

(案)

~~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

—中間とりまとめ—

2009年9月

食品安全委員会新開発食品専門調査会
食品安全委員会添加物専門調査会

目次

		頁	
1			
2			
3	○審議の経緯.....	3	
4	○食品安全委員会委員名簿.....	3	
5	○食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿.....	4	
6	○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	5	
7	○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.....	5	
8			
9	○要 約.....	6	
10	I. 評価要請の経緯.....	7	
11	II. 評価対象品目の概要.....	9	
12	1. DAG 油に含まれる油脂について.....	9	
13	2. 脂肪酸の組成.....	10	
14	3. トランス脂肪酸含量.....	11	
15	III. 安全性に係る知見の概要.....	11	
16	1. DAG の体内動態.....	11	
17	(1) ヒトの消化管における DAG の体内動態.....	11	
18	(2) 細胞内における 1, 2-DAG.....	11	
19	2. 毒性.....	12	
20	(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ついて.....	12	
21			
22	①反復投与毒性試験.....	12	
23	②発がん性試験.....	13	
24	③遺伝毒性試験.....	13	
25	(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.....	14	
26	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」		
27 試験 A	15	
28	②「ジアシルグリセロール (DAG) の大腸がん促進作用試験」		
29 試験 B	18	
30	③「DAG 油の中期多臓器発がん性試験」 試験 C	20
31	④野生型ラットを用いた舌二段階発がん試験 試験 E	21
32	⑤Tg 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)		
33 試験 F-1	24	
34	⑥Tg 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) 試験 F-2	27
35			
36	⑦Tg ラットを用いた舌・乳腺二段階発がん試験 試験 G	30
37	⑧野生型マウスを用いた皮膚二段階発がん試験		
38 試験 D-1、D-2、D-3	34	

1	(3) DAG 油に関する二段階発がん試験等のまとめについて	39
2	3. 一日摂取量の推計	55
3	IV. 国際機関等における評価	50
4	1. FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) における評価	50
5	2. 米国における評価	50
6	3. EU における評価	51
7	V. 食品健康影響評価	51
8	<別紙：略称>	59
9	<参照>	60
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食品の安全性」に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
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	2009年6月22日	第59回新開発食品・第72回添加物合同専門調査会
16	2009年7月22日	第61回新開発食品・第74回添加物合同専門調査会
17	2009年8月24日	第62回新開発食品・第75回添加物合同専門調査会
18	2009年9月2日	第63回新開発食品・第76回添加物合同専門調査会

19
20
21

22 <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	2009年6月30日まで
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

2009年7月1日から

小泉 直子（委員長）
見上 彪（委員長代理***）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

23 ***2009年7月9日から

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

上野川 修一（座長）
池上 幸江
磯 博康
井上 和秀
及川 眞一
菅野 純
北本 勝ひこ
篠原 和毅
長尾 美奈子
松井 輝明
山崎 壮
山添 康

2007年9月30日まで

上野川 修一（座長）
池上 幸江（座長代理）
磯 博康
井上 和秀
及川 眞一
菅野 純
北本 勝ひこ
篠原 和毅
長尾 美奈子
松井 輝明
山崎 壮
山添 康
山本 精一郎
脇 昌子

2009年6月7日まで

上野川 修一（座長*）
池上 幸江（座長代理）
石見 佳子
磯 博康
漆谷 徹郎
及川 眞一
尾崎 博
菅野 純
小堀 真珠子
清水 誠
田嶋 尚子
本間 正充
松井 輝明
山崎 壮
山添 康
山本 精一郎
脇 昌子

*2009年3月31日まで

2009年6月8日から

池上 幸江（座長）
山添 康（座長代理）
石見 佳子
磯 博康
漆谷 徹郎
及川 眞一
尾崎 博
菅野 純
小堀 真珠子
清水 誠
田嶋 尚子
本間 正充
松井 輝明
山崎 壮
山本 精一郎
脇 昌子

1 <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

福島 昭治 (座長)
山添 康 (座長代理)
井上 和秀
今井田 克己
江馬 眞
大野 泰雄
西川 秋佳
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

2007年9月30日まで

福島 昭治 (座長)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
井上 和秀
今井田 克己
江馬 眞
大野 泰雄
久保田 紀久枝
中島 恵美
西川 秋佳
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

2007年10月1日から

福島 昭治 (座長*)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
井上 和秀
今井田 克己
梅村 隆志
江馬 眞
久保田 紀久枝
頭金 正博
中江 大
中島 恵美
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

*新開発食品・添加物合同専門調査会座長

2
3
4

5 <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>

6 2007年9月30日まで

7 福島 昭治 (座長)
8 上野川修一 (座長代理)
9 池上 幸江
10 菅野 純
11 立松 正衛
12 長尾 美奈子
13 三森 国敏
14 山添 康
15 山本精一郎
16 吉田 緑

2007年10月1日から

福島 昭治 (座長)
上野川修一 (座長代理)
池上 幸江
菅野 純
立松 正衛
林 眞
三森 国敏
山添 康
山本精一郎
吉田 緑

17
18
19
20

21 <専門参考人>

高橋 真美
津田 洋幸
林 裕造
若林 敬二

22

1
2
3 要 約
4

5 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
6 に基づき食品健康影響評価を実施した。

7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 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。

14 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
15 見があれば、当委員会に報告されたい。
16
17

(池上専門委員修正案①) (全体1/18)

「~~なお~~しかし、ジアシルグリセロールはトリアシルグリセロールとは異なる生体影響の可能性も示唆されているところから、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。」(参照：資料2；1ページ)

(菅野専門委員修正案①-1) (全体2/18)

「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~~今回の評価により、①ジアシルグリセロールを含む食用調理油(DAG油)にはトリアシルグリセロールを主成分とするTAG油とは異なる生体影響を及ぼす性質があることが示されたこと、及び、②DAG油および、それを高率に含む食品の食経験は、他の食品成分や食習慣との相互作用を含めて、本評価において討議された発がん等の慢性影響を考察するには不十分であること、および実施されたヒト摂取試験は、一般ヒト集団のすべての構成要素(胎児、新生児、小児、老人を含む)に於ける慢性影響を推し量るためには十分なものではないこと、から、特に胎児、新生児、小児に対する安全性については十分に考察されていないことを国民に周知すると共に、厚生労働省においては引き続き、本製品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。」(参照：資料2；21ページ)

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、舌に扁平上皮がんが増加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

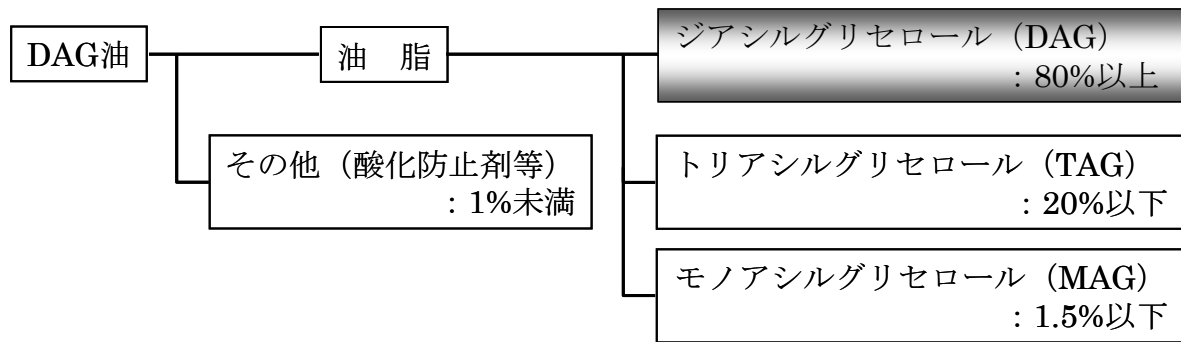
2005年9月22日の第112回食品安全委員会、同年9月30日の第25回食品安全委員会添加物専門調査会及び11月2日の新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググループ（以下「合同WG」という。）第1回会合において、厚生労働省から、平成15年度厚生労働科学研究費により行われた試験等（試験A、B、Cを含む。）の報告がなされた。2005年11月から12月にかけて開催された合同WG第1～3回会合では、厚生労働省が新たに追加で実施する野生型ラットを用いた舌二段階発がん試験（試験E）及びTgラットを用いた舌二段階発がん試験（試験F-1、F-2）のプロトコールについて報告がなされた¹。また、2005年12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 実験プロトコールは、厚生労働省の「DAG（ジアシルグリセロール）の追加試験に関する検討会」（平成17年10月15日）において、飯郷正明（国立がんセンター研究所）、津田洋幸（名古屋市立大学大学院）、廣瀬雅雄（国立医薬品食品衛生研究所）、若林敬二（国立がんセンター研究所）、田中卓二（金沢医科大学）（所属はいずれも当時）によって検討のうえ、決定された。

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)

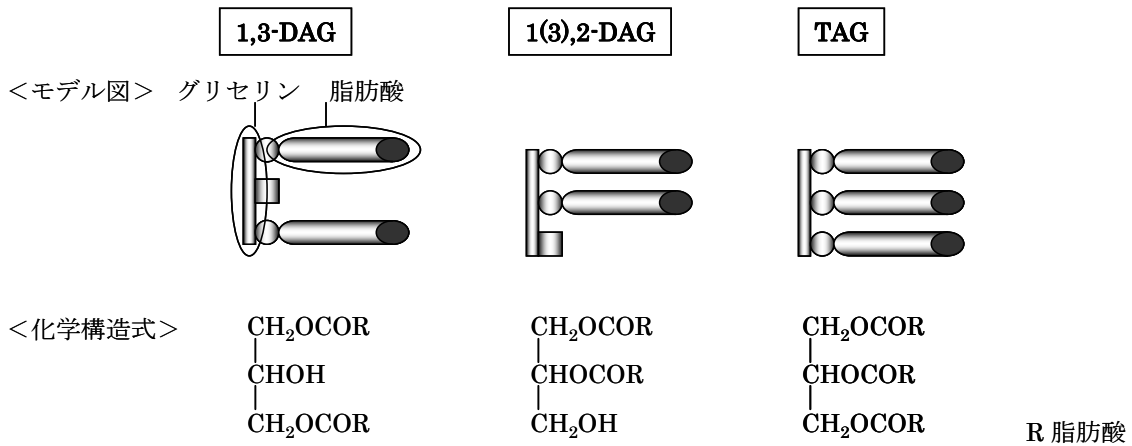


9
10 図 1. DAG 油の組成

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 分子の脂肪酸がエステル結合した
14 トリアシルグリセロール (TAG) である。DAG は、グリセリンに 2 分子の脂肪
15 酸が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
16 よらず、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
17 有す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
18 こと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
19 従来食品が含有する DAG の濃度はいずれも 10%未満であり、DAG 油のよう
20 に高濃度 (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、
21 DAG 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
22 等により分解し、DAG として再合成したものであり、天然由来の DAG を抽出・
23 濃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)



