



府食第739号
平成27年9月11日

食品安全委員会委員長 佐藤 洋 殿

研究・調査企画会議

事後評価部会 座長 川村 孝

平成26年度終了食品健康影響評価技術研究課題の事後評価結果(案)
について

このことについて、平成27年7月29日に開催した平成27年度研究・調査企画会議事後評価部会（第2回）における審議の結果、別添のとおり取りまとめましたので、報告いたします。

(別添)

平成26年度終了
食品健康影響評価技術研究課題の
事後評価結果（案）について

平成27年9月
食品安全委員会
研究・調査企画会議事後評価部会

平成26年度に終了した食品健康影響評価技術研究課題の事後評価結果一覧

研究課題番号 主任研究者名 (所属機関名)	研究課題名 (研究期間)	研究費 総額 (千円)	研究の概要	総合評価 (20点 満点)	研究の 妥当性 (5点)	目標の 達成度 (5点)	成果の 有用性 (10点)	評価所見
1302 吉成 浩一 (静岡県立大学)	核内受容体作用と 酵素誘導解析を基 盤とした、化学物質 による肝肥大の毒 性学的評価に関す る研究 (25年度～26年度)	30,000	<p>肝肥大および肝細胞肥大は、化学物質のばく露によりしばしば認められるが、その発現機序や毒性学的意義は明確ではなく、それらを毒性影響とすべきか否かは議論の余地がある。本研究の目的は、毒性試験情報を用いたデータ解析と、酵素誘導に関連する核内受容体活性化作用を評価する <i>in vitro</i> 試験を行なうことで、肝肥大および肝細胞肥大の毒性学的特徴を明らかにすることである。特に、これまで経験的に言われてきた肝細胞肥大と酵素誘導との関連性を明確にすることを主たる目的とした。</p> <p>まず、(独)製品評価技術基盤機構で公開されている HESS データベースおよび食品安全委員会が公開されている農薬評価書を利用して構築したラット毒性試験データベースを利用して、肝細胞肥大および肝肥大の毒性学的特徴の抽出を試みた。その結果、HESS データベースおよび農薬評価書を用いたいずれの場合においても、中心性肝細胞肥大と甲状腺関連所見の関連性が認められた。関連が認められた甲状腺所見は、薬物代謝酵素誘導と強く関連するものであることから、中心性肝細胞肥大と薬物代謝酵素誘導との関連性が強く示唆された。一方、農薬評価書を用いた解析により、中心性肝細胞肥大とびまん性肝細胞肥大との間に関連する毒性所見に違いが認められ、両者の発現機序や毒性学的意義に違いがある可能性が示唆された。さらに、肝肥大や肝細胞肥大は必ずしも肝がんの初期病変ではないことが示された。</p> <p>次に、小葉中心性肝細胞肥大を起こす化学物質を HESS データベースおよび農薬データベースから選出し、酵素誘導と関連するラット核内受容体(AHR, PXR, CAR, PPARα)に対する作用を <i>in vitro</i> 試験で評価した。その結果、上記核内受容体活性化作用と小葉中心性肝細胞肥大の間に強い関連性が認められた。