

(案)

## 対象外物質※ 評価書

# ヒスチジン

2010年4月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

※ 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質

# 目次

	頁
1	
2	
3	
4	
5	○審議の経緯 .....
6	○食品安全委員会委員名簿 .....
7	○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿 .....
8	○要約 .....
9	
10	I. 評価対象動物用医薬品の概要 .....
11	1. 用途 .....
12	2. 一般名 .....
13	3. 化学名 .....
14	4. 分子式 .....
15	5. 分子量 .....
16	6. 構造式 .....
17	7. 使用目的及び使用状況等 .....
18	
19	II. 安全性に係る知見の概要 .....
20	1. 吸収・分布・代謝・排泄 .....
21	2. 毒性に関する知見 .....
22	(1) 遺伝毒性試験 .....
23	(2) その他の試験 .....
24	(3) ヒトに関する知見 .....
25	3. 国際機関における評価の概要 .....
26	(1) JECFA における評価 .....
27	(2) EFSA における評価 .....
28	
29	III. 食品健康影響評価 .....
30	
31	・別紙 1 .....
32	・参照 .....
33	
34	

1 <審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 対象外物質告示（参照1）  
2010年 2月 15日 厚生労働大臣より食品衛生法第11条第3項の規定に基づき、  
人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質を  
定めることに係る食品健康影響評価について要請（厚生労働  
省発食安第0215第9号）  
2010年 2月 18日 第320回食品安全委員会（要請事項説明）  
2010年 4月 16日 第37回肥料・飼料等専門調査会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

（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

\*：2009年7月9日から

4

5 <食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

（2009年10月1日から）

- 唐木 英明（座長）  
酒井 健夫（座長代理）  
青木 宙 高橋 和彦  
秋葉 征夫 舘田 一博  
池 康嘉 津田 修治  
今井 俊夫 戸塚 恭一  
江馬 眞 細川 正清  
桑形 麻樹子 宮島 敦子  
下位 香代子 元井 葎子  
高木 篤也 吉田 敏則

6

## 要 約

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）とするヒスチジンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

以下、調査会終了後に作成。

1 I. 評価動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 動物用医薬品

4

5 2. 一般名

6 和名：L-ヒスチジン

7 英名：L-histidine

8

9 3. 化学名

10 CAS (No. 71-00-1)

11 英名：(S)- $\alpha$ -amino-1H-imidazol-4-propanoic acid

12

13 4. 分子式

14  $C_6H_9N_3O_2$

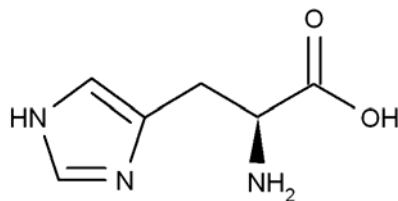
15

16 5. 分子量

17 155.15

18

19 6. 構造式



20

21

22 7. 使用目的及び使用状況等(参照 2、3、4、5)

23 ヒスチジンは、タンパク質を構成する 20 種類のアミノ酸の一つで、タンパク質  
24 に広く分布しており、魚肉中でも遊離の状態に含まれていることが多い。(参照 2  
25 P265、参照 3)

26 ヒトは、食品からタンパク質を摂取し、その構成成分であるアミノ酸に加水分解  
27 後、吸収し、組織タンパク質の代謝に利用している。ヒスチジンはヒトに対しては  
28 必ずしも必須アミノ酸ではない(参照 4)が、L-ヒスチジンは生体内での合成が比  
29 較的遅く、1985 年に FAO、WHO、UNU が発表した基準アミノ酸をもとに、必須  
30 アミノ酸として扱われている。特に乳幼児の成長に必須なアミノ酸である。(参照  
31 3、4、5)

32 日本では、動物用医薬品としての承認はない。

33 また、食品添加物としては、L-ヒスチジンが既存添加物(調味料、強化剤)とし  
34 て、L-ヒスチジン塩酸塩が指定添加物(調味料、強化剤)として使用されており、

