

# 平成29年度食品安全委員会主催講座 加熱時に生じるアクリルアミドの食品健康影響評価 ーリスク評価の背景、毒性評価ー



**食品安全委員会**

Food Safety Commission of Japan

内閣府

**吉田 緑**

Food Safety Commission of Japan

Midori Yoshida

# お話しする内容

- 食品中の化学物質のリスク評価とは
- アクリルアミドのリスク評価の背景
- アクリルアミドの毒性評価
- アクリルアミドのばく露評価(青木康展先生)
- アクリルアミドのリスク判定

本日お話しする内容は

食品安全委員会 評価書 加熱時に生じるアクリルアミド(2016年4月)

[http://www.fsc.go.jp/osirase/acrylamide1.data/acrylamide\\_hyokasyo1.pdf](http://www.fsc.go.jp/osirase/acrylamide1.data/acrylamide_hyokasyo1.pdf)より抜粋したものです。

# 本日の内容

---

- 食品中の化学物質のリスク評価とは
- アクリルアミドのリスク評価の背景
- アクリルアミドの毒性評価
- アクリルアミドのばく露評価(青木康展先生)
- アクリルアミドのリスク判定

# 食品中の化学物質のリスク評価とは

Risk assessment of chemicals in food

ちょっと詳しく



## Science based

### Hazard identification

(毒性評価)

#### Hazard characterization

ヒトへ有害影響のない量を  
設定(ADI, TDI 等)

Setting guidance values

#### Exposure assessment

食事からの摂取量推定  
Estimated dietary intake

Integration

### Risk characterization:

食事経由のばく露でヒト健康への懸念あり?なし?

**Present a public health concern** for dietary exposure

ADI, Acceptable daily intake

Referred IPCS, EHC 240 (2009)

# 本日の内容

---

- 食品中の化学物質のリスク評価とは
- **アクリルアミドのリスク評価の背景**
- アクリルアミドの毒性評価
- アクリルアミドのばく露評価(青木康展先生)
- アクリルアミドのリスク判定

# アクリルアミドが注目されたきっかけ

2002年 スウェーデン



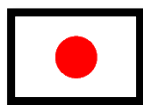
アクリルアミドを含むポリアクリルアミドを使った建設工事で働いていた人たちのアクリルアミドばく露量調査の際、比較対照とした作業  
者ばく露と無関係の人たちからもアクリルアミドが検出。食品中にア  
クリルアミドが存在することを確認。

↓

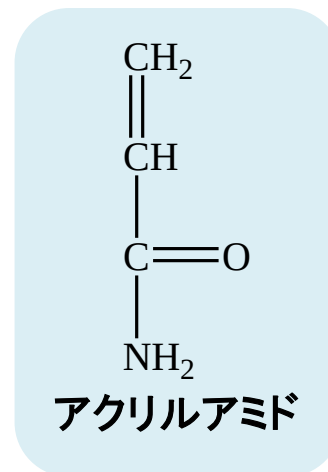
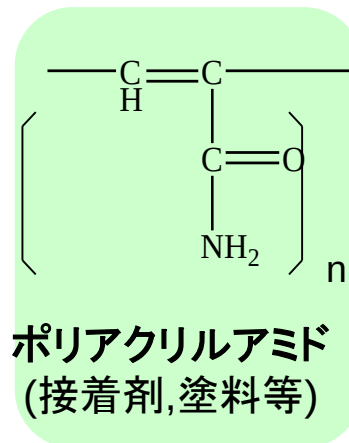
食品安全に関わる新たな問題として、世界の関心が高まる。

↓

日本では・・・



第376回食品安全委員会(2011年3月31日開催)において、「加熱  
時に生じるアクリルアミド」について、「自ら評価」として食品健康影  
響評価(=リスク評価)を行うことを決定。



