



府食第642号
平成30年10月4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 岡部 信彦

平成29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30年8月27日に開催した平成30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29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30年8月
食品安全委員会
研究・調査企画会議事後評価部会

研究課題番号	1503	研究期間	27年度～29年度 (3年間)	研究費総額	52,510千円
主任研究者名	祖父江 友孝	所属機関名	大阪大学		
研究課題名	食事由来アクリルアミドばく露量推定方法の開発と妥当性の検討および大規模コホート研究に基づく発がんリスクとの関連に関する研究				
研究概要	<p>本研究では、日本人のアクリルアミド (AA) ばく露量を評価し、発がんリスクとの関連を検討することを目的とした。第一に、食事由来 AA ばく露量推定妥当性の検討では、連続2日秤量法食事記録 (DR) および食物摂取頻度調査法 (FFQ) 既存データ (14名) を用いて AA ばく露量を推定し、同じ対象者から DR と同日に収集した陰膳法 (DM) 食品サンプル分析値と比較した。その結果、DR から推定されたばく露量は DM との相関が高かった。</p> <p>第二に、AA ばく露量とがん罹患リスクとの関連の検討を行うため、多目的コホート研究の一部の集団 (550名) を対象に実施された 28日 DR を比較基準として、FFQ を用いたばく露量の推定妥当性を明らかにした。さらにコホート集団全体において FFQ を用いたばく露量を算出し、約 15年追跡後のがん罹患リスクを部位別に解析した。その結果、多く部位のがん (乳、卵巣、肺、食道、胃、大腸、腎臓、膀胱、前立腺) 罹患との関連は認められなかった。子宮体がんおよび肝臓がんでは予防的な傾向がみられたが、これらのがんはコーヒー摂取が予防的に働くため、寄与食品であるコーヒーの関連によるものと考えられた。</p> <p>最後に、ばく露の生体指標として AA-ヘモグロビン (AA-Hb) 付加体量を測定した。DM サンプル分析値を伴う 119名の血液、尿及び FFQ を収集し、赤血球中の AA-Hb 付加体を N-alkyl エドマン法を用いた測定法を確立した。DM および FFQ によるばく露量が高い群ほど AA-Hb 付加体濃度は高かった。</p>				
評価所見	<p><総合コメント></p> <p>アクリルアミドの摂取量推定方法を開発し、日本におけるアクリルアミド摂取と主要な癌の発生リスクの研究がなされたことは評価できる。</p> <p>食物摂取頻度調査票 (FFQ) とヘモグロビン付加体との関係をさらに検討し、今後アクリルアミドの長期摂取の健康影響が明らかになるとよい。</p> <p><その他></p> <ul style="list-style-type: none"> ・食品由来のアクリルアミドの安全性を大規模コホート研究にもとづいて評価する本研究の目標は概ね達成されており、成果は食品の安全性を評価することに有用である。 ・国内でのヘモグロビン付加体の定量が可能となった。 ・個人レベルでの評価を試みる場合には食事調査、特に FFQ からは極めて難しく、研究デザインの更なる検討が必要であろう。 ・更なる論文発表を期待したい。 				
評価点	総合 (20点)	研究の妥当性 (5点)	研究目標の達成度 (5点)	研究成果の有用性 (10点)	
	14.8	3.9	3.6	7.3	

