

薬生食基発 0606 第1号

令和4年6月6日

内閣府食品安全委員会事務局評価第一課長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局

食品基準審査課長

(公 印 省 略)

食品健康影響評価に係る補足資料の提出について

令和4年3月25日付け府食第147号により提出依頼のありましたL-システイン塩酸塩の食品健康影響評価に係る補足資料につきまして、別紙のとおり提出いたします。



令和4年5月11日

厚生労働省医薬・生活衛生局
食品基準審査課長 殿

味の素株式会社

回答書

令和4年3月25日付け食品安全委員会からの府食第147号「食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について」に対し、以下の通り回答書を提出致します。

1	<p>(1) L-システイン塩酸塩の体内動態に関する知見を提出すること。</p> <p>(1) 補足：L-システインの代謝に関して、体内でのL-シスチンとの酸化還元反応について記載のある総説 (Free Radical Biology & Medicine 50 (2011) 495-509) が専門委員より提示されました。こちらの総説 Fig.4 の原著をご提出いただけますでしょうか。</p> <p>(2) ラット 13 週間反復投与試験 (国立医薬品食品衛生研究所委託試験 (2014)) 【参考文献 37】において認められた肝細胞肥大や肝臓相対重量増加の所見に関する毒性評価のため、L-システイン塩酸塩による酵素誘導に関する知見を提出すること。また、そのほかに当該所見の発現機序に関する知見があれば提出すること。</p>
---	---

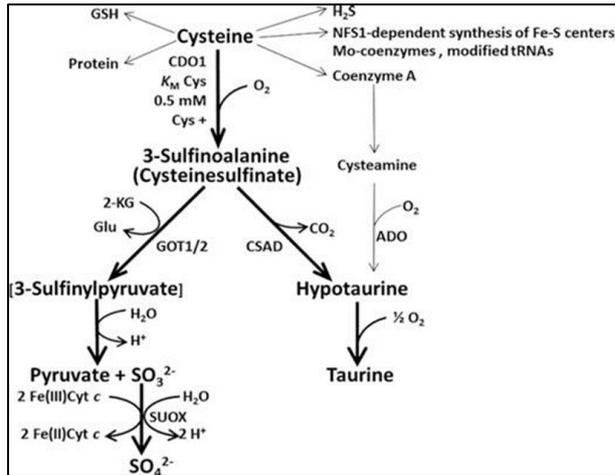
【回答】「(1) L-システイン塩酸塩の体内動態に関する知見を提出すること。」について、以下の知見を提出する。

文献 1

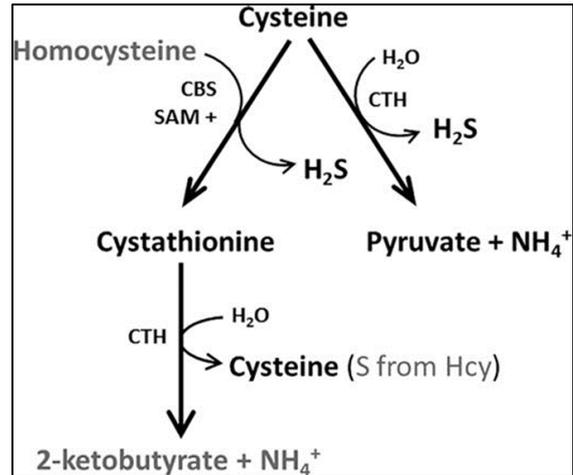
Stipanuk, M. H. Metabolism of Sulfur-Containing Amino Acids: How the Body Copes with Excess Methionine, Cysteine, and Sulfide. J. Nutr. 2020, 150, 2494-2505

文献 1 はL-システインを含む含硫アミノ酸の代謝について述べており、L-システインはヒトの肝臓に約 0.1~0.3 mmol/kg、げっ歯類の肝臓に 0.07~0.13 mmol/kg の濃度で存在するとされている。また、L-システインの主な代謝経路として①システインジオキシゲナーゼ (CDO) によりシステインスルフィン酸となり、最終的にタウリン、ピルビン酸、亜硫酸塩に分解される経路と②脱硫により硫化水素を産生する経路の2つが紹介されている。消化管から門脈を介して細胞内に取り込まれたL-システインは、タンパク合成に利用されるほか、これらの機構によって代謝される。