また、農薬を用いた評価において、中心性肝細胞肥大とびまん性肝細胞肥大を起こす農薬の間で上記核内受容体活性化作用に差が認められた。以上の結果は、上述のデータ解析で得られた結果と一致し、中心性肝細胞肥大は薬物代謝酵素誘導と関連していること、また中心性肝細胞肥大とびまん性肝細胞肥大では毒性学的特徴が異なることを支持している。</p> <p>環境および食品汚染物質でありげっ歯動物で肝肥大を誘発する perfluorooctanoic acid (PFOA)による肝肥大における CAR の寄与を、マウス個体および培養細胞を用いて解析した。その結果、PFOA は CAR 活性化作用を有すること、また PFOA による肝肥大における CAR の寄与は PPARαと同程度であることが示唆された。</p> <p>以上、本研究では、毒性試験データベースを用いた情報・統計学的解析により、肝肥大(肝重量増加)および肝細胞肥大は肝がんの初期病変ではないことが強く示唆された。さらに、情報・統計学的データ解析ならびにレポーターアッセイや酵素誘導評価などの <i>in vitro</i> 試験を用いた解析により、中心性の肝細胞肥大の多くは、薬物代謝酵素誘導と強く関連していることが実証された。また、中心性とびまん性の肝細胞肥大では発現機序や毒性学的意義が異なる可能性が示された。酵素誘導を伴う肝細胞肥大は、肝臓の適応反応であり、可逆性の反応であるとされている。したがって、酵素誘導試験や核内受容体活性化作用評価の実施は、肝細胞肥大の発現機序や毒性学的影響を推定する上で有用と思われる。</p>	16.6	4.6	4.0	8.0	<p>(総合コメント) HESS データベース及び食品安全委員会の農薬評価書を利用して構築したデータベースの解析と実験的研究により、中心性とびまん性の肝細胞肥大では発現機序が異なり、中心性肝細胞肥大においては薬物代謝酵素誘導と核内受容体活性化が重要な因子であることを見いだした点は意義がある。今後、食品中の化学物質による肝毒性評価の判断基準が進展することを期待する。</p> <p>(個別コメント) ・肝肥大と核内受容体活性化の決定木はスクリーニングに有用。 ・レビューの限界はあるが、方法も手堅く、科学データに基づき整理されている。 ・肝肥大と肝がんの関連の低さなども示され、農薬等化学物質の安全性評価の方法としての可能性が示されたことは評価できる。「化学物質により誘発される肝肥大の毒性学的評価手法の確立と今後の課題点」(課題番号1303)との連携による研究の発展が期待される。 ・肝肥大の発現機序に核内受容体が関与することが明確になった。 ・未だ不明な点が多い核内受容体に対する化学物質の影響について研究するもので、研究者担当者が実証した知見が乏しいように思われるものの、基盤的研究としては高く評価できる。ただし、本成果が実際に化学物質の評価にどの程度有効であるのかについては明瞭ではない。 ・肝肥大の毒性学的評価はかなり明確になった。今後、この調査研究が生かされることを期待している。 ・科学的データに基づき整理されており、理解しやすい。農薬の肝障害評価に一定レベルの方向性を与える研究と思われる。</p>

