますけれども、20 行目 (a) DAG のアズキシメタン (AOM) 誘発ラット大腸のアベラントクリプトフォーカス形成に対する影響。試験の B-1 になりますが、17 ページ 2 行目に「大腸の前がん病変の一つ」の「一つ」は「代替マーカー」と変更していただきたいのですが、大腸の前がん病変の代替マーカーである ACF、及び ACF を構成するアベラントクリプトを数えたところ、DAG 高用量群で総 AC 数が有意に減少していたということでございます。

12 行目、以上より、野生型ラットでは、DAG 油の投与は、ラット大腸 ACF 形成を促進せず、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ということでございます。

19 行目の(b)、試験の B-2 でございますけれども、DAG の *Apc* ノックアウトマウス、このマウスは家族性大腸腺腫症のモデルマウスということで、Min マウスということで、これにおける大腸ポリープ形成に対する影響が調べられております。

18 ページの 3 行目、DAG 油投与群では、有意差は認められなかったもののポリープ数がやや多かったことから DAG 油はこのモデル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ということでございます。

22 行目、この B-1 と B-2 の結果から、DAG 油が大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 B-1 では、抑制的な作用が示唆され、一方、ノックアウトマウスでは、これは B-2 になりますが、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。

19 ページ、以上より合同ワーキングとしては、遺伝子改変動物では有意差のない変化はあるけれども、野生型では認められなかったことから、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、と御判断をいただいております。

5 行目③ 「DAG 油の中期多臓器発がん性試験」、試験の C でございます。

25 行目に飛びますけれども、野生型ラットにおいて、大腸その他全身臓器についても、DAG 油の投与に関連したプロモーション作用は認められなかった。

28 行目、以上より合同ワーキングとしては、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、という御判断をいただいております。

20 ページ 2 行目「④野生型ラットを用いた舌二段階発がん試験」、最終的な判断をすることとなった試験の E でございます。

9 行目、野生型ラット SD ラットを用いた二段階発がんモデルによる試験が行われました。

16 行目、DAG 油の投与による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。

18 行目、その他、DAG 油の投与による乳腺、大腸、各臓器の腫瘍の発生を示す結果は認められなかったということで、22 行目、以上より合同ワーキングとしては 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という御判断をいただいております。

21 ページ⑤ 「Tg ラットを用いた舌二段階発がん試験」でございます。

これはポストイニシエーション期のみの投与ということで試験の F1 となります。

15 行目にありますように、Tg ラット 40 匹、野生型 SD ラット 40 匹でプロモーション期のみ DAG 油が投与されてございます。

結果は 22 ページ 4 行目でございますが、F-1 の結果は、Tg ラットに、舌にわずか、増殖性の変化を示す結果が得られたが、野生型ラットでは認められなかったことから、合同ワーキングとしては 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との御判断をいただいております。

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・ポストイニシエーション期両方投与したものでございます。これは A の試験の再現性を見る試験ということで試験の F-2 でございますが、26 行目にございますように、Tg ラット 20 匹、SD ラット 20 匹を用いて試験が行わ

れております。

23 ページ、5 行目になりますが、雄の Tg ラットにおいて、口腔内の腫瘍性病変の発生頻度が、DAG 油投与群で減少している。

12 行目、普通の結果より、DAG 油の投与による舌を含む口腔内の腫瘍の発生については、雄の Tg ラットの結果と野生型ラットの結果の間で一貫性がないことから、合同ワーキングとしては、この試験の結果から結論を得ることはできないと考えたという御判断をいただいております。

20 行目⑦でございますが、Tg ラット用いた舌・乳腺二段階発がん試験、試験の G でございますけれども、24 ページ、14 行目、Tg ラットにおいて DAG 油の投与による舌を含む口腔内の腫瘍発生は認められなかったということです。

31 行目、以上より合同ワーキングとしては Tg ラットにおいても、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との御判断をいただいております。

16 行目に戻りまして、ここで乳腺の話が出てくるのですが、雌では Tg ラットにおいて乳腺の腺がんの発生頻度が DAG 油高用量群、中用量群で 9 分の 7 に対して対照 9 分の 2、n 数が少ない中で、統計的に有意な相関が認められております。

他方、野生型ラットにおいては乳腺腫瘍の発生が、23 行目、DAG 高用量群で低値であり、Tg ラットにおける知見とは相矛盾する結果となりましたということでございます。

25 行目、DAG 油において、口腔内に滴下した Tg ラットの乳腺組織において、PKC アイソフォームに係る mRNA の発現レベルが増加していたということ。

雌の Tg ラットにおける乳腺の腫瘍発生の増加に関与している可能性が示唆されたというふうになってございます。

33 行目、雌の Tg ラットに DAG 油投与による乳腺腫瘍の発生増加を示す結果が得られました。しかし、当該試験は、実験動物数が少なく雌の野生型ラットでは DAG 油の投与により乳腺腫瘍の発生が減少を示す結果が得られたこと、それから試験の A、これは n 数 14~16、一番下の行の試験 F、この n 数は 40 になりますが、この G より実験動物数が多いにもかかわらず、25 ページ、雌の Tg ラットに、乳腺の発生増加を示す結果は認められなかったことから、合同ワーキングとしては本試験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ということでございます。

その下に、委員よりコメントをいただいております。

25 ページ、20 行目⑧の野生型マウスを用いた皮膚二段階発がん試験、これは試験の D でございますけれども、33 行目、1 日 1 回塗布、これが D-2 となりますが、26 ページの 1 行目 DAG 油高用量群において 17%に乳頭腫が、3 行目、1 日 2 回塗布群 D-3 になりますが、高用量群及び中用量群で腫瘍の発生がそれぞれ 48%、44%ということで増加してございます。

9 行目、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」となっているものを、「示す」というふうに書いていただきたいのですが、プロモーション作用を示す結果が得られております。

それから、一行加えていただきたいところですが、「なお、大豆油は発がんプロモーション作用は認められなかった。」ということでございます。

15 行目の下に、委員よりコメントをいただいております。

17 行目、(3)、ここは加筆をしていただきたいのですが、「DAG に関する二段階発がん試験等のまとめについて」ということで修正をお願いいたします。

「舌を含む口腔内の発がんプロモーション作用について」でございますが、20 行目、試験 A において、雄の 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、雌の Tg ラット及び雌雄の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。

27 ページ 2 行目、試験の 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、雄の Tg ラットの結果と野生型ラットの結果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。

6 行目、しかし試験 G において、Tg ラットにおいて舌を含む口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 行目、以上から、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。