(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)

図 2. DAG 及び TAG の構造

2. 脂肪酸の組成

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 (C18 : 1) (約 30~60%) 及びリノール酸 (C18 : 2) (約 20~50%) から構成される油脂を含んでいる。(参照 1)

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)

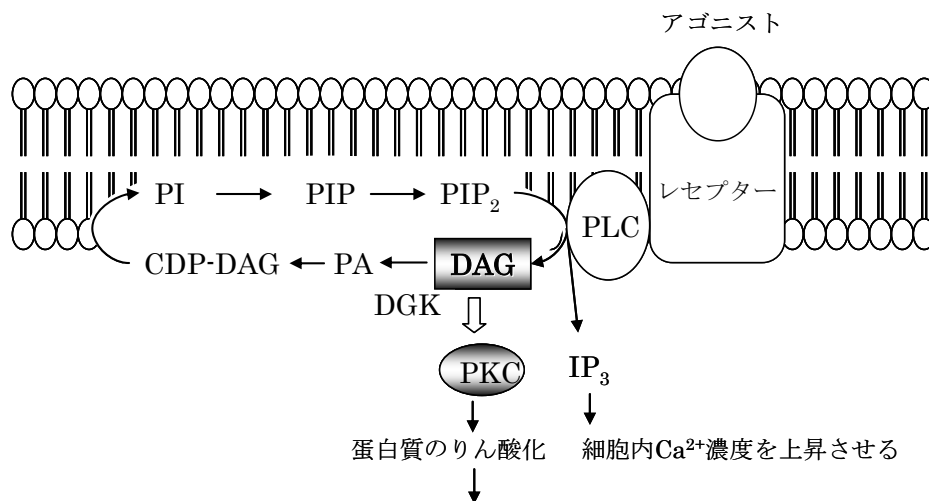
DAG油の主成分である1,3-DAGは、TAGとは異なり、グリセリンの第2位に脂肪酸が結合していないため、2-MAGに分解されない。また、1,3-DAGから生成される1-MAGは、2-MAGとは異なり、TAG合成酵素の基質とはなりにくく、TAGの再合成が遅延すると考えられている。(参照8-2、8-3、8-4、8-5、13、14)

(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、これによりホスファチリパーゼ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、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、最終的には再びPIP₂となる。(参照3、図3)



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)

図 3. 細胞膜における 1,2-DAG の代謝と PKC の活性化

参考：げっ歯類の舌における DAG の代謝

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。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、そのようなことは考えにくい。(参照 15、16)

2. 毒性

(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ついて

① 反復投与毒性試験 (ラット)

6 週齢の Crl:CDBR ラット (各群雌雄各 10 匹) に、DAG 油 (0 (基礎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 体重/日、雌 0、148、736、3,552 mg/kg 体重/日) を、総脂質量が 10% に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、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、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

1) 1)

(イヌ)

9-10 週齢のビーグル犬（各群雌雄各 4 匹）に、DAG 油（0（基礎飼料群及び TAG 油 9.5%群）、1.5、5.5、9.5%；雄 0、326、1,227、2,541 mg/kg 体重/日、雌 0、348、1,487、2,300 mg/kg 体重/日）を、総脂質量が 9.5% 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、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。NOAEL は本試験の最高用量である 9.5%（2,300 mg/kg 体重/日）であった。（参照 追 2）

②発がん性試験

(マウス)

7 週齢の ICR マウス（各群雌雄各 50 匹）に、DAG 油（0（基礎飼料群及び TAG 油 6.0%群）、1.5、3.0、6.0%；雄 0、1,792、3,773、7,412 mg/kg 体重/日、雌 0、2,509、5,286、9,796 mg/kg 体重/日）を、総脂質量が 6.0%（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 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かった。（参照 追 3）

(ラット)

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（基礎飼料群及び TAG 油 5.5%群）、1、2.75、5.5%；雄 0、356.2、984.8、1,982.4 mg/kg 体重/日、雌 0、477.5、1,326.2、2,645.1 mg/kg 体重/日）、自由摂取群（0（TAG 油 5.5%群）、5.5%；雄 0、1,946.3 mg/kg 体重/日、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%）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れなかった。（参照 追 4）

③遺伝毒性試験

(復帰突然変異試験)

細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA1537、TA100、TA1535、

1 *Escherichia coli* WP2 *uvrA*) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 5,000
2 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
3 照 追 5、追 6)

4
5 (染色体異常試験)

6 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
7 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、
8 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
9 った。(参照 追 6)

10
11 (小核試験)

12 8 週齢の雄 ICR マウスに DAG 油 (0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重)
13 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。
14 (参照 追 6)

15
16 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
17 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
18 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
19 生は認められなかった。

20 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
21 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
22 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
23 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
24 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
25 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
26 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)

27
28 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
29 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
30 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
31 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
32 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
33 と考える。」旨の評価結果が通知された。

34
35 (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

36 Tg ラット及び野生型ラットを用いた DAG 油の経口投与による二段階発が
37 ん試験等について、一連の試験が実施されるきっかけとなった「ジアシルグ
38 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) 及びその

1 結果の再現性を確認するために実施された試験（試験 E、F）のほか、大腸
2 を含め全身諸臓器における二段階発がん試験等（試験 B、C、G）について、
3 基本的には実施された順に記載した。その後、マウス皮膚発がんプロモ
4 ション試験（試験 D）について記載した。

5
6 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」

7 （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
8 究所 飯郷正明）（参照 5、6）

9 . . . 試験 A

10 ~~68~~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~~
11 ~~匹雄 16 匹、雌 15 匹~~）に、4-ニトロキノリン 1-オキシド（4NQO）を 10
12 週間飲水投与（10ppm）してイニシエーション処置を行った。同時に DAG
13 油（用量は表 2 のとおり）を総脂質量が 5.5%になるように脂質組成を調
14 整した飼料により 20 週間（雌 Tg ラットについては 12 週間）混餌投与し
15 た。

16
17 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
18 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
19 た。

20 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
21 かった。

22 雄 Tg ラットにおいて、4NQO（+）DAG 油高用量群（~~⑦⑥~~群）の舌の
23 扁平上皮がんの発生頻度は 43.8%であり、4NQO（+）単独-TAG 油高用
24 量群（③群）の 12.3%と比べ約 3.6 倍に増加したが、有意差はなかった。
25 しかし、発生頻度 ~~及び個体あたり個数~~の用量相関の傾向検定（コクラン・
26 アーミテージの傾向検定）においては用量相関が認められた。さらに、舌
27 の扁平上皮がん及び腫瘍（乳頭腫+扁平上皮がん）の個体あたり個数につ
28 いても、線形回帰分析により用量に相関した有意な増加が認められた（表
29 2-1）。一方、雌 Tg ラット及び雌雄野生型ラットにおいては、DAG 油の
30 投与に関連した腫瘍発生の増加は認められなかった（表 2-2）。また、舌
31 以外の臓器については、Tg 及び野生型ラットともに、DAG 油の投与に関
32 連した腫瘍発生の増加は認められなかった。

33
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
 11 ん試験（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
 14 表 2. 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5.5%	0	0	0	0
②4NQO（-）DAG油5.5%	2,900	3,400	2,610	3,650
③4NQO（+）TAG油5.5%	0	0	0	0
④4NQO（+）DAG油1.375%+TAG油4.125%	690	870	720	1,000
⑤4NQO（+）DAG油2.75%+TAG油2.75%	1,400	2,460	1,440	2,090
⑥4NQO（+）DAG油5.5%	2,980	3,760	3,080	4,090

1
2

表 2-1. DAG 油の雄ラットの舌発がんに対する影響

投与群	野生型ラット				Tg ラット			
	例数	腫瘍数/ラット		発生率 (%)	例数	腫瘍数/ラット		発生率 (%)
		扁平上皮がん	乳頭腫+扁平上皮がん	乳頭腫+ 扁平上皮がん		扁平上皮がん	乳頭腫+扁平上皮がん	乳頭腫+ 扁平上皮がん
①群	16	0	0	0	16	0	0	0
②群	16	0	0	0	16	0	0	0
③群	16	0	0	0	16	0.13 ± 0.34	0.31 ± 0.48	12.3
④群	16	0	0	0	14*	0.14 ± 0.36	0.21 ± 0.43	** 14.3
⑤群	15	0.13 ± 0.35	0.13 ± 0.35	13.3	15	0.20 ± 0.41	0.73 ± 0.80	20.0
⑥群	16	0.06 ± 0.25	0.13 ± 0.34	6.3	16	0.44 ± 0.51	0.69 ± 0.70	43.8

3 平均値±標準偏差,

4 * ; P<0.05, 線形回帰分析,

5 ** ; P<0.05, コクラン・アミテージの傾向検定

6
7

表 2-2. DAG 油の雌ラットの舌発がんに対する影響

8
9

投与群	野生型ラット				Tg ラット			
	例数	腫瘍数/ラット		発生率 (%)	例数	腫瘍数/ラット		発生率 (%)
		扁平上皮がん	乳頭腫+扁平上皮がん	乳頭腫+ 扁平上皮がん		扁平上皮がん	乳頭腫+扁平上皮がん	乳頭腫+ 扁平上皮がん
①群	15	0	0	0	14	0	0	0
②群	15	0	0	0	12	0	0	0
③群	15	0.13 ± 0.35	0.13 ± 0.35	13.3	15	0	0	0
④群	13	0.08 ± 0.28	0.08 ± 0.28	7.7	15	0.07 ± 0.26	0.07 ± 0.26	6.7
⑤群	14	0.07 ± 0.27	0.07 ± 0.27	7.1	14	0	0	0
⑥群	13	0	0	0	15	0.07 ± 0.26	0.07 ± 0.26	6.7

10

②「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 健康食品等に係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）（参照 5、6）

・・・試験 B

(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プトフォーカス（ACF）形成に対する影響

・・・試験 B-1

6 週齢の F344 ラット（各群雄 12 匹）に、DAG 油 ~~（用量は表 3 のとおり）~~ 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 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 日目の計 2 回皮下注投与した。対照群（各群雄 6 匹）には、AOM の代わりに生理食塩水を皮下注投与した（用量は表 3 のとおり）。

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（AC）を数えたところ、個体あたりの ACF 数には有意な変化は認められなかったものの、AOM（+）DAG 高用量群（⑤群）では ACF あたり平均 AC 数が AOM（+）大豆油群（②群）に比べ、有意に減少していた（表 3-1）。

なお、DAG 油の投与に関連した毒性は認められなかった。

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%	976
④AOM（+）DAG 油 2.75%+大豆油 2.75%	1,950
⑤AOM（+）DAG 油 5.5%	3,921
⑥AOM（-）コーン油 5%	0
⑦AOM（-）大豆油 5.5%	0
⑧AOM（-）DAG 油 1.375%+大豆油 4.125%	967
⑨AOM（-）DAG 油 2.75%+大豆油 2.75%	1,786
⑩AOM（-）DAG 油 5.5%	4,076