研究課題 番号	1601	研究期間	28年度～29年度 (2年間)	研究費総額	25,860千円
主任 研究者名	小椋 康光	所属機関名	千葉大学		
研究課題名	経管栄養食品等に含まれるセレン化合物の化学形態に着目したリスク評価及びバイオアベイラビリティに関する研究				
研究概要	<p>セレンは生体必須微量元素であるが、毒性の強い元素でもある。セレンの栄養学的な価値や毒性は、摂取する化学形態に依存すると言われている。現在、我が国では栄養補充の目的で利用される食品やいわゆる健康食品の中には、亜セレン酸、セレン酸あるいはセレノメチオニンといった化学形が用いられているが、これらの化学形は実際に食事中から摂取している化学形とは異なっている。そこで、食事中から摂取させる可能性のあるセレン化合物を含めた9つの化学形について、栄養学的な価値と毒性について評価を行った。in vitroにおける腸管吸収モデルでは、単量体型のセレノアミノ酸が最も効率よく吸収された。しかし、in vivoにおいて経口投与した場合はセレンの体外排出形の一つであるトリメチルセレノニウムイオン以外は等しく利用されることが明らかになった。一方、静脈内に投与した場合は、経口投与とは異なり、化学形ごとの差異が見られた。この原因として、腸内細菌叢の関与が示唆された。つまり、ヒトや動物は様々な食材から、様々な化学形のセレンを摂取したとしても、腸内細菌叢の働きによって均一にセレンを利用できる仕組みを有していることが示された。しかし、一部のセレノアミノ酸は細菌に対して特異的な毒性を発揮することも明らかとなったため、腸内細菌叢にかく乱が起るような摂取や腸内細菌叢が未成熟な場合はセレン化合物の摂取に注意が必要であると結論した。</p>				
評価所見	<p><総合コメント> 本研究によりセレン代謝における腸内細菌叢の関与が明らかになるなど、セレンの栄養学上の有用な情報が得られた。今後、インビトロや実験動物における実験データのヒトへの適用の検討が期待される。</p> <p><その他></p> <ul style="list-style-type: none"> ・腸内細菌叢のどれが関与しているかの解明も今後の研究に期待したい。 ・明解な研究であり、有用性も高いと思われる。 ・経管栄養食品等に含まれるセレン化合物の安全性を評価する本研究の目標は概ね達成されており、成果は食品の安全性を評価することに有用である。 				
評価点	総合 (20点)	研究の妥当性 (5点)	研究目標の達成度 (5点)	研究成果の有用性 (10点)	
	15.9	4.4	4.0	7.5	

研究課題 番号	1602	研究期間	28年度～29年度 (2年間)	研究費総額	30,000 千円
主任 研究者名	吉成 浩一	所属機関名	静岡県立大学		
研究課題名	インビボ毒性試験成績のデータベース化とそのインシリコ解析・評価への応用に関する研究				
研究概要	<p>本研究では、食品健康影響評価書を利用して、224 物質（674 試験）の毒性試験データを HESS データベースに追加し、HESS データベースのケミカルスペースを大幅に拡大できた。さらに、食品健康影響評価書等の情報からフタル酸エステル類等の生殖発生毒性試験データベースを構築した。次に、これらデータベース等を利用した解析により、フタル酸エステルの毒性学的特徴の解明、反復投与毒性の種差の特徴解明、毒性学的懸念の閾値（TTC）における毒性試験データベースの有用性の提示並びに HESS データベース搭載化合物の毒性学的特徴の解明、反復投与毒性と関連する部分化学構造の同定、物理化学的性状と毒性発現機序に基づく中枢神経系毒性発現カテゴリーの構築、機械学習を利用したインシリコ肝毒性予測モデルの構築に成功し、これら毒性試験データベースの有用性を示すことができた。さらに、インビトロ代謝試験を併用し、化学物質の毒性発現における薬物代謝の役割を示唆する結果を得ることができた。</p>				
評価所見	<p><総合コメント> 有害性評価支援システム（HESS）を補完する毒性データベースが構築できたことは意義がある。今後、データの追加や実用化に向けた食品安全委員会の継続的な取組が望まれる。</p> <p><その他></p> <ul style="list-style-type: none"> データのさらなる追加など、作成したデータベースを今後、適切に維持管理していくことでさらに成果につながると思われる。 食品健康評価書を利用して、有害性評価支援システム(HESS)の有効性を示したことは、食品中の化学物質の安全性評価に有用になるであろう。 インシリコを用いた毒性予測ができるようになると考えられる。また、肝毒性以外の毒性に関するインシリコ解析方法の技術開発についても期待したい。 インシリコを用いて予測された毒性を検証するためのインビトロ試験法の検討は目標を達成できていない。 				
評価点	総合 (20点)	研究の妥当性 (5点)	研究目標の達成度 (5点)	研究成果の有用性 (10点)	
	15.4	3.9	3.8	7.8	

