

平成24年度

食品健康影響評価技術研究課題の中間評価
結果について

平成25年2月

食品安全委員会 調査・研究企画調整会議

平成24年度食品健康影響評価技術研究課題の中間評価結果

○平成23年度採択課題

研究課題番号 主任研究者名 (所属機関名)	研究課題名 (研究期間)	研究概要	評点	評価所見	評価結果
1101 五十君 静信 (国立医薬品食品 衛生研究所)	食品を介するリステリア感染症に 係わる高病原性リステリア株の 評価と生体側の要因を加味した 食品健康影響評価に関する研究 (平成23年度～平成25年度)	リステリア・モノサイトゲネス(LM)は、環境や食品からしばしば分離され、ヒトは食品を通じLMに曝される機会が多いと推定されるが、その実態に比べLM感染症の患者数は少ない。ヒトのLM感染症から分離される菌株は特定の血清型に偏っており、食品や環境由来株の血清型の割合と一致しない。 本研究では、臨床分離LM株と食品や環境由来LM株を対比させ、分子レベルで株間の相違を明らかにし、細胞や動物実験による病原性評価の結果と合わせて、高病原性LMの特徴とその検出法を検討する。また得られた探知法を用いて、発症と関連性の高いと推定される高病原性LMの食品や環境中における分布実態に関する情報を提供する。さらに、検討した動物評価系を用いて宿主側の要因につき研究し、LMの発症に至る過程を考察する。これらのLM株の病原性の相違に関する知見を総合的に考察し、LMの食品健康影響評価を試みる。	4.00	○高病原性株のマーカーを用いた食品環境中の分布調査に期待 ○LMの病原性には菌株により差があることが明らかとなり、今後の研究の発展を期待 ○食中毒への対応手法の開発に結び付けることが肝要 ○スナネズミの感染実験による病原性評価ができれば有用 ○本研究の当初の目的に沿って、いかに成果をまとめるかが重要	継続
1102 園藤 吟史 (大阪市立大学)	アルセノシュガー、アルセノリピッド を含有する食品摂取による健康 リスク評価 (平成23年度～平成25年度)	食用海産動植物にはアルセノシュガー(AsSugs)、アルセノリピッド(AsLipids)が多く含まれ、それらの動態や作用は殆ど明らかにされていない。そこで、それらの抽出法、合成法、同定法を開発するとともに、ヒト・動物での動態、毒性について明らかにし、食品摂取による健康リスクを総合評価する。細胞壁の堅いワカメ等に含まれるAsSugsの抽出法、ならびにAsSugsの同定と定量法の開発を進める。AsSugs中間代謝物と推定されるジメチルアルシノエタノールを合成した。ポランテアによるワカメ摂取後の尿中ヒ素の化学形態別分析を行っている。AsSugsの代謝物であるDMAVの膀胱粘膜におけるin vivoでの点突然変異を評価するgpt assayおよび欠失変異を評価するSpi-assayを行っている。in vitroでAsSugsのジメチルモノテオアルシノ酸に続く代謝機序を明らかにする。	4.14	○標準物質の合成も含めた二年間の成果を活かす上で今後の毒性実験の成果に期待 ○解析データは興味深いのが、AsSugsの毒性本体の究明を待望 ○未解明の事象を解析し、機序的にも明確にする必要 ○丁寧にして順調に研究を進めていることを評価 ○国際的にも注目されている研究(ヒ素の毒性) ○食品摂取による健康リスクについて、どこまで評価できるかを示すことができるか	継続
1103 末水 洋志 (実験動物中央研 究所)	肝臓キメラマウスを用いたヒト型 代謝プロファイルの外挿によるリ スク評価手法の開発 (平成23年度～平成25年度)	ヒト肝キメラマウスの肝臓は代謝・排泄能もヒト型であり「ヒト肝臓」として機能している。従来の実験動物(マウスやラット)では困難であったヒトに特有な代謝物(ヒト型代謝物)による毒性評価や、ヒトにおける薬物動態予測をめざす。 本研究では1)薬物代謝機能がよりヒトに近いヒト肝キメラマウスを作製し、ハザード物質の毒性試験を実施する、2)ヒト型代謝プロファイルを作成する、3)従来のマウスの結果との比較によるヒトへの外挿性評価を行う。ヒト肝キメラマウスと従来のマウスにおける毒性試験の結果をもとに「種差」の影響を考慮したリスク評価手法の確立を目指す。キメラマウスの「安定的作製」をめざし、移植方法の改良、肝機能を保持した細胞株(ヒト肝がんHepaRG細胞株)移植によるキメラマウスの作製を検討する。	2.38	○リスク評価のための実用化の方策の方向を示す必要 ○HepaRG細胞株を用いてのキメラマウスの作製は不必要 ○半年生存では、発がんがおこるので毒性評価モデルとしては限界 ○研究範囲を絞り、縮小することを条件に、継続 ○コリンエステラーゼ阻害を起こす有機リン剤の毒性評価の確立に集中し、他の代表的な有機リン剤を選出して毒性試験を実施 ○真摯に研究を進めていることを評価 ○研究計画については、再考する必要 ○これまでの研究成果をまとめて、学術論文として公表されることを期待 ○以上の所見を踏まえ、次の2点を条件に継続 ①酢酸メレンゲステロールによる試験は縮小し、有機リン剤に重点 ②HepaRG細胞株を用いたキメラマウスの作製は中止	継続
1104 西川 秋佳 (国立医薬品食品 衛生研究所)	ラットにおける遺伝毒性・反復投 与毒性併合試験法の開発 (平成23年度～平成25年度)	レポーター遺伝子がゲノムDNAに組み込まれたgpt deltaラットは、遺伝子突然変異を任意の組織において定量的に測定でき、誘発突然変異を塩基配列レベルで解析できる特長を持つ。 本研究では、gpt deltaラットを用いた遺伝毒性・反復投与毒性併合試験法の妥当性を検証し、標準化をめざす。遺伝子挿入部位を決定し詳細に解析した結果、挿入に伴う若干の欠失がみられたが、生物学的意義は乏しいものと考えられた。無処置gpt deltaラットでは、加齢に伴い遺伝子変異が増加したが、顕著な雌雄差及び系統差はみられなかった。遺伝毒性肝発がん物質DENを投与した結果、2週後以降に遺伝子変異が増加した。一方、血液生化学検査等においては、野生型ラットと大差がなかった。非遺伝毒性肝発がん物質DEHPについても同様の実験を継続中である。また、DENまたはMeIQx誘発による遺伝子変異と腫瘍性病変との関係を解析中である。	4.50	○ほぼ計画通り進んでおり、次年度の計画もそのまま実行することにより、成果を期待 ○課題(被験物質や動物種の拡大)は残るが、次の研究へのつながりを期待 ○興味深い知見が蓄積されてきており、このモデルの有用性を期待 ○食の安全にこのモデルがどのように使われるかについての総合考察が必要 ○ラットにおける発がん実験の必要性の判断基準となる可能性が大 ○被験物質の増加により有用性の確認を待望	継続

