



府 食 第 202号  
平成24年2月29日

食品安全委員会委員長 小泉直子 殿

調査・研究企画調整会議座長 廣瀬雅雄

平成22年度及び平成23年度採択食品健康影響評価技術研究  
課題の中間評価結果（案）について

標記について、平成24年2月24日に開催した第9回調査・研究企画調整会  
議において審議した結果、別添のとおり取りまとめましたので、報告いたします。

平成22年度及び平成23年度採択

食品健康影響評価技術研究課題の中間評価  
結果（案）について

平成24年3月

食品安全委員会 調査・研究企画調整会議

平成22年度採択 食品健康影響評価技術研究課題の中間評価結果一覧

研究課題番号	研究課題名	主任研究者 (所属機関)	研究期間	研究の概要	評価所見	評点(*)	評価結果
1001	遺伝子発現モニターマウスを用いた発達期脳に対する化学物質暴露影響評価法の開発	森 寿 (富山大学)	22年度～ 24年度 (3年間)	本研究では、神経活動に伴う脳内遺伝子発現を生きた個体で経時的に解析できる新たな脳遺伝子発現レポーター (Arc-LucおよびBDNF-Luc) マウスシステムを開発し、中枢神経系に作用する農薬類 (ピレスロイド系殺虫剤、カーバメート系殺虫剤、有機リン系農薬、ネオニコチノイド系農薬) の発達期脳における影響を、脳遺伝子発現、神経回路形成、成体での行動の観点から定量的に解析する評価系としての有効性を検証し、農薬の中枢神経発達と機能に与える影響を調査する新たなリスク評価系を構築するものである。また、個体レベルでの解析を行う際の要素的な情報を得るために、大脳由来初代培養神経細胞を用い神経回路網の発達過程での遺伝子発現に与える農薬類の影響とその作用分子機構の解析を行う。	脳遺伝子発現レポーターマウスシステムを用いたユニークな研究であり、発達期脳に対する化学物質の急性毒性影響については、本実験系での評価が期待できるデータは得られているが、次年度は、可能な限り長期経口投与でのデータを得ることにより、慢性影響も含めた食品健康影響評価に有用な試験法を提示していただきたい。	3.6	継続
1002	フタル酸エステルの生殖・次世代影響の健康リスク評価に関する研究	那須 民江 (名古屋大学)	22年度～ 24年度 (3年間)	DEHPは生殖毒性があり、精巣重量の減少や、テストステロン濃度の減少を引き起こすことが報告されている。本研究では、胎生期DEHP暴露が成長後の生殖器・性腺ホルモン系へ及ぼす影響や高脂肪食摂取による影響、これらとPPAR $\alpha$ との関わり、マウスとヒトのPPAR $\alpha$ の種差を明らかにすることを目的とする。胎生期DEHP暴露の雄生殖器・性腺ホルモン系への影響においては精巣の病理を評価し、血漿または精巣のテストステロンを測定する。また、結果に応じてホルモン濃度やホルモン合成に関わる遺伝子を測定し胎生期DEHP暴露による生殖器・性腺ホルモン系への影響およびPPAR $\alpha$ との関わり、その機能の種差を明らかにする。また胎生期DEHP暴露は摂食行動にも影響を及ぼしており、視床下部の摂食調節因子も関与している可能性が考えられる。そこで、脳における行動や学習に関する影響としてニューロステロイドや神経伝達物質およびそのレセプターを測定し、学習・行動について検討する。そしてPPAR $\alpha$ との関わりや種差についても検討する。	フタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP) の胎生期暴露の影響を、レセプター (PPAR $\alpha$ ) の種差により解明するという本来の研究目的を達成するためには、次年度は、生殖発生毒性の評価にターゲットを絞り研究を進める必要がある。	2.9	継続
1003	食品中化学物質への胎生～新生児期暴露が情緒社会性におよぼす影響評価手法の開発	佐藤 薫 (国立医薬品食品衛生研究所)	22年度～ 24年度 (3年間)	化学物暴露群にストレスを負荷した後に行動試験を行うことにより、行動試験にもとづく評価系の高感度化に成功した。神経回路機能試験では17の複数パラメーターの変化を「有無」でデジタル的に評価し、その発現率の変化の有意性を「発現率比の危険水準」のカラースケールとして表示することによってリスクを検出する新規解析手法を開発し、効率化、高精度化が実現された。マイクロアレイ等解析では主成分分析において対照群と暴露群を分離することのできる遺伝子リストを作成した。さらに、主成分分析におけるリスク数値化にコントロールと強力なポジティブコントロールを用いた相対評価を採用することで高精度化を実現できることが示唆された。脳内移行性の検討では、化学物質自身の透過性とその年齢依存性に加え、BBB機能への影響とその年齢依存性を考慮する必要があることが示唆された。神経回路機能試験で開発された多変量解析手法には今後、行動試験、マイクロアレイ解析、脳内移行性の検討で数値化されたパラメーターを統合し、情緒社会性リスク評価系を完成させる予定である。	情緒社会性への影響を複数の試験法を組み合わせる評価する研究手法は妥当であるが、食品健康影響評価に活用するためには、次年度は、動物実験で得られた結果のヒトへの外挿可能性、被験物質の選択及び暴露量 (低用量) について再検討いただきたい。	3.2	継続