表 3-1. DAG 油のラット大腸における AOM 誘導 ACF 数への影響

	例数	ACF 数/大腸	AC 数/大腸	AC 数/ACF 数
①群	9	323.3±82.0(122%)	664.9±183.5(126%)	2.02±0.06*
②群	9	266.2±72.7(100%)	527.8±147.4(100%)	1.90±0.08
③群	9	259.2±60.9(97%)	489.0±124.1(93%)	1.85±0.10
④群	9	269.6±38.3(101%)	507.5±84.0(96%)	1.90±0.09
⑤群	9	253.7±60.1(95%)	418.9±98.0(79%)	1.70±0.11**

平均値±標準偏差, *, **: P<0.005, 0.001

(b) 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

・・・試験 B-2

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 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、腸ポリープの自然発生がみられる動物である。なお、化学発がん物質の投与は行われていない。

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、対照群 (①②群) に比べ、DAG 油群 (③④⑤群) では、用量相関性や有意差は認められず、DAG 油は Min マウスの腸ポリープ形成において影響を与えなかった (表 4-1)。

表 4. DAG 油の一日平均摂取量

(mg/kg 体重/日)

	Min マウス	野生型マウス
①コーン油 5% (試験施設基礎飼料)	0	0
②大豆油 5.5%	0	0
③DAG 油 1.375%+大豆油 4.125%	2,191	2,066
④DAG 油 2.75%+大豆油 2.75%	3,823	4,082
⑤DAG 油 5.5%	7,606	8,460

表 4-1. DAG 油の Min マウスにおける腸ポリープ形成に対する影響

	例数	腸ポリープ数/マウス	
		大腸	小腸+大腸
①コーン油 5% (試験施設基礎飼料)	9	1.3±0.3	84.8±13.8
②大豆油 5.5%	9	0.9±0.4	84.9±10.7
③DAG 油 1.375%+大豆油 4.125%	9	1.0±0.2	97.8±14.0
④DAG 油 2.75%+大豆油 2.75%	8	0.9±0.4	92.3±10.0
⑤DAG 油 5.5%	9	1.0±0.3	96.0±22.8

平均値±標準偏差

DAG 油を投与した野生型ラットでは、ACF あたりの平均 AC 数が有意に減少した (試験 B-1)。一方、DAG 油は Min マウスの腸ポリープ形成においては有意な影響を与えなかった (試験 B-2)。野生型ラットを用いた試験 (試験 B-1) 及びノックアウトマウスを用いた試験 (試験 B-2) の 2 つの試験が一致して促進的な結果を示した場合に、大腸発がん促進作用が認められると判断すべきであるが、そのような結果は得られなかった。

③「DAG 油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) (参照 2-1、6)

・・・試験 C

6 週齢の F344 ラット (各群雄 20 匹) に、複数のイニシエーター (DMBDD)² を 4 週間投与し、その後 DAG 油 (用量は表 5 のとおり) を、総脂質量が 5.3%~5.5% 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。

大腸については、DAG 油低用量群及び中用量群 (③④群) で腫瘍性病変 (腺腫又は腺がん) の発生頻度が 対照群 (②群) と比較して 高い傾向を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) と同程度の発生頻度であり、用量相関性は認められなかった (表 5-1)。

また、食道、前胃、小腸、肝臓、腎臓、膀胱、前立腺、鼻腔、肺、甲状腺、造血器系、神経系等についても、DAG 油の投与に関連した腫瘍

² 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*-butyl-*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。

1 性病変の増加は認められなかった。

2
3 表 5. DAG 油の一日平均摂取量

(mg/kg 体重/日)

①DMBDD (+) 餌由来脂質 5.3% (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%	727
④DMBDD (+) DAG 油 2.75% + TAG 油 2.75%	1,456
⑤DMBDD (+) DAG 油 5.5%	2,937
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

5
6 表 5-1. DAG 油のラット大腸における腫瘍性病変の発生への影響

	例数	発生数	発生頻度 (%)	個体あたりの個数
①群	20	10	50	0.8 ± 0.9
②群	19	14	63	1.6 ± 1.4
③群	20	19	95	2.3 ± 1.4
④群	20	19	95	2.5 ± 1.3
⑤群	20	14	70	2.2 ± 2.0
⑥群	20	18	90	2.4 ± 1.7
⑦群	20	20*	100*	2.5 ± 1.4*
⑧群	20	18	90	2.1 ± 1.3

8 平均値 ± 標準偏差, *: P<0.05

9
10
11 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

15 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
16 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
17 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、
18 Tg ラットの背景系統である SD ラット(野生型ラット)を用いた二段
19 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
20 4NQO を 10 週間飲水投与(10 ppm)し、1 週間の休薬後、DAG 油(用

1 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
2 に脂質組成を調整した飼料により 24 週間混餌投与した。

3 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
4 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
5 に群間に差はなかった。また、口腔内に生じた増殖性病変においても、
6 群間に差はなかった。4NQO (-) 群には腫瘍性病変は認められなかつ
7 った(表 6-1、表 6-2)。その他、DAG 油の投与による、各臓器の腫瘍の
8 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
9 影響は認められなかった。

10 以上より、野生型ラットでは DAG 油の投与による舌を含む口腔にお
11 ける腫瘍性病変の増加は認められなかった。

12
13
14
15
16 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
④4NQO (+) DAG 油 1.38%+TAG 油 9.62%	750
⑤4NQO (+) TAG 油 11%	0
⑥4NQO (+) 高リノール酸 TAG 油 11%	0
⑦4NQO (-) DAG 油 11%	5,400
⑧4NQO (-) TAG 油 11%	0
⑨4NQO (-) 高リノール酸 TAG 油 11%	0
⑩4NQO (+) DAG 油 5.5%	3,400
⑪4NQO (+) DAG 油 2.75%	1,700

18

19

1
2

表 6-1.DAG 油の舌の発がんにおける影響

投 与 群	例数	発生頻度 (%)			腫瘍数/ラット		
		乳頭腫	扁平上 皮がん	乳頭腫+扁 平上皮がん	乳頭腫	扁平上皮がん	乳頭腫+扁 平上皮がん
①群	30	13.3	16.7	26.7	0.13±0.35	0.17±0.38	0.27±0.45
②群	30	10.0	13.3	20.0	0.10±0.31	0.13±0.35	0.23±0.50
③群	28	10.7	10.7	21.4	0.11±0.31	0.11±0.31	0.21±0.42
④群	30	10.0	20.0	30.0	0.10±0.31	0.20±0.41	0.30±0.47
⑤群	29	10.3	13.8	24.1	0.10±0.31	0.14±0.35	0.24±0.44
⑥群	30	13.3	20.0	33.3	0.17±0.46	0.20±0.41	0.37±0.56
⑦群	30	0	0	0	0	0	0
⑧群	29	0	0	0	0	0	0
⑨群	30	0	0	0	0	0	0
⑩群	29	3.4	13.8	17.2	0.03±0.19	0.14±0.35	0.17±0.38
⑪群	30	16.7	16.7	33.3	0.16±0.38	0.16±0.38	0.33±0.48

3 平均値±標準偏差

4
5

表 6-2.DAG 油の舌を除く口腔粘膜の発がんにおける影響

投 与 群	例数	発生頻度 (%)			腫瘍数/ラット		
		乳頭腫	扁平上 皮がん	乳頭腫+扁 平上皮がん	乳頭腫	扁平上皮がん	乳頭腫+扁 平上皮がん
①群	30	26.7	43.3	56.7	0.30±0.53	0.63±0.85	0.93±0.98
②群	30	23.3	43.3	53.3	0.23±0.43	0.57±0.73	0.80±0.92
③群	28	21.4	39.3	50.0	0.29±0.60	0.64±0.95	0.93±1.15
④群	30	23.3	53.3	63.3	0.27±0.52	0.77±0.82	1.03±0.93
⑤群	29	24.1	55.2	65.5	0.38±0.78	0.79±0.86	1.17±1.07
⑥群	30	23.3	53.3	60.0	0.27±0.52	0.77±0.82	1.03±0.96
⑦群	30	0	0	0	0	0	0
⑧群	29	0	0	0	0	0	0
⑨群	30	0	0	0	0	0	0
⑩群	29	37.9	55.2	72.4	0.41±0.57	0.86±0.92	1.28±1.10
⑪群	30	36.7	50.0	66.7	0.43±0.63	0.70±0.79	1.13±1.04

6 平均値±標準偏差

1 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）
2 「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
3 化管の二段階発がん性試験」（（株）DIMS 医科学研究所 玉野静光）（参照
4 11-1）

5 . . . **試験 F-1**

6 (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
7 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、
8 舌に扁平上皮がんが増加する結果が得られたが、（雌 Tg ラット及び雌雄）
9 野生型ラットの結果では、舌、食道、乳腺その他の臓器に DAG 油の投与
10 に関連した腫瘍発生の増加は認められなかったことから、当該試験の再現
11 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
12 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
13 作用について検討された。

14 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
15 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
16 投与（10 ppm）した。1 週間の休薬後、DAG 油（用量は表 7 のとおり）
17 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、
18 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
19 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。

20 雄 Tg ラットにおいては、舌、硬口蓋、下顎のいずれにおいても、4NQO
21 (+) DAG 油の投与に関連した腫瘍発生 の増加 は認められなかった（表
22 7-1、7-2）が、口腔全体（舌+硬口蓋+下顎）では増殖性病変（過形成+
23 異形成+乳頭腫+ 扁平上皮がん）の個体あたり個数が 4NQO (+) DAG
24 中用量群（②群）で 対照群（①群）と比較して 有意な高値を示した（表
25 7-2）。~~また、前胃及び乳腺においては、DAG 油の投与に関連した腫瘍発~~
26 ~~生は認められなかった。~~硬口蓋+下顎の腫瘍性病変（乳頭腫+ 扁平上皮
27 がん）の発生頻度が 4NQO (+) DAG 中用量群（②群）で 対照群（①群）
28 と比較して 有意な高値を示し、個体あたり個数が 4NQO (+) DAG 中用
29 量群と高用量群（②③群）で 対照群（①群）と比較して 有意な高値を示し
30 たが、用量相関性は認められなかった（表 7-3）。~~また、前胃及び乳腺にお~~
31 ~~いては、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
32 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
33 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（表
34 7-4）。~~が、~~舌、硬口蓋、下顎、前胃及び乳腺のいずれにおいても、4NQO
35 (+) DAG 油の投与に関連した腫瘍発生は認められなかった（~~表 7-4~~）。
36 雄野生型ラットにおいては、硬口蓋の腫瘍（乳頭腫+ 扁平上皮がん）の発
37 生頻度が、4NQO (+) DAG 油の用量に応じ 有意差はないが減少傾向にあ
38 った。雌野生型ラットでは有意な腫瘍発生は認められなかった。

