

# 食 品 安 全 委 員 会

## 栄養成分関連添加物ワーキンググループ

### 第 9 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成31年1月30日（水） 10:00～10:56

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 専門委員の紹介

(2) 平成28～29年度食品健康影響評価技術研究「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」報告について

(3) ワーキンググループの運営等について

(4) 座長の選出・座長代理の指名

(5) その他

4. 出席者

(専門委員)

頭金座長、石見専門委員、伊吹専門委員、上西専門委員、宇佐見専門委員、柴田専門委員、高須専門委員、横田専門委員、吉田専門委員

(発表者)

小椋教授

(食品安全委員会委員)

佐藤委員長、川西委員、吉田緑委員

(事務局)

川島事務局長、小平事務局次長、中山評価第一課長、池田評価情報分析官  
本堂課長補佐、治田係長、三宅係長、新井技術参与

5. 配布資料

資料1 「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」（千葉大学大学院薬学研究院 小椋教授からの資料）

資料2-1 食品安全委員会専門調査会運営規程

資料2-2 食品安全委員会における調査審議方法等について

資料2-3 「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について

資料2-4 栄養成分関連添加物ワーキンググループの設置について

資料3 平成30年度食品安全委員会運営計画

## 6. 議事内容

○池田評価情報分析官 それでは、定刻となりましたので、第9回「栄養成分関連添加物ワーキンググループ」を開催いたします。先生方には御多忙のところ、御出席をいただきまして大変ありがとうございます。

私は事務局の池田と申します。座長が選出されるまでの間、私が議事を進行させていただきますので、よろしくお願いいたします。

本日、席上に配付しております資料の確認を、まずお願いいたします。

議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして資料がございますけれども、資料1としまして「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」という資料です。

資料2-1といたしまして「食品安全委員会専門調査会運営規程」。

資料2-2といたしまして「食品安全委員会における調査審議方法等について」。

資料2-3といたしまして「確認書」でございます。

資料2-4といたしまして「栄養成分関連添加物ワーキンググループの設置について」。

資料3といたしまして「平成30年度食品安全委員会運営計画」でございます。

運営計画は配付のみとさせていただきますので、後ほど御参照いただければと思います。

不足等ございませんでしょうか。大丈夫でしょうか。

それでは、よろしければ議事に入らせていただきます。

まず、専門委員の先生方の紹介でございます。

私のほうから、お名前の五十音順に紹介をさせていただきますので、よろしくお願いいたします。

石見佳子専門委員でございます。

伊吹裕子専門委員でございます。

上西一弘専門委員でございます。

宇佐見誠専門委員でございます。

柴田克己専門委員でございます。

高須伸二専門委員でございます。

頭金正博専門委員でございます。

横田恵理子専門委員が少し遅れておられますが、後ほどいらっしゃると伺っています。

吉田宗弘専門委員でございます。

本日は以上の専門委員に御出席をいただいておりますけれども、梅村専門委員、合田専門委員、祖父江専門委員、瀧本専門委員、松井専門委員につきましては、御都合により御欠席という御連絡をいただいておりますので、お名前のみ御紹介させていただきます。

また、本日は、議事次第の議題（2）につきまして、千葉大学大学院薬学研究院教授の小椋康光先生に御出席をいただいております。

本日は食品安全委員会から、佐藤委員長、川西委員、吉田緑委員にも御出席をいただいております。

続きまして、昨年、食品安全委員会の委員の改選がございましたので、その御報告をさせていただきます。

7月1日付で山本委員を除く6名の委員が新たに就任されました。

このたび、委員長に再任されました佐藤委員長でございます。

○佐藤委員長 どうぞ引き続き、よろしくお願いいたします。

○池田評価情報分析官 新たに就任されました川西委員でございます。

○川西委員 よろしくお願ひします。

○池田評価情報分析官 委員に再任されました吉田緑先生でございます。

○吉田緑委員 よろしくお願ひいたします。

○池田評価情報分析官 このほか、本日は御欠席でございますけれども、堀口委員が再任されまして、香西委員、吉田充委員が新たに就任されております。

なお、委員長代理には山本委員が着任されております。

最後に事務局を紹介いたします。

川島事務局長でございます。

小平事務局次長でございます。

中山評価第一課長でございます。

本堂課長補佐でございます。

三宅係長でございます。

治田係長でございます。

新井技術参与でございます。

私は評価情報分析官の池田でございます。よろしくお願いいたします。

次に議事（2）でございます。平成28年から29年度の食品健康影響評価技術研究といたしまして行われました「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」の報告についてでございます。

○本堂課長補佐 本日の議事に係る経緯でございますけれども、食品安全委員会が実施しています食品健康影響評価技術研究は研究終了後、広く国民に対して研究成果発表会を行う場合と、関連する専門調査会等において報告いただく場合とがございます。

本日御発表いただく課題は、平成29年度に終了いたしました研究課題でございます。昨年8月27日に開催されました研究・調査企画会議事後評価部会におきまして、専門調査

会等で報告を行う課題として決定されたものでございます。

本日、関連するワーキンググループとして、栄養成分関連添加物ワーキンググループにおいて御発表いただくこととなりました。

それでは、御発表をお願いいたします。小椋先生、よろしくをお願いいたします。

○小椋教授 御紹介いただきましてありがとうございます。千葉大学の小椋でございます。

今回、我々の研究成果を発表させていただく機会をいただきまして、どうもありがとうございました。

私どもは今、御紹介がありましたように、2年間の研究費を頂戴いたしまして、こちらに掲げましたテーマで研究を進めさせていただきました。

メインのトピックスとしては、セレンという化合物ですけれども、本日はセレン研究の我が国のオーソリティーの吉田宗弘先生がいらっしゃる前で、甚だ恐縮ではございますが、私自身ももう一度いろいろ勉強させていただくという意味で、本日は発表させていただきたいと思っております。