# アクリルアミドの生成過程

Louis Camille Maillard (仏) 1878-1936

## メイラード(アミノカルボニル)反応のアウトライン

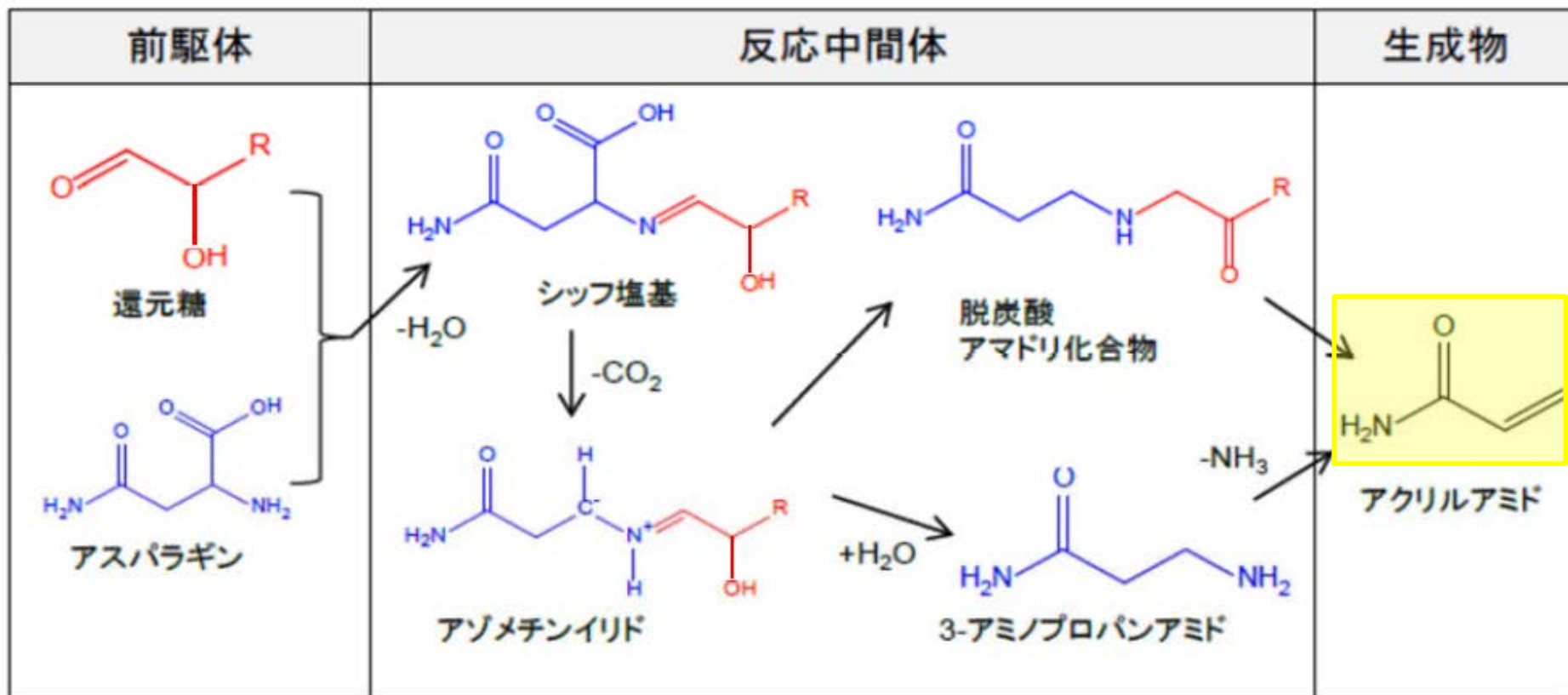


図 2-2 食品中のアクリルアミドの主な生成経路 (農林水産省 2013 を改変)

食品健康影響評価書より

# 本日の内容

---

- 食品中の化学物質のリスク評価とは
- アクリルアミドのリスク評価の背景
- **アクリルアミドの毒性評価**
- アクリルアミドのばく露評価(青木康展先生)
- アクリルアミドのリスク判定



