

追加関連論文
(サッカリンカルシウム)
その 2

1. Sasaki YF, Kawaguchi S, Kamaya A, Ohshita M, Kabasawa K, Iwama K et al.: The comet assay with 8 mouse organs: results with 39 currently used food additives. *Mutat Res* 2002; 519: 103-19

8 週齢の ddy マウス (各群雄 4 匹) にサッカリン又はサッカリンナトリウム (100、1,000、2,000 mg/kg 体重) を単回経口投与し、投与 3 時間後又は 24 時間後にと殺して、腺胃、結腸、肝臓、腎臓、膀胱、肺、脳及び骨髄を用いたコメット試験が実施されている。その結果、無処置対照群と比較して、1,000 mg/kg 体重以上のサッカリン投与群の結腸並びにサッカリンナトリウム投与群の腺胃及び結腸で DNA 移動距離の有意な増加が認められたとされている。それ以外の組織・器官で DNA 移動距離の増加は認められていない。

2. Bandyopadhyay A, Ghoshal S and Mukherjee A: Genotoxicity testing of low-calorie sweeteners: aspartame, acesulfame-K, and saccharin. *Drug Chem Toxicol* 2008; 31(4): 447-57

8~10 週齢の Swiss マウス (各群雄 4 匹) にサッカリン (0、50、100、200 mg/kg 体重) を単回強制経口投与 (胃内挿管) し、投与 18 時間後にと殺して、その大腿骨から採取した骨髄細胞を用いたコメット試験が実施されている。その結果、50 mg/kg 体重/日以上投与群で tail DNA (%) 及び tail extent (μM) の有意な増加が認められたとされている。

3. Turner SD, Tinwell H, Piegorsch W, Schmeizer P and Ashby J: The male rat carcinogens limonene and sodium saccharin are not mutagenic to male Big Blue™ rats. *Mutagenesis* 2001; 16(4): 329-32

12 週齢の雄 Big Blue™ ラット (各群 10 匹) にサッカリンナトリウム (0、5%) を 10 日間混餌投与し、14 日目にと殺して肝臓及び膀胱の DNA を採取し、*lacI* の変異頻度をみる *in vivo* トランスジェニック動物突然変異試験が実施されている。その結果、被験物質の投与に関連した *lacI* 変異頻度の増加は肝臓及び膀胱のいずれにおいても認められなかったとされている。なお、本試験においては、陽性対照として用いた 4-アミノピフェニルの投与によって肝臓及び膀胱のいずれにおいても *lacI* 変異頻度が有意に増加したことが確認されている。

4. Durnev AD, Oreshchenko AV, Kulakova AV, Beresten' NF and Seredenin SB: [Clastogenic activity of dietary sugar substitutes]. *Vopr Med Khim* 1995; 41(4): 31-3

Durnev ら (1995) の報告によれば、サッカリン (5、50 mg/kg 体重/日) を C57BL/6 マウスに 5 日間経口投与する *in vivo* 染色体異常試験が実施されており、染色体異常の誘発は認められなかったとしている。

5. Garland EM, Sakata T, Fisher MJ, Masui T and Cohen SM: Influences of diet and strain on the proliferative effect on the rat urinary bladder induced by sodium saccharin. *Cancer Res* 1989; 49: 3789-94

5 週齢の F344 ラット (各群雄 10 匹) にサッカリンナトリウム (純度 99.9%) (0、5、7.5% ; 0、2,500、3,750 mg/kg 体重/日相当) を、3 種類の飼料 (AIN-76A、NIH-07 又は Prolab 3200) のいずれかを用いて 10 週間混餌投与し、と殺する試験を実施している。その結果、膀胱移行上皮の³H]チミジン標識率は、Prolab 3200 混餌において対照群で 0.05%であったのに対し 7.5%投与群で 0.43%、NIH-07 混餌において対照群で 0.04%であったのに対し 7.5%投与群で 0.14%と増加が認められたが、AIN-76A 混餌においては対照群、7.5%投与群ともに 0.04%と増加は認められなかったとされている。AIN-76A 混餌 7.5%投与群の投与 10 週の尿については、他の 2 飼料混餌投与群のそれと比較して、サッカリンナトリウム濃度及びカルシウム濃度が高く、カリウム濃度が低かったとされている。AIN-76A 混餌 7.5%投与群の尿 pH は 6.0 であり、Prolab 3200 混餌 7.5%投与群の 6.4 よりも低かったとされている。以上より、飼料の種類によってサッカリンナトリウムの細胞増殖作用は変わるとしている。

6. Warbrick EV, Dearman RJ, Ashby J, Schmezer P and Kimber I: Preliminary assessment of the skin sensitizing activity of selected rodent carcinogens using the local lymph node assay. *Toxicology* 2001; 163: 63-9