それでは、限られた時間ですので、早速内容に移らせていただきたいと思います。

(PP)

まず、本研究を着想した経緯といいますか、セレンを取り巻く現状について、先に簡単に御説明をさせていただきたいと思っております。

セレンというのは特にセレンが含まれていないような特殊ミルクですとか、経管栄養剤を長期に使用いたしますと、しばしば臨床的にはセレン欠乏症を来すということが知られております。

こういったセレン欠乏症に対しましては、院内製剤という形で対応するわけですけれども、そのときに使われている化合物としては、亜セレン酸ナトリウムですとか、セレンの栄養補助剤として今、巷でよく出回っている製品がございますが、そういったものの中にはセレノメチオニンという形のものが含まれています。

ここで、いろいろなセレンの化合物が出てくるわけですが、今日はもう少し幅広いセレンの化合物についてお話しさせていただきたいと思っております。

セレンというのは、いわゆる金属という認識で見ますと、ミネラルですから、どのような形で入ってきても同じような効果があるのではないかと思われがちなのですが、セレンというのはちょっと特殊な性質を持っておりまして、金属と典型元素、つまり、炭素、酸素、水素、硫黄といった化合物と同じように、共有結合性の化合物をつくりまして、どういった化学形態をしているかということが、その後の栄養学的な価値や毒性に非常に大きな影響を及ぼします。

ですから、セレンという形で一括りで考えるわけではなくて、そのセレンがどういった形で使われているかといった内容について吟味する必要があるというのが、私の研究のスタンスでございます。

そうやって見てみますと、こちらで実際に使われている化合物は亜セレン酸ナトリウム

やセレノメチオニン、亜セレン酸など。後で構造式を示させていただきますけれども、セレノメチオニンというのは、メチオニンという含硫アミノ酸、硫黄が入ったアミノ酸がございませぬけれども、そのSがSeに置きかわった特殊な形をしたアミノ酸がございませぬ。

そういったものがよく使われているわけですが、亜セレン酸ナトリウムについては、御承知の方がいらっしゃるかと思いますが、2017年にある大学病院で死亡事故事例が発生している化合物の一つです。

もう一つ、セレノメチオニンに関しては、アメリカの研究で2型糖尿病のリスクが増大したという報告があります。

実際に何が問題なのかというと、セレンというのは先ほど申し上げたように、化学形態が毒性や栄養学的な価値を決めているわけですが、果たしてこういった化合物が本当に添加するのに適切な化合物なのかといったことについて、いま一度評価する必要があるのではないか。特にこういった化合物は、私たちが通常の食生活をしていればセレン不足になることはないわけですが、健康な人が、食事からこういった化合物をとっているかということ、ちょっと調べてみると、必ずしもそうではないということが見えてきます。ですので、こういった化合物を摂るとということが適切なかどうか。もし適切でないとするのであれば、こういった化合物が適切なのだろうかということについて、回答を得るための研究を行ったということがございませぬ。

#### (PP)

先ほど申し上げたように、健康な人がこういった形でセレンをとっているのかということを考えてみると、日本の食品成分表に基づいて、セレンの含量が多いとされている食品トップ3を挙げさせていただきました。かつおぶし、からし、ブタホルモンは主に腎臓を指しているわけですが、セレンの含量で見ると、食品100g当たりのセレン含量が最も多い食品3つです。

食品成分表の中では、ここまで(セレン含量)のデータしか出ていませんけれども、我々の実験的なデータですとか、文献から見て、こういった食品が、こういったセレンの化合物を含んでいるのかということを確認してみますと、セレノネインやメチルセレノシステイン、セレノシステイン、セレン糖。先ほど申し上げた亜セレン酸やセレン酸、セレノメチオニンという化合物よりも、また違うセレンの化合物が、実はこういった食品の中には含まれているということが見えてきます。

構造式を書かせていただきましたけれども、セレノネインというのは実は特殊なアミノ酸で、必須アミノ酸のイミダゾールのリングのところ、そこにセレンが二重結合でくっついていて、さらにアミノ基が第四級アンモニウム塩になっているといった特殊な構造をしています。これはまた後でもう少し詳しく説明させていただきたいと思ひます。

メチルセレノシステインは、植物によく含まれている化合物です。特にからしというのは、セレンに限らず、周期表上でセレンの上にある硫黄という元素がございませぬが、硫黄をよく集積する能力がありまして、それに伴ってセレンもよく集積するということが知ら

れている植物の一つですけれども、こういった植物ではメチルセレノシステイン。実はセレノメチオニンというアミノ酸に比べて、メチレンが1個短い形をしているのです。非常に似ている化合物ですが、生物学的な性質は全く違います。

こういった化合物ですとか、あとはセレノシステイン。動物の場合は、セレンは必須元素と言われています。ですから私たちはとるわけです。植物は必ずしも必須ではないのですが、動物はどういった形でセレンを使っているかということ、実はセレノシステイン。システインというアミノ酸の硫黄がSeに置きかわったセレノシステインという形で、セレンたんぱく質の中に取り込んで使っています。

もう一つは、意外と多いのですが、セレン糖という形で、糖の中にセレンが入っている化合物です。これは具体的には、私たちがセレノシステインという形でセレンたんぱく質として利用した後に、排泄する化学形態ということがわかっているわけですが、これも動物の臓器中にはかなり含まれている。

ですので、実際はこういった化合物が、恐らく少なからず、私たちが普通の食生活で摂っているセレンとしては、セレンとして貢献している化合物はこういったものではないかということが考えられるわけです。