# アクリルアミドの体内動態

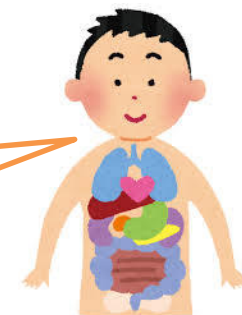
・広範な組織に分布。蓄積はしない

・2つの経路で代謝

①アクリルアミド→グリシドアミド

②アクリルアミド→グルタチオン抱合

アクリルアミドは体の中で  
変化するんだね



いずれも  
尿中に排出

・アクリルアミド、グリシドアミドいずれも  
ヘモグロビン又はDNAと付加体を形成

・代謝には種差があることが示唆されている

種差



Qグルタチオン抱合とは？

体内に入った異物は、細胞内に存在するグルタチオンと結合（抱合）し、水溶性になる。グルタチオン抱合体は、最終的に尿や胆汁中に排出される。

# アクリルアミドの有害影響

## ✚ 実験動物等で認められた毒性(経口ばく露)

- 一般毒性/神経毒性
- 発がん性
- 生殖発生毒性
- 遺伝毒性

## ✚ ヒトにおける知見

- 職業ばく露
- 経口ばく露(一般集団における疫学研究)

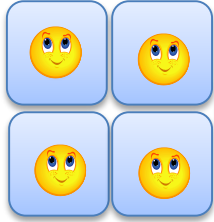
# 有害(adverse) 影響とは?

ちょっと詳しく



**Chemical**

正常細胞/組織



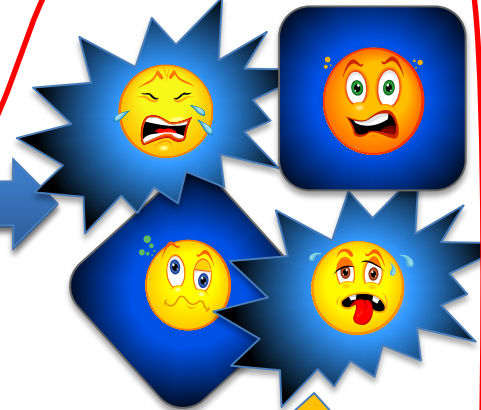
適応

恒常性維持



恒常性  
破たん

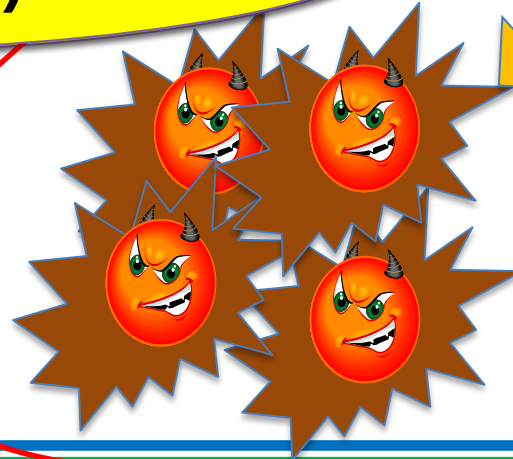
障害



恒常性の破たん = 有害影響  
(adverse effect)

