

(案)

対象外物質※ 評価書

ヒスチジン

2012年2月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

※ 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質

## 目次

	頁
○審議の経緯 .....	2
○食品安全委員会委員名簿 .....	2
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿 .....	2
○要約 .....	3
I. 評価動物用医薬品の概要 .....	4
1. 用途 .....	4
2. 一般名 .....	4
3. 化学名 .....	4
4. 分子式 .....	4
5. 分子量 .....	4
6. 構造式 .....	4
7. 使用目的及び使用状況等 .....	4
II. 安全性に係る知見の概要 .....	5
1. 吸収・分布・代謝・排泄 .....	5
2. 毒性に関する知見 .....	5
(1) 亜急性毒性試験 .....	5
(2) 遺伝毒性試験 .....	6
(3) ヒトに関する知見 .....	6
3. 国際機関における評価の概要 .....	6
(1) JECFA における評価 .....	6
(2) EFSA における評価 .....	6
III. 食品健康影響評価 .....	7
・別紙 検査値等略称 .....	8
・参照 .....	9

### 〈審議の経緯〉

2005年	11月	29日	対象外物質告示（参照1）
2010年	2月	15日	厚生労働大臣より食品衛生法第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質を定めることに係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0215第9号）
2010年	2月	18日	第320回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年	4月	16日	第37回肥料・飼料等専門調査会
2012年	2月	23日	第420回食品安全委員会（報告）

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

（2011年1月6日まで）		（2011年1月7日から）	
小泉 直子（委員長）		小泉 直子（委員長）	
見上 彪（委員長代理*）		熊谷 進（委員長代理*）	
長尾 拓		長尾 拓	
野村 一正		野村 一正	
畑江 敬子		畑江 敬子	
廣瀬 雅雄		廣瀬 雅雄	
村田 容常		村田 容常	

\*：2009年7月9日から                      \*：2011年1月13日から

### 〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

（2011年9月30日まで）				（2011年10月1日から）			
唐木 英明（座長）				唐木 英明（座長*）			
酒井 健夫（座長代理）				津田 修治（座長代理*）			
青木 宙	高橋 和彦			青木 宙	舘田 一博		
秋葉 征夫	舘田 一博			秋葉 征夫	戸塚 恭一		
池 康嘉	津田 修治			池 康嘉	細川 正清		
今井 俊夫	戸塚 恭一			今井 俊夫	宮島 敦子		
江馬 眞	細川 正清			江馬 眞	山中 典子		
桑形 麻樹子	宮島 敦子			桑形 麻樹子	吉田 敏則		
下位 香代子	元井 菫子			下位 香代子			
高木 篤也	吉田 敏則			高橋 和彦			

\*：2011年11月2日から

## 要 約

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）とされているヒスチジンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

ヒスチジンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常ヒスチジンを含むタンパク質を食品から多量栄養素として摂取している。

動物に投与されたヒスチジンは、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用され、ヒスチジンが過剰になったとしても、動物体内で代謝され、蓄積されることはないことから、食品を通じて動物用医薬品由来のヒスチジンをヒトが過剰に摂取することはないものと考えられる。

ヒスチジンは、動物用医薬品等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題はみられていない。

以上のことから、ヒスチジンは、動物用医薬品として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものだと考えられる。

## I. 評価動物用医薬品の概要

### 1. 用途

動物用医薬品

### 2. 一般名

和名：L-ヒスチジン

英名：L-histidine

### 3. 化学名

IUPAC

英名：(S)- $\alpha$ -amino-1H-imidazol-4-propanoic acid

CAS (No. 71-00-1)

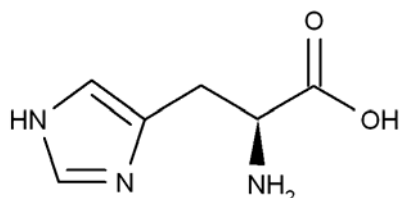
### 4. 分子式

$C_6H_9N_3O_2$

### 5. 分子量

155.15

### 6. 構造式



### 7. 使用目的及び使用状況等

ヒスチジンは、タンパク質を構成する 20 種類のアミノ酸の一つで、タンパク質に広く分布しており、魚肉中でも遊離の状態に含まれていることが多い。(参照 2、3)