もう一つは、最近ではセレンのサプリメントという形で入手することが可能なのですけれども、これは幾つかタイプがございます。

日本で販売されているものの代表的な例を挙げさせていただきましたけれども、一つは栄養機能食品。セレン自体は栄養機能成分に指定されていませんので、セレンという形では売っていませんが、亜鉛の中に、実はこういった形で、セレンが50 µg入っているというように、ほかの栄養機能成分の中に入っています。ほかのミネラルの栄養成分、この場合は亜鉛の中に入っている。あるいは、海外の輸入品です。これは200 µgでかなり量が多いものですが、こういったものは大概、セレノメチオニンが入っているとか、酵母というのは非常にセレンの集積性がありまして、取り込んだ無機体のセレンをセレノメチオニンに変える能力が高いので、セレン酵母という形で売られていたり、あるいは健康食品という形で、そもそもセレンを謳って発売されているもので、日本で入手可能なものがございます。

こういったものはいずれも含量は表示されているわけです。セレンとして50 µg、200 µg、100 µgということで、1タブレット当たりに入っているセレンの量は表示されているわけですが、私が一つ問題と考えているのは、こういったものに、どういったセレンが入っているのか。やはり化学形を特定して、その成分を評価していかないと、先々はまずいのではないかと考えております。

特に海外の輸入品ですとか、セレン酵母という形で入っているものが、本当にどれだけ有用なセレンなのか。あるいは、本当に入っているのかというのは、実際に分析してみますと、必ずしも200 µgが全てセレノメチオニンとして入っているわけでもありませんし、これのバイオアクセシビリティというか、我々がその後に食べて、利用できるセレンとい

うのは、セレン酵母の場合はかなりばらつきがありますので、どれだけ入っているかということは表示されているわけですが、どういった化学形が入っているかということが先々、評価として必要になるのではないかと考えています。

本日はその話は一部関係するだけで、話の本筋ではありませんので、ちょっとそこについては割愛させていただきますが、先々はそういった評価が必要になると私たちは考えております。

#### (PP)

本研究で評価したセレンの化合物は、天然に存在するもので、食事から入ってくるだろうと考えられるものについて評価をしました。

肉や魚など動物由来のものがオレンジでハイライトした化合物です。あと、植物や先ほどのセレン酵母などもそうですが、こういったものから由来するものはグリーンや紫でハイライトしました。

グラデーションがかかっているのは、両方可能性があるという意味ですけれども、赤で囲ったのが、実際、現在の添加物として利用されているセレンの化学形態です。

こちらに挙げました、先ほどお話ししましたセレノネインですけれども、破線で囲った化合物です。これは主に海棲生物から非常に多く摂取されると想定されている化合物ですが、これ自体は今、未評価と書いてあるのですが、本当は私たちはこれを是非加えるべきだと考えていたわけです。他の化合物は全部私たちの研究室で化学合成して、精製して、利用することが可能なのですが、意外と簡単な構造をしているのですけれども、これだけは合成がどううまくいなくて、化学物質としての純品がとれないので、ちょっと今回の評価からこれは外しています。

ただ、日本人のセレンの供給源として、この化合物が少なからず重要な機能を果たしているのではないかと考えているところで、先々はここまで含めた評価が必要だろうと考えているところです。

先ほど申し上げたように、セレノシステイン。これは、実際は化合物として単離しますと、 $\text{Se-Se}$ 結合をとって、酸化型になっていますが、これは体内に入ると還元されて、ここが切られて、先ほどのセレノシステインという形で利用されるので、酸化型のものを使っている。

そして、セレン糖です。これはトリメチルセレノニウムイオンとあって、これは尿中に出てくる、これもそうなのですけれども、動物でよく合成されるセレンの代謝物です。

セレノシアン酸というのも動物体内で、存在が最近わかってきた化合物ですが、これもセレンのソースとしてはあり得るだろうということで加えています。

あとは先ほど申し上げたメチルセレノシステイン。

もうちょっと特殊なアミノ酸でセレノホモランチオニンという化合物がありますが、これについても評価しています。

セレノメチオニンに加えて、こういった特殊なセレノアミノ酸ですとか、他の構造を持

ったものについても評価いたしました。

(PP)

実際にやった実験ですけれども、主なものが5つございます。簡単ではございますけれどもそれぞれについて紹介させていただいて、最後に結果をまとめさせていただきたいと考えております。

(PP)

まず、このCaco-2細胞を用いたカップ培養法というのは、*in vitro*の実験系で非常によく多用されるもので、どれだけ体の中に吸収されるか。このCaco-2細胞というのは消化管の細胞なのですけれども、経口的にとったものがどれだけ吸収されるかというのを簡便にはかる方法がございます。これはもう確立された方法です。

この確立された方法を使って、実際に我々が評価したセレンの9つの化合物が、どれだけ効果的に取り込めるかというのを見たのがこのデータです。

今後は、化合物ごとに色を変えて評価しています。細かい名前についてはありますが、9つも化合物があるので、大体の色のバランスで今後、目で追っていただければよろしいかと思うのですけれども、真ん中辺のオレンジと緑が伸びています。

これは先ほど申し上げたセレノメチオニンとメチルセレノシステインという代表的なセレノアミノ酸です。やはりアミノ酸のほうが、その他の化合物よりも効率よく*in vitro*では吸収されるということがわかりました。

これはなぜかという、ここにメチオニンを存在させてやると、取り込み量が競合しますので、アミノ酸のトランスポーターを使って、積極的に取り込んでいる。このデータ自体はかなり当初の予想どおりの結果です。