14 行目、合同ワーキング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、という見解をいただいております。

20 行目②「Tg ラットを用いた試験において認められた乳腺腺腫の発生増加について」でございますが、試験の G において、雌の 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。しかし、当該試験は、実験動物数が少なく雌の野生型ラットでは DAG 油投与により乳腺腺腫の発生減少を示す結果が得られたこと。それから、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、試験 F は試験 G よりも実験動物数が多いにもかかわらず、雌の 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、合同ワーキングとしては、試験 G の結果を、再現性のないものと考えた。

34 行目、また、合同ワーキングとしては 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、合同ワーキング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、28 ページにまいりますが、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、という見解をいただいております。

28 ページ 4 行目の「③皮膚発がんプロモーション作用について」でございますが、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、これは「示唆する」を「示す」に変えていただきたいのですが、示す結果が得られました。

御覧のとおり委員よりコメントいただいております。

9 行目試験 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、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などから、合同ワーキングとしては、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、との御判断をいただいております。

16 行目「④その他」になりますが、合同ワーキングとしては一般的に、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って判断を行うことについて協議した。

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いことなどの理由により、遺伝子改変動物を用いて得られた知見については、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した、という結論をいただいております。その下に委員よりコメントをいただいております。

29 ページ「3. 一日摂取量の推計」ですが、2 行目、国民健康・栄養調査からでは 5 行目のように一日推定摂取量は 27.2g/人/日となります。

7 行目、年間生産量からでは 10 行目のように 6.1g /人/日、加工食品中から摂取される脂質から推定すると、14 行目のように 18g となります。

30 ページ、国際機関等における評価でございますが、1. JECFA における評価では 73 年に MAG、DAG は食品に由来するものと同様であり、ADI を特定する必要はないと結論しております。

「2. 米国における評価」では、米国において DAG 油を GRAS と自己認証しております。

11 行目で FDA の評価の過程において専門家パネルから、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、PKC 活性化が考えられるのは、1, 2-DAG であり、食用油 TAG の消化過程でも生じていること、それから長鎖の DAG は細胞膜を透過しないとの報告がされていることを説明し、理解が得られたとなつてございます。

18 行目「3. EU における評価」ですが、EFSA は 2006 年 Novel Food として食用油への使用を許可してございます。

23 行目、評価の過程においてスウェーデンから DAG の PKC 活性化作用に関して安全性の見解を示すように指示が出され、24 行目に、① *in vitro* で PKC 活性化を示すのは、1, 2-DAG であること、② 脂肪酸の鎖長、不飽和度により影響が異なって生体内では 1-ステアロイル-2-アラキドニルグリセロールが PKC 活性化の主要因子であると考えられている論文が報告されたことを示し、その上で DAG 油には SAG が含まれていないこと、2 年間のラット発がん性試験の結果において差が認められなかったことを回答してございます。

以上から 32 行目、2004 年 12 月 EFSA は「DAG 油は、ヒトの摂取用として安全である。」との見解を出しているとのこととございます。

31 ページ、最後となりますが、食品健康影響評価でございますが、6 行目、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、合同ワーキンググループ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。

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られない。

② DAG 油の投与による乳腺の発がん性は認められない。

③ 以上の知見については、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 DAG 油を摂取する場合に外挿することは可能である。

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ことは適切ではない。

22 行目、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通知した「薬事・食品衛生審議会において行われた安全性審査の結果は、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、引き続き妥当なものと考えられ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の判断をいただいております。

28 行目、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当委員会に報告されたい。

一番下の行になりますが、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添える、とい

うこととなっております。

31 ページ、29 行目の下に委員からコメントをいただいております。

以上が事務局からの説明でございます。

○福島座長 ありがとうございます。DAG の安全性に関しまして、合同ワーキンググループで詳細にディスカッションしていただきました。

そのときの、委員の先生方からいただいた意見を、今日事務局の方にまとめて出していただきました。

前回はいろいろな意見の結果、最終的に一定の結論が出され、そして今日、先ほどの説明にあったようなことになっております。事前にこの案につきまして、先生方には目を通していただいております。その後新たに意見も出てまいりましたので、本日は、もう一度、最終的に委員の先生方にこの報告書について確認をして、このワーキンググループでの最終的な報告書にしたいと思います。

このワーキンググループで、一番ディスカッションになりましたのは、先ほど説明がありましたけれども、26 ページ(3)、そこに①②③④とまとめてございます。これがディスカッションの内容だと思います。しかし、先ほども言いましたように、今日は報告書の最終的な確認ということがありますので、26 ページ以後のまとめを頭に入れながら、もう一度全ページにわたって重要なところについて確認したいと思います。

そういう意味からしますと、7 ページ、8 ページ、これはこのままでよろしいですね。

(「はい」と声あり)

○福島座長 9 ページ、10 ページは、それから 11 ページの 5 行目までもこのような記載でよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。

11 ページに行きまして、安全性に係る知見の概要です。ここのところの記載ですが、12 ページの 14 行目までのところにつきまして、新たに菅野専門委員から、11 ページの 20 行目辺りに赤で書かれております御意見をいただいております。これについて少しディスカッションしたいと思います。

菅野専門委員、これについて簡単に説明していただけますか。

○菅野専門委員 DAG がこれだけの高濃度で食されるという食経験はない。もともとはなかった。市販後何年も経っていますけれども、その範囲での食経験である。いわゆる長い間の食経験というところは、厳密にはパスしていないという前提に立ちまして、リパーゼで分解される等々、1, 2-DAG と、1, 3-DAG に分解されるときに、モノ体になったときに、2-があるかないとか、いろいろディ

スカッションがあるわけですが、併用の問題とか、ここに書いた内容に関しては、厳密にフォローされているわけではないということを書いておいた方がよろしいのではないかという意見です。

○福島座長 ありがとうございます。それに対しましていかがでございましょうか。私は、この複合の問題。それから、菅野専門委員からいただいております乳幼児に対する対応ということについて、確かにこの発がんリスクアセスメントの面での研究がなかなか進んでいないということは事実だと思うのです。

しかし、現実としてこれまで評価書のところにそこまで我々として考えて、勿論、ある一定のものを入れて我々は結論を出しているわけですが、そこまで踏み込んだ書き方をしておりません。そういう意味からすると、確かに菅野専門委員の言われたことについては、それなりの理由があるわけですがけれども、このようなことをここに書き込むまでにはいかないのではないかという気がいたします。