1
2
3

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	3,600
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

4
5
6
7
8
9

表 7-1. DAG 油の雄ラット舌の増殖性病変の発生頻度及び個体あたりの発生個数に対する影響

投与群	例数	過形成 + 異形成		乳頭腫		扁平上皮がん		合計		
		発生頻度 (%)	病変数 / ラット	発生頻度 (%)	病変数 / ラット	発生頻度 (%)	病変数 / ラット	発生頻度 (%)	病変数 / ラット	
野生型	①	40	42.5	0.7 ± 1.0	17.5	0.2 ± 0.5	15.0	0.2 ± 0.6	62.5	1.1 ± 1.2
	②	40	45.0	0.8 ± 1.2	10.0	0.1 ± 0.3	22.5	0.3 ± 0.5	67.5	1.2 ± 1.2
	③	40	50.0	0.8 ± 1.1	15.0	0.2 ± 0.4	20.0	0.2 ± 0.5	72.5	1.2 ± 1.2
	④	40	0	—	0	—	0	—	0	—
Tg	①	40	35.0	0.6 ± 1.1	22.5	0.2 ± 0.4	45.0	0.5 ± 0.6	85.0	1.3 ± 1.1
	②	40	47.5	1.1 ± 1.4	20.0	0.3 ± 0.6	27.5	0.3 ± 0.5	77.5	1.6 ± 1.4
	③	40	45.0	0.9 ± 1.3	20.0	0.3 ± 0.5	42.5	0.5 ± 0.6	87.5	1.6 ± 1.3
	④	40	0	—	0	—	0	—	—	—

10 平均値 ± 標準偏差

1 表 7-2. DAG 油の雄ラット口腔内（舌+硬口蓋+下顎）の増殖性病変の発生
 2 頻度及び個体あたりの発生個数に対する影響

	野生型ラット			Tg ラット		
	例数	発生頻度 (%)	病変数 / ラット	例数	発生頻度 (%)	病変数 / ラット
① 4NQO (+) TAG 油 11%	40	87.5	2.0±1.4	40	90.0	1.9±1.3
② 4NQO (+) DAG 油 5.5% + TAG 油 5.5%	40	90.0	2.0±1.5	40	90.0	2.6±1.6*
③ 4NQO (+) DAG 油 11%	40	90.0	2.0±1.4	40	95.0	2.5±1.6
④ 4NQO (-) DAG 油 11%	40	0	—	40	0	—

3 平均値±標準偏差, *: P<0.05

4
 5 表 7-3. DAG 油の雄ラット口腔内（硬口蓋+下顎）の腫瘍性病変の発生頻度及
 6 び個体あたりの発生個数に対する影響

	野生型ラット			Tg ラット		
	例数	発生頻度 (%)	病変数 / ラット	例数	発生頻度 (%)	病変数 / ラット
① 4NQO (+) TAG 油 11%	40	72.5	0.9±0.6	40	50.0	0.5±0.5
② 4NQO (+) DAG 油 5.5% + TAG 油 5.5%	40	70.0	0.8±0.6	40	77.5*	0.9±0.6*
③ 4NQO (+) DAG 油 11%	40	67.5	0.8±0.6	40	70.0	0.8±0.6*
④ 4NQO (-) DAG 油 11%	40	0	—	40	0	—

7 平均値±標準偏差, *: P<0.01

8
 9 表 7-4. DAG 油の雌ラット舌の増殖性病変（過形成+異形成）の発生頻度及び
 10 個体あたりの発生個数に対する影響

	野生型ラット			Tg ラット		
	例数	発生頻度 (%)	病変数 / ラット	例数	発生頻度 (%)	病変数 / ラット
① 4NQO (+) TAG 油 11%	40	22.5	0.3±0.7	40	15.0	0.2±0.4
② 4NQO (+) DAG 油 5.5% + TAG 油 5.5%	40	17.5	0.2±0.5	40	20.0	0.2±0.5
③ 4NQO (+) DAG 油 11%	40	17.5	0.2±0.5	40	30.0	0.4±0.6
④ 4NQO (-) DAG 油 11%	40	0	—	40	0	—

11 平均値±標準偏差

12

1 ⑥Tg 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
2 ニシエーション期両方投与）

3 「Diacylglycerol のヒトプロト型 c-Ha-ras 遺伝子導入ラットを用いた
4 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研究
5 科 津田洋幸）（参照 11-2）

6 . . . **試験 F-2**

7 (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
8 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、
9 舌に扁平上皮がんが増加する結果が得られたが、雌 Tg ラット及び雌雄野
10 生型ラットの結果では、舌、食道、乳腺その他の臓器に DAG 油の投与に
11 関連した腫瘍発生の増加は認められなかったことから、当該試験の再現性
12 を確認するために、当該試験と同様にイニシエーション期・プロモーション
13 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
14 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。

15 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
16 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）
17 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
18 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、
19 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
20 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
21 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
22 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
23 られた。

24 雄 Tg ラットにおいて、舌に DAG 油の投与に関連した腫瘍発生は認め
25 られなかったが、硬口蓋腫瘍の発生頻度並びに口腔内（硬口蓋及び下顎）
26 の腫瘍性病変の発生頻度及び個体あたり個数が、DAG 油高用量群（④群）
27 で対照群（①群）より有意に減少した。雄野生型ラットでは、舌がんの発
28 生頻度及び個体あたり個数が、DAG 油高用量群（④群）で対照群（①群）
29 より有意に増加した（表 8-1、8-2）。雌では Tg ラット、野生型ラットと
30 もに、有意な腫瘍の発生増加を認めなかった。

1
2

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
① 4NQO (+) TAG 油 11%	0	0	0	0
② 4NQO (+) DAG 油 2.75%+ TAG 油 8.25%	1,300	1,700	1,600	2,500
③ 4NQO (+) DAG 油 5.5% + TAG 油 5.5%	2,700	3,000	3,600	4,300
④ 4NQO (+) DAG 油 11%	5,300	6,200	7,200	10,200

3
4
5
6

表 8-1. DAG 油の雄ラット舌における腫瘍性病変の発生頻度及び個体あたりの発生個数に対する影響

投与群	例数	乳頭腫		扁平上皮がん		乳頭腫+扁平上皮がん	
		発生頻度 (%)	腫瘍数 / ラット	発生頻度 (%)	腫瘍数 / ラット	発生頻度 (%)	腫瘍数 / ラット
野生型	① 20	10.0	0.1±0.3	10.0	0.1±0.3	20.0	0.2±0.4
	② 20	25.0	0.3±0.4	30.0	0.3±0.5	55.0	0.6±0.5
	③ 20	35.0	0.4±0.6*	20.0	0.2±0.4	50.0	0.6±0.7*
	④ 20	20.0	0.2±0.4	45.0*	0.5±0.5*	60.0	0.7±0.6*
Tg	① 20	15.0	0.3±0.7	45.0	0.5±0.5	50.0	0.7±0.9
	② 20	35.0	0.4±0.5	55.0	0.7±0.7	75.0	1.0±0.8
	③ 20	25.0	0.3±0.6	60.0	0.6±0.5	80.0	0.9±0.6
	④ 20	35.0	0.4±0.6	45.0	0.5±0.6	70.0	0.9±0.8

7
8

平均値±標準偏差, *: P<0.05,

1 表 8-2.DAG 油の雄ラット口腔内における腫瘍性病変の発生頻度及び個体あ
 2 たり発生個数に対する影響

投与群	例数	硬口蓋 ^{*1}	下顎 ^{*1}	硬口蓋 ^{*2} +下顎 ^{*1}		舌 ^{*3} +硬口蓋 ^{*2} +下顎 ^{*1}		
		発生頻度 (%)	発生頻度 (%)	発生頻度 (%)	腫瘍数/ ラット	発生頻度 (%)	腫瘍数/ ラット	
野生型	①	20	60.0	10.0	80.0	0.8±0.4	100.0	2.1±1.3
	②	20	60.0	0	65.0	0.7±0.5	85.0	2.3±1.7
	③	20	65.0	15.0	75.0	0.8±0.5	95.0	2.7±1.8
	④	20	55.0	10.0	60.0	0.7±0.7	80.0	2.4±1.9
Tg	①	20	65.0	5.0	80.0	0.9±0.5	100.0	2.5±1.4
	②	20	50.0	15.0	90.0	1.0±0.4	100.0	2.6±0.8
	③	20	55.0	0	80.0	0.8±0.4	95.0	2.6±1.5
	④	20	30.0*	5.0	50.0*	0.5±0.5*	95.0	2.4±1.9

3 平均値±標準偏差, *: P<0.05,

4 *¹: 扁平上皮がん, *²: 乳頭腫+扁平上皮がん, *³: 過形成+異形成+乳頭腫+扁平上
 5 皮がん

⑦Tg 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)³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)(参照 22、23)

・・・試験 G

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)の結果の再現性を確認するために行われた⑥Tg 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、結論を得ることはできなかったこと等から、さらに Tg ラットを用いた舌・乳腺二段階発がん試験により検討された。

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 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。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 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、TAG 油には、DAG 油の脂肪酸組成と同等の大豆油を用いた。

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 並びに扁平上皮がんの個体あたり個数にあつては 対照群(①群)と比較してむしろ有意に減少していた。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腫瘍発生 の増加は認められなかった。

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(⑦群) 78% (7/9) 及び DAG 油中用量群(⑥群) 78% (7/9) に対し対照群 22% (2/9)、~~個体あたり個数は、対照群(④群)と比較して DAG 油高用量群(⑦群)が有意に増加し、1.33 に対し、対照群(④群) 0.44、個体あたり 腫瘍重量(g)は、対照群(④群)と比較して DAG 油中用量群及び高用量群(⑥⑦群) 2.71、DAG 油中用量群(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意な増加がみられた。他方、野生型ラットにおいては、乳腺 ~~の腫瘍(腺種+腺がん)~~の発生頻度、個体あたり個数及び個体あたり 腫瘍重量のいずれについても DAG 油高用量群(⑦群)が対照群(④群)よりも低値であり、Tg ラットにおける知見とは相矛盾する結果となった。

³ 前述の Tg ラットと同じである。

(山崎専門委員修正案①-8)(舌15/21)

有害事象の発生頻度を試験群及び対照群ともに具体的な数値を引用(表形式でもよい)し、そのうえで、定量的な結果判定を述べていただきたい。

(参照:資料2;31ページ)

(事務局より修正案)以下の表を追加する。

表 9-1.DAG 油の雄ラットにおける 舌口腔内 発がんに対する影響

投与群		例数	乳頭腫		扁平上皮がん	
			発生頻度 (%)	病変数 / ラット	発生頻度 (%)	病変数 / ラット
野生型	①	8	63	0.8±0.7	88	1.6±1.1
	②	8	25	0.3±0.5	88	1.3±0.8
	③	9	11*	0.1±0.3*	89	1.4±0.9
Tg	①	8	75	1.3±0.9	63	1.0±0.9
	②	8	63	1.8±1.6	75	1.3±1.0
	③	9	56	0.9±1.1	56	0.9±0.9