本当にこれだけセレノアミノ酸の効果が高ければ、それはそれで話は済むわけですけれども、実際に*in vivo*、つまり動物実験レベルでも同じような結果が得られたのかということは今後検証していっています。それについては、後ほどまたお話しさせていただきたいと思えます。

(PP)

次に、これは先ほどの消化管の細胞とHepG2、これは肝臓由来の細胞と考えていただければいいと思いますが、こういった細胞を使って、細胞毒性を評価している。これも当初予想されたとおりののですが、ここで赤い線が下がっています。ついでに青い線も途中で下がってきています。

これは何を意味しているかという、無機体の亜セレン酸ですとか、セレンのアミノ酸の一つですけれどもセレノシステインといったものは濃度が上がってくると、ほかの化合物に比べて細胞毒性を発揮するというので、これも比較的予想されたとおりで、元々言われているように、亜セレン酸は非常に毒性の高い化合物で、毒劇物取締法では毒物に指定されている化合物ですから、こういった毒性が出てくるのは当然かと思えます。

意外だったのは、先ほどのメチルセレノシステインやセレノメチオニンは、逆に細胞増

殖を刺激する作用があります。なぜこういった作用があるのか今はわかりませんが、この研究の本筋から外れるので、これはこのままになっていますが、先々はどのようにしてなのだろうということを解明する必要があるポイントだと思っています。

いずれにいたしましても、ここで今、強調しておきたいのは、亜セレン酸という化合物は当初予想されたとおりの毒性の高い化合物で、ほかのものに比べて毒性が高いものと認識していただければと思います。

(PP)

次はAmes法という、これは変異原性、どれだけ遺伝子を傷つけるかというレベルの試験ですけれども、これも *in vitro* の試験です。

幾つかの細胞株を使っています。TA98というフレームシフト型のものを始め、幾つかのタイプの異なるネズミチフス菌を使って、どれだけ遺伝子が傷つけられているかという結果を見たものです。

これを見てみると、非常にデータのばらつきも多いですし、なかなかわかりにくいのですが、重要なところだけ抜き出してみますと、こういったことが見えてきました。

ほとんどの化合物は変異原性がございません。それはいいのですが、なぜかセレノメチオニンやセレノシステインといった化合物は、ネズミチフス菌に対して非常に細胞毒性が高いということがわかりました。

(PP)

これは菌株を変えても、今度はTA100という菌株なのですが、これも同じように、変異原性は認められないのだけれども、細胞毒性が、セレノシステインの場合はもうちょっと毒性が高く見えているのですけれども、特にセレノメチオニンの場合はきれいに濃度依存的に細胞毒性が見えてきますので、セレノメチオニンというのは、細菌に対して抗菌作用がある化合物ということがわかってきました。

この部分だけ抜き出して、別の菌種、大腸菌を使ったり、栄養状態を変えてみますと、特にこのAmes試験をやるときは、栄養ぎりぎりのところで細菌を培養していますので、細菌の栄養が減っているところにセレノアミノ酸が入ってくると、どうやら細菌の殺菌効果が出てくるとということがわかりました。

つまり、後で腸内細菌の話をちょっとさせていただくのですが、腸内細菌についても全く同じようなセレノメチオニンの毒性が見えているのですけれども、通常の栄養状態でセレノメチオニンをとるような場合、つまり、周りにメチオニンがいっぱい入っているときにセレノメチオニンが入ってきても余り毒性は出ないのですけれども、何も食べていないようなところにいきなりセレノメチオニンが入ってくると、ちょっと腸内細菌もダメージを受けるというデータもとれてきています。

(PP)

TA1535という活性酸素に非常にセンシティブだと言われている菌株を使いますと、selenate、無機体の一つの化合物について、ちょっと変異原性が上がってくるのですけれど

ども、上がってくるといってもコントロールの7倍程度で、実際にポジティブコントロールですと、ここの値が500や1,000ぐらいまで上がってくるので、非常に弱いという表現が適当かどうかわかりませんが、このselenateについては若干、変異原性が認められる。

同じように、この菌株を使っても、先ほど見られたようなセレノメチオニンやセレノシステインのような抗菌活性は見られるということがわかりました。

(PP)

ここからが*in vivo*の検討で、実際の動物を使った場合に、先ほどから評価しているセレンの化合物が、どれだけ効果があるのかを検討いたしました。

このときにどういった検討をしたかという、動物を一旦セレン欠乏状態に置きます。その状態から各セレン化合物を投与して、どれだけ効果的にセレンの欠乏からリカバリーするのか。そのことによって、より効果的にセレンの化合物が使われたのか、使われなかったのかという実験系を立ち上げました。

どういったことをしているかという、動物はこのときはラットを使っていますが、ラットの血流中には2つのメジャーなセレンたんぱく質があります。そのメジャーなセレンたんぱく質をHPLCで分離して、分離した後に、その後のセレンをICP-MSという高感度な機器分析法があるわけですが、それで分析する。いわゆるLC-MS法のMSの部分に特殊なMSを使っているという方法です。

そうやってとったデータがこういった形になるのです。見えにくくて強縮なのですが、グレーのラインがもともとセレンの栄養状態が普通の状態です。2つのピークが見えています。グルタチオンペルオキシダーゼ3という腎臓でつくられて血中に出てくる。もう一つはセレノプロテインPという肝臓でつくられて血中に出てくる。つまり、この2つの指標を見ることによって、肝臓と腎臓におけるセレンのリカバリーが、血液を見ることによって判断できるので、非常に簡便かつ、質量分析を使っていますので定量性のいい方法です。

ここにセレン欠乏をかけてやりますと、黒いレベルのところまで減ってきます。この減ってきたところに、この場合はセレノメチオニンですけれども、セレン化合物を入れてリカバリーするわけですが、そのリカバリーの程度を、この2つのセレンたんぱく質について評価するという方法を使いました。

