

1 農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて（案）

2 （ 年 月 日 農薬専門調査会決定）

3 【林専門委員より】（全体的なコメント）

- このガイダンスの目的が少々曖昧でしたので、部会間の公平な判断基準であることを明記しました。
- 部会で使われるということで、専門分野以外の委員にも読みやすいよう簡潔かつ単純化してみました。（ご専門の先生はおわかりだろうと思い、細かい点を削除してみました。）もちろん文献は残してありますので、そこに飛ぶことは可能です。

4
5 1. はじめに

6 このような背景を踏まえ、本資料では、食品安全委員会農薬専門調査会において
7 毒性試験で認められた肝肥大が生体の適応反応であるか、毒性影響（有害作用）で
8 あるかを各部会が公平に判断できるようにする際の、現時点での科学的な考え方を整
9 理したものである。

10 なお、この資料は、現時点における科学的知見に基づく基本的考え方をまとめた
11 ものであり、国際的な評価基準の動向、国内外の科学的知見等を勘案し、必要に応
12 じて見直すこととする。 [林専門委員修正]

13 肝重量の増加や肝細胞肥大は、化学物質の投与による影響として毒性試験で最も
14 一般的に認められる変化であるが、これらの変化が肝障害や肝腫瘍形成へと続く変
15 化であるのか否かについては、長年にわたり議論されてきた。一方で肝臓はその機
16 能として化学物質の代謝を行う器官である。その代謝過程において、各種の薬物代
17 謝酵素が誘導され、それらの酵素が存在する細胞内小器官が増生した結果として、
18 肝臓重量や肝細胞肥大が起きることも知られている。

19 このため、これらの変化が生体にとって有害影響なのか、適応反応であるかにつ
20 いては世界的にもこれまで数多くの議論が重ねられており、近年、国際的には、生
21 体の恒常性が維持されている限りにおいて肝細胞肥大は適応性変化であり毒性影
22 響ではないが、肝臓の病理組織学的検査における肝細胞傷害や血液生化学的検査に
23 おける肝毒性関連項目の異常等、肝障害性が認められた場合には、生体の恒常性が
24 破たんした状態であるとして、肝細胞肥大を毒性と判断すべきであると考えるのが
25 一般的となりつつある。

26 食品安全委員会農薬専門調査会においては、数多くの農薬について、十分な科学
27 的知見が得られない中で、一貫性をもった判断を行うため、これまで肝重量の絶対
28 重量及び比重量¹の双方が有意差をもって増加した場合並びに肝細胞肥大が認めら
29 れた場合には毒性所見と判断するという一定のルールを適用して判断してきたと
30 ころである。しかしながら、最新の科学的知見に照らし合わせると、このような考
31 え方は生物の生理的な反応をも毒性と判断している可能性もあることから、この判
32 断が、リスク評価のためのハザードのエンドポイントとして妥当であるかどうかを

¹ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

1 検討する必要が生じている。

2 ~~このような背景を踏まえ、本資料では、食品安全委員会農薬専門調査会において~~
3 ~~毒性試験で認められた肝肥大が生体の適応反応であるか、毒性影響（有害作用）で~~
4 ~~あるかを判断する際の科学的な考え方を整理した。~~

5 ~~なお、この資料は、現時点における科学的知見に基づく基本的考え方をまとめた~~
6 ~~ものであり、国際的な評価基準の動向、国内外の科学的知見等を勘案し、必要に応~~
7 ~~じて見直すこととする。~~ 林専門委員削除

9 2. 肝肥大とは

10 肝肥大とは、外的因子に応答して肝細胞の機能が亢進した結果、肝細胞の細胞質
11 が形態学的に肥大（肝細胞肥大：Hepatocellular hypertrophy）し、結果として肝重量
12 が増加することをいう。

13 (1) 機能的変化

14 機能的には、肝肥大は、生体内に取り込まれた生体外異物に対して、生体がそ
15 の機能の恒常性を保持するため、肝細胞の薬物代謝酵素を誘導し、生体外異物に
16 対する代謝能を上げて対応した結果生ずるものである。このような適応反応は、
17 生体外異物応答性の核内受容体 [Constitutive androstane/active receptor (CAR)、
18 pregnane X receptor (PXR) 及び peroxisome **proliferator**-activated receptor alpha
19 (PPAR α)] 中島専門委員修正 を介することが多く、関連遺伝子の発現亢進を経て
20 代謝酵素タンパク質の合成亢進へと進む。この反応は可逆性であり、生体にとっ
21 て望ましい反応であると考えられる。