平均値±標準偏差, *: P<0.05,

表 9-2.DAG 油の雌ラットにおける乳腺発がんに対する影響

投与群		例数	乳腺腫瘍 (腺種 腺がん)		
			発生頻度 (%)	病変数 / ラット	腫瘍重量 / ラット (g)
野生型	④	9	22	0.6±1.1	15.8±46.0
	⑤	9	33	0.8±1.6	0.1± 0.4
	⑥	9	11	0.1±0.3	27.9±83.2
	⑦	9	0	0	0
Tg	④	9	22	0.4±1.0	0.8± 2.2
	⑤	9	44	0.7±1.0	6.3±14.1
	⑥	9	78	0.9±0.6	3.5± 4.2
	⑦	9	78	1.3±1.1*	2.7± 3.7

平均値±標準偏差, *: P<0.05,

(参考:津田先生の研究報告書の記載)

「その結果、雄では舌上皮の乳頭腫と舌がんの発生率と個数/ラットにおいてDAG投与とTAG対照群において差違は無かった。雌では乳腺の腺がんの個数/ラットは、DAG週2回投与群1.33±1.12でありTAG対照群0.44±1.01より有意(P<0.05)の増加、乳腺がんの重量(g/ラット)ではDAG週2回投与群2.71±3.71、週1回投与群3.45±4.15であり、いずれもTAG対照群

0.75±2.21より有意 (P<0.05) の増加が見られ、DAGの乳腺が発がんプロモーション作用が示された。」 (参照：第5回合同WG資料7；4ページ)

1
2 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
3 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
4 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
5 した。なお、DAG油を同様に暴露させた野生型ラットの正常乳腺組織にお
6 いては、mRNAの発現レベルの増加は認められなかった。

7
8 ~~以上より、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、Tgラ~~
9 ~~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シ~~
10 ~~ョン作用は認められないと考えた。~~

11 ~~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~~
12 ~~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~~
13 ~~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~~
14 ~~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~~
15 ~~関する研究」(試験A) 及び(2) ⑤⑥Tgラットを用いた舌二段階発がん~~
16 ~~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~~
17 ~~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~~
18 ~~かったこと)から、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、~~
19 ~~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。~~

(及川専門委員修正案⑦) (乳腺1 / 5)

「以上より、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、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。

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 (、(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) 及び(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、当該試験(試験G)より実験動物数が多いにも関わらず、~~おける雌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、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、~~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~~DAGによる乳腺腫瘍の発生増加に対する安全性はなお不明であると考えた。」

(参照：資料2；15ページ)

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		○		○

1 ⑧野生型マウスを用いた皮膚二段階発がん試験

2 「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
3 討」(国立がんセンター研究所 若林敬二) (参照 9)

4 . . . **試験D-1、D-2、D-3**

5 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)
6 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
7 がん試験により検討された。

8 6週齢の ICR マウス (各群雌 ~~18~~20 匹) の背部皮膚に DMBA を単回
9 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-
10 のとおり) を 1 日 1 回、週 2 日、40 週間背部皮膚に塗布した (**試験 D-1**)。
11 なお、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
12 (TPA) を用いた。その結果、DAG 油の投与に関連した腫瘍発生は認め
13 られなかった。

14 また、6週齢の ICR マウス (各群雌 ~~23~~25 匹) の背部皮膚に DMBA
15 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
16 は表 10-1 及び ~~44~~10-2 のとおり) を 1 日 1 回 (**試験 D-2**) 又は 2 回 (**試験**
17 **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**
18 **D-2**) では、陽性対照として TPA を用いた。

19 1日1回塗布 (**試験D-2**) では、DMBA (+) 大豆油群 (2-④群)、DMBA
20 (+) アセトン対照群 (2-⑤群) で腫瘍発生が認められなかったのに対し、
21 DMBA (+) DAG油高用量群 (~~42~~①群) において17.4%に乳頭腫が、DMBA
22 (+) TPA陽性対照群 (2-⑥群) においては全例に腫瘍 (乳頭腫+扁平上
23 皮がん) が発生した。なお、DMBA (-) DAG油高用量群 (2-⑦群) では
24 腫瘍発生が認められなかった。1日2回塗布 (**試験D-3**) では、DMBA (+)
25 DAG油高用量群 (3-①群) 及びDMBA (+) DAG油中用量群 (3-②群) で
26 腫瘍 (乳頭腫+扁平上皮がん) の発生頻度はそれぞれ48.0%、44.0%であ
27 り、DMBA (+) 大豆油群 (3-③群) での4.3%及びDMBA (+) アセトン
28 (溶媒) 対照群 (3-④群) での0%に比べて有意に高かった。

29
30 以上より、DAG油の塗布により皮膚の発がんプロモーション作用が認め
31 られた。DAG油の発がんプロモーション作用はTPAと比較すると弱いもの
32 であった。なお、大豆油の塗布においてはそのような作用は認められな
33 かった。

1 表 10-2. DAG 油週 2 回塗布における皮膚腫瘍の発生頻度 (試験 D-1)

群	DMBA 処理	一日投与量 (mg/背部皮膚/日)	例数	皮膚病変 (%)		
				乳頭腫	扁平上皮がん	腫瘍合計
1-①	+	DAG 油 75 mg	18	5.6	0	5.6
1-②	+	DAG 油 22.5 mg	20	5.0	0	5.0
1-③	+	大豆油 85 mg	20	0	0	0
1-④	+	アセトン(溶媒) 150 μ L	20	10.0	0	10.0
1-⑤	+	TPA 2 μ g	10	60.0	40.0	80.0
1-⑥	-	DAG 油 75 mg	10	0	0	0
1-⑦	-	大豆油 85 mg	10	0	0	0
1-⑧	-	TPA 2 μ g	10	0	0	0

2

3

4

表 10-1. DAG 油 1 日 1 回塗布における皮膚腫瘍の発生頻度 (試験 D-2)

群	DMBA 処理	一日投与量 (mg/背部皮膚/日)	例数	皮膚病変 (%)		
				乳頭腫	扁平上皮がん	腫瘍合計
2-①	+	DAG 油 75 mg	23	17.4*	0	17.4*
2-②	+	DAG 油 30 mg	25	4.0	0	4.0
2-③	+	DAG 油 12 mg	25	8.0	0	8.0
2-④	+	大豆油 85 mg	25	0	0	0
2-⑤	+	アセトン(溶媒) 150 μ L	25	0	0	0
2-⑥	+	TPA 1.2 μ g	10	100.0	60.0	100.0
2-⑦	-	DAG 油 75 mg	25	0	0	0
2-⑧	-	大豆油 85 mg	25	0	0	0

5 * : p<0.05 (第④群及び第⑤群との群間において)

6

7

8

表 10-2. DAG 油 1 日 2 回塗布における皮膚腫瘍の発生頻度 (試験 D-3)

群	DMBA 処理	一日投与量 (mg/背部皮膚/日)	例数	皮膚病変 (%)		
				乳頭腫	扁平上皮がん	腫瘍合計
3-①	+	DAG 油 150 mg	25	48.0*	12.0	48.0*
3-②	+	DAG 油 60 mg	25	44.0*	4.0	44.0*
3-③	+	大豆油 170 mg	23	4.3	0	4.3
3-④	+	アセトン(溶媒) 150 μ L	24	0	0	0

9 * : p<0.05 (第③群及び第④群との群間において)

10

(山崎専門委員修正案②) (全体4 / 18)

「(3)WGにおけるDAG油の安全性評価の基本的考え方

今回の調査対象となったDAG油の安全性評価に関しては、食品添加物等の安全性試験でも採用されている国際的に確立した方法論である遺伝毒性試験および2年間発がん性試験において、遺伝毒性と発がん性を示す所見は認められていなかった。一方、フォルボールエステル(TPA)にPKCの活性化を介した発がんプロモーター作用があり、PKCの活性化に1,2-DAGがメディエーターとして機能していることが明らかになっていることから、外来性の1,2-DAGにもin vivo系でTPAと同様にPKCを介した発がんプロモーター作用があるのではないかと、また1,2-DAGを含有するDGA油にin vivo系で発がんプロモーター作用があるのではないかとという疑念もたれた。そのため、厚生労働省薬事・食品衛生審議会は、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を決め、その後、厚生労働省において遺伝子組換えラットによる二段階発がん性試験が実施されるとともに、試験結果の評価を食品安全委員会が行うことになった。この初期の試験において遺伝子組換えラットによる二段階発がん性試験で発がんプロモーション作用を示唆する結果が得られたことから、食品安全委員会ワーキンググループでの審議では、DAG油に対する発がんプロモーション作用の懸念と遺伝子改変動物試験の取扱いが重要な検討事項となった。

ワーキンググループではこれまでに得られた実験動物試験結果の報告を受けた。また、高井義美参考人(大阪大学教授)及び貝淵弘三参考人(名古屋大学教授)からの意見(WG第3回会合の資料1-1を参照資料に加え、引用する)、林裕造参考人(NPO)法人食品保健科学情報交流協議会理事長からの意見(WG第3回会合の資料1-2を参照資料に加え、引用する)を得た。それらの知見を基にワーキンググループで議論し、DAG油の実験動物試験結果を評価する際の安全性評価の基本的考え方を以下のようにまとめた。

1. 評価対象について

① この調査では評価対象を特定製品のDGA油とする。化合物としてのDAG全般と1,2-DAGを調査対象とするものではない。

2. 発がんプロモーション作用の懸念について

① DAG油には、遺伝毒性試験および2年間発がん性試験において遺伝毒性と発がん性を示す所見は認められていない。

②1,2-DAGが発がんプロモーターではないかという懸念は、強力な発がんプロモーターであるTPAと同様に1,2-DAGがPKCを活性化させるという酵

素化学的知見によるものである。

③ TPA は細胞膜を通過して細胞内に入り、生理的活性因子である 1,2-DAG にかわって PKC を活性化する。PKC の活性が過剰に発現すると発がんプロモーションなどの病態をひきおこす可能性がある。

④ TPA は細胞内に入り、代謝されずに残存するが、調査対象である DAG 油に含まれる 1,2-DAG は、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸などの長鎖脂肪酸 2 本からなる 1,2-DAG であり、細胞膜の透過性が低く、細胞内に入りにくいと考えられる。仮に細胞内に入ったとしても、生理的状态では、リパーゼまたは DAG キナーゼなどにより速やかに代謝され、PKC 活性を過剰に活性化することはなく、発がんプロモーション作用は示さないと考えられる。

⑤ 1,2-DAG が発がんプロモーターとして作用するための必要条件是、外部から投与された 1,2-DAG が標的細胞に到達し、細胞膜を通過して内部に入り、PKC を過剰に活性化させることである。