8~12 週齢の CBA/Ca マウス (各群 4 匹) にサッカリン (純度 98%) DMSO 溶液 (0、25、50、75%) 25 μ L を 3 日間両耳背部に局所投与し、投与 5 日目にと殺する試験が実施されている。その結果、陰性であったとされている。

7. Gallus S, Scotti L, Negri E, Talamini R, Franceschi S, Montella M et al.: Artificial sweeteners and cancer risk in a network of case-control studies. *Ann Oncol* 2007; 18(1): 40-4

1991~2004 年の間にイタリアの 4 地域における口腔・咽頭癌、食道癌、結腸癌、直腸癌、喉頭癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌及び腎細胞癌と診断された症例及びそれに対応する病院対照 (急性の非腫瘍性疾患患者) を基にした面接法による病院ベースの症例対照研究について、レビューが実施されている。具体的には、年齢、性別、教育期間、アルコール摂取、

喫煙、体重、総エネルギー摂取量及び熱い飲料の摂取といった交絡因子について調整を行った上で無条件多重ロジスティック回帰分析が実施されている。その結果、診断（症例）又は入院（対照）の2年前の時点における何らかの人工甘味料の摂取に係るオッズ比については、喉頭癌症例・対照においてのみ、一日摂取量が2錠・包/人/日以下の者で1.23（95%CI=0.59~2.57）、2錠・包/人/日超の者で2.34（95%CI=1.20~4.55）と摂取量に関連した有意な傾向が認められたが、砂糖の摂取に係るオッズ比についても同様の傾向がみられたとされている。サッカリン類の摂取に係るオッズ比の中で摂取に関連した増加が認められた症例・対照はなかったとされている。Gallusらは、本調査において、サッカリン類その他の人工甘味料（主としてアスパルテーム）の摂取により、対象とした複数部位の癌の発生が増加するという証拠は得られなかったと結論している。

8. Andreatta MM, Muñoz SE, Lantieri MJ, Eynard AR and Navarro A: Artificial sweetener consumption and urinary tract tumors in Cordoba, Argentina. *Prev Med* 2008; 47(1): 136-9

1999~2006年にアルゼンチンのコルドバ周辺の病院10施設において組織学的に尿路移行上皮腫瘍と確認され、泌尿器科専門医により診療録に記録された250例のうち面接に応じた症例197例（約80%）及びその病院対照397例（癌履歴のない急性疾患患者（腫瘍、尿路疾患、消化器疾患若しくは糖尿病の患者又は長期間食事制限した者を除く。))を基に、面接法による病院ベースの症例対照研究が実施されている。その結果、人工甘味料の摂取履歴のある者は138例（症例の51例（26%）及び対照の87例（22%））であり、当該症例・対照について年齢、性別、BMI及び社会的ステータスの調整を行った上で当該摂取履歴に係るオッズ比を算出したところ、10年間以上の摂取経験者（該当者数76例）で2.18（95%CI=1.22~3.89）、1~9年間の摂取経験者（該当者数62例）で1.10（95%CI=0.61~2.00）であったとされている。Andreattaらは、人工甘味料の10年間以上の摂取と尿路移行上皮腫瘍の発生との間に関連が認められたとしている。

9. Bosetti C, Gallus S, Talamini R, Montella M, Franceschi S, Negri E, et al.: Artificial sweeteners and the risk of gastric, pancreatic, and endometrial cancers in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(8): 2235-8

i) 1997~2007年に拡大ミラノ地域において新たに胃癌と組織学的に確認された症例230例及びその病院対照547例、ii) 1991~2007年に拡大ミラノ地域及びポルデノーネ県において新たに膵臓癌と組織学的に確認された症例326例及びその病院対照652例、iii) 1992~2006年に拡大ミラノ地域、ウディネ県、ポルデノーネ県及びナポリ都市部において新た

に子宮体癌と組織学的に確認された症例 454 例及びその病院対照 908 例（女性のみ）を基にした面接法による病院ベースの症例対照研究について、レビューが実施されている。各対照については、症例と同じ病院ネットワークに急性の非腫瘍性疾患で入院した患者の中から年齢、性別等で頻度マッチングを行った上で選定されている。具体的には、年齢、性別、教育期間、喫煙、体重、糖尿病履歴、総エネルギー摂取量及び熱い飲料の摂取といった交絡因子について調整を行った上で無条件多重ロジスティック回帰分析が実施されている。その結果、診断（症例）又は入院（対照）の 2 年前の時点におけるサッカリン類の摂取経験に係るオッズ比については、胃癌症例・対照で 0.65（95%CI=0.25~1.68）、膵臓癌症例・対照で 0.19（95%CI=0.08~0.46）、子宮体癌症例・対照で 0.71（95%CI=0.36~1.38）であったとされている。Bosetti らは、本調査においてサッカリン類を含む人工甘味料の摂取に関連した胃癌、膵臓癌又は子宮体癌の発生の増加は認められないと結論している。