22 (2) 形態学的変化

23 肝細胞肥大は、光学顕微鏡レベルで個々の肝細胞の大きさが増大することを指
24 す。容積を増した肝細胞の細胞質は、正常と比較しすり硝子状あるいは微細顆粒
25 状の好酸性細胞質として認められることが多い。電子顕微鏡学的には肝細胞の細
26 胞質内の滑面小胞体 (smooth Endoplasmic Reticulum: sER) 又はマイクロボディ
27 (Microbody) の増加として認められる。

28 薬物代謝酵素誘導を伴う肝細胞肥大では、小葉中心部から肝細胞肥大が観察さ
29 れ、その程度の増加とともに中間帯へと広がり、最終的には小葉全体にび漫性に
30 認められることが多い。ペルオキシゾーム増殖による肝肥大では小葉全体にわた
31 るび漫性の肝細胞肥大として認められることが多い。

32 肝細胞肥大は、水腫性変性、肝細胞内の脂肪やグリコーゲン蓄積又はミトコン
33 ドリア増生による肝細胞の大型化とは区別される。

35 3. 食品健康影響評価における肝肥大の取扱いの基本的考え方

36 1) 原則

37 外的因子への応答として、生体の恒常性を維持するために肝細胞の機能が亢進す
38 ることが肝細胞肥大であることから、生体の恒常性が維持されている限りにおいて、

1 肝肥大は適応性変化であり、毒性影響とはしない。

2 一方、生体の恒常性維持機能には限界があることから、この限界を越え生体の恒
3 常性が破たんした肝肥大はもはや適応ではなく、生体にとって悪影響が生じている
4 と考える。

5 肝肥大が毒性影響であるか適応性変化であるかは、それぞれの剤において認めら
6 れた所見等を総合的に判断し、個々に判断する。

8 2) 各論

9 (1) 毒性影響ととらえるべき変化

10 ① 肝細胞肥大のタイプ

11 病理組織学的に、門脈周囲性に肝細胞肥大が認められた場合、光学顕微鏡です
12 り硝子状や微細顆粒状の細胞質を伴う肝細胞肥大ではなく、風船様の大型肝細胞
13 や水腫性変性が認められる場合、又は電子顕微鏡下において sER やマイクロボデ
14 ィ増生以外の細胞内小器官の変化を主とする肝細胞肥大が観察された場合には、
15 これらの肝細胞肥大が毒性影響である可能性を考慮すべきである。

16 タイプの異なる肝細胞肥大の見極めは、多くの場合病理組織学的手法によるこ
17 とから、肝肥大の判断に当たっては、肝細胞肥大が生じている部位や肝細胞の形
18 態学的特徴が明示されていることが重要な情報となりうる。

19 ただし、部位が記載されていない場合であっても変化の程度等を総合的に判断
20 し、毒性影響であるかどうかを検討する必要がある。

21 ② 肝細胞の変性及び壊死（単細胞壊死を含む）並びにそれらに対する炎症性反応 22 指標に変化が認められる場合

23 肝細胞内の恒常性維持機能が限界に達して破たんした場合、肝細胞は傷害され
24 細胞死に陥る。破たんの結果は、形態学的には肝細胞の変性及び壊死（単細胞壊
25 死を含む）並びにそれらに対する炎症性反応として認められる。また、炎症の慢
26 性化により線維化、肉芽腫の形成等が認められることもある。

27 血液生化学的には、肝細胞機能の破たんにより細胞外へ逸脱する酵素であるア
28 ラニンアミノトランスフェラーゼ（Alanine aminotransferase : ALT）の増加が最も
29 鋭敏な指標である。また、ALT 同様に逸脱酵素であるアスパラギン酸アミノトラ
30 ンスフェラーゼ（Aspartate aminotransferase : AST）の増加及び肝細胞のミクロソ
31 ーム酵素であるアルカリフォスファターゼ（Alkaline phosphatase : ALP）の増加も
32 肝細胞障害の指標となりうる。ただし、ALP は肝障害のみならず、肝臓以外のア
33 イソザイムによっても変動する。特に毒性試験で使用するイヌは一般的には成長
34 期（試験開始時に 4～6 か月齢）にあり、骨由来の ALP が変動する時期と一致す
35 るため、イヌにおける ALP の変化が肝毒性を反映しているかどうかについては
36 慎重に見極める必要がある。