平成22年度採択 食品健康影響評価技術研究課題の中間評価結果一覧

研究課題番号	研究課題名	主任研究者(所属機関)	研究期間	研究の概要	評価所見	評点(*)	評価結果
1005	食品中のナノマテリアルの腸管吸収及び体内動態の特性を利用したリスク評価手法の開発	堤 康央 (大阪大学)	22年度～ 24年度 (3年間)	近年、直径100 nm以下のナノマテリアル (NM) や1～10 nm以下のサブナノ素材 (sNM) の開発が急速に進んでいる。これらの素材は、従来までの100nm以上のサブミクロンサイズという大きな素材には無い革新的な機能を発揮する一方で、予測しにくい負の生体影響を誘発する可能性が懸念され始めている。これらNMやsNMのリスク評価を実施するに当たっては、これらの素材の暴露実態 (体内吸収性/動態/局在) を定性/定量解析する必要がある。しかしながら、現状は、定量技術が未発達である点がNMやsNMのリスク解析/評価の決定的な足枷となっていた。本研究は、この潜在的課題にいち早く着目し、三ヶ年 (H22-H24) で、元素分析や電子顕微鏡といった先端分析機器を駆使して、NMやsNMの暴露実態解析技術を開発しようとするものである。本研究では、NMに加えて今後市場へ浸透することが予想されるsNMをも評価対象に組み入れており、国民の健康確保や安全安心確保の観点での行政ニーズ・社会ニーズの照らしあわせても、必須かつ先見性の高い研究と言える。	目標達成に向けて順調に研究が進められており、これまでに得られたデータも食品健康影響評価の基礎データとして有用性が高い。次年度は、計画にある体内動態 (特に吸収以降の組織分布、排泄、残存の状況) の解析及び生体内ナノマテリアルの定量/定性解析とともに、ナノマテリアルの組織への影響についてのデータを含めた成果が得られることを期待する。	4.4	継続
1006	グリシドール脂肪酸エステルおよび3-MCPD脂肪酸エステルの安全性評価に関する研究	小川 久美子 (国立医薬品食品衛生研究所)	22年度～ 24年度 (3年間)	ジアシルグリセロール (DAG) のみならず、パーム油などの食用油の精製・脱臭過程で形成される副産物であるグリシドール脂肪酸エステル、および醤油などの植物蛋白加水分解物やマーガリンを含む食用油の精製・脱臭過程で形成される副産物である3-MCPD脂肪酸エステルは、加水分解によって発がん性が懸念されるグリシドールや3-MCPDに変化する可能性がある。また、これらの脂肪酸エステルについては生体への影響は十分調べられていない。食品中に含まれているこれらのエステル化合物をラットに反復投与し、毒性影響の有無を全身状態、血液生化学、病理組織学的に検討するとともに、 <i>in vivo</i> 遺伝毒性の有無および生体内での加水分解産物の生成の可能性について検討する。	研究は綿密な計画の下、順調に進められており、食品健康影響評価に活用できるデータが得られつつある。次年度は、計画に沿って各脂肪酸エステルの体内加水分解の有無、投与濃度を再検討した上での13週間反復毒性試験、 <i>gpt delta</i> ラットを用いた遺伝毒性解析を進めることにより、食品健康影響評価に有用な成果が得られることを期待する。	4.4	継続