障害の増悪化

有害影響



# 実験動物等で認められた毒性

ちょっと詳しく



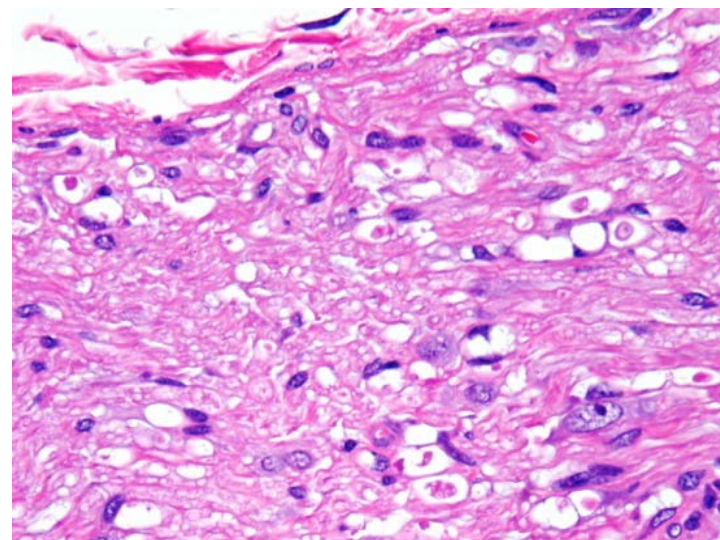
- 発がん性以外の主なアクリルアミドによる毒性
  - ・神経毒性
  - ・雄の生殖毒性

## アクリルアミド投与による主な神経毒性=軸索の変性

ラット2年間慢性毒性及び発がん性試験(飲水投与)  
(NTP2012)

2.71mg/kg 体重/日以上(雄)  
顕微鏡検査: 坐骨神経軸索変性

更に高用量の試験において髄鞘崩壊や  
神経症状等



末梢神経の変性 (ラット)

# 実験動物等で認められた毒性 -発がん性-

投与により増加した主な腫瘍

| 種   | 臓器/組織                    | 腫瘍の種類                             |
|-----|--------------------------|-----------------------------------|
| マウス | ハーダー腺<br>肺<br>前胃<br>乳腺   | 腺腫/腺癌<br>腺腫/腺癌<br>扁平上皮乳頭腫/癌<br>腺癌 |
| ラット | 精巣鞘膜<br>乳腺<br>甲状腺<br>陰核腺 | 中皮腫<br>線維腺腫<br>濾胞細胞腺腫/腺癌<br>腺腫    |



発がん性あり

増加した腫瘍の種類は、代謝物グリジドアミド誘発腫瘍と類似

# 発がん性試験とは

ちょっと詳しく



- ラットまたはマウスのほぼ生涯にわたり毎日投与
- 計400匹以上の動物を使用 1群50匹/性  
対照群(投与なし)と投与群(低・中・高用量の各投与群)
- 全身の臓器を顕微鏡で観察し「がん」の有無をチェック