そのほかの先生の御意見をいただきたいのですが、どうぞ。

○立松専門委員 指摘は確かにそうなのですが、これ以外にも想定することがいっぱいあって、どこまで書き込むかという問題が次に起こってくると思いますので、私は今回の報告はこのくらいのところで止めておかないといろいろな想定が多過ぎて、菅野専門委員指摘以外のいろいろな可能性がいっぱい出てくるので、あれを書いたのであればこれも書けということできりが無いといっちはいけません、この報告書のレベルで、私は適切なところで切つてあると考えます。

○福島座長 ほかに、いかがでしょうか。我々としては、菅野専門委員にいただいた意見は、我々としてはいつも頭に入れておくべきことであることは事実なわけですが、しかし、報告書に書き込むということまでは、今、立松専門委員が言われたように、いろいろなケースが考えられてくるとなると、1つだけ取り上げるというのはいかがかなという気がいたします。

○林専門委員 これまで、添加物の調査会の際にはここまでの書き込みはしていなかったというふうに思います。今、立松専門委員もおっしゃったように、いろいろな想定ができるということになれば、それぞれの調査会等でどこまで書き込むかというものの、ある程度の横並びは考えておかないといけないのではないかと考えております。

したがって、新開発食品の方でどういう詳しい書き込みをなされていたのかは存じないのですが、少なくとも添加物の方では、そのもの自身についての評価ということでこれまでやってきたと思いますので、今この評価書に書かれている程度の書き方でよろしいのではないかと考えます。

○福島座長 ほかに御意見ございますか。

○脇専門委員 私も菅野専門委員の御指摘はごもっともだと思いますけれども、リパーゼ阻害とか、

ほかの機能食品とか薬剤との併用ということを特別挙げることは、どちらかというところ、DAG の吸収をより低下させるような場合を想定している文言を追加するということになるので、この場では必要ないのではないかと考えます。

○福島座長 ありがとうございます。ほかによろしいでしょうか。

○山崎専門委員 私も菅野専門委員の御指摘はもっともだと思うのですが、この辺りの研究がほとんどなくてデータがないと思いで、今は推測でしかものが言えないだろうという点から、報告書に書くのはちょっと難しいかなと思います。もう一点としては、リパーゼ阻害があった場合に想定されることは何かということ考えた場合に、リパーゼ阻害ですから、例えば DAG の吸収阻害が起こって大腸に大量に行った時に、それが生体に悪影響を及ぼす可能性があるかどうか、あるいは消化管の中、小腸での吸収において、消化管粘膜内に吸収された DAG 自身の代謝が影響を受けるかどうかということを見ると、リパーゼ阻害によって影響を受けるのは、DAG の量が消化管の中で増えるというのが主な反応だろうと思うのです。量が増えるだけでしたら動物実験で十分に評価されていると思いますので、その点に関してここでは書き込むほどの必要性はないように感じます。

○福島座長 そのほかよろしいでしょうか。

そうしますと、事務局で作っていただきました案のままということで行きたいと思います。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。

次に 12 ページの「2. 毒性のところに入ります。14 ページまではよろしいですね。

(「はい」と声あり)

○福島座長 15 ページに入りたいと思います。15 ページの(2)の①の試験、②の試験、19 ページの③の試験、20 ページの④の試験、21 ページの⑤の試験、22 ページの⑥の試験、23 ページの⑦の試験、25 ページの⑧の試験、そこまでで御意見をいただきたいと思います。

最初の方ですけれども、①②についてよろしいですか。

先ほど②に関しましては、17 ページの 2 行目で、前がん病変の代替マーカーであると変更するということでもあります。

①②についてはよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 これは後の方に入りますけれども、26 ページを見ていただきたいのですが、池上専門委員から、書きぶりについてのコメントをいただいておりますけれども、食品添加物のときはそれ

それぞれの試験において基本的に、著者らが判断していることと違ったこと、それから判断したときの調査会のコメント、さらにはここは調査会としてコメントした方がよいだろうということは、こういうところに書き込むことにしているわけです。そのようなことからこういう書きぶりになって最後さらにまとめという形で書いているといういつもの書きぶりを取っています。それでこういう形になったということです。

そういうことで御理解していただければありがたいです。

○池上専門委員 事前に資料2を送っていただいたときには、いろいろな種類の実験が行われていて、それらが相互にどういう関係になっているのか、どういう実験の流れになっているのかというのは、これだけを見ただけでは極めてわかりにくい書き方だったわけです。そのこともあって読んだときに先に結論があって、それが再び全部結果の書き方の中に含まれてきて、最後にまたもう一度結論があるという、ちょっとしつこいのではないかというのがぱっと読んだときの私の率直な意見です。

もう少し実験の流れその他もすっきりとわかりやすく整理してもらいたいという意見も添付した上で、こういう意見も申し上げたのですが、今日は資料1-1とか、1-2とかが出てきて、多少全体的な流れが見えてきました。

私としては、最初の印象がそうなっていましたので、これまでもそういう書き方をして来たというのであれば、あえてこだわることはありません。

○福島座長 ありがとうございます。それではこのような書きぶりにさせていただきます。

19ページの③、それから、20ページの④、これについてはよろしいですね。

(「はい」と声あり)

○福島座長 21ページの⑤、22ページの⑥、いかがでしょうか。

○石見専門委員 ⑥のF2の試験ですが、23ページを見ていただいて5行目です。雄のTgラットにおいては、DAG投与によって、個体当たりの腫瘍性病変の発生頻度が対照群よりは減少した。ただ雄の野生型ラットでは舌がんの発生及び個体当たりのその個数がDAG高用量群で発症率が増加したということになっています。

結論としてはその下の12~13行目で、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、結論を得ることができないと考えたということなのですが、先ほどの事務局の説明ではF2の試験では白という説明だったわけです。

全体で見ますと、Tgの結果というのは国際的に一般的ではないということから参考程度、ということになっておりますので、ここで野生型で個体当たり増えたということは、もう少し重要視されてもよいのではないかと考えます。

ただ、ここに有意差があるとかないとかが書いてありませんので、私はそこが判断できなかったのですけれども、もし Tg の方でかなりな有意差があって、野生型では有意差がなかったのであれば、こういうような書きぶりでもよいのかなと思いましたが、そこのところが、ちょっとわかりにくいので、もう少しはっきりした方がよいのではないかなと思いました。