1 使用基準は定められていない。

2 L-ヒスチジンは、育児用調整粉乳等の栄養食品にも広く利用されているほか、ヒト  
3 用医薬品としてアミノ酸輸液、経口、経腸栄養剤が使用されている。(参照 3)

4  
5 ヒスチジンは、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、  
6 食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損  
7 なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質(以下「対  
8 象外物質」という。)として、暫定的に定められている。今回、対象外物質ヒスチジン  
9 について、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 2 項の規定に基づく  
10 食品健康影響評価が厚生労働省から食品安全委員会に要請された。

11

## 12 II. 安全性に係る知見の概要

13 本評価書は、JECFA レポート等の L-ヒスチジンに関する主な科学的知見を整理し  
14 たものである。

15

### 16 1. 吸収・分布・代謝・排泄（参照 2、4、6）

17 タンパク質の分解によって生じたヒスチジンをはじめとする遊離アミノ酸は、小  
18 腸粘膜を通りナトリウム依存能動輸送によって吸収される。（参照 2 P490）

19 吸収された遊離アミノ酸は、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用される。遊  
20 離されたアミノ酸の約 75 %は再利用される。新しいタンパク質にすぐに取り込まれ  
21 ないアミノ酸は速やかに両性代謝中間体に代謝されるため、過剰のアミノ酸は蓄積  
22 されない。（参照 2 P270）

23 ヒスチジンは糖原性アミノ酸で~~(参照 7)~~、ヒスチジン脱アンモニア酵素による脱  
24 アミノの後に脱カルボキシル酵素によりヒスタミンが生成され、グルタミン酸を経  
25 て $\alpha$ -ケトグルタル酸になりクエン酸回路に入る。（参照 2、4、6）

26 アミノ酸の分解により生じた過剰の窒素は、魚類はアンモニアとして直接排泄し、  
27 鳥類はアンモニアを尿酸に、高等脊椎動物はアンモニアを尿素に変換して排泄する。  
28 （参照 2 P271、277）

29

### 30 2. 毒性に関する知見（参照 3、7~~8~~）

#### 31 (1) 遺伝毒性試験

32 L-ヒスチジンの *Escherichia coli* (*uvrB*, *uvrB umuC*, *uvrB LexA*) を用いた変  
33 異原性試験（プレート法、310  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、-S9）、*E. coli* (WP2 *uvrA/p k M101oxyR<sup>+</sup>*、  
34 *oxyR* ) を用いた変異原性試験（5,000  $\mu\text{g}/\text{plate}$ 、 $\pm$ S9）は全て陰性であった。ま  
35 た、L-ヒスチジンのヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験（ $\sim$ 111  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、  
36 -S9）及びヒト抹消血リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験（10、50 及び 100  
37  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、-S9）は陽性であったが、これらの試験では細胞毒性が測定されておらず、  
38 また影響に用量依存性がないことから、EFSA では、この結果は結論付けられない

1 とされている。(参照 7 P30)

## 3 (2) その他の試験

4 動物にヒスチジンを含む低タンパク食を投与した場合、数日後に体重の減少が起  
5 ころ。~~ヒスチジンによる不快症状は、食餌中のタンパクの量及び質による。~~(参照 3)

### 専門委員コメント

8 意味が分りづらいので削除してはいかがでしょうか

9 食品添加物公定書解説書の 5 週間腹腔内投与の毒性データの記載は必要ないで  
10 しょうか

## 3 (3) ヒトに関する知見

14 ヒトにヒスチジンを摂取させ (24 g~64 g/日の漸増投与)、味覚や匂い、及びそ  
15 れらの閾値の変化を比較したが、異常変化はみられなかった。尿中の亜鉛の排出増  
16 加がみられた。また、低用量の投与で~~いくつもの~~不快症状 (頭痛、吐き気等) が報  
17 告された。(参照 3)