投与群に発生した  
「がん」を対照群と比較

- 数の増加
  - 悪性度が増強
  - 早期から出現
- 発がん性あり

いろいろな種類の

- がんの数
- がんの悪性度
- がんの発現時期

→対照群と同様

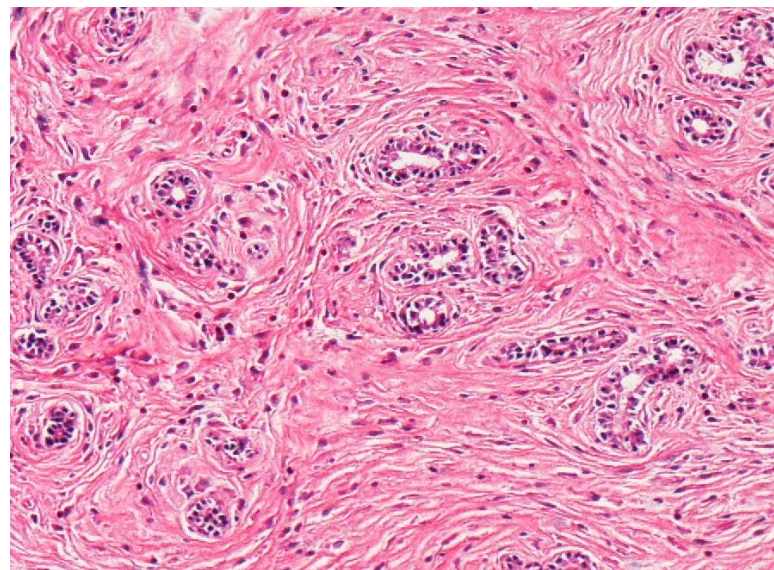
発がん性なし



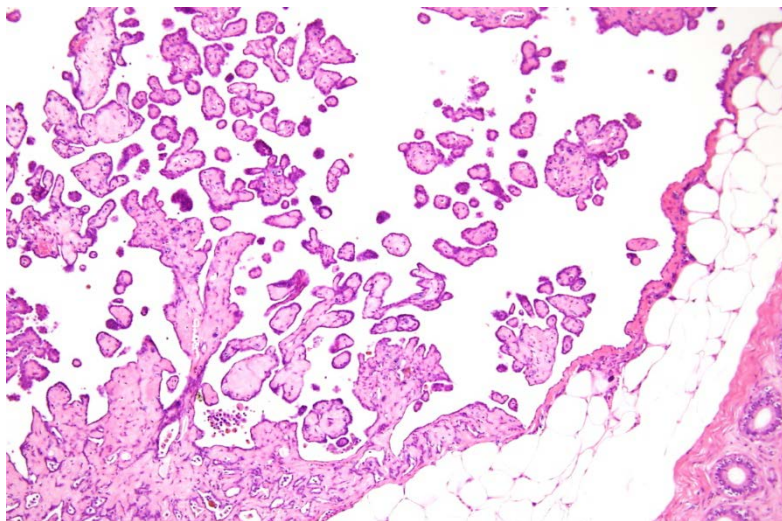


発がん性試験では対照群(被験物質を投与しない動物の群)にも年とともに「がん」が発生

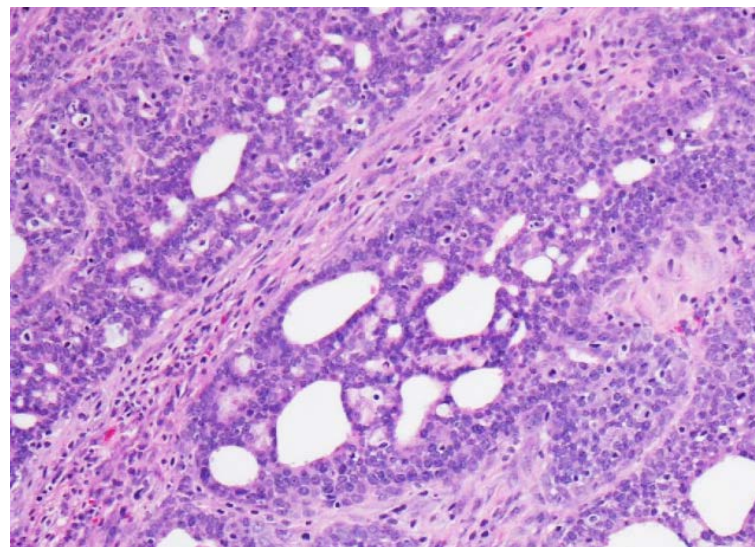
## 自然発生腫瘍(ラット)



ラット 乳腺線維腺腫



ラット 陰嚢 中皮腫



ラット 乳腺腺癌

# ● 遺伝毒性

ちょっと詳しく



## In vitro試験

微生物突然変異、DNA損傷/修復、哺乳類細胞遺伝子突然変異、哺乳類細胞染色体異常、姉妹染色分体交換、DNA損傷/修復及びDNA付加体形成、哺乳類細胞細胞形質転換

計57試験中、陽性(弱陽性含む)38試験、陰性19試験

## In vivo試験

遺伝子突然変異、染色体異常、優性致死、姉妹染色分体交換、DNA損傷/修復及びDNA付加体形成、経世代遺伝子突然変異、非哺乳類遺伝子突然変異

計132試験中、陽性(弱陽性含む)103試験、陰性29試験



遺伝毒性あり



# アクリルアミドの有害影響 –毒性試験まとめ–

実験動物等を用いた多くの毒性試験結果より

- 発がん性以外の主な毒性
  - 神経毒性
  - 雄の生殖毒性
- 発がん性
  - げっ歯類を用いた発がん性試験で、様々な臓器に腫瘍性病変の発生頻度増加
- 遺伝毒性
  - 多くの遺伝毒性試験で陽性