37 ③ 胆道系の変化を伴う場合

38 肝肥大とともに、胆道系の変化を示す病理組織学的所見が認められることがあ

1 る。この変化は、病理組織学的には胆管若しくは胆道系組織の変性/壊死、炎症反
2 応、胆管過形成等として、血液生化学的にはビリルビン、 γ -グルタミルトランス
3 ペプチターゼ (γ -glutamyltranspeptidase : GGT) の増加等として認められる。

4 これらの変化と肝細胞肥大との直接的な関連性を通常毒性試験検査で明ら
5 かにすることは難しいが、これらの変化が肝肥大とともに認められた場合には、
6 肝肥大が毒性影響である可能性を考慮すべきである。

7 ④ 脂質代謝系の変化を伴う場合

8 肝肥大とともに、肝細胞内の脂肪蓄積を示す病理組織学所見が認められること
9 がある。この変化は、血液生化学項目では中性脂肪あるいはコレステロールの増
10 加といった脂質代謝系の関連項目の変化として認められる。また、肝細胞の脂肪
11 蓄積は肝細胞の変性/壊死、炎症反応とともに観察されることもある。

12 多くの場合、肝細胞肥大と脂質代謝異常の直接的な関連性を通常毒性試験検
13 査で明らかにすることは困難であるが、これらの検査項目の変化は肝臓の脂質代
14 謝系の異常に基づくことが多いと考えられることから、肝肥大と同時にこれらの
15 検査値の増加や病理組織学的変化が観察された場合には、肝肥大が毒性影響に関
16 連している可能性を考慮する必要がある。

17 ⑤ 肝肥大が色素沈着等を伴う場合

18 肝細胞、クッパー細胞等単球食細胞系の細胞質内の褐色色素沈着等の病理組織
19 学的変化が肝肥大とともに認められる場合がある。色素の種類によって沈着する
20 成因は様々であり、ポルフィリンの沈着は肝細胞内でのヘム代謝の変化、リポフ
21 スチン沈着は肝細胞の脂質過酸化の亢進による消耗あるいは加齢、ヘモジデリン
22 沈着増加は生体内で生じた溶血に対する反応を示唆することが多い。

23 多くの場合、通常毒性試験検査で色素沈着と肝細胞肥大との関連性を明ら
24 かにすることは困難であるが、生体内又は肝臓での毒性変化の結果として色素沈着
25 が増加することが多いと考えられることから、肝肥大と同時にこれらの変化が認
26 められた場合には、肝肥大が毒性影響に関連している可能性を考える必要がある。

27 ⑥ 甲状腺の変化を伴う場合^{林専門委員削除}

28 **【林専門委員より】** その他の項目とボリュームを揃えてみました。

29 ~~肝肥大を誘発する化学物質においては、甲状腺重量の増加及び/又は甲状腺上皮~~
30 ~~肥大/過形成を伴う場合がある。これらの評価に当たっては、認められた甲状腺の~~
31 ~~変化が甲状腺に対する投与物質の直接的な作用の結果であるか、肝臓における第~~
32 ~~二相薬物代謝酵素誘導を介した二次的な変化であるかを見極める必要がある。~~

33 甲状腺の変化が、肝臓における第二相薬物代謝酵素誘導による甲状腺ホルモン
34 代謝亢進に伴う二次的な甲状腺刺激ホルモンの増加及び甲状腺上皮肥大/過
35 形成である場合は、肝臓の恒常性維持機能が正常範囲を超えて肝臓のみならず全
36 身の恒常性を変調させ、下垂体及び甲状腺機能の異常として全身に及んだものと
37 考えられる。

38 したがって、肝障害指標の変化が何ら観察されない肝肥大であっても、甲状腺
機能への影響が観察された場合は、その試験においては認められた肝肥大は毒性

1 影響であると判断する。

2 ~~なお、肝臓における薬物代謝酵素誘導による二次的な甲状腺への影響は、血中~~
3 ~~の結合タンパク質の種差と関係しており、げっ歯類では感受性が高いとされてい~~
4 ~~ることから、げっ歯類のみで認められた甲状腺の変化をヒトに外挿できるかどうか~~
5 ~~については、慎重に検討する。~~

6 ~~一方、これまで公表されている農薬評価書によれば、イヌにおいても肝肥大を~~
7 ~~伴う甲状腺の変化(ろ胞上皮肥大/過形成又は甲状腺重量増加)が認められている~~
8 ~~場合もある。~~