平成22年度採択 食品健康影響評価技術研究課題の中間評価結果一覧

研究課題番号	研究課題名	主任研究者 (所属機関)	研究期間	研究の概要	評価所見	評点(*)	評価結果
1007	用量反応性評価におけるベンチマークドース法の適用に関する研究	広瀬 明彦 (国立医薬品食品衛生研究所)	22年度～ 24年度 (3年間)	本研究の最終目標であるベンチマークドース値を算出するための基本的なガイダンス案作成にむけて、23年度は、EPAやRIVMで開発されたベンチマークドース計算ソフトウェアBMDSとPROASTを用いて、国際機関等でTDI等が設定された事例や我が国の既存化学物質点検による試験結果データのうち、連続値データについてベンチマークドースの計算検証を行った。疫学データについては、JECFAで適用された事例について調査し、今後の適正な使用基準について検討した。実験的検証に関しては、主要な毒性メカニズムを同一にする複合暴露影響評価に関して、ベンチマークドース法の適用が有効であると考えられるが、23年度は、毒性影響の相加性を示す物質群、あるいは干渉性を示す可能性のある物質群の複合暴露評価に関する実証実験を行った。	ベンチマークドース法適用に係るガイドライン作成に必要な研究であり、継続して実施すべきであるが、複合暴露影響への適用を検証するための動物実験とする必要がある。次年度は、疫学データを含むベンチマークドース算出のための指標に関する研究をさらに進め、食品健康影響評価へのベンチマークドース法の適用に直結する成果が得られるように努力されたい。	3.4	継続
1008	ナノ物質の経口暴露による免疫系への影響評価手法の開発	蜂須賀 暁子 (国立医薬品食品衛生研究所)	22年度～ 24年度 (3年間)	本研究は、経口摂取されたナノ物質の健康影響のうち、腸管免疫系に対する免疫増強作用について調査研究することを目的とする。経口摂取されたナノ物質は、主に腸管から吸収されると考えられ、さらに食細胞である樹状細胞に取り込まれることにより、腸管免疫系への影響、中でも食品アレルギーに関与する免疫増強作用であるアジュバント作用が危惧されており、安全評価法が望まれている。本研究は、腸管免疫系の培養細胞系を用い、ナノ物質のアジュバント作用を簡便にスクリーニング評価する <i>in vitro</i> 測定法を確立し、ヒトが摂取する可能性の高いナノ物質について調査を行う。また、報告が少なく不明な点が多いナノ物質の腸管上皮細胞の透過吸収に関しても調べる。	ナノ物質の免疫系への影響について、様々な観点から研究を行っている。次年度は、食品で重要となるナノ物質を優先しつつ、 <i>in vivo</i> でのデータ蓄積、陽性データ(腸管上皮細胞での結果等)についてのメカニズム解析、陰性データの整理を行い、食品健康影響評価に有用な評価法を取りまとめたい。	3.4	継続
1009	トランス脂肪酸による動脈硬化性疾患の発生機序の解明と健康影響評価手法の確立	平田 健一 (神戸大学)	22年度～ 24年度 (3年間)	人工的脂肪酸であるトランス脂肪酸は、心血管イベントを高めるとして、欧米では食品に表示義務があり、摂取が厳しく制限されている。しかし、本邦においては、含有量表示が義務化されていない。今研究において、冠動脈疾患患者と非冠動脈疾患患者の血清中トランス脂肪酸濃度を測定し、日本人におけるトランス脂肪酸摂取のリスクと、栄養介入におけるトランス脂肪酸摂取を減らすことで、血清中濃度を減少させることが可能であるかを検証する。また、現時点における各食品に含まれるトランス脂肪酸量を測定し、栄養指導に生かす予定である。	トランス脂肪酸の臨床研究は重要であり、次年度は、引き続き、ヒトの臨床データとモデル動物のデータを併行して蓄積するとともに、ヒトのデータの疫学的検討(服薬影響等の補正)を適切に実施することにより、食品健康影響評価に直接活用できる成果が得られることを期待する。	4.3	継続