ヒトは、食品からタンパク質を摂取し、その構成成分であるアミノ酸に加水分解後、吸収し、組織タンパク質の代謝に利用している。ヒスチジンはヒトに対しては必ずしも必須アミノ酸ではないが、L-ヒスチジンは生体内での合成が比較的遅く、1985 年に FAO、WHO、UNU が発表した基準アミノ酸をもとに、必須アミノ酸として扱われている。特に乳幼児の成長に必須なアミノ酸である。(参照 3、4)

日本では、動物用医薬品としての承認はない。

食品添加物としては、L-ヒスチジン及び L-ヒスチジン塩酸塩の使用が認められており、使用基準は定められていない。

L-ヒスチジンは、育児用調整粉乳等の栄養食品にも広く利用されているほか、ヒト用医薬品としてアミノ酸輸液、経口、経腸栄養剤が使用されている。(参照 3)

ヒスチジンは、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。今回、対象外物質ヒスチジンについて、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 2 項の規定に基づき、厚生労働大臣から食品安全委員会に食品健康影響評価の要請がなされた。

## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、各種評価書等の L-ヒスチジンに関する主な科学的知見を整理した。

### 1. 吸収・分布・代謝・排泄

タンパク質の分解によって生じた遊離アミノ酸は、小腸粘膜を通りナトリウム依存能動輸送によって吸収される。

吸収された遊離アミノ酸は、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用される。遊離されたアミノ酸の約 75 %は再利用される。新しいタンパク質にすぐに取り込まれないアミノ酸は速やかに両性代謝中間体に代謝されるため、過剰のアミノ酸は蓄積されない。

アミノ基転移反応により  $\alpha$ -アミノ基窒素が除去された後の残りの炭素骨格は、L-グルタミン酸、次いで  $\alpha$ -ケトグルタル酸に変換され、クエン酸回路に入る。

アミノ酸の分解により生じた過剰の窒素は、魚類はアンモニアとして直接排泄し、鳥類はアンモニアを尿酸に、高等脊椎動物はアンモニアを尿素に変換して排泄する。(参照 2)

### 2. 毒性に関する知見

#### (1) 亜急性毒性試験

ラット（F344、6 週齢、雌雄、10 匹/群）を用いた L-ヒスチジン塩酸塩の 13 週間亜急性毒性試験が実施された。L-ヒスチジン塩酸塩を 0、0.31、0.62、1.25、2.5、5.0 %の濃度で飼料に添加して混餌投与した（雄；0、190、400、780、1,630、3,480 mg/kg 体重/日、雌；0、220、440、870、1,760、3,590 mg/kg 体重/日に相当）。

投与期間を通して死亡は認められなかった。5.0 %群の雄で体重増加抑制が認められた。血液学的検査で、5.0 %群の雄で Hb 及び Ht の増加が、血清生化学的検査で 5.0 %群の雌で BUN 及びクレアチニンの増加がそれぞれ認められた。臓器重量では 2.5 %以上の群の雄で片側の腎比重量増加及び片側の精巣比重量増加が、5.0 %群の雌で腎比重量増加がそれぞれ認められた。病理組織学的検査では、5.0 %群の

雄で精巣上体の精子肉芽腫が 5/10 例に認められたが、その他の群では認められなかった。それ以外の臓器には、組織学的な異常は認められなかった。

NOAEL は雄で 1,630 mg/kg 体重/日 (2.5 %群)、雌で 1,760 mg/kg 体重/日 (2.5 %群) であった。(参照 5)

## (2) 遺伝毒性試験

L-ヒスチジンの *Escherichia coli* (*uvrB*, *uvrB umuC*, *uvrB LexA*) を用いた変異原性試験(プレート法、310 µg/mL、-S9)及び、*E.coli* (WP2 *uvrA/p k M101oxyR<sup>+</sup>*, *oxyR<sup>+</sup>*) を用いた変異原性試験 (5,000 µg/plate、±S9) は全て陰性であった。また、L-ヒスチジンのヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験 (~111 µg/mL、-S9) 及びヒト末梢血リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験 (10、50 及び 100 µg/mL、-S9) は陽性であったが、これらの試験では細胞毒性が測定されておらず、また影響に用量依存性がないことから、EFSA では、この結果は結論付けられないとしている。(参照 6)