研究課題番号 主任研究者名 (所属機関名)	研究課題名 (研究期間)	研究費 総額 (千円)	研究の概要	総合評点 (20点 満点)	研究の 妥当性	目標の 達成度	成果の 有用性	評価所見
					(5点)	(5点)	(10点)	
1303 吉田 緑 (国立医薬品 食品衛生研究 所)	化学物質により誘 発される肝肥大の 毒性学的評価手法 の確立と今後の問 題点 (25年度～26年度)	36,000	<p>肝重量の増加および肝細胞肥大として定義される肝肥大は、げっ歯類およびイヌを用いた毒性試験において最も一般的な投与に起因した変化である。この化学物質で誘発される肝肥大は毒性評価において肝毒性あるいは肝発がん性の早期のキーイベントであるか否かが議論されてきた。</p> <p>一方、肝細胞は内部あるいは外部因子からのストレスに対して生体恒常性維持する機能を有していることがよく知られており、この状態は生体の望ましい適応反応であると考えられている。</p> <p>本研究は、日本の毒性評価において化学物質で誘発された肝肥大が、生体の適応反応か、毒性(悪影響)かを判断するための科学的な考え方を示すことを目的とし、食品安全委員会が公表している農薬評価書から肝肥大に関する項目の抽出や解析を中心としてまとめた。</p> <p>検索した多くの農薬にとって肝肥大はげっ歯類およびイヌで最も一般的な投与起因性の変化であったが、毒性試験に用いた全ての動物種で肝肥大のみ誘発する化学物質は稀で、多くの農薬が肝肥大だけでなく、肝細胞の障害や肝脂肪化、胆道系の変化、色素沈着等を引き起こしていた。興味あることに、肝肥大発現用量はこれらの肝障害の誘発用量と同程度あるいは高い用量であったことから、肝肥大は肝障害に先立ち生ずる事象ではないと考えられた。肝肥大を示す40以上の農薬ではイヌにおいても甲状腺重量増加等の変化が認められ、肝肥大に伴う二次的影響としての甲状腺の変化はげっ歯類だけでなくイヌにおいても認められる変化であると考えられた。</p> <p>また、Constitutive Androstane/Active Receptor ノックアウトマウス(CARKO)を用いて肝腫瘍誘発量のトリアゾール系農薬3剤を投与する2段階発がん実験を行ったところ、肝肥大はCARを経由しないが、肝腫瘍形成にはいずれの剤もCARが重要な役割を果たしていたことから、肝腫瘍形成において肝肥大は早期キーイベントではないと考えられた。アソシエート因子とするのが適切かもしれない。また検索したトリアゾール系農薬の肝腫瘍形成はマウスCAR活性化によるものであり、ヒトには外挿されない変化である可能性が推察された。CARは現在その他の農薬を用いた同様の実験が進行中である。</p> <p>肝肥大の考え方については静岡県立大学の吉成浩一教授のグループと共同でとりまとめを行った。要約すると、肝細胞が外的因子に対して生体の恒常性が維持されている範囲内の肝肥大(肝細胞肥大および肝重量増加)は適応性変化であり、毒性影響ではない。同時に生体の恒常性保持機能の限界を越し、破たんを来した場合の肝細胞肥大は毒性と判断すべきである。具体的には以下の変化を伴う肝肥大は毒性影響の可能性を考える起点になる:(1)肝細胞の壊死と関連する指標や炎症性変化、(2)胆道系の変化、(3)脂質代謝系の変化、(4)色素沈着、(5)タイプや部位の異なる肝細胞肥大の誘発を指す。</p>	16.6	4.6	4.0	8.0	<p>(総合コメント)</p> <p>情報の解析及び実験的手法により、化学物質による肝肥大から発がん機構までの研究がなされ、肝肥大の毒性学的評価手法の方向性が示された。今後の農薬等化学物質における肝肥大の評価の進展が期待できる。</p> <p>本事業での成果と従前からの化学物質の肝に関するレビューや実証的研究の成果との整合性などについて考察を深めれば、有用性が格段に高まると思われる。</p> <p>(個別コメント)</p> <ul style="list-style-type: none"> 肝細胞肥大や肝肥大と酵素誘導についての知見、肝細胞肥大と肝障害は関連していないとの知見も示された。「核内受容体作用と酵素誘導解析を基盤とした、化学物質による肝肥大の毒性学的評価に関する研究」(課題番号1302)との連携による研究の発展が期待される。 実験が完了していないが、今後、総合評価に利用できるよう努めて欲しい。 実験研究についても完成させ、全て論文として公表して欲しい。 化学物質の評価に直結する重要な課題である。課題番号1302との連携が現時点では必ずしも十分ではないと思われるので、今後連携して化学物質による肝肥大のメカニズムについて考察を深めて欲しい。 肝肥大の毒性メカニズムが解明でき、農薬の評価ガイドライン案への考え方の整理につながる。 体制と計画は妥当。肝肥大の毒性評価に関する研究成果が複数論文化されている。肝肥大の評価が決まることが望まれる。 化学物質の肝肥大の毒性学的評価手法の方向性が示された。農薬のみでなく食品添加物についても検討されることを望む。