研究課題 番号	1603	研究期間	28年度～29年度 (2年間)	研究費総額	24,000千円
主任 研究者名	尾崎 麻子	所属機関名	(地独)大阪健康 安全基盤研究所		
研究課題名	食品用ペットボトルから溶出する化学物質の摂取量の推定に関する研究				
研究概要	<p>ペットボトルから溶出する化学物質の摂取量推定のために、溶出物質の同定と定量を行った。試料は、国内において多く消費されている清涼飲料用の未使用のペットボトルとした。</p> <p>まず、溶出する可能性のある化学物質を物性ごとに適した分析装置を用いて探索し、14物質を同定した。これに既知のモノマーや環状オリゴマー等を加えた計25物質を溶出試験の対象とした。</p> <p>食品擬似溶媒への溶出量を高感度かつ高精度に定量するために、迅速で簡易な分析法を確立した。溶出試験は保存温度を25℃、40℃、60℃と変えた10日間の短期間試験と、ペットボトル飲料の賞味期限が比較的長いことから、25℃で3～12ヶ月の長期間試験を行った。その結果、アンチモン、ゲルマニウム、2-メチル-1,3-ジオキサラン、新規に同定した末端がカルボキシ基のオリゴマー2種類、ビスヒドロキシエチルテレフタル酸、環状3量体、アセトアルデヒド、ホルムアルデヒドの溶出がみられ、いずれも保存温度は高いほど、保存期間は長くなるほど溶出量が増加した。溶出試験を実施した25物質について、25℃12ヶ月での溶出量と、一日あたりのペットボトル入り清涼飲料の摂取量より推定ばく露量を算出した。</p> <p>本研究は、国内流通ペットボトルを対象とした1年間にもおよぶ長期溶出試験を実施した初めての研究報告である。</p>				
評価所見	<p><総合コメント></p> <p>現在広く使われているペットボトルについて迅速・簡便・高感度・高精度な分析法を確立し、さらに市販品について実態調査まで行い、今まで国内で調査報告のない物質を含む溶出する化学物質の特定及び摂取量を推定するなど目標以上の成果を得られており、高く評価される。</p> <p><その他></p> <ul style="list-style-type: none"> ・溶出成分の分析法の確立や推定ばく露量の算出など多くの成果が得られているので、その論文化が期待される。 ・食品用ペットボトルから溶出する化学物質について、これまで国内で調査報告のない物質を含め摂取量を推定しようとする本研究は重要である。 ・研究は適切な方法を用いて網羅的に実施された。 				
評価点	総合 (20点)	研究の妥当性 (5点)	研究目標の達成度 (5点)	研究成果の有用性 (10点)	
	17.6	4.6	4.5	8.5	

研究課題 番号	1604	研究期間	28年度～29年度 (2年間)	研究費総額	28,000千円
主任 研究者名	鰐淵 英機	所属機関名	大阪市立大学		
研究課題名	有機ヒ素化合物による発がんメカニズムの解明				
研究概要	<p>これまでの研究で、食品中に含まれる無機ヒ素および有機ヒ素の生体内代謝物であるジメチルアルシン酸(DMA^V)が、無機ヒ素による発がん性に関与していることが明らかとなっている。しかしながら、DMA^Vによる発がん機構の詳細については未だ不明のままである。本研究は、DMA^Vによる発がん機構の詳細について明らかにすることを目的とした。DMA^V投与F344ラットより得られた初期の膀胱粘膜増殖性病変および膀胱がんについて、mRNA および microRNA の発現変化について比較検討を行った結果、miR199a の異常な発現による Ahr シグナルおよび Wnt/beta-catenin シグナルの活性化が、DMA^Vによる膀胱がんの発生に関与することが明らかとなった。また、DMA^Vの経胎盤ばく露による CD1 マウスにおける発がん性について検索を行った結果、雄性仔マウスの成熟後肺および肝臓において腫瘍が誘発されること、その肺発がん過程においてヒストンメチル化異常が関与することが示された。さらに、がん抑制遺伝子 Ink4a/Arf 欠損マウスを用いたヒ素発がん性試験を行った結果、Ink4a/Arf は無機および有機ヒ素いずれにおいても、その発がん性に関与しないことを明らかにした。また、ヒジキおよびノリ粉末に含まれるヒ素糖は、人工消化液および腸内細菌のいずれにおいても糖骨格構造は分解されないこと、またグリセロールアルセノシュガーは in vitro においてその毒性は無機ヒ素より低いことが明らかとなった。以上より、DMA^V誘発がんにおいてエピジェネティックな異常の関与がその発がん機構において重要な役割を果たすことが明らかとなった。</p>				
評価所見	<p><総合コメント> ジメチルアルシン酸(DMA^V)にばく露された胎仔雄マウスが成熟後に発がんリスクが高いことなどが示されたことは、妊娠期のDMA^Vばく露のリスク評価に有用と考えられるが、この結果がヒトに適用できるかはさらなる検討が必要である。</p> <p><その他></p> <ul style="list-style-type: none"> ・食品中有機ヒ素の消化管内での分解生成物に関する検討結果は、Jurkat 細胞使用の是非という疑問は残るが、今後のリスク評価に有用となるであろう。 ・マウス盲腸内細菌叢とヒト腸内細菌叢におけるアルセノ糖の代謝を比較でき、含硫アルセノ糖の毒性評価ができていたら有用と考えられる。 ・妊娠期のDMA^Vのばく露量による発がん性の検討は不十分と考える。 ・学会発表だけでなく、論文として発表されることを期待したい。 				
評価点	総合 (20点)	研究の妥当性 (5点)	研究目標の達成度 (5点)	研究成果の有用性 (10点)	
	12.9	3.5	3.1	6.3	

