

厚生労働省への追加資料要求について

新開発食品専門調査会専門委員 山崎 壮、菅野 純

DAG 油に含有するグリシドール脂肪酸エステルに関して厚生労働省への追加資料要求事項として、以下のことを提案いたします。

なお、追加要求資料は、(1) 当面の早急な評価に必要とするもの、(2) 中期的評価に必要とするもの、(3) 長期的評価に必要とするもの に分けています。また、●は事務局案またはその修正提案、○は追加の提案 を示します。

(1) 当面の早急な評価に必要とするもの**緊急に暫定的（予備的）健康影響評価を行うことが必要と考える理由**

緊急に、得られた資料から DAG 油に含有するグリシドール脂肪酸エステルの暫定的（予備的）健康影響評価を行うことが必要と考えます。BfR が評価対象としたパーム油と比べて、DAG 油に含まれるグリシドール脂肪酸エステル量は約 100 倍と予測されるからです。

グリシドールは遺伝毒性を持つ発がん物質である（IARC 分類 2A 群）と報告されているので、グリシドールエステルの発がん性に関する情報が無い段階では、BfR が取った行動を参考に、摂取したエステル体の全量がグリシドールに変換するという最悪の事態を想定した暫定評価を緊急に行う必要があると考えます。

参考資料：別添 DAG 油由来グリシドールの暴露マージンの仮算出

- グリシドール脂肪酸エステル及びグリシドールの毒性に関する知見主要な報告を調査の上収集し、報告ごとに概要をまとめること。

修正理由

BfR、NTP、IARC の報告があり、グリシドールの毒性がレビューされています。グリシドール脂肪酸エステルについては根拠となる毒性試験データがないということなので、改めて文献調査をする価値は低いと考えます。BfR、NTP、IARC の報告書が引用している主要な文献を収集すればよいと考えます。

(2) 中期的評価に必要とするもの

- 高濃度にジアシルグリセロールを含む油（以下「DAG 油」という。）を含む脂質エマルジョンに腓りパーゼ処理したときのグリシドール脂肪酸エステルの減少量とグリシドールの生成量を調べた *in vitro* 試験を行うこと。
- グリシドール脂肪酸エステルの Ames 試験、染色体異常試験、小核試験を行うこと。

- 食用油脂等の食品に含まれるグリシドール脂肪酸エステルの分析法を作成すること。
(実態調査には信頼性のある分析法の確立が必要)
- グリシドール脂肪酸エステルについて、DAG 油以外の食用油等の含有量の実態調査を行うこと。また、その結果を踏まえ、グリシドール脂肪酸エステルの高い含有が DAG 油に特有なものか否か考察すること。

(3) 長期的評価に必要とするもの

食安委の当面の評価には必要としない。試験結果が出た時点で食安委に報告することを求めるもの。

- 高濃度にジアシルグリセロールを含む油（以下「DAG 油」という。）に含有されると報告のあったグリシドール脂肪酸エステルについて、経口摂取した場合の体内動態（吸収、代謝、排泄等）について調査すること。

補足意見

NTP の報告書（2009 年 7 月 22 日合同専門調査会 厚生労働省提出資料 4）によると、グリシドールはラットにもマウスにも、消化管粘膜だけではなく、様々な組織にがんを誘発しています（NTP 報告書 p.5）。これは、グリシドールのエポキシド構造又はそれから生体内で生成する未同定の高反応性化合物（3-chloro-1,2-propanediol の可能性も含まれます。）が末梢組織に到達する程度には十分安定に存在していることを推測させます。グリシドール脂肪酸エステルについても、消化管粘膜で加水分解されて遊離型になった場合でもグリシドール脂肪酸エステルのまま吸収された場合でも、エポキシド構造を保持したまま又はそれから生体内で生成する未同定の高反応性化合物が末梢組織まで到達する可能性は否定できないと考えます。

- グリシドール脂肪酸エステルを経口摂取した場合に、グリシドール脂肪酸エステル又はグリシドールが、腸管免疫系を介して生体に影響を及ぼす可能性について調査すること。また、免疫系の関与が疑われた場合には、それについて調査すること。
- 不純物としてのグリシドール脂肪酸エステルの発がん性試験を行うこと。
- DAG 油が TAG と異なった生物学的活性を示したが、それがグリシドールエステルあるいはそれから生成したグリシドールによるものなのか、DAG 自体によるものなのかを明らかにする追加研究を検討すること。

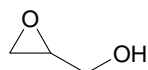
別添 DAG 油由来グリシドールの暴露マージンの仮算出

- DAG 油 1日当たりの摂取目安量：10g
- DAG 油に含有するグリシドール脂肪酸エステル（373mg/kg、グリシドール換算で 82mg/kg）の全量がグリシドールに加水分解すると仮定すると、1日当たりの摂取目安量の DAG 油 10g から生成するグリシドール量は： $10g \times 82\mu g/g = 820\mu g$
- グリシドールの仮説的暴露量は、820 μg /日。
50kg 体重のヒトでは、16.4 μg /kg 体重、60kg 体重のヒトでは、13.7 μg /kg 体重
- Fischer ラットに対して、グリシドール 37.5mg/kg 投与で明らかな発がん性が認められた。
この試験結果から BfR が算出したグリシドールの BMDL₁₀ = 4.06mg/kg 体重
(2009.07.22 合同専門調査会 厚生労働省提出資料 2、p.9、下から 10 行目)
- BMDL₁₀ から算出される暴露マージン MoE は、
体重 50kg のヒトの場合、4.06mg/kg 体重/16.4 μg /kg 体重 = 248
体重 60kg のヒトの場合、4.06mg/kg 体重/13.7 μg /kg 体重 = 296

DAG 油中のグリシドール脂肪酸エステル含量

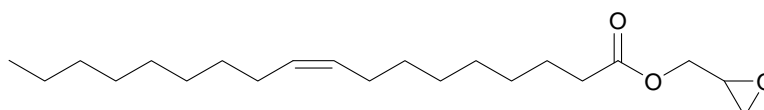
	グリシドールエステル量 (mg/kg) 注 1	グリシドール換算量 (mg/kg)
オレイン酸エステル	73	$73 \times \frac{74.08}{338.52} = 15.97$
リノール酸エステル	200	$200 \times \frac{74.08}{336.51} = 44.03$
リノレン酸エステル	100	$100 \times \frac{74.08}{334.49} = 22.15$
合計	373	82.15

注 1：2009.07.22 合同専門調査会 厚生労働省提出資料 1、表 4 から引用



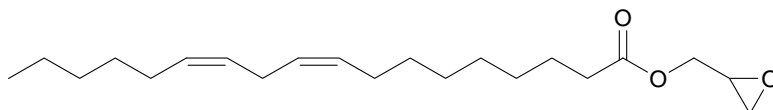
glycidol

Chemical Formula: C₃H₆O₂
Molecular Weight: 74.08



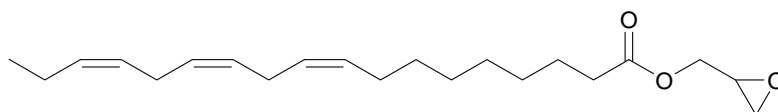
glycidol oleate

Chemical Formula: C₂₁H₃₈O₃
Molecular Weight: 338.52



glycidol linoleate

Chemical Formula: C₂₁H₃₆O₃
Molecular Weight: 336.51



glycidol linolenate

Chemical Formula: C₂₁H₃₄O₃
Molecular Weight: 334.49