この方法は、通常の酵素活性を測ったりとか、セレノプロテインPは酵素活性がありませんのでそもそも測定が難しいわけですが、腎臓、肝臓由来のものをかなり定量的に測定できるという方法でございます。

(PP)

こういったことで実際評価してみますと、代表的なクロマトグラムを出しましたけれども、結果はこちらを見ていただくとよろしいかと思うのですが、グルタチオンペルオキシダーゼとセレノプロテインPについて、それぞれのリカバリーを見てみると、黒がもともとの欠乏の状態です。そこからどれだけリカバリーするかというのを見てみると、ほとん

ど統計的に有意な差はありません。ところがTMS<sub>e</sub>、尿中に出てくる化合物についてはコントロールと変わりませんので、これは恐らく栄養源のセレンとしては使われないけれども、ほかのセレンについては、ほぼ同じレベルでリカバリーしてくるということがわかりました。

つまりどういうことかということ、どのような化合物をとっても、動物は同じように利用することができるのではないかということ、このことは示唆しています。

ところが、先ほどの腸管の吸収の*in vitro*の実験では、化合物によってかなり差があったのに、どうして*in vivo*になるとこういった差がなくなるのかということについて、次に検討したわけですが、その一つの鍵となるのが腸内細菌ではないかということで、そこに注目した検討を行いました。

(PP)

これはどういった検討を行ったかということ、腸内細菌の減弱モデル。4種類の抗生物質カクテルを動物に飲ませると、腸内細菌を1万分の1ぐらまで減らすことができるわけですが、その状態で減らしていないものと、減らしたものと、さらには静脈内投与で、そもそも腸内細菌の関与がない状態を比べてみますと、経口で腸内細菌減弱モデルで得られた結果というのは、静脈内に投与したものと同じようなパターンを示すことがわかりました。

特に注目していただきたいのは、真ん中のあたりとセレン糖の部分なのですが、セレン糖というのもやはり尿中に出てくる代謝物で、静脈投与したり、あるいは経口でも腸内細菌を減らしてしまうとほとんど利用されなくなるのですが、通常の状態ではきちんと利用されているということがわかりました。

つまり、腸内細菌がなくなると、静脈投与したことと同じようになりますので、腸内細菌がセレンの消化管からの吸収に影響を与えているのだということが想定できました。

(PP)

では、そのメカニズムはどうなっているのかを調べたのがこちらのデータなのですが、データが細かくなってしまっているので、要点だけお話しさせていただくと、特に何が重要なことかということ、どのような化学形態、*selenate*やメチルセレノシステインというアミノ酸の形で投与しても、分離培養した腸内細菌とまぜて反応してやると、それが最終的にはセレノメチオニンという一つの形に集束してくるということがわかりました。

どのような形のものであってもセレノメチオニンに変わってくる。必ずしも全部は変わらないのですけれども、そもそも腸内細菌というのは分離培養できるのは、ほぼ全体の40%程度と言われているので、残りの60%についてどういった効果があるかというところは今、手つかずの状態ですが、ほぼセレノメチオニンの形になって利用されるのだということがわかりました。

(PP)

先ほどのセレン糖については、恐らく培養できていない60%のほうの菌種が関与していると思われるのですが、それぞれの抗生物質の投与モデルで細かく検討してみますと、抗

生物質を飲ませてしまうと、セレン糖の利用効率が下がりますので、飲ませていなければ同じように利用できるわけですが、飲ませると下がってしまう。このセレン糖がセレン源として利用されるには、腸内細菌の存在が必要だということです。

つまり、宿主が本来、静注で投与してしまうと、元々利用できない化学形態なのですが、腸内細菌叢があるおかげで、これがうまく利用できる化学形態に変わっているということ、このデータは示唆しているものと考えております。

(PP)

以上の結果、まとめさせていただきますと、*in vitro*の試験は必ずしも*in vivo*を反映していないので、*in vivo*で最終的に検討させていただいた結果、TMSeを除く8つのほぼ天然に存在すると思われる化学形態の間では、バイオアベイラビリティそのものには、経口で投与すれば差はありませんでした。

なぜ経口で投与すると差がないかという、腸内細菌叢が動物のセレンの代謝の一端を担っている。腸内細菌があるからこそ利用できる形になっているのだということがわかりました。

さまざまな食事から、さまざまな化学形態、魚由来のもの、肉由来のもの、野菜由来のもの、どのようなものをとったとしても、腸内細菌叢があるおかげでセレンは均一に利用できる機構がそこにあるのだということがわかりました。

同じバイオアベイラビリティであるのであれば、その中で何を選ぶかという、毒性の低い化学形態が好ましいのではないかと考えております。

(PP)

これは最後のところで、どういった化学形が好ましいのかをまとめてみますと、今、黒の破線で囲ったのは現在使われているものですが、バイオアベイラビリティに対してはどこでもほぼ変わりません。ですので、あとは価格が安いとか、*in vivo*での毒性といったものをあわせて評価して、最終的には決めればよいと思うのですけれども、今のところはどれを使っても、ほぼ効果には差がないということが結論できるかと思えます。

我々としては、毒性が特に低くて、利用効率が高いといったものは経口であれば非常に有用なので、こういったものを使うことも一つの選択肢ではないかと思っています。

ただ、seleniteにつきましては意外と化学的に不安定で、いろいろなものと配合変化を起こす可能性がありますので、これは注意が必要だろうと考えているところです。

(PP)