研究課題番号 主任研究者名 (所属機関名)	研究課題名 (研究期間)	研究費 総額 (千円)	研究の概要	総合評点 (20点 満点)	研究の 妥当性 (5点)	目標の 達成度 (5点)	成果の 有用性 (10点)	評価所見
1304 小野 敦 (国立医薬品 食品衛生研究 所)	遺伝毒性発がん物 質のリスク評価手 法に関する研究 (25年度～26年度)	28,884	<p>本研究では、食品安全委員会における食品中に含まれる遺伝毒性発がん物質の定量的リスク評価手法の検討のため「1. <i>in vivo</i> 遺伝毒性試験の遺伝毒性発がん物質の定量的評価手法への適用性の検討」及び「2. 国内外で採用されている遺伝毒性発がん物質の評価手法や評価事例の情報収集と専門家検討会の開催」により得られた成果をもとに我が国の食品安全委員会の役割に適合した評価指針案の提案を行った。</p> <p><i>in vivo</i> 遺伝毒性試験(TG試験)の定量的評価手法への適用性の検討においては、4種の遺伝毒性発がん物質について TG 試験を実施した結果、発がん性と TG 変異原性は量的相関性が高く、TG 試験のBMDL10 から発がん性の BMDL10 を推測できる可能性が示された。結果から定量的評価に利用可能な発がん性試験データが無い場合でも、TG 試験データから発がん性の定量的リスク評価ができる可能性を示している。発がん性の発現が遺伝毒性に質的・量的に依存していることが明らかかな場合には有効な方法と考えられるが、実用化のためにはさらなるデータの蓄積が必要と考えられた。</p> <p>一方、遺伝毒性発がん物質の評価手法や評価事例の情報収集と専門家検討会における議論をもとに、食品安全委員会における遺伝毒性発がん物質のリスク評価の原則となる評価指針案を作成した。本研究班で提案する評価指針案は、遺伝毒性試験結果から、発がん性における閾値の判断を行うための遺伝毒性評価部分と、その評価結果に応じた以降のリスク評価の方針を示すものである。遺伝毒性試験については、不可逆的な遺伝子損傷を検出する系のみを変異原性を示す試験結果として取り扱うこととし、変異原性陽性の結果が示された場合には、原則として閾値が設定できないものとして扱うこととした。また、定量的リスク評価値については、評価目的に応じて発がんスロープファクター、特定の発がんリスクレベルにおける摂取量及び MOE 評価を選択することとし、評価算出の基準となる出発点(POD)については、ベンチマークドーズ法(BMD法)が適用可能なデータが入手できる場合は、BMD法により算出することとした。</p> <p>本研究で提案する指針案は現時点における最新の科学的知見をもとに専門家の合意により作成されたものであり、国際的にも受け入れられる手法と考えられる。しかし、遺伝毒性や発がん性のメカニズムや閾値の問題については未解明の部分も多く、現在でも新たな研究や試験法開発が進められている。今後、新たな知見が得られた場合には、改めて議論を行う必要があると考えられた。</p>	15.6	4.4	3.6	7.6	<p>(総合コメント)</p> <p>海外評価機関における種々の定量的リスク評価の検討がなされており、食品中の遺伝毒性発がん物質によるヒト経口発がんリスクの定量的な評価の指針案を作成したことは評価できる。ただし、実用化のためには更なるデータの蓄積が必要である。研究としての新知見は十分ではないが、遺伝毒性発がん物質の評価に関するコンセンサスに向けての提言になる。</p> <p>(個別コメント)</p> <ul style="list-style-type: none"> 食品中の遺伝毒性発がん物質のリスク評価の基礎となり得るものである。 多くの専門家による多面的討論が行われ、発がん物質の評価のコンセンサスが得られたことは評価できる。 遺伝毒性に起因する発がん性について、トランスジェニック動物の遺伝毒性試験による評価ができる可能性が示されたことは評価できるが、4物質に限られているので、今後に期待したい。 トランスジェニック動物を供試することは基盤的研究の進捗として重要なベクトルであるが、食品健康影響の評価技術としてどの程度有用なものであるのか、考察を深めるべきであった。 今回の研究の主題ではないが、遺伝毒性試験の測定法の信頼性(検査者間再現性、検査者内再現性)に関する議論が行われていればなお良かった。 海外評価機関における種々の定量的リスク評価の検討がなされており、指針案も提案されていて、有用と考えられる。