※評点は5点満点

○平成24年度採択課題

研究課題番号 主任研究者名 (所属機関名)	所属機関名 (研究期間)	研究概要	評点	評価所見	評価結果
1201 青木康展 (国立環境研究 所)	酸化ストレスを誘導する遺伝毒 性物質の低用量における量反応 関係の解析 (平成24年度～平成25年度)	活性酸素種を生成して酸化ストレスを誘導する臭素酸カリウムをモデル化合物として用い、弱い遺 伝毒性発がん物質の低用量での「用量-発がん率」の量反応関係、および「用量と標的臓器で発生 する突然変異」の量反応関係から実質的閾値の有無を解析した。さらに、酸化DNA損傷の代表であ る8-oxoGの生成や除去・修復に関与する遺伝子のノックアウト・マウスやヒト培養細胞を用い、閾値 の形成機序の解明を進めた。8-oxoGの除去・修復酵素遺伝子Mutyhの欠損マウスでは、野生型マ ウスに比べて臭素酸カリウム誘発消化管発がんの感受性が高かったが、高感受性の状態でも発が んに「実質的閾値」が存在することを示唆する知見が得られた。また、活性酸素種除去作用をもつ 遺伝子群の転写促進因子Nr2の遺伝子欠損マウスや、トランスリジョンDNA合成酵素・DNAポリメ ラーゼ欠損したヒト培養細胞を用いて、これらの因子が「実質的閾値」の形成に関与している 可能性を検討した。	3.00	○低用量KBrO3の評価に役立つ知見として期待 ○今回は継続でよいが、可能な限り(in vitroだけでも可)被験物質を増やすべ き ○KBrO3の発がんメカニズム解析としては興味深いのが、食の安全にこのモデ ルをどう用いるのかについて疑問 ○KBrO3以外の酸化ストレス物質による実験の成果が必要 ○基礎研究としても、in vivoで解明するにはかなりの困難が伴うのではないか との懸念 ○重クロム酸カリウムの研究を実施すること	継続
1202 山崎 浩 (国立感染症研究 所)	食肉の寄生虫汚染の実態調査と 疫学情報に基づくリスク評価手法 の開発 (平成24年度～平成25年度)	屠畜の寄生虫汚染について、わが国では屠畜場法に基づき、目視検査が実施されている。しかし、 目視では検出困難な寄生虫もあり、ヒトへの感染リスクが完全に排除されているとは言えない。また、 野生鳥獣は屠畜場法の対象外であるために寄生虫検査は義務付けられておらず、寄生虫汚染 の実態は不明である。近年のジビエブームなど食品衛生上の問題がある。 本研究では、屠畜や野生動物の食肉に潜む寄生虫によるヒトの健康被害のリスクを客観的に評価す るため、食肉における寄生虫汚染の実態と食肉を感染源とするヒトの健康被害の実態について、統 計資料の調査や文献検索、あるいは直接、食肉を検査することにより、寄生虫感染リスク評価手法 の開発に資するデータを収集する。研究対象は、近年、食品衛生上新たな問題となっている豚レ バーの生食を原因とするアジア条虫、馬刺しが感染源となるザルコシスティス、豚や山羊のトキソプラ ズマ、猪の肺吸虫とし、汚染実態、食習慣と地域集積性、遺伝子型と病原性との関連など含めた 調査研究を行う。	3.83	○リスク評価やリスクプロファイルの基礎データとして有用な知見が得られるこ とを期待 ○リスク評価に有用かどうか、判断は難しいが、現状を明らかにする意味あり ○研究課題にあるように、「リスク評価手法の開発」に関連する方向で、最終 年度の研究を進めるべき ○寄生虫ごとに様々な情報源が必要だが、情報源を駆使して実施 ○食品衛生上も極めて重要な調査研究であり、継続すべき ○リスク評価にどう役立てるかを明確にすべき ○クドアによる食中毒の重要性が増していることから、クドアに関する研究の 追加について検討	継続