⑥ 1,2-DAG が PKC を活性化させる作用を有するためには、1,2-DAG の二つの脂肪酸（カルボン酸）のうち、少なくとも一つは不飽和脂肪酸であることが必要である。

なお、DAG 油に含有される脂肪酸のうち長鎖不飽和脂肪酸が 90% 以上を占めている。

⑦ 発がんプロモーション作用を示すものは PKC を活性化するが、PKC は細胞内の基本的な酵素であり、PKC を活性化するものすべてが発がんプロモーション作用を有するか否かは定かではない。たとえ PKC を活性化する作用を有する物質であっても、実際にプロモーション作用を有するか否かは、動物実験により確認する必要がある。

3. DAG の体内動態について

① DAG の吸収、代謝等の体内動態については、生理的な脂質代謝に与える影響も含めて検討する必要があるが、十分な知見を得られなかった。生体に投与（暴露）された外来性の DAG が DAG のままで吸収されることがあるのか否かについても検討すべきであるが、十分な知見を得られなかった。

② DAG 油に含まれる 1,2-DAG は細胞内に入りにくいと考えられるが、例えば、傷があったような場合、細胞膜の構成が通常とは異なっている可能性があり、細胞内へ取り込まれやすくなる可能性は否定できない。

4. 評価全般に関することについて

① 発がんプロモーション作用を持つ物質には、閾値が存在すると考えられている。

② 発がんプロモーション作用がある物質に特有な規制・評価方法はなく、遺伝毒性発がん物質でないことを確認し、さらに、発がんプロモーションの背景となる影響を標的細胞に起こさない摂取量（暴露量）、つまり閾値を確認することが必要である。最終的には、ADIを算出する。

③ 閾値を求める場合は、国際的に認められている試験で行うべきである。

5. 遺伝子改変動物の試験の取扱いについて

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、そのメカニズムの解析、予想を検証するためには非常に重要なツールである。

② 遺伝子改変動物の試験で陽性の結果が得られた場合は「警告」と捉え、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。

③ 現状では、ヒトに対する定量的安全性評価（例えば閾値の設定等）には使えない。ヒトに対する発がんプロモーション作用の定量的安全性評価は、国際的に認められている野生型実験動物を用いた試験で行うべきである。

③ DAG油の発がんプロモーション作用に関する評価は、国際的に確立された、通常の実験動物を用いた実験（DMBAをイニシエーターとして用いたマウス皮膚二段階発がん試験）に基づいて行うべきである。現時点では遺伝子改変動物の試験結果をもって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。

以上のDAG油の安全性評価の基本的考え方に立脚して、DAG油に関する二段階発がん試験等のまとめを行った。」の追加（参照：資料2；31ページ）

1 (3) DAG油に関する二段階発がん試験等のまとめについて

2 「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」
3 (試験A)において認められた、舌に扁平上皮がんが増加する結果の再現
4 性を確認するために、Tgラット及び野生型ラットを用いた DAG油の経口
5 投与による試験 (試験E、F)が行われた。その他に行われた、「ジアシ
6 ルグリセロール (DAG) の大腸がん促進作用試験」 (試験B)、「DAG
7 油の中期多臓器発がん性試験」 (試験C)、マウス皮膚発がんプロモーシ
8 ョン試験 (試験D) 及び Tgラットを用いた舌・乳腺二段階発がん試験 (試
9 験G)の結果も踏まえ、各論点について、以下のとおりまとめられた。

10
11 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

12 (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
13 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
14 に扁平上皮がんが増加する結果が得られた。一方、雌Tgラット及び雌雄野
15 生型ラットの結果では、舌にDAG油の投与に関連した腫瘍発生の増加発が
16 ~~んプロモーション作用~~は認められなかった。

17 (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
18 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
19 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
20 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
21 トの結果との間で一貫性が認められなかったが、DAG油に関する二段階発
22 がん試験等 (試験A~F)の結果からDAG油の投与による舌を含む口腔内
23 の発がんプロモーション作用は認められないことから、当該試験の結果
24 から、結論を得ることはできないと考えた。

25 ~~しかしまた~~、実験動物数が少ないものの、(2)⑦Tgラットを用いた舌・
26 乳腺二段階発がん試験 (試験G)において、Tgラット及び野生型ラットに
27 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
28 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
29 た。

30 以上から、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、(2)
31 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
32 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
33 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
34 考えた。

舌を含む口腔内腫瘍発生に及ぼすDAG油の影響

試験	遺伝子型	性	舌	口腔(舌+硬口蓋+下顎)
①	野性型	雄	—	—
		雌	—	—
	Tg	雄	—又は±(用量相関性の傾向あり)	—
		雌	—	—
④ E	野性型	雄	—	—
⑤ F-1	野性型	雄	—	—
		雌	—	—
	Tg	雄	—	—(過形成+異形成+腫瘍の増加、但し、用量相関性なし) (硬口蓋+下顎:増加、但し、用量相関性なし)
		雌	—	—
⑥ F-2	野性型	雄	—又は±(がんの増加)	—
		雌	—	—
	Tg	雄	—	—(硬口蓋、硬口蓋+下顎:減少)
		雌	—	—
⑦ G	野性型	雄	—(乳頭腫の減少)	—
		Tg	雄	—

投与方法:①~⑥は混餌、⑦は滴下

(及川専門委員修正案⑧) (舌16/21)

「以上から、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、(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)の結果は再現性のないものであり問題はあるものの、~~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~~については安全性であると結論できないと考えた。」(参照:資料2;16ページ)

(参考:津田先生の研究報告書の記載)

「従って、舌を含む口腔内腫瘍発生へのDAGの影響として、腫瘍発生の増強作用に雄野生型群と雄Tg群との間で一貫性が見られなかったものの、雄Tg群において、TAGと比較して、DAGは増強作用を示す可能性を示唆した。雌では舌を含む口腔内腫瘍発生へのDAGの影響は認められなかった。」(参照:第5回合同WG資料6の概要;2ページ)

新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、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切であると考え、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。

(菅野専門委員修正案③) (舌17/21)

「新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、最終的に、Tgラットを用いた二段階発がん試験は Tg 動物に発がん物質によりイニシエーションが加えられた試験であることにより生物学的解釈が難しいことから、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、(2)④野生型ラットを用い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。」(参照：資料2；23ページ)

(磯専門委員修正案⑥-2) (舌18/21)

「新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、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、(2)④野生型ラットを用い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あると考え、DAG 油の投与による舌を含む口腔内の明らかな発がんプロモーション作用は認められないと判断した。」(参照：資料2；8ページ)

(参考：及川専門委員修正案⑬-1 関連) (舌19/21) (評価書(案)67ページ)

「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の安全性は確認できなかった。」(参照：資料2；19ページ)

(参考：田嶋専門委員修正案⑤-1 関連) (舌20/21) (評価書(案)57ページ)

「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に関して結論を得ることはできなかった。」(参照：資料2；30ページ)

②大腸での発がんプロモーション作用について

(2)②「ジアシルグリセロール(DAG)の大腸がん促進作用試験」において、野生型ラットでは、ACFあたり平均AC数が有意に減少し、(試験 B-1)、DAG油はMinマウスの腸ポリープ形成において影響を与えなかった(試験 B-2)。また、中期多臓器発がん性試験等のDAG油に関する二段階発がん試験等(試験 A、C、E、F、G)においても、大腸に発がんプロモーション作用を示す結果は得られていない。さらに、事業者から、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こと、野生型ラットに23%というさらに高用量まで

1 DAG 油を 1 ヶ月間混餌投与した場合にあっても、大腸粘膜の細胞質及び
2 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
3 ないこと、DAG 油 (50 µg/mL) を、培養したヒト大腸由来細胞 (Caco2
4 細胞) に添加 60 分後に細胞を採取し、タンパク質の抽出、精製後に PKC
5 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
6 ていないことが示されている (参照 2)。

7 以上から、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、DAG
8 油の投与による大腸における発がんプロモーション作用は認められない
9 と判断した。

10 ③Tg 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 11 て

12 (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
13 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
14 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
15 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、

16 (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
17 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
18 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
19 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、
20 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、
21 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、新開発食品
22 専門調査会及び添加物専門調査会としては、(2) ⑦Tgラットを用いた舌・
23 乳腺二段階発がん試験 (試験G) における乳腺腫瘍の発生増加は、再現性
24 のないものと考えた。

25 新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、本試験結果につ
26 いて、Tg ラットの正常乳腺組織における PKC アイソフォームに係る
27 mRNA の発現レベルの増加が認められたものの、野生型ラットの正常乳腺
28 組織においてはそのような増加は認められないことを確認した。また、新
29 開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、DAG 油が口腔内で
30 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
31 するという事は、生理学的な体内動態の観点からも想定しにくいと考え
32 た。

33 (山崎専門委員修正案③) (乳腺 2 / 5)

34 「また、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、DAG 油
が投与部位から離れた遠隔地に PKC の変動をもたらす可能性を示唆したデ
ータであると考えたが、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られることから、その発現メカニズムは不明である。」（参照：資料 2；35 ページ）

1
2 以上のことを踏まえ、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会とし
3 ては、現時点では最終的に、発がん性の評価は、通常野生型ラットを用
4 いた試験、すなわち、(1)②の発がん性試験の結果に基づいて判断する
5 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及び発が
6 んプロモーション作用は認められないと判断した。
7

（及川専門委員修正案⑩）（乳腺 3 / 5）

「以上のことを踏まえ、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、現時点では最終的に、~~発がん性の評価は、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~~の存在が懸念されると判断した。」（参照：資料 2；17 ページ）

（参考：及川専門委員修正案⑬-3 関連（乳腺 5 / 5））（評価書（案）58 ページ）

「（以上のことを踏まえ、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、現時点では最終的に、~~発がん性の評価は、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否定できない。」（参照：資料 2；19 ページ）

（注：括弧内は、（及川専門委員修正案⑩）の記載を転記した）

（池上専門委員修正案④）（乳腺 4 / 5）

「以上のことを踏まえ、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、現時点では最終的に、発がん性の評価は、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の可能性は認められないと判断した。」（参照：資料 2；2 ページ）

8
9 **④皮膚発がんプロモーション作用について**

10 (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
11 て、DAG油の投与による皮膚の発がんプロモーション作用が認められたが、
12 DAG油の発がんプロモーション作用はTPAと比較すると弱いものであ
13 った。

14 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

1 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
2 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、機序的考察と
3 しては有用であるが、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会として
4 は、食道、前胃において発がんプロモーション作用が認められていないこ
5 とから、ヒトが通常食品としてDAG油を経口摂取する場合に本結果を直ち
6 に外挿することは適切でないと判断した。

—(及川専門委員修正案⑩)—(皮膚5/13)—

「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、った。しかし、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、このような作用に注目すれば、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には安全性が問題となることを考慮せざるを得ない。また、当該食品摂取後、ここで示されたDAGが皮膚組織に移行する割合などを検討することが必要である。」(参照：資料2；17ページ)