研究課題番号 主任研究者名 (所属機関名)	研究課題名 (研究期間)	研究費 総額 (千円)	研究の概要	総合評点 (20点 満点)	研究の 妥当性 (5点)	目標の 達成度 (5点)	成果の 有用性 (10点)	評価所見
1305 田村 豊 (酪農学園大学)	食用動物由来薬剤 耐性菌の定量的食 品健康影響評価モ デルの確立 (25年度～26年度)	30,638	<p>本研究では、国際的にも例のない食用動物由来耐性菌に関する定量的リスク評価ガイドライン設定を視野に入れた定量的食品健康影響評価モデルを確立することを目的とした。定量的リスク評価モデルの確立に向けて、対象薬剤をフルオロキノロン剤とし、農場及び生産物の食中毒菌による汚染が深刻な肉用鶏、そして食中毒の年間発生例が極めて多いカンピロバクターを対象菌として検討した。定量的評価モデルを構築するに当たり、公表データがなくリスク評価に必要なデータを集積する実験班と、公表論文から得たデータと実験班から提供されたデータを使用して定量的食品健康影響モデルを確立するリスク評価班が有機的に連携を持ちながら研究目的の完遂を目指した。</p> <p>公表データや実験班で得られたデータをベースに、新たに発生段階部分も確率論的定量的リスク評価モデルを構築した。モデルによる試算の結果、カンピロバクター感染鶏に占めるフルオロキノロン剤感染鶏の割合を、耐性菌の耐性機構別に推測することができた。ばく露評価については、平成 20～22 年度に食品安全委員会の研究事業「定量的リスク評価の有効な実践と活用のための数理解析技術の開発に関する研究(主任研究者:春日文子)」において、鶏肉調理におけるカンピロバクターの交差汚染の定性的・定量的評価が実施されているため、この研究で用いられているばく露段階のデータを収集・整理し、データ更新が必要なものについては最新のデータを収集した。ばく露評価については、感染性胃腸炎罹患患者からアンケート調査を実施したものの、研究期間内に耐性菌感染による治療期間の延長や症状の重篤度などの情報が十分に得られなかった。</p> <p>以上のことから、確率論的定量的リスク評価モデルの構築を通して得られた知見を踏まえて、薬剤耐性菌によるヒトへの健康影響に関する確率論的リスク評価指針骨子素案を作成した。</p>	11.6	3.4	3.2	5.0	<p>(総合コメント)</p> <p>薬剤耐性菌の出現頻度の実態を定量的に推測することができたことは有意義である。公表データによる情報等を解析し、実験部門で行った成績を基にした確率論的定量的リスク評価モデルの基盤を構築し、薬剤耐性菌によるヒトへの健康影響に関する定量的リスク評価指針骨子素案を提示できたことは評価できる。ただし、ヒトへの健康影響の評価に関してはデータ不足により十分に行えず、モデルへの反映もできていないことから、達成度としては十分でない。</p> <p>(個別コメント)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・食用動物に由来する薬剤耐性菌による汚染の問題は食品分野にとどまらない大きな社会問題であり、研究の意義は高い。 ・臨床データが十分ではないが、実験班とリスク班の共同研究であることによって、定量的リスク評価指針作成に向けた基盤を構築することができた。 ・実験班では新知見が得られたが、モデル構築に必要なデータが不足している。 ・キノロン耐性カンピロバクターに関するエビデンスに厚みを増したが、その先がやや不足している。 ・種々の必要な要因がモデルの中に含まれていないので、有用かどうか不明である。