今後の課題としては、どういった腸内細菌が実際にセレンの代謝挙動に影響を与えているのかというキャラクター化が、最終的には必要だろうと。

今、申し上げたように、亜セレン酸ナトリウム (selenite) というのは非常に配合変化を起こしやすいので、配合変化した後のセレンがきちんと利用できればいいのですけれども、今はそういったエビデンスは我々もないですし、実際にそれが配合変化を起こした後にどれだけ利用できるのかということについては、今後もしっかりフォローしていく必要

があるのではないかと思います。

これは実際の死亡事故事例の事故報告書に載っていた図の一つですけれども、明らかに亜セレン酸塩が加わると赤く色が変化していますので、配合変化していることがわかりました。

先ほど御説明できなかったのですが、このセレノネインは現在、化学合成できていませんが、この化合物は日本人にとっては非常に重要な化合物ですので、今後これの評価も必要ではないかと考えているところです。

(PP)

こちらは今回、2年間研究費をいただいて、現在発表した研究成果と、現在投稿中のものを挙げさせていただきました。

どうも、御清聴ありがとうございました。以上で発表を終わらせていただきます。

○本堂課長補佐 どうもありがとうございました。

それでは、ただいまの御報告につきまして、御質問等ございましたらよろしくお願いたします。

いかがでしょうか。

○吉田専門委員 何回か聞かせていただいたお話で、こういうHPLCとICP-MSを接続した実験系で、個々のセレン化合物の動態とか、セレンたんぱく質がどうふえてくるかという研究は、実は小椋先生のところでないとなかなかいいデータが出ないので、いつも非常にうらやましいと思って見ているのです。

2点だけなのですが、*in vivo*の投与の仕方が、1ラット当たり10 µgで2日間ですね。多分、セレンのバイオアベイラビリティの研究はいろいろな実験条件があって、その実験条件ごとに結果がかなり違ってきていると思うのです。

小椋先生の場合、これは2日間の短期間の投与だけれども、実際の輸液等になると非常に長期間になると思うので、そのあたりのコメントを一ついただきたいです。

もう一つ、腸内細菌のお話があったのですが、これはラットですね。ラットはすごく盲腸が大きくて、その腸内細菌も、ラットでやると腸内細菌の影響はかなり過大に見積もってしまう可能性があるのと、そこでセレノメチオニンができているとすると、そのセレノメチオニンが次にどこで吸収されているのかというところがあるので、そのあたりのコメントをお願いします。

○小椋教授 ありがとうございます。まさに先生が、痛いところを突いてくるというか、非常に的確な御指摘をいただきましてありがとうございます。

1点目の投与量の点なのですが、今回、先生がおっしゃったように、長期にわたって使うという場合は、もう少し投与量を下げて、ヒトに相当するぐらいまで下げて、もう少し長期間のフォローをするのがモデルとしては適切かと我々も思ったのですが、我々の第一のコンセプトというか目的としては、9つの化学形態間でどれだけ*vivo*での利用効率に差があるかというのを、なるべく定量的に評価したいということを考えたときに、一旦

セレンの量を下げたおいて、通常のヒトの量にすれば5倍程度多いかもしれませんが、2日間投与して評価するというので、投与量に対してのドーズレスポンスは確認できているので、今回の*in vivo*のバイオアベイラビリティは、今回の我々の系でもある程度評価できるのではないかとというのが、我々のスタンスです。

2点目の御指摘なのですけれども、腸内細菌につきましては、ラットは確かに盲腸がかなり大きくて、ヒトとはかなり違った細菌叢を持っているということがあれですので、確かにこの研究が終わったときも、ヒトの腸内細菌叢ではどうなのだとすることを検討すべきだということをコメントいただいたのを記憶しております。

我々としてももう少し、今度は動物種を変えて、ヒトを含めて検討していきたいと考えています。

セレノメチオニンが腸内細菌に入って、その後、今日はデータを示さなかったのですが、腸内細菌によってセレノメチオニンに変えられたセレノメチオニンは、培養液のほうに分泌されてくるのです。だから、腸内細菌が一旦無機体を取り込んでセレノメチオニンにして、また管腔内、消化管内にセレノメチオニンとして分布しているのだろうというメカニズムを考えています。

ある程度菌体にもセレノメチオニンとして残っているので、ある程度はセレンのプールとして腸内細菌も働いているし、誰が必要としているのか難しいところがあるわけですが、必要に応じてセレノメチオニンが、確実に培養液のほうにセレノメチオニンの形で分泌しているところまでは押さえているというのが現状です。

○本堂課長補佐 柴田先生、お願いします。

○柴田専門委員 柴田といいます。セレン糖に興味を持ちました。

このセレン糖というのは、ヒトの尿中にもきちんと出てきて、私たちがセレンを例えば30 µg、50 µgを摂取していると、1日当たりにすると何パーセントぐらいが。

○小椋教授 ヒトでも、尿中に出てくるセレンのほとんどはセレン糖ですので、通常の栄養状態であればほぼ100%に近い。最近ちょっと代謝に多型性があって、セレン糖ではない化学系で、もう一つのTMS、トリメチル化体で多く出すエスニックなバックグラウンドを持った人たちがいるという報告もあるのですが、少なくとも我々が見ている限りでは、ほとんどがセレン糖です。

セレンは余りプールがないので、食べた分はそのまま出てくる。とっては出し、とっては出しなので、とったもののほとんど100%はセレン糖になって、尿中に出てくると考えてよろしいのではないかと考えております。