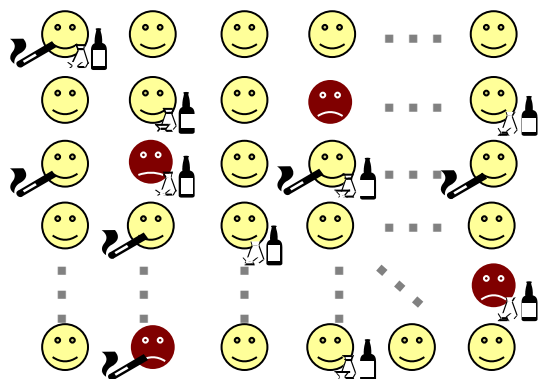
➡ アクリルアミドは**遺伝毒性を有する発がん物質**と判断

# ヒトにおける知見(疫学)

- ✚ アクリルアミドの食事からのばく露とがんとの関連について調査が行われているが...
- ✚ アクリルアミドのばく露量とがんの発生率の間に一貫した傾向はみられていない。

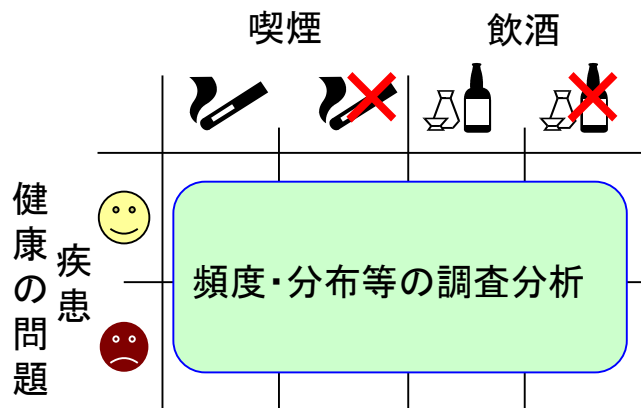
疫学研究および職業ばく露に関する研究結果を定量評価に用いることは困難

## 人間集団



喫煙、飲酒、疾患

## 影響要因



ヒトにおける  
影響を確認



アクリルアミドは遺伝毒性に基づく健康影響を示すことから、閾値の設定ではなく、ばく露レベルとの幅を示す  
**MOE(Margin of Exposure)**を用いることが適切