研究課題番号 主任研究者名 (所属機関名)	研究課題名 (研究期間)	研究費 総額 (千円)	研究の概要	総合評点 (20点 満点)	研究の 妥当性	目標の 達成度	成果の 有用性	評価所見
					(5点)	(5点)	(10点)	
1401 山崎 壮 (実践女子大学)	香料化合物のリスク評価手法に関する調査研究 (26年度)	3,434	<p>本研究では、国際汎用香料化合物 54 品目の安全性評価が完了した後、新規指定に向けたリスク評価を必要とする新たな香料化合物のリスク評価手法の指針案を検討・作成することを目的とした。</p> <p>食品添加物として香料化合物(合成香料)を新規指定する際に行うリスク評価は、食品安全委員会において、平成 15 年に公表された「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」(以下、平成 15 年評価法)に沿って行われている。この手法の特徴は、反復投与毒性試験データに基づき NOAEL(無毒性量)を求め、推定摂取量と比較して適切な安全マージンが存在するかを判断する。一方、JECFA(FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議)及び EFSA(欧州食品安全機関)の評価手法の特徴は、香料化合物の構造及び推定代謝経路などから3つの構造クラスに区分し、構造クラスごとに設定された Cramer クラス閾値(許容ばく露閾値)と評価対象香料化合物の推定摂取量とを比較する TTC(Threshold of Toxicological Concern)手法を採用していることである。</p> <p>国際汎用香料化合物が発出されてから 10 年が経ち、国際的に汎用されている新たな香料化合物が生まれ、我が国でそれらを新規指定に向けた安全性評価が期待されている。そこで、海外のリスク評価手法の見直し・整備状況を踏まえて、我が国の評価手法も見直すことが必要であると考えて本研究を実施した。</p> <p>本研究では、以下のことを実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 海外の香料化合物評価手法文書の収集及び業界へのヒアリング 2. 我が国と海外の香料化合物評価手法の比較 遺伝毒性評価、一般毒性、病理学的評価、摂取量推定法 3. 構造類似化合物のグループ評価に関する検討 4. ヒトの代謝産物予測ソフトウェアの利用に関する検討 5. 香料化合物評価手法の新指針案の作成と検証 <p>今回、以下の基本方針に基づく香料化合物評価手法の新指針案を作成した。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 基本は、EFSA の既存香料化合物の評価手法にならう。最初に遺伝毒性評価を行い、次に TTC 手法に基づく一般毒性評価を行う流れとする。 (2) 遺伝毒性評価では、EFSA が採用している類縁化合物グループ(FGE)に基づき、類縁化合物の遺伝毒性試験結果を参照した評価を認める。 (3) 医薬品の ICH M7 ガイドラインの手法を参考にして、遺伝毒性試験データがないまたは不十分な場合に、構造アラートの確認に QSAR システムの利用を推奨する。 (4) 一般毒性評価では、基本的に JECFA の判断樹による評価を採用するが、国際汎用香料化合物の評価と同様に、Cramer の構造クラス分類の Step 33 を採用しないことと、ステップ B5(摂取量は 1.5µg/day よりも大きいか?)を採用しないことを踏襲する。 (5) 代謝産物の予測では、実験動物による実験データに基づく評価が基本であるが、ヒトの代謝物予測ソフトも利用しながら専門家判断をすることがふさわしい。 (6) 摂取量推定法は、MSDI 法を基本とし、我が国の食生活パターンを反映させた SPET 法(日本版 SPET 法)を併用することがふさわしい。 <p>本研究の成果が、食品安全委員会における新たな香料化合物のリスク評価手法の制定に役立つことを期待する。</p>	15.6	4.2	4.0	7.4	<p>(総合コメント)</p> <p>香料化合物のリスク評価に適用するための安全性評価手法が検討され、具体的な指針案が示された。食品安全委員会での今後の香料化合物のリスク評価に有用な研究と言える。提案された評価法のパフォーマンス評価が十分ではないが、今後の研究に引き継がれるべきである。</p> <p>(個別コメント)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・日本固有の食習慣や過度摂食の人をどのように組み込むのが難しい面もあるが、日本版 SPET 法の適用も含めて、総合的な指針案が示されることを期待する。 ・親化合物のみならずヒトの代謝物を <i>in silico</i> で予測し総合的リスクを評価しようとする試みも進められており、今後の進展が期待される研究課題である。ただし、我が国と海外のガイドラインの整合性等に関わる考察がやや貧弱であると感じられた。 ・反復投与毒性試験がない場合について新規指定の迅速化に有用である。ただし、QSAR の利用上の課題、摂取量推定法の課題が未解決である。 ・香料化合物評価の指針案は具体的であり、有用だと思われる。 ・今回の調査結果を用いて、現在の「国際的に汎用される香料の安全性評価の方法」を発展させ、香料化合物の評価手法に関する新たな指針の作成に進むことを期待したい。