○柴田専門委員 もう一つよろしいですか。

これはどうやってできてくるのですか。もとはガラクトースですか。

○小椋教授 *N*-アセチルガラクトサミンです。

報告では99%と言われていますが、我々がはかった限りでは100%、*N*-アセチルガラクトサミンが、セレン糖の糖の部分はそこが選ばれた。

それはなぜかというのは今、本当に我々が真剣になってやっているところなのですが、恐らく選択的な生合成系があるのでしょうかけれども、まだそこには手が至っていません。ただ、事実としてほぼ100%、*N*-アセチルガラクトサミンがセレン糖のカウンターパートというか、糖の部分としてはそこが選ばれているということは、実験事実としてわかっているところです。

○柴田専門委員 これが一番いいらしいということですので、これは結構簡単につくることができるのですか。

○小椋教授 合成ですか。

○柴田専門委員 はい。

○小椋教授 合成はそんなに手間ではないですが、我々のところでは自分のところにつくって、標準物質として利用しています。

これがなぜつくられるのかという理由については幾つか考えられていまして、もう一つ尿中に出てくるトリメチル化体というのは、トリメチルになるにはモノメチル、ジメチル、トリメチルという形でメチル化が進まなければいけないのですが、モノメチル、ジメチルというのは意外と毒性が高いので、トリメチルになると毒性が下がるのですけれども、その間の代謝中間体の毒性が高いので、その代謝経路を使うのは非常にリスクが高いということで、セレン糖であれば、それはモノメチル化体なのですけれども、糖の形であれば毒性がないという、毒性学的な理由が一つ。

あと、セレン糖になることによって、ガラクトサミンとくっつくことによって水溶性が増しているのです。ですので、化学的な安定性も高いですし、水溶性も高いので、排泄の化学形態としては好ましいのではないかという化学的な理由がある。

もう一つは、*N*-アセチルガラクトサミンは栄養学的にはそんなに利用されない糖ですので、その形でくっつけば栄養学的な損失もないので、セレン糖のパートナーとしては、*N*-アセチルガラクトサミンが選ばれたのではないかという栄養学的な理由と、主に3つの理由でセレン糖が形になったのではないかと我々は予想しているところです。

○柴田専門委員 ありがとうございます。

○本堂課長補佐 ほかはよろしいでしょうか。

○佐藤委員長 今の尿中排泄、セレン糖というのは多分、通常の栄養状態の場合ですね。

○小椋教授 通常の栄養状態の場合です。

○佐藤委員長 過剰になると、トリメチル体が出てくるのだと思うのですけれども、そういう理解でいいですね。

○小椋教授 そのとおりでございます。

○川西委員 ちょっとよろしいですか。

今日のお話の本筋とはちょっと違うことなのかもしれませんが、*in vitro*の細胞毒性試験で、きちんと私が理解できなかった部分で、48時間でHepG2でどんと落ちますね。これがメチルセレノシステインですかね。

この辺はもうちょっといろいろな条件でやってこられたと思うのですが、コントロールというのは、基本的にパーセントオブコントロールでバイオアベイラビリティを出していますけれども、これはどういうことですか。

○小椋教授 コントロールはこの黒い点で100%なのですが、セレン未添加の状態を100%のバイオアベイラビリティとして定義しています。

○川西委員 先ほど細胞増殖が活性化されるということで、これに対して、48時間だと逆に減ってしまうということは、どういうことですか。

○小椋教授 もっとドーズを上げていくと落ちてきてしまうので、メチルセレノシステインという化合物自体の本質的な毒性が出ているのではないかと考えているのです。

セレンのかわりに、ここがSになったメチルシステインだと、全くこういう効果、細胞増殖作用も細胞毒性も出ないので、メチルセレノシステイン固有の細胞増殖作用と毒性ではないかと考えています。

どういうメカニズムなのかというのは、まだはっきりしないところがあるのです。

○川西委員 *in vivo*でこれとかかわるような感じに出るとい話はあるのですか。*in vitro*だからこのように、何かある特殊な条件下でこうになってしまうのか、どちらかはまだわからないですか。

○小椋教授 *in vivo*で少なくとも、例えば発がんのプロモーション作用があるとか、プロリファレーションに関与しているとか、そういったエビデンスは少なくとも我々のところではないです。でも、それは我々も考えていて、もしかしたら発がんのプロモーション作用があったりとかしてしまうのかということも考えの中には入っているのですが、実験的な事実としてはまだ伝えられない。

先生の御指摘のとおりで、今のレベルでは*in vitro*の段階の話です。

○川西委員 学生の格好のテーマみたいですね。

○小椋教授 ありがとうございます。

○横田専門委員 横田といいます。

この細胞毒性試験の条件について確認させていただきたいのですが、HepG2の24時間、48時間の、無添加のときの細胞の密度というのは、どういった状態になっているときでしょうか。

○小椋教授 いつも80%コンフルエントぐらいの状態です。始めるようにというか、我々のラボのプロトコロールでは、その状態から始めているという条件です。

○横田専門委員 48時間後でも全体の8割方を占めるぐらいに最終量を加減して始めていらっしゃるということですか。

○小椋教授 そうです。コントロールの時点でそうなるような、最終的な落としどころがそこになるようにという設定をしています。

○横田専門委員 わかりました。ありがとうございます。

○吉田専門委員 これの解釈の仕方なのですが、要はいわゆる毒性の本体というか、

アクティブなものは、多分seleniteですね。亜セレン酸がまず。

○小椋教授 これがそうですね。

○吉田専門委員 過去の場合は多分セレノシステインの分解系がないから、HepG2の場合には多分、セレノシステインのレダクターゼがあるから、seleniteができてくるので毒性が出る。48時間のものになると、メチルセレノシステインが脱メチルを受けてセレノシステインと同じ代謝系に乗るので、48時間たつと毒性が出てくるという解釈でいいですか。