1203 野田 衛 (国立医薬品食品 衛生研究所)	食品のウイルス汚染のリスク評 価のための遺伝子検査法の開発 と応用に関する研究 (平成24年度～平成25年度)	ノロウイルスやA型およびE型肝炎ウイルスなど、多くの食品媒介ウイルスは培養が不可能が困難 で、食品からの検出は遺伝子検査に頼らざるを得ない。しかし、遺伝子検査では必ずしも感染性ウ イルスを検出している訳ではなく、このことが食品におけるウイルス汚染のリスク評価を困難にする最 大かつ共通の課題となっている。近年、感染性ウイルスと非感染性ウイルスを区別する新しい遺伝 子検査法が報告されている。 本研究ではノロウイルスおよびその代替えウイルス等を用いて、加熱、紫外線、薬剤などの不活化 処理を行い、これらの検査法の有用性を検証し、さらに検査法の改良を試み、次世代の遺伝子検査 法の確立を目指す。開発した試験法を用いて、ウイルスの不活化試験、生存性試験を実施すると もに食品や下水等からのウイルス検出に適用し、リスク評価に必要なデータを得る。これらにより、よ り正確なウイルス汚染のリスク評価が可能になることが期待される。	3.88	○最終年度は、二枚貝の汚染実態の調査、食中毒原因食品の調査の充実に 期待 ○感染症推定遺伝子検査法が確立できる可能性が高く、リスク評価に有用な 研究 ○ノロウイルスに絞ることを条件に継続 ○既存の方法にさまざまな改良を積み重ね、実用化へと発展させようとしてお り、最良の方法を確立することを期待 ○A・E型肝炎ウイルスの研究よりノロウイルスのテーマにしぼって、成果を しっかりまとめるべき	継続
1204 今井田克己 (香川大学)	ハイリスクグループにおける評価 に関する研究-不確実係数の妥 当性について (平成24年度～平成25年度)	高脂血症、糖尿病および高血圧など生活習慣病と化学物質の毒性発現との関連を検討する基礎 研究は限られている。食品中の化学物質の毒性評価には、健常の実験動物のデータを基に、種差 10、個体差10の合計100の不確実係数を乗じて算出される。 本研究では、基礎疾患をもつヒトも、この個体差10の不確実係数で充分か否かを、疾患モデル動 物と健常ラットにおける90日間反復投与毒性試験を行うことでその妥当性を検証することを目的とす る。平成24年度は被験物質としてアセトアミノフェンを選び、0、80、253、800、2530、8000ppmの投与濃 度で、糖尿病モデルGK/Jclラット、高脂血症・糖尿病モデルZuckerホモラット、高血圧モデル SHR/NClラットと、そして、それぞれの疾患モデルの健常動物を用い、同様に6段階の用量設定で検 討した。現在、すべての動物実験は終了し、病理組織学的検討を残しているが、その他のパラメ ターでは疾患モデル動物と健常動物とでNOAELは10倍未満の差となっている。	3.33	○実験結果によっては、不確実係数の妥当性の検討が必要かどうかの判断 に有用な知見が得られる可能性 ○少なくとも病態が確立したり、年齢の高い動物を使えないか、要検討 ○疾患モデルの病変最盛期での被験物質の影響をみるべき(もう少し、加齢さ せた動物での実験が必要) ○病理評価を期待 ○対象範囲が広く(病態モデル、進行度、化合物の種類)、研究が散漫になる 危惧があり、病態モデルを絞る、または化合物をグループ化するなど考慮す べき	継続

※評点は5点満点