研究課題番号	1605	研究期間	28年度～29年度 (2年間)	研究費総額	30,000千円
主任研究者名	横井 毅	所属機関名	名古屋大学		
研究課題名	血漿マイクロ RNA の発現変動を指標とした化学物質の新規毒性評価系の構築・評価研究				
研究概要	<p>本研究は血漿中のマイクロ RNA (miRNA) の発現変動解析法を化学物質の毒性評価系に適用・評価することを目的とした。すなわち、低侵襲で毒性発現時に早期に変動する診断バイオマーカーとして miRNA を検討した。併せて、次世代シーケンサー (NGS) を網羅的な解析に使い、定量性と信頼性に優れた解析方法の研究を行うことも目的とした。本研究では、肝障害と腎障害についてラットを用いて検討した。肝細胞障害型、胆汁うっ滞型、脂肪肝型の 3 種類の病型化合物 6 種類 (各 2 種類) について、早期の段階から経時的に血漿を採取し、生化学と病理学的検査及び網羅的な血漿 miRNA 発現変動解析を行った。生化学や病理の知見が認められる以前の早期の段階に焦点を絞って解析した結果、早期に共通して増加する miRNA 1 種類を、各病型別の診断指標になると考えられた miRNA 各 2 種類を見出した。また、腎障害については、糸球体障害と尿細管障害の 2 種類の病型を惹起する化合物各 2 種類について、同様に早期の変化に焦点を絞って、網羅的な血漿 miRNA 発現変動解析を行った。その結果各病型を診断できる miRNA 候補を提案することができた。</p>				
評価所見	<p><総合コメント></p> <p>本研究は肝臓や腎臓などの臓器障害のバイオマーカーとしての血漿中マイクロ RNA (miRNA) を指標とした化学物質の毒性評価系の構築を行い、次世代シーケンサー (NGS) による網羅的解析によって候補 miRNA の評価を行うなど、基礎研究としてはその成果が評価されるが、食品健康影響評価に直ちに活用することは難しい。今後の発展が期待される。</p> <p><その他></p> <ul style="list-style-type: none"> ・食品に由来する化合物の肝毒性、腎毒性、免疫毒性などの毒性を血漿 miRNA の発現変動を指標として評価しようとする本研究は新規で挑戦的であり、成果は食品の安全性を評価することに有用である。 ・目標が達していない項目が多い。 ・NGS を用いた miRNA の網羅的解析手法を検討しているが、化学物質を用いた肝障害を誘発する動物モデルでの解析が不十分で、その有用性は判断できない。 				
評価点	総合 (20点)	研究の妥当性 (5点)	研究目標の達成度 (5点)	研究成果の有用性 (10点)	
	12.5	3.4	3.1	6.0	

