

令和元年度終了
食品健康影響評価技術研究課題の
事後評価結果について

令和2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	1706	研究期間	29年度～元年度 (3年間)	研究費総額	46,377千円
主任研究者名	六鹿 元雄	所属機関名	国立医薬品食品衛生研究所		
研究課題名	合成樹脂製器具・容器包装のリスク評価における溶出試験法に関する研究				
研究概要	<p>令和2年6月よりポジティブリスト制度が施行される。これにより、食品安全委員会では、継続的な新規物質のポジティブリストへの掲載のための健康影響評価の要請に対応する必要がある。しかし、研究開始時点では具体的なリスク評価方法は確立されていない。そのため、早急に溶出試験法を中心としたリスク評価方法を整備する必要がある。そこで、我々は、我が国と欧米の現状を比較するとともに、米国及び欧州連合における最新のリスク評価のための溶出試験法を調査し、これらの結果を基に、我が国における合成樹脂製器具・容器包装のリスク評価のための食事中濃度の算出方法及び溶出試験法案の作成を行った。</p> <p>食事中濃度の算出方法は、我が国のポジティブリスト制度と米国及び欧州連合の制度を比較して検討した。溶出試験法は、8～10種の物質を含有するポリエチレン(PE)、ポリプロピレン(PP)、ポリエチレンテレフタレート(PET)、ポリスチレン(PS)、ポリアミド(PA)、硬質ポリ塩化ビニル(硬質PVC)、軟質ポリ塩化ビニル(軟質PVC)、ポリ塩化ビニリデン(PVDC)の8種のモデル試料を作成し、種々の条件で溶出試験を行った。</p> <p>日本の業界団体の自主基準において使用が認められている添加剤について、自主基準の内容と米国及び欧州連合の基準値等の整合性に関する調査を行った。その結果、約75%の物質が米国または欧州連合においても使用が認められていた。一方、約5%の物質は米国または欧州連合で使用が認められていなかった。食事中濃度の推定は、日本のポジティブリストシステムを考慮して、合成樹脂グループの消費係数(CF)及び食品区分係数(DF)と5種の食品区分の移行量(Q)から算出することとした。溶出試験については、試料条件(物性、対象物質の含有量、形状、厚さ)及び試験条件(食品擬似溶媒、食品擬似溶媒量/試料表面積の比率、溶出温度・時間)の検討を行った。試験条件については、モデル試料を用いた実際の溶出試験と<i>in silico</i>による予測の結果を基に設定した。特に、(i)長期保存食品の加速試験、(ii)乾燥食品、(iii)油脂及び脂肪性食品の代替条件、(iv)電子レンジ加熱における溶出試験条件の設定においては様々な溶出試験を実施した。これらの結果を溶出試験法案に反映させた。</p> <p>本研究で提案した内容は「食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針」(2019年5月)に採用されており、今後の指針の運用する際の重要な資料となる。</p>				
評価所見	<p><総合コメント></p> <p>日本におけるポジティブリスト制度下での評価方法の方向性を検討するに当たり、溶出試験等に係る基本的なデータを揃えることができた。その結果、本研究成果が食品安全委員会の評価指針に採用されたことは高く評価できる。</p> <p><その他></p> <ul style="list-style-type: none"> ・科学的なリスク評価に欠かせない溶出試験法が、丁寧な条件検討により、開発された。 ・溶出量見積りの更なる精緻化を期待する。 ・論文化を期待する。 				
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)	
	17.6	4.6	4.3	8.8	

研究課題番号	1801	研究期間	30年度～元年度 (2年間)	研究費総額	13,765千円
主任研究者名	頭金 正博	所属機関名	名古屋市立大学		
研究課題名	新規評価支援技術の開発に関する研究～毒性予測に向けたデータベースの活用方法の検討～				
研究概要	<p>本研究では、<i>in silico</i> 評価の構築に最適な毒性試験データベースの毒性所見や試験結果の質と量等を検討し、データベースに追加すべき情報や評価支援ツールの特性を明らかにすることを目的とした。初めに HESS のラット反復投与毒性試験データベースから、肝臓、腎臓、血液に関する毒性所見項目を抽出した。次に抽出した毒性所見項目について、機械学習を用いた(Q)SARによる毒性予測モデルの構築ならびに統計的手法を利用した新規 <i>in silico</i> リードアクロスによる毒性評価のケーススタディを行った。機械学習による毒性予測では、毒性所見項目の組み合わせや不均衡データの調整により高性能なモデルの構築に成功した。また、国内データベースを用いた初の試みとなる新規 <i>in silico</i> リードアクロス手法による予測モデルにおいて、HESS データベースと適切な分子記述子セットは、貧血に関連した血液毒性のリードアクロスに有用である可能性が示された。最終的にケーススタディの結果から、<i>in silico</i>での毒性予測において不可欠な毒性データベースに関する情報や、評価支援ツールの活用法を検証し、<i>in silico</i>評価の確立に向けた戦略を提案した。本研究の成果は、<i>in silico</i>評価手法における有用な支援ツールや毒性試験データベースの条件に関する情報を提供し、食品健康影響評価の迅速化・信頼性の向上への貢献が期待される。</p>				
評価所見	<p><総合コメント> 反復投与毒性の <i>in silico</i> 予測法の確立に向け、一定の成果が得られた。どのように活用するのか、どのような構造のデータベースがあるべきなのかなど、具体的な結果や今後の課題を提示して欲しかった。</p> <p><その他></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <i>in silico</i> 予測モデルと実際の毒性が一致しない物質について一層の精査が欠かせない。 ・ 今後、更に毒性情報を追加して発展させると有用性が高まると考えられる。 				
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)	
	15.3	4.3	3.5	7.5	