—(参考：及川専門委員修正案⑬-4 関連(皮膚9/13))—(評価書(案)5-9ページ)

「(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、った。しかし、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、このような作用に注目すれば、)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が、当該食品の皮膚移行性を検討した上で評価することが必要である。」(参照：資料2；19ページ)

—(注：括弧内は、(及川専門委員修正案⑩)の記載を転記した)—

—(池上専門委員修正案⑤)—(皮膚6/13)—

「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、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、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生体影響が異なる可能性が示唆された。」(参照：資料2；2ページ)

—(菅野専門委員修正案④)—(皮膚7/13)—

「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、るが、DAG

油が TAG 油と異なる作用を有することが示され、本試験系に関する今までの知見からその作用メカニズムに PKC 等を介したプロモーション作用が否定できないことから、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、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長期にわたり摂取した際に上皮系に対して発がん促進作用を含む何らかの影響が現れる可能性を視野に入れた経過観察を行う必要があると判断した。」（参照：資料 2；24 ページ）

—（参考：菅野専門委員修正案⑦関連（皮膚 11 / 13））—（評価書（案）59 ページ）

「（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、るが、DAG 油が TAG 油と異なる作用を有することが示され、本試験系に関する今までの知見からその作用メカニズムに PKC 等を介したプロモーション作用が否定できないことから、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、）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はない直ちに影響が現れることを示すものではないが、TAG 油には認められないところの、扁平上皮系を含む上皮系の細胞に対する影響が DAG 油には認められることを示唆していることから、ヒトでの継続的な摂取に際しての影響については注意深く観察する必要がある。」（参照：資料 2；26 ページ）

—（注：括弧内は、（菅野専門委員修正案④）の記載を転記した）—

—（山崎専門委員修正案④）—（皮膚 8 / 13）

「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、る。しかし、当該試験法が PKC を介した発がんプロモーション活性を確認する目的では国際的に確立された試験法であることから、DAG 油には TAG 油とは異なり、大量暴露した場合には PKC を介した発がんプロモーション活性が作用メカニズムとして作用したことが示唆される。DAG 油においては、扁平上皮系組織、特にリパーゼによる分解を受けない場合には安全性に関する十分な考察が必要であることが示唆される。なお、実験動物で発がんプロモーション活性が認められた DAG 油の暴露量がきわめて高用量であることから、発がんプロモーション活性には閾値が存在すると推測される。したがって、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、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今後ヒトにおける DAG 油の発がんプロモーション活性の閾値を検討すること

が適当であると判断した。また、厚生労働省においては、ヒトが長期にわたって摂取し続けた場合における影響の可能性を継続的に情報収集することが必要であると判断した。」（参照：資料2；35ページ）

（参考：山崎専門委員修正案⑥-2 関連（皮膚13/13））（評価書（案）60ページ）

「（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、る。しかし、当該試験法がPKCを介した発がんプロモーション活性を確認する目的では国際的に確立された試験法であることから、DAG油にはTAG油とは異なり、大量暴露した場合にはPKCを介した発がんプロモーション活性が作用メカニズムとして作用したことが示唆される。DAG油においては、扁平上皮系組織、特にリパーゼによる分解を受けない場合には安全性に関する十分な考察が必要であることが示唆される。なお、実験動物で発がんプロモーション活性が認められたDAG油の暴露量がきわめて高用量であることから、発がんプロモーション活性には閾値が存在すると推測される。したがって、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、）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はない量を考えると直ちに健康被害を起こす恐れがあることを示すものではないが、ヒトが長期にわたって摂取し続けた場合における影響の可能性を継続的に情報収集することが必要であると判断した。」（参照：資料2；39ページ）

（注：括弧内は、（山崎専門委員修正案④）の記載を転記した）

（参考：磯専門委員修正案⑦ 関連（皮膚12/13））（評価書（案）60ページ）

「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。しかしながら、皮膚の発ガンプロモーション作用に関しては、さらなる検討が必要である。」（参照：資料2；8ページ）

（参考：田嶋専門委員修正案⑤-3 関連（皮膚10/13））（評価書（案）59ページ）

「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。しかし、DAG油の塗布による皮膚の発ガンプロモーション作用が示されたことに関し、さらなる検討が必要である。」（参照：資料2；30ページ）

1
2
3

⑤ 遺伝子改変動物を用いた試験の結果について

1 さらに、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、一般的
2 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
3 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
4 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
5 の、定量的な用量反応データが得られないかったこと、これまでのとこ
6 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
7 なく国際的にもリスク評価に用いることについて合意が得られていない
8 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されてい
9 ないこと等の理由により、(2) ①「ジアシルグリセロールの発がんプロ
10 モーション作用に関する研究」(試験 A)、(2) ②「ジアシルグリセロ
11 ール(DAG)の大腸がん促進作用試験」(試験 B)、(2) ⑤⑥Tgラッ
12 トを用いた舌二段階発がん試験(試験 F)及び(2) ⑦Tgラットを用い
13 た舌・乳腺二段階発がん試験(試験 G)のうち遺伝子改変動物を用いて得
14 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
15 きものと判断した。

(及川専門委員修正案⑫) (全体 6 / 18)

「さらに、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、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されていないこと等の理由により、(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)の大腸がん促進作用試験」(試験 B)、(2) ⑤⑥Tgラットを用いた舌二段階発がん試験(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が挙げられた。しかし、実験では DAG の安全性を考察するには重大な結果(発がんに対するプロモーション作用など)が示されており、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては無視できない事実であると考えた。」(参照：資料 2 ; 18 ページ)

(磯専門委員修正案⑤) (全体7/18)

「さらに、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、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。その結果は以下の通りである。遺伝子改変動物による試験は、陽性結果が得られた場合に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として有用な場合があるものの、一定量な用量反応データが得られないことが、陰性の場合にはその事実以上の所見は得られない。一方、陽性の場合には、用量反応性は論議できることがある。同じメカニズムで、二段階発がん試験ではない野生型動物を用いた通常の長期試験において類似した結果が得られると想定した場合でも、それが遺伝子改変動物で陽性所見を得た際の用量と同一の用量で惹起されるかは不明であり、一般的には、遺伝子改変動物による試験がより感度が高いと想定されることが多い。よって、添加物や残留農薬の評価の際にヒトへの外挿を行うためのNOEL・NOAELの根拠となる絶対的な用量を、遺伝子改変動物による投与量から論議することは一般に困難であり、その様な利用はなされない。従って、遺伝子改変動物に関しては、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、添加物や残留農薬等の評価の際に遺伝子改変動物による試験結果を通常の試験の結果と同格に扱う合意が得られていないこと。過去に行われた同一プロトコルの試験に於ける陽性対象群と陰性対照群のデータの集積(背景データ)から、個々の試験が従来どおりの性能で行われたか否かを判定する、といった定量的な品質管理の基準(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されていないこと等の。これらの理由により、(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)の大腸がん促進作用試験」(試験B)、(2)⑤⑥Tgラットを用いた舌二段階発がん試験(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ついては、あくまで食品健康影響評価のメカニズム等を議論する参考として用いるべきものと判断した。」(参照：資料2；6ページ)

(池上専門委員修正案⑦) (全体 8 / 18)

「⑥ 総合的な評価

以上のような論点整理をふまえ、またDAG油のプロモーション作用の可能性を示す実験結果は、Tg動物を用いていることに加え、人が通常摂取する量の10倍以上の高投与であることも考慮して、DAG油は適切に摂取される限りにおいては安全性上は問題はないと判断された。」の追加(参照：資料2；2ページ)

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54.1gのうち植物性食品由来の脂質は27.2g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27.2g/人/日(体重50kgとして544mg/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6.1g/人/日(体重50kgとして120mg/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18.0g/人/日(体重50kgとして360mg/kg体重/日)となる。(参照7)

(菅野専門委員修正案⑤) (全体 9 / 18)

~~「一方なお、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6.1g/人/日(体重50kgとして120mg/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18.0g/人/日(体重50kgとして360mg/kg体重/日)となる。」(参照：資料2；26ページ)~~

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。

IV. 国際機関等における評価（参照 2）

1. FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）における評価

JECFA は 1973 年、MAG 及び 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た。（参照 2-2）

2. 米国における評価

米国において、事業者は 2000 年、DAG 油を GRAS (Generally Recognized 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。

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、理解が得られたとしている。

3. EUにおける評価

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、臨床試験成績等である。

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指示が出されたが、これに対し事業者は、① *in 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答している。

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が、「DAG 油を新規食用油として通常の植物油に置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している。2006 年 10 月、DAG 油は、トランス脂肪酸含量 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。

V. 食品健康影響評価

反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験の結果、いずれも DAG 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生は認められなかった。

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 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検査項目に問題は認められていない。

通常の商品健康影響評価においては、これらの試験の結果からは、適切に

1 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ものである。

2
3 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、新開発
4 食品専門調査会及び添加物専門調査会としてあらためて評価を行った結果
5 は、以下のとおりである。
6

(山崎専門委員修正案⑥-1) (全体 10 / 18)

「(1)実験動物を使った発がんプロモーターとしてのハザードの同定

マウスで DAG 油の投与による皮膚の発がんプロモーション作用が認められたことから、DAG 油には TAG 油とは異なり、大量暴露した場合には PKC を介した発がんプロモーション活性が作用メカニズムとして作用したことが示唆される。

(2)ヒトの健康被害に対するリスク評価」の追加 (参照：資料 2 ; 39 ページ)

7
8 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
9 められない。
10

(及川専門委員修正案⑬-1) (舌 19 / 21)

「①DAG 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の安全性は確認できなかった。」 (参照：資料 2 ; 19 ページ)

(田嶋専門委員修正案⑤-1) (舌 20 / 21)

「①DAG 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に関して結論を得ることはできなかった。」 (参照：資料 2 ; 29 ページ)

(磯専門委員修正案⑥-4) (舌 21 / 21)

「①DAG 油の投与による舌を含む口腔内の明らかな発がんプロモーション作用は認められない。」 (参照：資料 2 ; 8 ページ)

11
12 ② DAG 油の投与による大腸での発がんプロモーション作用は認められな
13 い。
14

(及川専門委員修正案⑬-2) (大腸 13 / 15)

「②DAG 油の投与による大腸での発がんプロモーション作用は認められない安全とは言い難い。」 (参照：資料 2 ; 19 ページ)

(参考：及川専門委員修正案⑨関連 (大腸 11 / 15)) (評価書 (案) 46 ページ)

「DAG 油の投与による大腸における発がんプロモーション作用は認められないの存在は否定できないと判断した。」(参照：資料 2 ; 16 ページ)

(田嶋専門委員修正案⑤-2) (大腸 14 / 15)

「② DAG 油の投与による大腸での発がんプロモーション作用は認められないに関して結論を得ることはできなかった。」(参照：資料 2 ; 29 ページ)