○福島座長 事務局、このところはどうか。

○猿田評価専門官 23 ページの 9 行目のとおり有意な腫瘍の発生が認められておりますが、12 行目～15 行目までの書きぶりは、基本的には実施者である津田専門委員が出した内容について合同ワーキンググループが、それでよしということで認めた書きぶりが 12～15 行目の書きぶりとなっていますので、実施者の見解と同じ見解をワーキングで採用していただいたということで、そのようにさせていただいております。

津田専門委員に、このところはどうかというのを別の機会のときに伺ったときも、ほかの同じような試験を G でもやっておりますし、A の試験が行われた内容も、津田専門委員が御案内のとおりでございまして、この解釈としては舌がんについてはどうかといったときに、今まとめられているこういう評価でよろしいのではないかというお話をいただいているということで、再現性はそういうことを含めて全部見回してみてもないということでよいと思っておりますということでお話は聞いているところでございます。

○福島座長 よろしいですか。

○吉田専門委員 むしろこれは F-2 の実験の結果だけではなく、今までの A あるいはそれ以前の実験も、すべてを含めてということも入りますので、それを一言加えるということではいかがでしょうか。すべてを含めて再現性がなかったということでワーキンググループでは了解が得られたと思えます。

○福島座長 吉田専門委員、ここはあくまで F-2 の試験についてのワーキンググループとしての見解なのです。そういう意味で、なお書きか何かくらいで加えたらどうかという意味でよいのですか。

○吉田専門委員 そうです。

○福島座長 いかがでしょうか。

いずれにしても結論を得ることはできないと考えた、これについては問題ないと思うのです。その書きぶりについてもう一回検討してということですか。

○猿田評価専門官 14 行目のところに、合同ワーキングとしては当該試験の結果からのところをちょっといじりまして、A とか F1 とか G とかの結果も併せてと括弧書きで入れた上で、修文をさせていただき座長とも御相談をさせていただきたいと思っております。

○福島座長 よろしいですか。

○菅野専門委員 これは F-2 の話のところの結論ですね。G が次に出てきますね。全部終わったところにまとめてしまうのならいいかもしれないです。

○福島座長 そういう意味からすると、確かに F-2 だけまとめということにしたいと思います。これはあくまでも F-2 の結論ですからね。書きぶりを少し検討させてください。我々としては結論できないと考えた、これについては変わらないと思います。

(「はい」と声あり)

○福島座長 次は 23 ページの⑦でございます。ここについてはいかがでしょうか。それから、25 ページの⑧であります。

○脇専門委員 24 ページの 25 行目からの、PKC アイソフォームの実験については、トランスジェニック以外の野生型では、何か研究がされていて結果が出ているのでしょうか。

○福島座長 事務局、どうですか。

○猿田評価専門官 資料が回収されたために、ワーキンググループの先生方の記憶が中心になると思うのですが、特に野生型では出ていないと思います。なお、野生型ラットにおいては、mRNA の発現レベルの増加は認められなかったというのをここに入れますので、御了解いただければと思います。

○福島座長 確認したいのですが、野生型の mRNA レベルについてのデータを発表されて増加はなかったということでもよろしいのですか。

○猿田評価専門官 当日スライドで供覧していただきまして、mRNA のバンドは、出ていないというのが示されたと思いますが、できたら事務局だけではなく、ワーキングに参加された方から御証言をいただければありがたいです。

○福島座長 皆さん、覚えていないですか。実は私も気になって事務局にお聞きしたら、野生型では、mRNA レベルでの変化はなかったということを当日発表されたというのを聞いています。事務局には資料も何も残っていないのですか。

○猿田評価専門官 回収されてしまいました。

○福島座長 そうしましたら、津田先生に確認してもらおうということはいかがですか。できますね。

○猿田評価専門官 再度確認させていただきますが、間違っではないと思います。

○福島座長 確認するということで、現段階では、野生型での PKC 活性についての増加はなかったということです。もし、そういう発表がありましたら、それを書き加えるということにしたいと思います。よろしいですか。

○中江専門委員 今のとは少し違いますけれども、mRNA の話に関連して、27 ページの 34 行目～36 行目に、DAG が吸収されて乳腺で働くのは考えにくいとあります。同じことは資料 1-1 の裏

の②にも書いてあるのですが、23～25 ページにかけての⑦の説明の最後の方のまとめのところにはその文言がありません。

菅野専門委員からのコメントがそこに書いてあって、これも mRNA の所見から云々ということでもありますけれども、結局このデータは口腔内に滴下した結果であるわけですね。mRNA レベルが Tg の乳腺で変わっているわけですが、プロモーション活性があるかないかという結論に別に異論はないのですが、先ほど申し上げたように、口から入れて乳腺で働くのはおかしいというコメントが書いてあるところと書いてないところがあって、このデータをどういうふうに考えればよいのかというところがちょっとわかりません。

○猿田評価専門官 事務局もわからずに津田先生に聞きました。これはどう解釈したらよいのかということで、一言、お金をくれれば PKC 活性まで計ると言われたのですが、mRNA ができるといふことと、実際に PKC 活性でアイソフォームのここに示してあるものが上がるというのは必ずしも同じ話ではないということと、実際にこれが発がんに影響するかどうかかわからないところがあって、したがって、Tg においてアイソフォームの 3 つが動いているという事実だけはわかったから報告しているということと、ここの扱ひも私ども事務局でなかなか頭を痛めたところなのですが、そういう危惧がある以上、25 行目～29 行目は加えておこうということで、ここで案ということで置かしていただいた次第でございます。

○中江専門委員 PKC のアイソフォームの今おっしゃった活性がどうかこうとかいうのはわかっています。mRNA が乳腺で動いたという事実は、それが発がんプロモーションに直接に関与していようがまいが、あるいは酵素が動いていようがまいが、ここの書き方で言えば、口に入れた DAG が乳腺の mRNA 発現を変えましたという一つの生理作用を書いてあるわけです。

それに対して、24～25 ページに関してはそのことに関してワーキンググループは何も触れていないにもかかわらず、その後の 27 ページでは口腔内から吸収されて乳腺で働くことはおかしい、それは矛盾しませんか、という質問でありますから、生理作用というのは何もプロモーションだと言っていないし、酵素だとも言っていない。それをお聞きしたいということです。

○猿田評価専門官 議事録から起こして、いただいた事実をこういうふうにかかせていただいた結果、こういうような御指摘のような文章になっておりますけれども、ここの御判断についてよりわかりやすくするにはこうした方がよいのではないかというのを、できましたらワーキンググループの先生方から御意見をいただければと思います。