平成23年度採択 食品健康影響評価技術研究課題の中間評価結果一覧

研究課題番号	研究課題名	主任研究者 (所属機関)	研究期間	研究の概要	評価所見	評点(*)	評価結果
1101	食品を介するリステリア感染症に係わる高病原性リステリア株の評価と生体側の要因を加味した食品健康影響評価に関する研究	五十君 静信 (国立医薬品食品衛生研究所)	23年度～ 25年度 (3年間)	リステリア・モノサイトゲネス(LM)は、環境や食品からしばしば分離され、ヒトは食品を通じ本菌に暴される機会が多いと思われるが、リステリア感染症の患者数は非常に少ない。ヒトのリステリア感染症から分離される菌株は特定の血清型に偏っており、食品や環境由来株の血清型の割合と一致しない。本研究では、ヒト臨床分離株と食品や環境由来株を対比させ、遺伝子レベルでの株間の相違を明らかにし、細胞や動物実験による病原性評価の結果を合わせて、高病原性LMの特徴に関する情報とその検知法を提供し、得られた探知法を用いて、高病原性LMが食品や環境中にどのような頻度でどのように分布しているかの情報を提供することを目的とする。また、検討した動物評価系を用いて、宿主側の要因につき検討し、LMの発症に至る過程を考察する。これらの知見を総合的に考察し、LMの食品健康影響評価を試みる。	初年度は、リステリア臨床株と食品由来株の相違を血清型、病原性、病原遺伝子の発現等の観点から解明するため、丁寧な計画設計のもと研究を進めている。今後も、臨床株及び輸入食品(特にリステリア症多発国のもの)を含む食品由来株の解析から、病原因子を解明し、リステリアに係る食品健康影響評価に有用な成果が得られることを期待する。	4.2	継続
1102	アルセノシュガー、アルセノリピッドを含有する食品摂取による健康リスク評価	圓藤 吟史 (大阪市立大学)	23年度～ 25年度 (3年間)	食用海産動植物にはアルセノシュガー(AsSugs)、アルセノリピッド(AsLipids)が多く含まれ、それらの動態や作用は殆ど明らかにされていない。そこで、それらの抽出法、合成法、同定法を開発するとともに、ヒト・動物での動態、毒性について明らかにし、食品摂取による健康リスクを総合評価する。 本年度は、以下の成果を得た。開発した抽出法では、マグロとワカメの回収率は90%を超えた。AsSug328、ジメチルモノチオアルシン酸(DMTA)を合成した。ワカメからAsSug328、AsSug482が同定された。メバチマグロを摂取したボランティアの尿より代謝生成物のジメチルアルシン酸が検出された。DMTA投与ラットではOncomodulinが上昇した。マウスにホスファチジルアルセノコリンを摂取させると、速やかに肝臓に移行した。DMTAの細胞毒性はGSHの存在で増強された。	初年度は、知見の少ないアルセノシュガー、アルセノリピッドについて、抽出、合成、体内動態等において有用な結果が得られた。今後は、これらのデータを整理しつつ、毒性影響を含め、ヒ素の食品健康影響評価に有用な成果が得られることを期待する。	4.0	継続
1103	肝臓キメラマウスを用いたヒト型代謝プロファイルの外挿によるリスク評価手法の開発	末水 洋志 (財)実験動物中央研究所)	23年度～ 25年度 (3年間)	ヒト肝キメラマウスの肝臓は代謝・排泄能もヒト型であり「ヒト肝臓」として機能している。薬物代謝機能がよりヒトに近いヒト肝キメラマウスを用いることにより、ハザード物質自体の毒性評価が行えるだけでなく、従来の実験動物(マウスやラット)では得ることができなかったヒトに特有な代謝物(ヒト型代謝物)についても毒性評価が可能となる。本研究では1)薬物代謝機能がよりヒトに近いヒト肝キメラマウスを用いたハザード物質の毒性試験の実施、2)ヒト型代謝プロファイルを作成、3)従来のマウスの結果との比較によるヒトへの外挿性評価を行う。ヒト肝キメラマウスと従来のマウスにおける毒性試験の結果をもとに「種差」という不確定性要素による影響を低減したリスク評価手法の確立を目指す。	初年度は、化学物質の影響について、ヒトと動物の種差解明にかかるヒト型肝臓キメラマウスを作出した。今後は、安定的なキメラマウスの供給及びキメラ率の維持、マウスの肝障害(炎症、腫瘍等)の問題を解決しつつ、計画された毒性試験を実施し、新たな毒性評価手法の確立に有用な成果を出していただきたい。	3.9	継続