## 3. 国際機関における評価の概要 (参照 7、8、9)

### (1) JECFA における評価

21 JECFA では、第 63 回会議 (2004 年) において、L-ヒスチジンが天然に存在す  
22 るアミノ酸で、多量栄養素であるタンパク質の構成要素であること、さらに  
23 flavouring agent として摂取する量よりはるかに多くの量を食品から摂取している  
24 ことから、flavouring agent の安全性評価に関する手順を適用しないこととした。

25 L-ヒスチジンが、flavouring agent として使用される場合において、現在の摂取  
26 量では安全性上の懸念はないとされ、現在の使用を認める (Acceptable) と結論し  
27 ている。(参照 8、9)

### (2) EFSA における評価

30 EFSA は、L-ヒスチジンの食品からの曝露量が flavouring substance としての曝  
31 露量よりはるかに大きいという理由で、安全性評価手順は適用しないが、flavouring  
32 substance としての曝露量では安全性上の懸念はないと結論している。(参照 7  
33 P13)

## III. 食品健康影響評価

36 ヒスチジンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常ヒスチジンを含むタ  
37 ンパク質を食品から多量栄養素として摂取している。

38 動物に投与されたヒスチジンは、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用され、ヒ

1 スチジンが過剰になったとしても、動物体内で代謝され、蓄積されることはないこと  
2 から、食品を介して動物用医薬品由来のヒスチジンをヒトが過剰に摂取することはな  
3 いものと考えられる。

4 ヒスチジンは、動物用医薬品、食品添加物等、さまざまな分野での使用実績におい  
5 ても、これまでに安全性に関する特段の問題はみられていない。(参照 10)

6 また、国際機関における食品添加物の **flavouring agent** 又は **flavouring substance**  
7 としての評価等において、ヒスチジンの食品としての摂取量が大きいことを考慮して、  
8 安全性上の懸念はないとされている。

9 以上のことから、ヒスチジンは、動物用医薬品として通常使用される限りにおいて、  
10 食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるもので  
11 あると考えられる。

12

13



1 <別紙 1 検査値等略称>

略称	名称
EFSA	欧州食品安全機関
FAO	国際連合食糧農業機関
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
UNU	国連大学
WHO	世界保健機関

2

3

1 <参照>

- 2 1. 食品衛生法第 11 条第 3 項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが明  
3 らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質を定める件（平成 17 年厚生労  
4 働省告示第 498 号）
- 5
- 6 2. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. 上代淑人 監訳. "タンパク質とアミノ酸  
7 の代謝". イラストレイテッドハーパー・生化学 原書 27 版. 丸善, 2007,  
8 p. 265-293.
- 9
- 10 3. "L-ヒスチジン".谷村顕雄. 食品添加物公定書解説書. 第 8 版. 棚元憲一 監修. 廣  
11 川書店, 2007, p. D1329-1331.
- 12
- 13 4. “ヒスチジン”.岩波生物学辞典、八杉龍一、小関治男、古谷雅樹、日高敏隆.第 4  
14 版、岩波書店、2002 年、p.1,150
- 15
- 16 5. “ヒスチジン” 国立健康・栄養研究所 「健康食品」の安全性・有効性情報一 監  
17 修. 廣川書店, 2007, p. D1329-1331.
- 18
- 19 6. “ヒスチジン”.獣医学大辞典、獣医学大辞典編集委員会. チクサン出版社、2000  
20 年、p.1,259
- 21
- 22 7. EFSA. SCIENTIFIC OPINION Flavouring Group Evaluation 79, (FGE.79).  
23 Consideration of amino acids and related substances evaluated by JECFA  
24 (63rd meeting) structurally related to amino acids from chemical group 34  
25 evaluated by EFSA in FGE.26Rev1. The EFSA Journal (2008) 870, 1-46.
- 26
- 27 8. JECFA. “Amino acids and related substances”, Evaluation of certain food  
28 additives, 2005, p98-105, 142, WHO Technical Report Series, No.928. 2004.
- 29
- 30 9. Summary of Evaluations performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee  
31 on Food Additives : HISTIDINE, 2004.
- 32
- 33 10. 平成 20 年度 農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の食品健康影  
34 響評価に関する情報収集調査 報告書 平成 21 年 3 月