9 ~~種を超えて発現する肝肥大を介した甲状腺変化の機序については解明されて~~
10 ~~いない点が残されている。したがって、甲状腺への影響を伴う肝肥大が種を超え~~
11 ~~て誘発された場合、これらの影響のヒトへの外挿については、げっ歯類のみで甲~~
12 ~~状腺への影響を伴う肝肥大が観察された場合とは区別して考えるべきである。~~

13 **【長野専門委員より】**

- 網掛けの文章は「げっ歯類にのみ甲状腺への影響を伴う肝肥大が観察された場合、肝臓の薬物代謝酵素誘導による二次的な甲状腺への影響であるという証拠が示されれば、肝肥大や甲状腺への影響を毒性影響としない」という理解でよいですか。
- 「精巣の変化を伴う場合」について言及しなくてよいか議論しておいたほうが良いと思います

14
15 **(2) 適応性変化と判断すべき肝肥大**

16 (1) に示すような肝障害に関連する指標の変化が認められず、甲状腺機能へ
17 の影響もない場合には、生体の恒常性は維持されていると考えられることから、
18 認められた肝肥大は毒性影響ではなく、適応性変化と判断する。

19 なお、核内受容体が検索され、活性化が認められる場合には、適応性反応であ
20 ることを示唆する根拠の1つとなりうるが、~~核内受容体の活性化が認められない~~
21 ~~又は核内受容体の検索が行われていない場合であっても、所見全体を総合的に判~~
22 ~~断することが重要である。~~ 林専門委員削除

23
24 **3) 留意すべき点**

25 **(1) 高用量群で肝障害が認められた場合**

26 高用量投与群では肝障害が認められた場合であっても、同試験における低用量
27 投与群において肝細胞の変性/壊死や炎症性変化等の病理組織学的変化及び肝毒
28 性を示す血液生化学的指標の変化を伴わない場合には、低用量投与群で生じた肝
29 肥大は生体の恒常性維持機能の範囲内にあり、適応反応であると判断する。

30 このような判断のためには、病理形態学的所見の詳細や血液生化学的検査結果
31 に対する総合的な解析が必要である。

32 **(2) 肝重量の増加を伴わない肝細胞肥大**

33 毒性試験の評価において肝重量が増加しない用量で病理組織学的に認められ
34 る肝細胞肥大は軽微な変化であることが多い。肝障害を示す病理形態学的変化あ

1 るいは血液生化学的指標の変化がない場合には、肝細胞肥大は適応反応と考えら
2 れ、毒性影響とはしない。

3 (3) 一過性の肝肥大

4 肝肥大が、短期間投与の試験で観察されるが、長期間投与の試験では同じ用量
5 であっても観察されないことがある。これは肝肥大が適応反応である証拠の一つ
6 である。

7 ~~ただし、肝肥大が短期間投与試験でのみ観察された場合でも、その肝肥大が肝~~
8 ~~障害を示す変化を伴う場合には、肝肥大を毒性影響とみなすことが妥当である。~~

9 林専門委員削除

10 (4) 肝重量との関連

11 ~~原則として、比重量の増加をもって肝重量の増加と判断する。しかしこともあ~~
12 ~~るが、臓器重量の個体差が大きい非げっ歯類では、絶対重量の変化が肝重量の変~~
13 ~~化を反映する場合もあるので、注意が必要であることから、食品安全委員会農薬~~
14 ~~専門調査会では、絶対重量及び比重量の両者が有意に増加した場合に、肝重量が~~
15 ~~増加したと判断する。~~

16 病理形態学的な肝細胞肥大を伴わない肝重量の増加が高用量投与群のみにお
17 いて認められた場合には、~~病理組織学的には確認できない肝細胞肥大の可能性も~~
18 ~~あるが、体重増加抑制が認められる場合には、体重増加抑制に対する二次的な影~~
19 ~~響である可能性も考えられるため、毒性影響とする場合はその根拠を明確にする~~
20 必要がある。林専門委員修正案を事務局にて一部改変

【事務局より】

農薬専門調査会では、これまで肝重量について、「絶対重量及び比重量の両方が有意に増
加」した場合に毒性所見としてきました。今回の事務局提案では、比重量の変化を重要視
してはどうかというものでしたが、林先生から従来どおり絶対及び比重量双方の変化をも
って毒性所見とすべきとのコメントをいただいています。ほかの先生方からは事務局案で
特にコメントをいただいていることから、この点をどのように考えればよいか御検討い
ただければと思います。