○福島座長 27 ページのところは、また後でディスカッションをしたいと思います。

24 ページのところは、こういう発表がありました。したがって、この調査会として、それは認めましたということでもあります。

もう一つは、メッセンジャーレベルでの、実際の毒性評価に関しまして、現実問題として今までの毒性もデータでの評価について、また乖離があるのです。メッセンジャーレベルでの変化、これはメカニズムについては、いろいろ利用されていますけれども、毒性評価ということに関しますと、なかなか難しい面が現実にあるのが事実であります。

したがって、ここではこういう変化があって、腫瘍発生の増加に関与している可能性が示唆されたという形でとどめておきたいと思えます。よろしいですか。

先ほど言ったような野生型についての記載を入れるということでもあります。

25 ページで、菅野専門委員から御意見をいただいております。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ということですが、私はここに入れるよりも、25 ページの⑧の皮膚発がんについては、この実験では DAG ともう一つは大豆油を使っておりますけれども、これは TAG と読み替えてもよいのではないかと思っているのです。これは明らかに違っています。

ですから、ここはこれだけにしておいて、メッセンジャーのことについては、あまり我々は触れなくてもよいのではないかなと思っています。

それがどうかということについてのデータ全体を持ち合わせていない状態です。先ほど聞きますと、事務局にもデータがないということになってしまいますと、それでここまで書き込んでよいのかどうかという問題も出てくると思えます。

いかがでしょうか。

○菅野専門委員 中江専門委員がいみじくもおっしゃったとおり、流れからするとここにはないところ取りも悪いというのが1つ。

それと、27 ページでの話を生かすとすれば、これがないとおかしいことになるかもしれません。

27 ページの方に関しては、パーソナル・コミュニケーションですけれども、津田先生は確か血中の DAG を計っているのです。移行していないということを彼自身が言っておるわけです。パーソナル・コミュニケーションで、データを拝見していませんけれども、そういうことは検討されている。

○福島座長 移行していないということはどういう意味ですか。

○菅野専門委員 血中に増加していないと言っていました。口腔内に滴下しても、血中には増えない。津田先生の解釈は「別のメディエーターが働いたのだろう」。そういう意味ではこの文章は当たっているわけです。この文章はたしかはワーキンググループのときのことを思い起こすと、山添専門委員がまず口火を切られた論議だったと思うのですが、要するに粘膜には酵素があるものだからそう簡単には血中には入らないよというお話をされたと思うのです。

それと、津田専門委員の所見は合っているのです。ですから、別のメディエーターがいく。

○福島座長 サイトカインか何かは動いたということですか。

○菅野専門委員 はい。ただし、そこは見ていないのです。その動きは先ほどのワイルドマウスと Tg マウスの話までもし拡大すると、Tg ラットに特有の反応かもしれない。わからないのです。

ですから、ワイルドで出なかったからという話が、別の論議になる可能性はそこであるわけです。要するに、DAG が流れていったわけではないということは確からしい可能性がある。

○山添専門委員 今、菅野専門委員がおっしゃったとおりでして、ジアシルグリセロールの作用としては加水分解を受けてほとんどモノアシル体になって生体に入って再度エステル化を受けていくわけですから、DAG であっても、トリアシルグリセロイドと基本的に同じで、血中濃度にも影響しない。この DAG 油の中の何かの成分が起こすということは否定できないけれども、ジアシルグリセロールとして機能しているということは非常に考えにくいというふうに理解できます。

○福島座長 記載をすることで、DAG には TAG とは異なったという表現はよいのですか。

○菅野専門委員 津田先生が出されたゲルのデータを見る限りでは、そうとしか言えないです。要するに並べてやって差があったということです。

○山添専門委員 このところで DAG にはと書くのはちょっと書き過ぎだと思います。つまり、DAG 油には投与した結果としてこういうことが起きる可能性は否定できないという程度の表現ではないかと思います。

○菅野専門委員 そのとおりだと思います。

○福島座長 そうするとここだけオイルということが出るわけですか。今まで DAG 油=DAG というディスカッションできているわけですね。

○山添専門委員 これまではプロモーション作用ということを見ましたから、基本的にプロモーションということはジアシルグリセロールを標的として今まで議論をして来ていると思うのです。

ところが、このサイトカインの動きとか、そういうものはあくまでも生化学的な動きですね。そのものすべてがジアシルグリセロールだけでいっていると考える必要はなくて、そうするとこの場合には、何々が何々を起こしたのではなくて、DAG 油を投与した動物にはこのような変化が認められているということだけを記載しておけばよいのではないかと思います。

○林専門委員 今の話を聞いていると、24 ページのところの 25 行目～29 行目に、要するにこういう現象が見られたということは書いてあるので、それだけでは不十分ですか。

○福島座長 その前にここには DAG 油と書いてありますね。そうしましたら、DAG 油にはとしますか。

○山添専門委員 24 ページの 25 行目に、「DAG 油～を～滴下投与」したというのが書いてありますので、それは事実どおりに書いてあると思うのです。だからここの記載で不十分かどうかの議論、林専門委員の言うのはそここのところだけの話です。

○福島座長 いかがでしょうか。山添専門委員、その点についてどう思われますか。今のこの林専門委員の御意見に対してです。

○山添専門委員 私は基本的には実験の結果は 25 行目～29 行目に記載されている以外に、スペキュレーションになってしまうので、これ以上は書けないというふうに思います。

○菅野専門委員 「以上より」ですべて受けて書き直していますので、事実として採用するのであれば、以上の下にももう一度くどいようですけれども書かなければいけないのではないかと思います。そうしないと、中江専門委員のような問い合わせを受けたときに答えようがなくなると思います。

○福島座長 わかりました。ほかに御意見ありますか。

そうしましたら、今、菅野専門委員の御意見、それを 25 ページの 3 行目以下のところ、ただし、PKC アイソフォームの mRNA 発現の所見から、DAG 油には TAG 油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、ということでどうでしょうか。よいですか。

○廣瀬委員 それだけの記載だと、具体的にどういうふうな生体影響、DAG と TAG が異なると、どういう生体影響かがよく理解できないです。もし、書くとすれば、もう少し具体的な記載をした方がよいのではないかと思います。

○福島座長 というのは、ある種の PKC mRNA ということを入れろという意味ですか。それを入れた方が各論的に、単なる生体影響を誘発するというよりはよい。

○廣瀬委員 それが言えないのであれば、あえて書く必要はないのではないかと思います。だから私は 25～29 の間で、ここでは乳腺の腫瘍発生の増加に関与している可能性が示唆されたとは書いてありますけれども、私自身は、毒性学的な意義は不明であるとか…。そこまで行くと行き過ぎですかね。