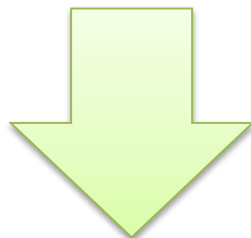
## MOEとは





アクリルアミドのMOE評価のための基準点(評価値)は、

- 遺伝毒性陽性結果から発がん性に閾値があると判断できないこと
- 非発がん影響のNOAELにも替わりうる方法であることから



ベンチマークドーズ(BMD)法を適用

# BMDLとは

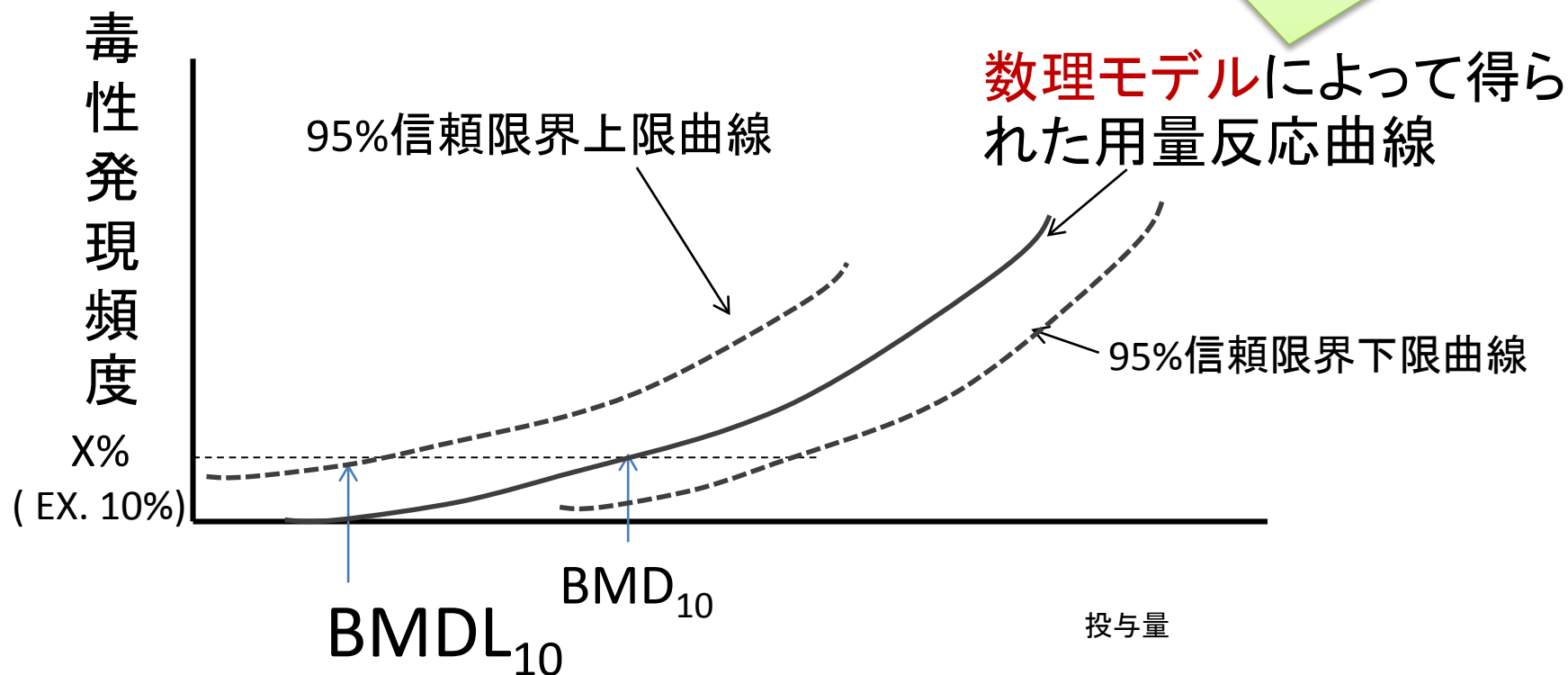
ちょっと詳しく



Bench Mark Dose Lower Confidence Limit

毒性発現頻度 に対する95%信頼上限曲線における用量  
の信頼下限値として算出

実験値に最もフィットした中央値

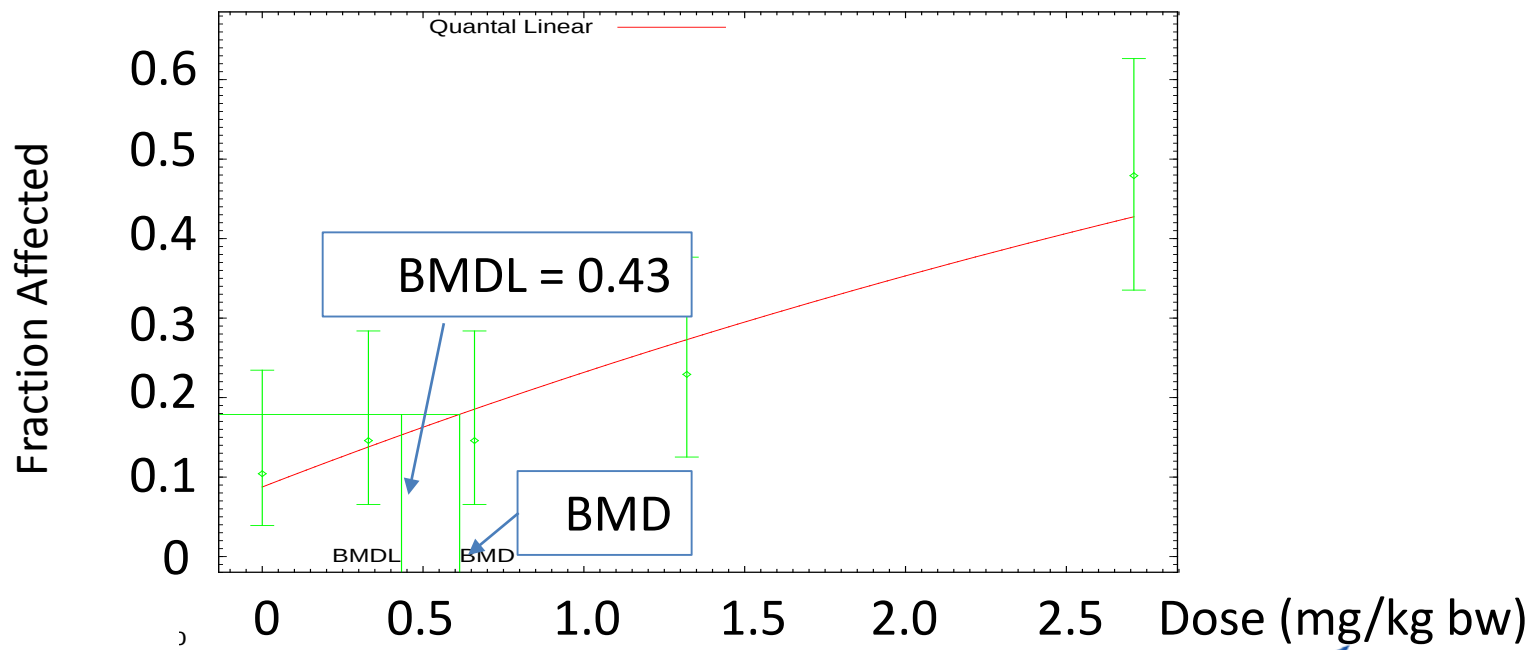


# (例)非発がん影響に対するBMDL<sub>10</sub>



| エンド<br>ポイント  | 動物種<br>雌雄 | モデル                | Restrict | P値   | BMD <sub>10</sub><br>mg/kg<br>体重/日 | BMDL <sub>10</sub><br>mg/kg 体<br>重/日 | BMDL <sub>10</sub><br>/BMD <sub>10</sub> | BMDL <sub>10</sub><br>/最低用<br>量 |
|--------------|-----------|--------------------|----------|------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------|
| 坐骨神経<br>軸索変性 | 雄ラッ<br>ト  | Quantal-<br>Linear |          | 0.64 | 0.61                               | 0.43                                 | 0.7                                      | 1.3                             |

雄ラットの坐骨神経軸索変性（NTP 2012）のQuantal-Linearモデル曲線



# 非発がん影響と発がん影響に対するBMDL<sub>10</sub>

## 非発がん性

影響指標及び  
BMDL<sub>10</sub>値  
(mg/kg体重/日)

坐骨神経軸索変性  
BMDL<sub>10</sub>: 0.43  
(雄ラット、NTP 2012)

## 発がん性

影響指標及び  
BMDL<sub>10</sub>値  
(mg/kg体重/日)

ハーダー腺腫/腺癌  
BMDL<sub>10</sub>: 0.17  
(雄マウス、NTP 2012)

乳腺線維腺腫  
BMDL<sub>10</sub>: 0.30  
(雌ラット、NTP 2012)

BMDL<sub>10</sub>, 毒性発現頻度 (10%) に対する95%信頼上限曲線における用量の信頼下限値



# アクリルアミドのばく露評価 (青木 康展先生へ)