①CDO 経路



②脱硫経路



(文献 1. Figure 3 及び 4 より抜粋)

「(1) 補足：L-システインの代謝に関して、体内でのL-シスチンとの酸化還元反応について記載のある総説 (Free Radical Biology & Medicine 50 (2011) 495–509) が専門委員より提示されました。こちらの総説 Fig.4 の原著をご提出いただけますでしょうか。」について、血漿中あるいは細胞内におけるL-システインとL-シスチンの酸化還元制御を報じた以下の原著を提出する。

文献 2

Park, Y.; Ziegler, T. R.; Gletsu-Miller, N.; Liang, Y.; Yu, T.; Accardi, C. J.; Jones, D. P. Postprandial cysteine/cystine redox potential in human plasma varies with meal content of sulfur amino acids. J. Nutr. 2010, 140, 760–765

また、L-システインの消化管内での酸化還元制御を論じた以下の文献を提出する。

文献 3

Magdalena L. Circu and Tak Yee Aw. Redox biology of the intestine. Free Radic Res. 2011, 45, 1245–1266

文献 3 では腸管内腔においてL-システインとL-シスチンの恒常性は、食事からの摂取と腸管上皮細胞への取り込みおよび腸管内に存在する酸化型/還元型グルタチオンの関与によって維持される旨が述べられている。

「(2) ラット 13 週間反復投与試験 (国立医薬品食品衛生研究所委託試験 (2014)) 【参考文献 37】において認められた肝細胞肥大や肝臓相対重量増加の所見に関する毒性評価のため、L-システイン塩酸塩による酵素誘導に関する知見を提出すること。また、そのほかに当該所見の発現機序に関する知見があれば提出すること。」について、以下の知見を提出する。

文献 4

Stipanuk, M. H. ; Dominy, J. E. ; Lee, J. I. ; Coloso, R. M. Mammalian cysteine metabolism: New insights into regulation of cysteine metabolism. J. Nutr. 2006, 136, 1652–1659s

文献 5

Bella, D. L. ; Hahn, C. ; Stipanuk, M. H. Effects of nonsulfur and sulfur amino acids on the regulation of hepatic enzymes of cysteine metabolism. Am. J. Physiol. 1999, 277, 144–153.

文献 4 は哺乳類における L-システイン代謝制御について述べてられており、哺乳類の肝臓における遊離 L-システイン貯蔵量を恒常的に維持するための調節酵素の 1 つとして CDO が挙げられている。L-システインを含む含硫アミノ酸を多く含む飼料を与えたラットでは CDO が誘導され肝臓における CDO 活性が大幅に増加し、またプロパルギルグリシンにより L-メチオニンからの L-システイン合成を阻害すると L-メチオニンが CDO 活性に及ぼす影響が阻害されたことから、主に L-システインが CDO の誘導に直接的に寄与することが本文献で示唆されている。

文献 5 は文献 3 に引用された L-システインを含む含硫アミノ酸の給餌によって CDO 活性が誘導された実験について述べている。当該文献において肝臓相対重量に L-システイン投与の影響はみられていないが、これは投与量及び投与期間が肝臓重量に変化をもたらすに足る曝露条件には至らなかったことによると推察される。

2	上記 1 に関連する資料や考察があれば、併せて提供すること。
---	--------------------------------

「上記 1 に関連する資料や考察」として、以下の知見を提出する。

文献 6

吉田緑, et al. 化学物質のリスク評価における肝肥大の取扱いの基本的考え方. 食品衛生学雑誌, 2015, 56, 2: 42-48.

文献 6 は毒性試験で認められる肝肥大（肝細胞肥大あるいは肝臓重量の増加）に関する基本的な考え方について述べており、生体外異物暴露に応答した、生体の恒常性を維持するための肝細胞の機能亢進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肝細胞肥大は適応性変化であり毒性影響ではないと考察されている。

以上