○中江専門委員 先ほどの私の質問に対する事務局からの答えでもあったように、これは mRNA だけについてしかわからないわけですね。31 行目以降、要するに「以上から」以降にこの mRNA の話は何も書かれていないので、別にこの部分があるがなかろうが、結論は変わらないわけですから、今のいろいろな議論を考えれば、例えば 24 ページの 25 行目～29 行目までを削除するという選択肢はないのでしょうか。

○福島座長 中江専門委員から新たな提案が出されました。25 行目～29 行目に関しては削除したらいかがかということです。

○脇専門委員 先ほど質問させていただいた野生型ではどうかということで、確かに変わっていないということでありましたら、この報告書自体が野生型の研究を基礎にした報告書にするという流れであれば、あえて書かなくてもよろしいのではないかと私は思います。

○猿田評価専門官 時間もないので一つ案を提示させていただきますが、今、中江専門委員から、24 ページの 25 行目～29 行目を落としてはいかがかという話がありました。

もう一つ、中江専門委員から、27 ページの 34 行目～36 行目の、先ほどの抜けている 3 行がどうしてないのかというお話、これを前の方にも入れる必要があるのではないかという御指摘があったと思います。これを合わせて、25 行目～29 行を削除した上で、27 ページの 34 行目～36 行目の 3 行をこちらにカット・アンド・コピーして持ってくる。そして機序は不明と書くという評価書（案）としてはいかがでしょうか。

○福島座長 確認しますが、24 ページの 25 行～29 行を削除して、27 ページの 34 行～35 行目を前に持ってくるということですか。

○池上専門委員 私は今の事務局案では、唐突に出てきて筋が通らないのではないかと思います。ですから、全体的に見たときに現状では DAG 油について安全上大きな問題はないということはきちっと書くということに異論はないのですが、やはり野生型と Tg 動物では結果が異なるとか、今みたいな結果も出てきていますので、そのことに対してどういうふうに考えるのかということをもう少し整理しておいた方が、この評価書を読んだときにわかりやすくなるし、一般の方々にも、理解がされやすいのではないかと思います。

○福島座長 いかがでしょうか。中江専門委員から、25 行目～29 行目を削除したらどうかということですが、今いろいろな御意見を聞いてみますと、この記載は、淡々と述べて、我々としてもそれはそれで認めておいた方がよいのではないかなというふうに私は理解いたしました。

したがって、ここについては入れておいて、中江専門委員のように、これの説明がないということでしたならば、27 ページの 34 行目、35 行目、そこに、なお合同ワーキンググループとしては、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機序については不明であるというのは、おかしいですね。何かそこに、いい案ないですか。

○菅野専門委員 25 ページの私の赤文字を、27 ページの今の 34 行の「また」の前に付けて、1 つにしてしまえば、少し収まりがよいのではないのでしょうか。

○福島座長 わかりました。菅野専門委員の言われました意見、よろしいですか。24 ページの 25 行目～29 行目に関しての記載はこのままにして、そしてワイルドの PKC についての所見を入れる。そして、27 ページの 35 行目の前に、この菅野専門委員の意見を少しモディフィケーションして入れるということですね。どうでしょうか。

○廣瀬委員 もし、モディフィケーションして入れるということでしたら、菅野専門委員の書かれた 25 ページの赤文字の 2 行目「異なった生体影響を誘発する性質」というところをもう少し具体的に書いて欲しいと思います。

○福島座長 そうだと思います。そうでないと、また、34 行目と 35 行目がまた合わなくなってしまう。

○猿田評価専門官 申し訳ございません。食品安全委員会の評価において、今後 Tg ラットの PKC の mRNA の動きとかを、どのくらい盛り込んでいくのかということも全体を見回しながら評価書をつくっていかないと、今後大きな影響があるのではないかと心配していますので、その点も頭の片隅においていただいて議論をいただければと思います。

全体的には、プロモーション作用は野生型で確認するというのが一番最後にあると思いますし、ワーキングで実際にそう決まったのですが、今回の PKC の mRNA の動きは、あくまで Tg ラットでこれだけ動いている。しかもそれが PKC 活性に影響しているかどうかもわからない。機序もわからない。代謝もわからない。そういうようなこともあって、多分、中江専門委員は削除した方がよろしいのではないかという話をされたのではないかと思います。データはあるけれども、エビデンスまで行っていないものについて、どうしたらよいかというのをちょっと御議論いただきたいと思います。

○福島座長 立松専門委員、どうぞ。

○立松専門委員 私は Tg ラットの mRNA のということは、あまり深追いしない方がよいというのが基本的な考えですので、ある程度のところで止めないと、本当に明らかにしたいということと、枝葉に入ってしまうと、そこはそこでいろいろな問題が起きてきますので、どんどんつながっていくと思いますけれども、ここ野生型をベースというところと止めて、あまり Tg の方に入らない方がよいと私は思います。

○福島座長 という意味は何ですか。

○立松専門委員 基本的にこの原案でよいのではないかと私は思います。

○福島委員 27 行目の方には書かないということですか。

○立松専門委員 要するに、Tg の基本的な *in vivo* のデータそのもので、もう一度野生型でやり直しておるといところが一番私は大事なことだと思いますので、Tg の方の正確なデータにどんどん入ってしまうと、本当の報告書の方向性が失われるというのが私の考えです。

○山添専門委員 24 ページの 29 行目の最後のところに付け足しで、ワイルドの動物ではこのような変化は認められていないということを行書だけでよいのではないですか。

○福島座長 最初に戻ったようなことですが、山添専門委員の今の意見ですと、それで菅野

専門委員の言われることは、もう言っているのだということなのですね。

○山添専門委員 含んでいるということです。

○菅野専門委員 結構だと思います。ただ、27ページの34行～36行も残すのですか。

○福島座長 そうです。

○林専門委員 私も今の山添専門委員の御意見に賛成です。27ページの34～36行というのは、前回の合同ワーキンググループでのコンセンサスだったと思うので、これは入れておいてよいと思います。

○福島座長 座長の優柔不断さにより二転三転しておりますが、結論としまして、あらためて提案させていただきます。

24ページに関しましては、25行目～29行目に、ワイルドの報告を入れる、それにとどめておくということ。このことによって菅野専門委員の言われる25ページの赤で書いたところですけども、それを反映しているのだという解釈にしていきたいと思います。それでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 それでは、そういうことにさせていただきます。