平成23年度採択 食品健康影響評価技術研究課題の中間評価結果一覧

研究課題番号	研究課題名	主任研究者 (所属機関)	研究期間	研究の概要	評価所見	評点(*)	評価結果
1104	ラットにおける遺伝毒性・反復投与毒性併合試験法の開発	西川 秋佳 (国立医薬品食品衛生研究所)	23年度～ 25年度 (3年間)	<i>gpt delta</i> トランスジェニックラットは、変異検出用のレポーター遺伝子がゲノムDNAに組み込まれており、動物個体に起こる遺伝子突然変異を任意の組織において定量的に測定し、誘発された突然変異を塩基配列レベルで解析できる特長を持つ。本研究では、 <i>gpt delta</i> ラットを用いた遺伝毒性・反復投与毒性併合試験法の標準化、一般毒性検索系としての妥当性および誘発病変内遺伝子変異との関連について検討する。また、レポーター遺伝子の安定性と回収効率に関する基礎データを得るため、ゲノム中に複数コピー導入されているλEG10の挿入部位を決定しコピー数の分析を行う。試験期間が長期に亘る場合、遺伝子突然変異が誘発された細胞が分裂することで見かけ上突然変異頻度が高く見積もられる可能性があるため、 <i>gpt delta</i> ラットの長期飼育を行い、加齢に伴う突然変異の蓄積およびクローナル変異体の影響の有無を明らかにする。	初年度は、実験系が整備され、動物実験が開始されたところである。初年度に得られた、レポーター遺伝子挿入部位の解析は、その必要性を整理したうえで、次年度以降、遺伝毒性発がん性をより精緻かつ短期に予測する動物モデルの確立のための成果が得られることを期待する。	3.2	継続
1105	日本における農薬等の急性参照用量設定のためのガイダンス作成に関する研究	吉田 緑 (国立医薬品食品衛生研究所)	23年度～ 24年度 (2年間)	本研究班での基本的考え方を基に、公開されている農薬評価書および農薬抄録を用いて197農薬のARfDの設定をシミュレーションした結果、90%以上の農薬についてARfD設定を行うことができた。ARfD設定根拠となる試験は発生毒性試験が最も多い一方、約30%の農薬で設定の必要がない結果であった。農薬の作用機序別の比較では、全てのコリンエステラーゼ阻害剤でARfD値設定が必要で、その値は低くADIとも近い値を示した。約10の農薬では急性影響に関するデータ不足によりARfDを設定できなかった。反復投与毒性試験における投与開始翌日の検査項目の追加や急性神経毒性試験は急性期影響の検出を容易かつ確実にすることから推奨される。 単回投与毒性試験に関する動物実験の候補剤としてシミュレーションの結果より、設定不可となった農薬のうち入手可能な農薬としてオリサストロビン等を選択した。平成24年3月までに終了するが、解析の一部は平成24年度前半までに完了する予定である。	急性参照用量設定のためのガイダンス作成に向けて、着実に研究を進めている。次年度は、本年度の結果を踏まえ、毒性発現メカニズムが様々な物質に適用可能なガイダンスの完成を期待する。	4.2	継続