21 (5) 血液生化学的検査結果

22 毒性試験の血液生化学的検査では肝障害の指標を含め多くの項目が測定され
23 ている。各種検査項目の変化については、原則として有意差のみを判断基準根拠
24 とはせず、~~する。~~

25 ~~ただし、~~いずれの項目もその週齢における正常範囲や、試験実施施設内での背
26 景データを十分考慮した上で、~~投与による影響の有無を評価することが望まれる~~
27 ~~エキスパートジャッジにより判断することもある。~~林専門委員修正案を事務局にて

28 一部改変

29 (6) 薬物代謝酵素誘導の意義及び薬物代謝酵素誘導と肝肥大の関連性

30 薬物代謝酵素誘導は、肝細胞肥大に先駆けてしばしば認められる細胞内小器官
31 での変化であり、これらの反応は CAR、PXR、PPAR α 等の核内受容体の活性化
32
33

1 を介した経路で起こることが多い。薬物代謝酵素誘導そのものは生体の恒常性維
2 持のための適応反応であることから、一般的に毒性反応とは考えない。

3 ~~化学物質による薬物代謝酵素誘導においては、ある特定の酵素（分子種）のみ
4 が誘導されることは稀で、数種類の酵素（分子種）が同時に誘導されることが特
5 徴である。主として誘導される薬物代謝酵素の種類（分子種）は、化学物質によ
6 って異なるほか、誘導される酵素（分子種）の種類及び量は、投与量及び又は投
7 与期間によっても異なる。また、薬物代謝酵素の誘導には種差が認められること
8 が多い。~~

9 ~~したがって、~~林専門委員削除毒性評価において、複数の酵素（分子種）を経時的
10 に検索することは、それぞれの化学物質の酵素誘導の特徴を把握するために有用
11 である。ただし、あくまでもメカニズム解明の目的で用いられるものであり、評
12 価に当たっての必須要件ではなく、この変化のみを用いて判断を行うことはでき
13 ない点に留意する。

14 **【永田専門委員より】**

核内レセプターのみ議論されていますが、AhR や Nrf2 を活性化する化学物質もありますの
で、この点も考慮するべきと思います。

15
16 **（7）肝肥大が肝臓腫瘍の初期変化である可能性**

17 肝肥大が肝臓腫瘍発生の初期変化となるかどうかについては、国際的にも議論が
18 行われているところである。~~が、農薬の食品健康影響評価に当たっては、別途発
19 がん性試験が実施されていることから、ここでは問題として取り上げない。~~林專
20 門委員修正案を事務局にて一部改変

21 ~~肝臓腫瘍が認められる剤において、肝肥大の有無やそれに続く前腫瘍性病変の有
22 無は腫瘍の発生機序を考察する上で重要な情報であるが、非腫瘍性病変の判断と
23 発がん性の有無の判断は関連しつつも独立して行われるものである点に留意が
24 必要である。~~林専門委員削除

25
26 文献

- 27 1) 吉田緑、梅村隆志、小島弘幸、井上薫、高橋美和、浦丸直人、北村繁幸、安部賀
28 央里、頭金正博、小澤正吾、吉成浩一 化学物質のリスク評価における肝肥大の取
29 扱いの基本的考え方 食衛誌, **56**, 42-47 (2015)
- 30 2) Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. Guidance on the Interpretation of
31 Hepatocellular Hypertrophy. In Pesticide Residues in Food 2006, FAO Plant Production
32 and Protection Paper, **187**, 13-17 (2006), Available at
33 http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/JM
34 [PRrepor2006.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/JM)
- 35 3) WHO (2015) Guidance document for WHO monographers and reviewers. Prepared by
36 WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues, Available at

- 1 http://www.who.int/entity/foodsafety/publications/jmpr_guidance_document_1.pdf?ua=1
- 2 4) USEPA (2002) Hepatocellular Hypertrophy - HED Guidance Document #G0201. Prepared
- 3 by the HED Toxicity Science Advisory Council, Health Effects Division, Office of
- 4 Pesticide Programs
- 5 5) Hall, A.P., Elcombe, C. R., Foster, J. R., Harada, T., Kaufmann, W., Knippel, A., Küttler,
- 6 K., Malarkey, D. E., Maronpot, R. R., Nishikawa, A., Nolte, T., Schulte, A., Strauss, V.,
- 7 York, M. J. Liver Hypertrophy: A Review of Adaptive (Adverse and Non-adverse)
- 8 Changes – Conclusions from the 3rd International ESTP Expert Workshop. *Toxicologic*
- 9 *Pathology*, **40**, 971-994 (2012)
- 10