研究課題番号 主任研究者名 (所属機関名)	研究課題名 (研究期間)	研究費 総額 (千円)	研究の概要	総合評価 (20点 満点)	研究の 妥当性 (5点)	目標の 達成度 (5点)	成果の 有用性 (10点)	評価所見
1405 山手 文至 (大阪府立大学)	肝マクロファージの 機能特性に基づいた 肝毒性の新規評価 手法の構築と緻密化 (26年度)	12,070	<p>肝には約 20%の肝固有のマクロファージが存在し、肝機能の恒常性維持に係わるとともに、その機能異常は化学物質による肝障害に一次的あるいは二次的に影響を与えている。しかし、肝マクロファージの機能特性に基づいた肝毒性の評価手法の構築や、肝毒性の発現メカニズムは解明されていない。近年、病変部位に出現するマクロファージを M1 と M2 に分けて評価する概念が提唱された(M1/M2 分極化)。M1 は、炎症初期に誘導され、高い貪食活性を示し、一方、M2 は、線維化を導き組織の修復に関与する。</p> <p>本研究では、化学物質誘発性肝障害を評価する新たな手法を構築する目的で、多彩な機能特性を現す肝マクロファージに着目し、その機能を見極める検出系を確立するとともに、その検出系を用いて、化学物質の肝毒性発現メカニズムを、M1/M2 分極化に基づいて解明することを目的とした。</p> <p>まず、肝マクロファージの基本性状を得るために、発生過程の肝マクロファージの特性を解析した。その結果、胎子では貪食活性の高い CD68 M1 マクロファージが、新生子から成体では肝常在マクロファージである CD163M2 クッパー細胞が現れ、肝組織構築に係わることが分かった。次に、肝恒常性に係わるクッパー細胞の役割を解析した。リポソームを投与すると、それを貪食した CD163 クッパー細胞が活性化し、AST と ALT が減少した。一方、クロドロネート投与によるクッパー細胞枯渇下では、AST と ALT は増加した。クッパー細胞は肝逸脱酵素のクリアランスに関わることが分かった。すなわち、肝毒性においてクッパー細胞の機能状態を把握しておくことの重要性が示された。</p> <p>化学物質による肝障害の解析において、テオアセトアミド(TAA)投与の小葉中心性肝細胞傷害では、M1 機能に関わる INF-γ TNF-α IL-6 と、M2 機能に関わる IL-4 の発現が、組織傷害に先立ちすでに増加しており、これに続いて、CD68M1 と CD163M2 マクロファージが傷害部位に誘導され、同時に修復に係わる TGF-β1 や IL-10 が上昇した。CD68M1 は、MHC クラス II と Iba1 を、CD163M2 は、CD204 と Gal-3 を表出することが分かった。クロドロネート投与によるマクロファージ枯渇下での TAA 病変を解析したところ、初期では肝小葉中心部の凝固壊死の形成が遅延し、修復期では異栄養性石灰沈着が生じ、治癒が遅延した。また、α-naphthylisothiocyanate (ANIT)投与によるグリソン鞘の胆管上皮傷害では、MHC クラス II 発現マクロファージが病変形成に極めて重要であることが示された。クロドロネート投与による ANIT 病変では、胆管周囲の線維化が遅延した。肝毒性では小葉中心部とグリソン鞘領域の傷害において異なるマクロファージが機能することが分かった。ラットマクロファージ株 HS-P を用いた <i>in vitro</i>でのマクロファージ機能解析により、M1 因子である INF-γ あるいは M2 因子である IL-4 を添加することで、<i>in vivo</i>で生じるマクロファージ機能の現象が再現できることが分かった。HS-P は試験管内での肝毒性メカニズム解析において有用であることが示された。マクロファージの M1/M2 分極化に基づいた肝毒性病変の評価手法は、薬物誘発性病変の新たな病理発生機序の解明につながると考える。これは、また、肝毒性評価において用いられる肝機能パラメーターの緻密化と精度の高い end-point を導くことができることから、食品健康影響評価でのより科学的な ADI(一日摂取許容量)設定が可能となる。本課題で得られた成績はその基礎情報を提供する。</p>	14.6	4.2	4.2	6.2	<p>(総合コメント)</p> <p>肝毒性をマクロファージ M1/M2 分類から評価しようとした試みは学術的には興味深く実験も良質である。しかし、研究における供試化合物が少なく、また毒性評価を時間軸上で評価しなくてはならないことから、食品健康影響評価への応用が難しい。</p> <p>(個別コメント)</p> <ul style="list-style-type: none"> 肝毒性の評価手法や動物実験の実施における留意点などに活用を期待したい。 実験動物として全てラットを用いており、他の動物にも適用可能か疑問が残る。 測定の再現性、簡便性、異なる実験動物でも認められるものなのかについて検証していない。 肝マクロファージによる肝細胞障害と免疫介在性の毒性発現機序の解明を目指しての研究であり、応用性という点ではさらなる検討が必要であるが、単年度としての成果は見られた。 肝マクロファージの機能特性に基づいて新規な食品健康影響評価モデルを確立しようとするものだと思うが、研究のベクトルが必ずしもその方向を向いていなかったように思われる。 マクロファージに焦点があり、論文は複数できている。すぐに評価に使えるものではないが、将来的には有用。基礎的研究であるが、効率的な研究成果があった。