研究課題 番号	1606	研究期間	28年度～29年度 (2年間)	研究費総額	21,960千円
主任 研究者名	富田 治芳	所属機関名	群馬大学		
研究課題名	食肉由来腸球菌の抗菌性飼料添加物に対する耐性と多剤耐性伝達性プラスミドとの関係についての調査・研究				
研究概要	<p>我々は以前のバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）の研究で、台湾の臨床と家畜（食肉）から分離された VRE には類似する多剤耐性（バンコマイシン耐性、バシトラシン耐性、エリスロマイシン耐性）高頻度伝達性プラスミドが広がっていることを明らかにした。</p> <p>本研究では食肉（家畜環境中）での多剤耐性プラスミドの出現状況及び伝達性等を明らかにする目的で、腸球菌と抗菌性飼料添加物バシトラシンの耐性に注目し、国内外の食肉について調査を行った。2年間で合計482食肉検体（2016年は国産鶏肉110、国外産鶏肉76、2017年は国産鶏肉110、国外産鶏肉88、国産豚肉58、国産牛肉40）を収集し、解析を行った。耐性菌の定性的検出法によって2016年は鶏肉88検体（47%：国内44、国外44）からバシトラシン耐性腸球菌が検出された。2017年は鶏肉121検体（61%：国内64、国外57）、豚肉1検体（1.7%）からそれぞれ耐性株が検出された。牛肉からは検出されなかった。これら耐性株はバシトラシンのMIC値32U/ml以上の高度耐性を示し、約70%がE. faecalisであった。バシトラシン耐性E. faecalis株の約3割はバシトラシン耐性が高頻度伝達性プラスミド上に存在し、一部の株においてはエリスロマイシン、テトラサイクリン、アミノグリコシド系薬に対する耐性も同時に伝達される多剤耐性プラスミドであった。</p>				
評価所見	<p><総合コメント></p> <p>鶏肉における耐性菌の実態やバシトラシン耐性遺伝子の伝達性についての検討が精力的に進められ、リスク評価につながる研究となった。</p> <p><その他></p> <ul style="list-style-type: none"> ・食品リスクや人の健康リスクの評価に直結する、食品安全委員会の研究にふさわしい研究であり、成果も上がっており、ことに近年課題となっている薬剤耐性（AMR）対策にかかわる有用性が期待される。学会発表だけでなく、論文として発表されることを期待したい。 ・ブレイクポイント値の決定、多剤耐性プラスミドに関する知見の蓄積など、リスク評価のための一定の成果は得られている。 ・サンプリングの情報の取り方などを工夫して調査の信頼性を向上して欲しい。 ・ヒト環境への伝播・拡散リスクの評価という視点での検討やバシトラシン耐性と他の薬剤耐性との関係の解明がなされるとよい。 				
評価点	総合 (20点)	研究の妥当性 (5点)	研究目標の達成度 (5点)	研究成果の有用性 (10点)	
	14.6	3.9	3.5	7.3	

研究課題 番号	1701	研究期間	29年度 (1年間)	研究費総額	7,500千円
主任 研究者名	斎藤 博久	所属機関名	(国研)国立成育 医療研究センター		
研究課題名	アレルギー物質を含む食品についてのリスク評価方法の確立に関する研究				
研究概要	<p>日本において、食物アレルギーは人口の1-2%、学童期の4.6%が有しており、時に致死的なアナフィラキシーを伴うため、重要な健康問題である。重大な被害を未然に防ぐため、国は食品表示法等に基づき、アレルゲンを含む食品に対し原材料の表示を義務化・推奨している。一方で、表示制度の科学的根拠については、更なる充実が必要と考えられ、そのためには、食物アレルギーの適切なリスク評価を行うことが必要である。本研究では、具体的な科学的検証を行うための前段階として、平成28年度調査事業「アレルギー物質を含む食品のリスク評価方法に関する調査」の報告を受け、情報の分析や解析を行い専門家間での議論を経た後、我が国に適した、アレルゲンを含む食品の表示等に関するリスク評価方法を示す指針案を作成することを目的とした。結果、食物アレルギー特有の問題である、因果関係を確認する方法、重症度の判定の仕方、疫学調査の在り方、アレルゲン自身が持つポテンシャル（リスクの強さ）の評価、食品加工の影響、交差反応への考慮、定量的リスク評価の可能性等の項目について、「アレルゲンを含む食品の表示等に関する食品健康影響評価指針案（たたき台）」として、リスク評価方法の指針案に反映させた。今回の指針案をたたき台とした指針策定に向けて、今後も精査および文献収集継続を要する。</p>				
評価所見	<p><総合コメント></p> <p>短い研究期間の中で、社会的に大きな問題となっている食物アレルギーに関し、食品の表示等に関する食品健康影響評価指針案をまとめたことは、研究成果として評価できる。</p> <p>アレルゲンを含む食品のリスク評価方法を確立しようとする本研究の目標は概ね達成されている。</p> <p><その他></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ワーキンググループでさらに議論されることを期待したい。 ・リスクの推定に係るフローチャートの最初の出発点のデータとしての有病率、重症度について、良質なデータを得られる方法など、今後検討されたい。 				
評価点	総合 (20点)	研究の妥当性 (5点)	研究目標の達成度 (5点)	研究成果の有用性 (10点)	
	14.6	4.0	3.5	7.1	