次に行きまして、⑧はよろしいですか。先ほど一部事務局から訂正の提案がございました。

次に、26ページに入ります。ここではまとめが①②③と書いてございます。この内容についていかがでしょうか。

それから、28ページには、菅野専門委員からの意見がここに書かれております。

○池上専門委員 28ページの下のところ、私が事務局に届けた意見を追記していただいておりますが、私は全体の今回の実験結果に対する評価の一番のポイントは、Tgでの結果をどう評価するかということだと思っております。

そうすると「④その他」にTgを取り扱うのは、順番が違うのではないかと私は思います。1番目に、やはりTgの実験結果というものをどう見るのかということがあって、そして舌がんや乳腺の腫瘍をどう見るかという流れだろうと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○吉田専門委員 私も池上専門委員の意見に賛成です。その場合は「その他」ではなく、Tgに対する考え方とか、タイトルを変えて最初に書かれるというのはいかがでしょう。

○福島座長 私も「その他」は吉田専門委員の言われるように、Tgに対する安全性の考え方というタイトルを変えることについては異論はないのですが、それは頭に持ってきますか。私はこの順番でよいのではないかと思うのです。ただ、「その他」というのは確かに池上専門委員が言われるように、いかにももっていけという感じで、あれです。

④のタイトルを変えるということだけでいかがでしょうか。

○菅野専門委員 私もそう思います。

○福島座長 よろしいですか。池上専門委員から意見をいただきましたけれども、順番としてはこのままでいくということでしょうか。

そうさせていただきます。

○石見専門委員 今のことなのですけれども、そもそも Tg を使った理由というのが、一番初めの評価要請の経緯というところ、7 ページのところですが、新開発食品の部会からの報告で、『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』という、そもそもの始まりはここだと思います。

ですから、Tg を使ったことはこれに関連していることだと思うのですが、そこが一番大事なところではないかと思うので、池上専門委員がおっしゃったように、重要視した方がよいのではないかと思います。

○福島座長 ④を重要視すべきだという意見が出てきました。確かに今回はより感度が高いということで Tg を使って実験をしたということですが、そもそも Tg について、国際的なきちっとした agreement が得られていないというのは事実だと思うのです。

それを最初に持ってきて書く書きぶりですね。そこは少し抵抗があるのです。そういう面で、むしろ④にして、ただし、そのタイトルを変えるという書きぶりの方が、何となく調和が取れるような気がするのです。全体のバランスを見てです。

いかがですか。三森専門委員、何かありますか。

○菅野専門委員 きっかけは Tg なのですけれども、それでメカニズムを見た上で、ワイルドのネズミを使った二段階とかをずっと足していった結果、論議を深めていったところで、今回は二段階発がんといえども Tg よりはそのらを尊重しようという流れになっていったわけです。その経緯があるもので、ワーキンググループの人間は、これが最後の方が収まりがよいとより強く感じるのだと思います。

○福島座長 書きぶりとして、今回この①②③④という形にさせていただきたいと思います。内容的にはこのとおりだと思います。

○山添専門委員 池上専門委員がおっしゃるのももつともで、④で見るとわかりにくいというのが池上専門委員の印象だと思うのです。例えば二段階発がんのところでも、経緯ですね。1 行か 2 行文書が入っていれば、まだわかるのかもしれませんが。以下にこういう試験を行ったということではないかと思うのです。Tg の試験によって提起された問題について、以下のこういう試験で確認を行ったという形で、少し入ってはどうかと思うのです。

○福島座長 それは 7 ページのところからも、理解できるのと違いますか。

○山添専門委員 離れているから、今わかりにくいとおっしゃっているところだと思うのです。今日、池上専門委員から提起されている問題で、前にあった試験の結果、(2)の8つの試験のことについても、並列で出てくるのだけれども、それがどういう並びで、どういう意味かということが、最初に読んだ人にはわかりにくいと池上専門委員がおっしゃるのもわかると思うので、我々にしてみれば極端なことを言うと基本的に実施された8つの試験を、時系列的にここに並べているわけです。どういうふうに配列されていて、どういう意味があるかというのは、確かにわかりにくいかもしれないので、少し何かがあった方がよいと思います。

○福島座長 山添専門委員が言われるのは、15ページの、「(2) 今回の食品健康影響評価に当たり提出された試験の結果について」と①がありますが、その間に、1、2行言葉を入れる。

○山添専門委員 そうです。極端に言うと、基本的に実施された8つの試験を時系列的に示した。個々の試験について合同ワーキンググループのコメントを末尾に示したとか、その程度でよいと思うのです。全体がどういう構成になっているかということがわかるような、それだけがあればよいと思うのです。

同じことを二段階発がん試験のところでも、Tgのラットについて提起された問題について、以下の4試験において総合的に判断を行ったという形であればわかるかなと思います。

○福島座長 わかりました。確かにその方が、一般の人が見たときにより理解しやすいかもしれません。そこは事務局で検討させていただきます。このような流れにしたいと思います。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。それでは、そうします。

29ページまでよろしいですか。

○磯専門委員 28ページの10行目～12行目、その3行の文章について質問があるのですが、「DAG油を摂取する場合には想定し得ない条件下におけるものであり」という言葉と、その後の「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」と並列のように書かれているのですが、これは並列なのかというのを確認したいのです。

例えばこれが、DAG油を摂取する場合には想定し得ない皮膚の方からの暴露条件下によるものであり、口腔からの消化管を通じた暴露とは状況が異なることから、という意味なのか。それとも他の全く違う条件も含まれているのかということを確認したい。

○福島座長 これはあくまで皮膚への塗布による暴露というものは、口腔からの消化管を通じた暴露とは状況が異なる。「と」より私は「は」というふうに理解しているのです。

○磯専門委員 私の意見は、それならシンプルに書いた方がよいのではないかという意見です。

○福島座長 それでは、そう変えさせていただきます。

もう一度確認ですが、そのほか 28 ページまで何かございますか。よろしいですか。

○山崎専門委員 皮膚発がんの件なのですが、この調査会で評価するのは食品ということなので、アンダーライン部分の表現になるのでしょうか、この DAG 油を使って食品製造する人たちの職業暴露という問題は、ここで評価する必要がないのか疑問に思うのですが、いかがでしょうか。

○福島座長 これはあくまで食品としてということで、いわゆる労働安全衛生の議論とは違いますので、もしそういう問題がありましたならば、別途そちらの方で検討してもらおうということになります。