研究課題番号 主任研究者名 (所属機関名)	研究課題名 (研究期間)	研究費 総額 (千円)	研究の概要	総合評点 (20点 満点)	研究の 妥当性 (5点)	目標の 達成度 (5点)	成果の 有用性 (10点)	評価所見
1408 鈴木 規之 (国立研究開発 法人国立環境 研究所)	食品からのアクリル アミド摂取量の統計 的推定に関する研究 (26年度)	5,265	<p>本研究は、統計学的手法を用いて我が国における食品由来のアクリルアミドの長期平均摂取量の分布を推定することを目的とした。農林水産省およびその他の調査研究による食品中アクリルアミド含有量の測定値に基づき各種食品中のアクリルアミド濃度の分布の推定を行うとともに、厚生労働省が実施した平成24年度国民健康・栄養調査で得られた個票データをもとに、アクリルアミドを含有する各種加工食品の摂取者数および摂取量を推計する方法を検討した。また、食品中のアクリルアミド濃度平均値と吉池らの調査で得られた食品摂取量平均値を用い、アクリルアミド摂取量の点推定を行った。さらに食品ごとのアクリルアミド推定摂取量を合計し総摂取量を推定するとともに、各種食品からのアクリルアミド摂取量の寄与を推定した。</p> <p>濃度や原材料に基づき食品をグループ化し、グループごとのアクリルアミドの濃度分布の推定を行った結果、食品グループのアクリルアミド濃度の分布の多くは、非対称の分布形であった。コーヒー飲料、コーヒー豆、焙煎麦中では対称形の分布であると推定された。国民健康・栄養調査では穀類以外は基本的に生の状態における重量に換算した摂取量が記録されるため、フライドポテトや調理された野菜の摂取量については、料理名から調理方法を判定し、調理方法毎の食品摂取量を推計することが妥当であると考えられた。また、家庭で作られたパン類を想定し、料理名と小麦粉類の組み合わせから自家製パンの有無を判定し、小麦粉の摂取量をもとにパンの摂取量を推計する方法を検討した。さらに、パンや和菓子類においては同じ食品でも含みつ糖を原料に含む食品において高頻度でアクリルアミドが検出される傾向があるため、含みつ糖を原料に含む食品の割合が摂取量に影響する要因として考慮すべきもと考えられた。</p> <p>アクリルアミドの平均摂取量について、点推定を行った。アクリルアミドの摂取量に対する寄与の高い食品は、じゃがいもの素揚げおよび炒めもの、コーヒー、小麦菓子類と推定された。本推定には種々の不確実性が含まれているため、今後、国民健康・栄養調査の個票データの解析を進め、アクリルアミド摂取量に影響を与える要因を定量化し、各種食品中のアクリルアミド濃度および食品摂取量の分布とともに推定モデルに適用することにより、日本人全体におけるアクリルアミド摂取量の分布を推定する必要がある。</p>	15.6	4.2	3.8	7.6	<p>(総合コメント)</p> <p>我が国における食品由来のアクリルアミドのばく露量評価を実施した点は高く評価できる。食品の摂取量の分布が不明であることからアクリルアミド摂取量の推定が点推定となった点は課題であるが、現状の推定しうる範囲内でわが国における食品からのアクリルアミド摂取量を算出したことは有用である。限界はあるが、この領域のデータが乏しいだけに重要資料となるものである。</p> <p>(個別コメント)</p> <ul style="list-style-type: none"> アクリルアミドの摂取により大きく影響する食品群を抽出できた。 今後、性別・年齢別推定値が出されると、食品安全委員会のアクリルアミドの評価に大いに利用可能となると思われる。 今後、摂取量の推定精度などを向上させ、食品摂取データの更なる解明を進めていただきたい。 アクリルアミドのばく露マージンをリスク評価に用いるための基礎的調査研究であり、新規性は乏しいが、重要かつ必要な課題である。 より精度の高い情報を収集し、アクリルアミドの健康影響を考察されたい。 アクリルアミド摂取量推計法としては妥当。アクリルアミド濃度推定は妥当。日本人におけるアクリルアミド摂取量の推計は有用。大量でしかもばらつきの大いデータの整理を短期間にしなければならなかったので大変だったと思う。 今後、食品の安全性評価に利用できる、トータルダイエツトスタディが実施されることを期待する。 今後、方法に工夫を加え、現実をより反映する推計になることを期待する。