平成23年度採択 食品健康影響評価技術研究課題の中間評価結果一覧

研究課題番号	研究課題名	主任研究者 (所属機関)	研究期間	研究の概要	評価所見	評点(*)	評価結果
1106	食品中のアルミニウムの神経発達系への影響など、新生児発育に対するリスク評価研究	吉田 優 (神戸大学)	23年度～ 24年度 (2年間)	<p>食用色素・ベーキングパウダー中に食品添加物として、アルミニウムが含まれていることが知られている。これまでに食品に含有されるアルミニウムが発達神経系に影響を与える可能性が示唆されているが、その生体への作用機序が明らかでないことから、十分な検討がなされていない。本研究では、胎児期に暴露されたアルミニウムが神経発達にどのような影響を与えるのかを検討することを目的とする。生体への作用機序を明らかにする基礎データを得るために動物実験を実施する。妊娠マウスにアルミニウム負荷させ、胎児の発達、出産、仔の成長にどのような影響が出るかを観察する。アルミニウムを暴露させたときに、血漿中のアルミニウム濃度がどのように変化するかを高周波誘導結合プラズマ質量分析計(Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometer: ICP-MS)を用いて分析する。免疫組織学的手法により、脳組織における神経発達を評価する。さらに、複数の行動テストから構成される「網羅的行動テストバッテリー」を用いて、生まれてくる仔の行動解析を実施する。</p> <p>以上の解析により、神経発達に与えるアルミニウムのリスク評価を行う。</p>	<p>初年度は、実験設計や測定法の基礎検討にとどまったことから、次年度は、まずは本年度使用したマウス(C57BL/6J)について、死因の究明をしつつ、アルミニウム負荷においては投与方法(時期、濃度)を工夫し、効率的に実験を進める必要がある。また、アルミニウム測定はさらに低濃度の測定が可能な方法によるとともに、行動解析試験は投与時期及び濃度との関連について知見が得られるような設計で実施し、アルミニウムの神経発達系への影響評価に活用できる成果を出していただきたい。</p>	2.5	継続
1107	胎児移行性における種差を反映したヒト胎児毒性リスク評価手法の開発	登美 斉俊 (慶應義塾大学)	23年度～ 24年度 (2年間)	<p>化学物質の胎児移行性はラット、ヒト共に胎盤関門によって規定される。胎盤関門細胞膜における化学物質の透過は、細胞膜脂質二重層への親和性に基づく拡散透過および、母体側・胎児側細胞膜に極性局在するトランスポータータンパクへの親和性に基づく選択的透過機構によって主に決定される。拡散透過における種差およびトランスポーターを介した選択的透過における種差をそれぞれ定量的に明らかにすれことで、ラットでの胎児移行性データからヒトにおける胎児移行性をより高精度に予測可能となる。本研究では、胎児移行性を規定する胎盤関門における種差を機能および分子レベルで定量的に明らかにし、ヒト胎児毒性リスク評価に胎児移行性における種差を反映させることを目指す。</p>	<p>胎盤移行性の種差を解明する本研究は、新たな毒性評価モデル確立の基礎となりうる。次年度は、食品中の化学物質を対象に、胎盤移行性についてヒトのデータを十分に集積し、胎児毒性評価における動物データのヒトへの外挿に活用できる成果を出していただきたい。</p>	3.2	継続

\*：評点は5点満点