そうしますと、29 ページ、30 ページ、31 ページについていかがでしょうか。31 ページに菅野専門委員から厚生労働省において云々、当委員会に報告されたい。その前文としてもう少し詳しくこのようなことを書いたらどうかということなのですが、ここの章に対する対応とか、その他の相互作用というのは、最初に言いましたように、現在検討すべき今後の課題ということについては確かにそうなのです。しかし、こういうようなことに関して、これまでの評価書には、ここについてはやはり頭に入れておりますけれども書いておりません。ここは淡々として、厚生労働省においては云々、報告されたいというのは一つの書きぶりなのです。そういう意味からすると 31 ページの 28、29 行、従来の報告書に記載した方法でもってこれだけにしておきたいと思いますが、どうなんでしょうか。あえてここのところだけ書くとなると、全体的なことに波及すると思うのです。

○菅野専門委員 結構です。ただ、28 ページの 7 行目と 8 行目の二段階皮膚のところのコメントは残しておいていただけたらと思います。赤字のところです。

○福島座長 DAG 油は TAG 油と異なった生体影響を誘発する性格を有することが示唆された。これはどうでしょうか。確かに DAG は野生型でプロモーション作用を出すのが、TAG はプロモーション作用はないということですね。

そういうことからこのようなことを入れたいというのが菅野専門委員の御意見ですが、あくまでここの皮膚のことですね。皮膚発がんプロモーション作用はということになるかと思いますが、いかがでしょうか。

○菅野専門委員 この実験は限定的です。そしてデータが出たということです。

○福島座長 どうですか。

○吉田専門委員 私はこの上のところで既に DAG 油で「皮膚の発がんプロモーション作用を示す」となった時点で、菅野専門委員がおっしゃったことは、ある意味では言われているのではないかなというふうに思ったのですが、いかがでしょうか。

○福島座長 菅野専門委員は、この「生体影響」というのは他のことも考慮という意味ですか。

○菅野専門委員 そういうことであれば。

○立松専門委員 今の件と同じで、これでもう言えているかということと、これは科学論文のディスカッションの欄とは違って、報告書のレベルからいけば、ここまで書くと、いろいろなところで皆こういう意見をどんどん付け加えなければいけないということになるので、私はあえてこれをつける必要はないと思います。

○福島座長 ほかの先生、いかがでしょうか。ここでははっきりと DAG 油で野生型マウスの皮膚に発がんプロモーション作用を示すということがいわれている。そこからさらにそれに基づいた推察を入れるかどうかということなのです。

○菅野専門委員 これは消してくださって結構です。というのは、「示唆する結果が得られた。」という文書に対して付けたものですから、それが今「示す結果が得られた。」に直されたのですね。ですから、結構です。

○福島座長 それでは削除します。「示唆する結果」ではなくて「示す結果」が得られたということとです。

31 ページの 28 行と 29 行もこの形にしたいと思います。よろしいですか。

○廣瀬委員 31 ページの「食品健康影響評価」で、①～④では口腔のこと。それから乳腺のこと、皮膚のことは書かれているのですが、大腸について、アズキシメタンの実験と Min マウスの実験、それから、中期多臓器の 3 つの試験が行われておりますが、その結論がここに書かれていないのですけれども、それでよろしいのでしょうか。

○福島座長 これは確かに①のところでは、舌を含む口腔ということですが、そこに大腸そのほか主要臓器における発がんプロモーション作用は認められないということを入れるということですか。

○廣瀬委員 特に大腸の発がんプロモーションと PKC が関与しているということも言われておりますので、特に大腸について、何らかの言及をした方がよいのではないかと思います。

○福島座長 舌を含む口腔内及び大腸のことですか。

○廣瀬委員 そこに入れてもいいですし、別項で 1 つ立ち上げてもいいと思います。

○福島座長 今回の主題はあくまでも舌を含む口腔、これが大きな問題だと思いますので、①はそのままにしておきたいと思います。

また、大きな問題となった乳腺は②ということでもあります。

そうしますと、③もそのままにしておいて、④は皮膚発がんについて、⑤として大腸における...

○猿田評価専門官 ①のところ、DAG 投与による舌を含む消化管の発がんプロモーション作用は認められないでいかがでしょうか。消化管すべてにわたって発がんプロモーション作用、発がんのデータはありません。胃も小腸も大腸も含めてなのですが、そうすれば口腔内を消化管に変える

だけでよいわけです。

○福島座長 そうすると、今回の再実験を行った舌が薄らぎはしないかなというだけの話です。事務局からはもっと簡単に「舌を含む消化管」ということですがやはり舌を含む口腔内ですね。

○廣瀬委員 それなら②のところ、乳腺及び大腸ということではだめなのですか。

○福島座長 三森専門委員、何かよいアイデアをお願いします。

○三森専門委員 今、廣瀬委員がおっしゃったように、②のところの DAG 油投与による乳腺及び大腸発がん、そこに一緒に入れてしまえばよいのではないですか。

○福島座長 「大腸の発がん性は」ですか。

○三森専門委員 そうするとやはり別項目で⑤ですかね。現に Min マウスを使った実験で、結局プロモーション作用はないことを前回ワーキングで結論しているわけですので、付け加えて、何か大きな問題があるのでしょうか。

○福島座長 大腸は参考くらいの扱いになっていますね。

○猿田評価専門官 大腸は全く議論にならなかったわけです。Bの結果でそもそも否定されています。

案なのですが、⑤ではなくて、②と③の間に入れて、③が④になりまして、①②③の知見については、というふうにはいかがでしょうか。

○福島座長 わかりました。一度検討してください。基本線としてそのような形で、要するにどこかに入れ込むという形にしたいと思います。

最初の要約のところ、6 ページです。ここにつきましても現在の記載という形にしたいと思います。よろしいですね。

そうしますと、これで全部終わりました。事務局の方で作成していただいたものを、委員の先生方に見てもらおうという形にしたいと思います。よろしいですか。相当時間を取ってしまいまして申し訳ありません。

そのほか、これについて何かコメントありますか。

(「なし」と声あり)

ないようでしたならばこの議題を終了したいと思います。

先ほどいただきましたコメントを事務局でもう一度修正いたしまして、各先生方にメール等で確認をしていただきます。最終的に委員会へ報告ということにしたいと思います。結論は前回のときに出ておりますので、そのように御理解していただきたいと思います。

事務局から、今後の進め方について何か説明ありますか。

○猿田評価調整官 特にございませぬ。

○福島座長 よろしいですか。そうしましたらば、この議題を、これで終了ということによろしいですか。長々と御議論をしていただきましてありがとうございました。それでは終了いたします。どうもありがとうございました。