○小椋教授 今回のあれから外れるのですけれども、これは*in vivo*の話ですが、胆汁に出てくる化学形態を見ると、メチルセレノシステインもセレノメチオニンを投与しても、割と短時間で脱メチルが起きているので、毒性の本体として、脱メチルもしくはモノメチル化体のセレン化合物ではないかと考えています。

○本堂課長補佐 ほかによろしいでしょうか。

小椋先生、ありがとうございました。

○小椋教授 ありがとうございます。

○本堂課長補佐 小椋先生におかれましては、御退席いただいて構いません。

(小椋教授退室)

○池田評価情報分析官 それでは、議事を進めさせていただきたいと思います。

ワーキンググループの運営等についてでございます。お手元に資料2-1、2-2、2-4を御用意いただければと思います。

資料2-1は食品安全委員会専門調査会等運営規程でございますけれども、ワーキンググループにつきましては、第6条に規定がございまして、第6条の第1項では、委員長は、特定の分野について集中的に審議を行う必要があると認めるときは、委員会に諮ってワーキンググループを置くことができるという規定になっております。

第6条の第3項につきましては、ワーキンググループの運営については、第2条第2項から第5項まで及び第3条から前条までの規定を準用するというようになっております。

資料2-2は飛ばして、資料2-4をごらんいただけますでしょうか。

資料2-4が栄養成分関連添加物ワーキンググループの設置についての食品安全委員会決定でございます。

まず、設置の趣旨をごらんいただきたいのですが、先ほど、必要があるときに置くことができるということで置かれておりますが、こちらの趣旨については、栄養強化目的で使用する添加物について、従来は添加物専門調査会の下において調査審議を行ってきたところですが、一般的な添加物と異なる観点から評価が必要になるということと、審議件数がこれから増えるのではないかとこの予想もございまして、幅広く栄養学等の専門委員の参加も得て、調査審議を行う必要があるということで、本ワーキンググループが設置されたということでございます。

「2 所掌事務」については、栄養成分関連添加物の食品健康影響評価に関する事項について調査審議をいただくということでございます。

「3」が構成及び運営となっておりますけれども、「(2)」にありますように、ワーキンググループに座長を置きまして、ワーキンググループに属する専門委員の互選により、座長を御選任いただくということになっております。

「(4)」では座長代理についての規定がございまして、座長に事故があるとき、構成員のうちから座長があらかじめ指名する者が、その職務を代理するという規定になってございます。

次に資料2-2でございまして、審議の公正性、中立性を確保するための委員会決定でございまして、簡単に申し上げますと、申請資料の作成者等である場合に、その専門委員の先生に御退席をいただく、あるいは、こういった退席の事由に該当するかどうかについて、確認書を提出していただくといった旨が規定されているものになっております。

簡単な御説明ではございましたけれども、何か御質問等はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、今の内容を御確認いただきましてお務めいただければと存じます。よろしく願いいたします。

次に議事(4)ということで、本ワーキンググループの座長の選出をお願いしたいと思います。

座長の選出につきましては、先ほど御説明をさせていただきました資料2-4の設置についての規定で、座長についてはワーキンググループに属する専門委員の互選により選任することになっておりますけれども、いかがでございましてでしょうか。

石見先生、お願いいたします。

○石見専門委員 御専門性、それから、これまでの御実績から、頭金専門委員を推薦いたします。

○池田評価情報分析官 上西先生、お願いいたします。

○上西専門委員 私も頭金先生をお願いしたいと思います。

○池田評価情報分析官 ただいま御推薦いただきましたけれども、頭金専門委員を座長にということですが、いかがでございましてでしょうか。

よろしければ拍手をいただければと思います。

(拍手起こる)

○池田評価情報分析官 ありがとうございます。

それでは、御賛同いただきましたので、頭金専門委員が座長に互選されました。

座長席のほうにお移りいただいてよろしいでしょうか。

(頭金座長、座長席へ移動)

○池田評価情報分析官 そうしましたら、頭金座長から一言御挨拶をお願いいたします。

○頭金座長 ただいま御指名いただきました、名古屋市立大学の頭金と申します。微力ではございますけれども、この栄養成分関連添加物ワーキンググループでのリスク評価が迅速かつ正確に行われるように努めてまいりたいと思いますので、先生方の御協力をよろし

くお願い申し上げます。

○池田評価情報分析官 ありがとうございます。

次に、先ほどの資料2-4の「3」の「(4)」に座長代理の規定があるということで御紹介をさせていただきましたけれども、座長があらかじめ指名する方が代理するということになってございますので、指名をお願いできればと思います。

これ以降の議事の進行につきましては、頭金座長をお願いしたいと思います。

○頭金座長 それでは、議事の進行を引き継がさせていただきます。

ただいま事務局から説明がありました座長代理の指名についてですが、私のほうから座長代理として、吉田宗弘先生にお務めいただきたく御指名させていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

(拍手起こる)

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、吉田先生から一言御挨拶をお願いいたします。

○吉田専門委員 ただいま頭金先生のほうから御指名をいただきました。微力ではございますけれども、本ワーキンググループが円滑に進行することに努めさせていただきますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、議題(5)のその他ですけれども、事務局から何かありますでしょうか。

○本堂課長補佐 特にございません。

○頭金座長 特になければ、本日の栄養成分関連添加物ワーキンググループの全ての議事を終了いたします。

事務局から次回の予定等について、何かありますでしょうか。

○本堂課長補佐 今月1月8日付で添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」の評価要請が厚生労働省よりございました。次回以降、ワーキンググループの場で御審議いただきたいと思っております。日程等が決まり次第、御連絡させていただきます。よろしくお願いいたします。

○頭金座長 それでは、以上をもちまして、第9回「栄養成分関連添加物ワーキンググループ」を閉会いたします。

どうもありがとうございました。