## (3) ヒトに関する知見

ヒトにヒスチジンを摂取させ (24~64 g/日の漸増投与)、味覚及び臭覚並びにそれらの閾値の変化を比較したが、異常はみられなかった。尿中の亜鉛の排出増加、不快症状(頭痛、吐き気等)が報告された。(参照 3、7)

## 3. 国際機関における評価の概要

### (1) JECFA における評価

JECFA では、第 63 回会議 (2004 年) において、L-ヒスチジンが天然に存在するアミノ酸で、多量栄養素であるタンパク質の構成要素であること、さらに flavouring agent として摂取する量よりはるかに多くの量を食品から摂取していることから、flavouring agent の安全性評価に関する手順を適用しないこととした。

L-ヒスチジンが、flavouring agent として使用される場合において、現在の摂取量では安全性上の懸念はないとされ、現在の使用を認める (Acceptable) と結論している。(参照 8、9)

### (2) EFSA における評価

EFSA では、L-ヒスチジンは、多量栄養素であること及びタンパク質の構成要素であることから、食品を通じたヒトへの暴露量は flavouring substance としての使用を通じた暴露量よりはるかに多いため、安全性評価手順は適用しないが、flavouring substance として使用された場合の推定摂取量では安全性上の懸念はないと結論している。(参照 6)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

ヒスチジンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常ヒスチジンを含むタンパク質を食品から多量栄養素として摂取している。

動物に投与されたヒスチジンは、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用され、ヒスチジンが過剰になったとしても、動物体内で代謝され、蓄積されることはないことから、食品を通じて動物用医薬品由来のヒスチジンをヒトが過剰に摂取することはないものと考えられる。

ヒスチジンは、動物用医薬品等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題はみられていない。(参照 10)

また、国際機関における食品添加物の **flavouring agent** 及び **flavouring substance** としての評価等において、ヒスチジンの食品としての摂取量が大きいことを考慮して、安全性上の懸念はないとされている。

以上のことから、ヒスチジンは、動物用医薬品として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものだと考えられる。



<別紙 検査値等略称>

略称	名称
BUN	血清尿素窒素
EFSA	欧州食品安全機関
FAO	国際連合食糧農業機関
Hb	ヘモグロビン
Ht	ヘマトクリット
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
NOAEL	無毒性量
UNU	国連大学
WHO	世界保健機関

## <参照>

1. 食品衛生法第11条第3項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質を定める件（平成17年厚生労働省告示第498号）
2. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. 上代淑人 監訳. "タンパク質とアミノ酸の代謝". イラストレイテッドハーパー・生化学 原書 27 版. 丸善, 2007, p. 265-293.
3. “L-ヒスチジン”. 食品添加物公定書解説書. 第8版. 谷村顕雄. 棚元憲一 監修. 廣川書店, 2007, p. D1329-1331.
4. “ヒスチジン”. 岩波生物学辞典、八杉龍一、小関治男、古谷雅樹、日高敏隆. 第4版、岩波書店、2002年、p.1,150
5. 池崎信一郎 他, F344 ラットを用いた L-ヒスチジン塩酸塩の13週間亜慢性毒性試験, 国立衛生試験所報告, 1994年, 第112号, 17
6. EFSA. SCIENTIFIC OPINION Flavouring Group Evaluation 79, (FGE.79). Consideration of amino acids and related substances evaluated by JECFA (63rd meeting) structurally related to amino acids from chemical group 34 evaluated by EFSA in FGE.26Rev1. The EFSA Journal (2008) 870, 1-46.
7. Geliebter, A. A., et al, Oral L-histidine fails to reduce taste and smell acuity but induces anorexia and urinary zinc excretion. Am. J. Clin. Nutr. 1981. 34, 119
8. JECFA. Evaluation of certain food additives. WHO Technical Report Series 928. 2004.-p98-106
9. Summary of Evaluations performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : HISTIDINE, 2004.
10. 平成20年度 農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の食品健康影響評価に関する情報収集調査 報告書 平成21年3月