(磯専門委員修正案⑥-3) (大腸 15 / 15)

「② DAG 油の投与による大腸での明らかな発がんプロモーション作用は認められない。」(参照：資料 2 ; 8 ページ)

1
2
3

③ DAG 油の投与による乳腺の発がん性は認められない。

(及川専門委員修正案⑬-3) (乳腺 5 / 5)

「③ DAG 油の投与による乳腺の発がん性は認められない否定できない。」(参照：資料 2 ; 19 ページ)

(参考：及川専門委員修正案⑩関連 (乳腺 3 / 5)) (評価書 (案) 48 ページ)

「DAG 油の投与による乳腺の発がん性は認められないの存在が懸念されると判断した。」(参照：資料 2 ; 17 ページ)

(参考：池上専門委員修正案④関連 (乳腺 4 / 5)) (評価書 (案) 48 ページ)

「DAG 油の投与による乳腺の発がん性の可能性は認められないと判断した。」(参照：資料 2 ; 2 ページ)

4
5
6
7
8

④ ①～③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。

(菅野専門委員修正案⑥) (全体 11 / 18)

「④ ①～③の知見については、ヒトにおける一日推定最大摂取量を上回る高と同等レベルの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が、食品の主要成分であることから安全マージンは得られない。」(参照：資料 2 ; 26 ページ)

9

1 ⑤ 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
2 作用については、食道、前胃において発がんプロモーション作用が認め
3 られていないことから、ヒトが通常食品として DAG 油を経口摂取する場
4 合に直ちに外挿することは適切ではない。
5

(及川専門委員修正案⑬-4) (皮膚9 / 13)

「⑤ 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が、当該食品の皮膚移行性を検討した上で評価することが必要である。」(参照：資料2 ; 19ページ)

(参考：及川専門委員修正案⑩関連 (皮膚5 / 13)) (評価書 (案) 49ページ)

「(⑤ 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ない~~と判断したには安全性が問題となることを考慮せざるを得ない。」(参照：資料2 ; 17ページ)

(注：括弧内は、(及川専門委員修正案⑬-4) の記載を転記した)

(田嶋専門委員修正案⑤-3) (皮膚10 / 13)

「⑤ 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。しかし、DAG 油の塗布による皮膚の発ガンプロモーション作用が示されたことに関し、さらなる検討が必要である。」(参照：資料2 ; 29ページ)

(菅野専門委員修正案⑦) (皮膚11 / 13)

「⑤ 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~~直ちに影響が現れることを示すものではないが、TAG 油には認められないところの、扁平上皮系を含む上皮系の細胞に対する影響が DAG 油には認められることを示唆していることから、ヒトでの継続的な摂取に際しての影響については注意深く観察する必要がある。」(参照：資料2 ; 26ページ)

(参考：菅野専門委員修正案④関連 (皮膚7 / 13)) (評価書 (案) 49ページ)

「(⑤ 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ない~~長期にわたり摂取した際に上皮系に対して発がん促進作用を含む何らかの影響が現れる可能性を視野に入れた経過観

察を行う必要があると判断した。」（参照：資料 2；24 ページ）
（注：括弧内は、（菅野専門委員修正案⑦）の記載を転記した）

（磯専門委員修正案⑦）（皮膚 12 / 13）

「⑤ 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。しかしながら、皮膚の発ガンプロモーション作用に関しては、さらなる検討が必要である。」（参照：資料 2；8 ページ）

（山崎専門委員修正案⑥-2）（皮膚 13 / 13）

「⑤ 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量を考えると直ちに健康被害を起こす恐れがあることを示すものではないが、ヒトが長期にわたって摂取し続けた場合における影響の可能性を継続的に情報収集することが必要であると判断した。」（参照：資料 2；39 ページ）

（参考：山崎専門委員修正案④関連（皮膚 8 / 13））（評価書（案）50 ページ）

「（⑤ 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ない今後ヒトにおける DAG 油の発がんプロモーション活性の閾値を検討することが適当であると判断した。また、厚生労働省においては、ヒトが長期にわたって摂取し続けた場合における影響の可能性を継続的に情報収集することが必要であると判断した。」（参照：資料 2；35 ページ）

（注：括弧内は、（山崎専門委員修正案⑥-2）の記載を転記した）

（参考：池上専門委員修正案⑤関連（皮膚 6 / 13））（評価書（案）49 ページ）

「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生体影響が異なる可能性が示唆された。」（参照：資料 2；2 ページ）

1
2
3
4
5
6
7
8

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、（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、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。

(及川専門委員修正案⑬-5) (全体12/18)

「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、(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さらに検討が必要と考えられる。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未解決な問題が多く、安全性についてはさらに慎重に判断すべきものと考えられる。」(参照：資料2；19ページ)

(及川専門委員修正案①) (全体13/18)

「(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、(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さらに検討が必要と考えられる。)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DAGの食品としての安全性は問題なしとはいえない。」(参照：資料2；11ページ)

(注：括弧内は、(及川専門委員修正案⑬-5)の記載を転記した)

(田嶋専門委員修正案⑥) (全体14/18)

「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、(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、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できるもの、今後とも長期的な観察が必要である。」(参照：資料2；30ページ)

1

2

3

4

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。

(田嶋専門委員修正案⑦) (全体15/18)

「なお、発達期にある小児や妊婦に対する影響について知見が得られていないところから、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。」(参照：資料2；30ページ)

(菅野専門委員修正案①-2) (全体2/18)

「なお、今回の評価により、①ジアシルグリセロールを含む食用調理油(DAG油)にはトリアシルグリセロールを主成分とするTAG油とは異なる生体影響を及ぼす性質があることが示されたこと、及び、②DAG油および、それを高率に含む食品の食経験は、他の食品成分や食習慣との相互作用を含めて、本評価において討議された発がん等の慢性影響を考察するには不十分であること、および実施されたヒト摂取試験は、一般ヒト集団のすべての構成要素(胎児、新生児、小児、老人を含む)に於ける慢性影響を推し量るためには十分なものではないこと、から、特に胎児、新生児、小児に対する安全性については十分に考察されていないことを国民に周知すると共に、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引き続き、本製品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。」 (参照:資料2;21ページ)

(磯専門委員修正案⑧) (全体16/18)

「なお、当該食品成分の食経験は限られていることなどから、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。」 (参照:資料2;8ページ)

(参考:池上専門委員修正案①関連(全体1/18)) (評価書(案)6ページ)

「~~なお、~~しかし、ジアシルグリセロールはトリアシルグリセロールとは異なる生体影響の可能性も示唆されているところから、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。」 (参照:資料2;1ページ)

1
2
3
4
5

~~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つ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。~~

(及川専門委員修正案⑬-6) (全体17/18)

「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が、結果の重要性に着目して評価すべきであることを申し添える。」 (参照:資料2;19ページ)

(漆谷専門委員修正案②) (参照:資料2;10ページ) (全体18/18)

(田嶋専門委員修正案⑧) (参照:資料2;30ページ)

(菅野専門委員修正案②) (参照:資料2;22ページ)

(磯専門委員修正案⑨) (参照:資料2;9ページ)

(山崎専門委員修正案⑤) (参照:資料2;37ページ)

~~「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。」~~

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/senmon/tenkabutu/wg_s_t_dai5/wg_s_t_5-gijiroku.](http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/wg_s_t_dai5/wg_s_t_5-gijiroku.pdf)
28 [pdf](http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/wg_s_t_dai5/wg_s_t_5-gijiroku.pdf)
29 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
30 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
31 性に関する検索法の確立と閾値の検討」 研究成果報告書
32 <http://www.ifsis.fsc.go.jp/fsilv1/do/FSI117300>
33 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
34 6 月 16 日）
35 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/06/txt/s0616-1.txt>
36 25 厚生労働省 薬事・食品衛生審議会：議事録（2003 年 6 月 27 日）
37 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/06/txt/s0627-3.txt>
38 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

- 1 年 9 月 11 日)
- 2 <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai10/dai10kai-siryoku2-1.pdf>
- 3 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）
- 4 の概要」（2003 年 9 月 11 日）
- 5 <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai10/dai10kai-siryoku3.pdf>
- 6 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
- 7 いて（中間報告）」（2005 年 8 月 4 日）
- 8 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
- 9 発食安第 0920001 号）
- 10 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：
- 11 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）
- 12
- 13 （事業者提出資料より）
- 14 追 1 Hazleton Washington, Inc.: 4-Week Subacute Oral Toxicity Study in
- 15 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
- 16 添付）
- 17 追 2 Chengelis CP, Kirkpatrick JB, Marit GB, Morita O, Tamaki Y and
- 18 Suzuki H: A chronic dietary toxicity study of DAG (diacylglycerol) in
- 19 Beagle dogs. Food and Chemical Toxicology 2006; 44(1): 81-97
- 20
- 21 追 3 Chengelis CP, Kirkpatrick JB, Bruner RH, Freshwater L, Morita O,
- 22 Tamaki Y, et al.: A 24-month dietary carcinogenicity study of DAG in
- 23 mice. Food and Chemical Toxicology 2006; 44(1): 122-137
- 24
- 25 追 4 Chengelis CP, Kirkpatrick JB, Bruner RH, Freshwater L, Morita O,
- 26 Tamaki Y, et al.: A 24-month dietary carcinogenicity study of DAG in
- 27 rats. Food and Chemical Toxicology 2006; 44(1): 98-121
- 28
- 29 追 5 Huntington Res. Centre: Diglyceride Bacterial Mutation Assay. 試験報
- 30 告書 1992
- 31 追 6 Kasamatsu T, Oguro R, Morita O, Saigo K, Watabe H, Saito Y, et al.:
- 32 Genotoxicity studies on dietary diacylglycerol (DAG) oil. Food and
- 33 Chemical Toxicology 2005; 43(2): 253-260
- 34 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
- 35 る単回投与毒性試験」試験報告書 1996
- 36 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
- 37 による単回投与毒性試験」試験報告書 1996
- 38 追 9 Morita O, Knapp JF, Tamaki Y, Varsho BJ, Stump DG. and Namec MD:

- 1 Effects of dietary diacylglycerol oil on embryo/fetal development in rats.
2 Food and Chemical Toxicology 2008; 46(7): 2510-2516
- 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
- 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
- 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
- 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
- 16 追 15 Osaki N, Muguro S, Yajima N, Matsuo N, Tokimitsu I and Shimasaki
17 H: Metabolites of Dietary Triacylglycerol and Diacylglycerol During
18 the Digestion Process in rats. Lipids 2005; 40(3): 281-286
- 19 追 16 Meguro S, Osaki N, Onizawa K, Yajima N, Hase T, Matsuo N, et al.:
20 Comparison of dietary triacylglycerol oil and diacylglycerol oil in
21 protein kinase C activation. Food and Chemical Toxicology 2007;
22 45(7): 1165-1172
23