研究課題 番号	1802	研究期間	30年度～元年度 (2年間)	研究費総額	28,950千円
主任 研究者名	小関 成樹	所属機関名	北海道大学		
研究課題名	食物消化過程におけるカンピロバクターの生残特性を基盤とする新たな用量反応モデルの開発				
研究概要	<p>鶏肉摂食によるカンピロバクター属菌の食中毒リスク評価において、核となる摂取菌量と感染確率との関係を表す用量反応モデルを、生体反応に基づいた従来にない全く新規な方法で開発することを目的とした。本研究では、反応過程が不明であった従来の用量反応モデルから脱却して、鍵となる消化過程の反応場毎での生存/死滅の確率を推定し、低用量における感染確率についても予測可能とする最終的な感染確率を予測する数理モデルを開発した。まず初めに、食物消化過程の第一関門である胃内でのカンピロバクターの生残特性を、人工胃液中での各種の鶏肉料理とともに暴露した際の生存挙動から明らかにして、生存確率を推定可能とする予測モデルを開発した。二番目に、胃での消化過程を通過したカンピロバクターの、消化過程の第2関門である小腸での腸内細菌叢との競合条件下における生残特性を明らかにして、生存確率を推定可能とした。次に、カンピロバクター感染成立の最終過程である、小腸上皮細胞への侵入確率を Caco-2 細胞を用いた培養細胞系を用いて明らかにして、侵入確率を推定可能とした。最後に3段階の消化過程反応場毎の結果を統合した用量反応モデルを開発し、摂取菌量、摂食した料理の種類および摂食量を考慮できる新たな用量反応モデルを開発した。また、従来の提案モデルとの比較により、開発したモデルが妥当であることを明らかにした。</p>				
評価所見	<p><総合コメント> ユニークな視点・展開の研究であり、ヒト消化管内でのカンピロバクターの動態について、用量反応モデルを提示したことは評価できる。人体内の部位ごとにおける摂取菌量と感染確率の一層の精査や疫学データの利用等によるモデルの改良を期待する。</p> <p><その他></p> <ul style="list-style-type: none"> ・低用量感染モデルは新しい研究であり、リスク評価に有用である。 ・ピロリ菌感染によって胃内 pH は高くなること、他方、プロトンポンプインヒビターや H₂ ブロッカーにより胃内 pH が高いヒトが増えていることから、胃内 pH の初期値が 6-7 程度である場合の残存率に与える影響についても考慮することが望ましい。 ・ <i>in vitro</i> の成果であり、人体での免疫などの相互作用で感染は成立するので、研究成果が誤解を招かないよう説明されたい。 				
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)	
	16.1	4.3	4.1	7.8	

研究課題 番号	1803	研究期間	30年度～元年度 (2年間)	研究費総額	23,862千円
主任 研究者名	小野 敦	所属機関名	岡山大学		
研究課題名	食品に非意図的に混入する微量化学物質のリスク評価への <i>in silico</i> 評価手法の適用に関する研究				
研究概要	<p>本研究では、非意図的に食品に含まれる微量化学物質のリスク評価への <i>in silico</i> 評価手法の適用に向けた検証を目的として、器具容器包装関連物質を例として、Ames 変異原性および <i>in vivo</i> 反復投与毒性について毒性試験情報の収集を行い、これまでに有用性が示唆されている各種の <i>in silico</i> 評価手法を適用した評価を実施した。変異原性については、2種の (Q)SAR ソフトウェアを用いた評価を実施し、試験結果との比較を行った結果、偽陰性は2物質のみであり、規制目的の利用においては、十分適用可能であると判断された。一方、<i>in vivo</i> 反復投与毒性については、カテゴリーアプローチおよび毒性学的閾値 (TTC) の適用について検討を行った。カテゴリーアプローチの実施には、化学構造だけでなく、毒性発現メカニズムや代謝の類似性など様々な観点からのエキスパートによる評価が必要であり、実際の評価はケースバイケースであることや評価結果の信頼性 (不確実性) をどのように判断するかが今後の課題であると考察された。一方、TTC 評価に関しては、反復投与毒性試験の NO(A)EL 値が得られた物質について Cramer 分類を実施して検証した結果、各クラスの TTC 値の有用性が示された。最終的に、本研究の検討で得られた知見をもとに「食品関連化学物質の安全性評価における <i>in silico</i> 手法適用の考え方」(別添) を提案した。</p>				
評価所見	<p><総合コメント> 食品に非意図的に混入する微量な物質の毒性を予測するのは容易ではなく、「食品関連化学物質の安全性評価における <i>in silico</i> 手法適用の考え方」が提案されたことは、リスク評価に有用である。</p> <p><その他></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <i>in silico</i> リスク評価に使う毒性情報データベースに物質を追加するための情報基盤ができたことは意義がある。今後の情報の蓄積が期待される。 ・ 今後の課題が明らかにされており、さらに新しい視点からの研究展開が望まれる。 				
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)	
	16.9	4.6	4.1	8.1	

研究課題 番号	1804	研究期間	30年度～元年度 (2年間)	研究費総額	12,015千円
主任 研究者名	広瀬 明彦	所属機関名	国立医薬品食品衛生研 究所		
研究課題名	ベンチマークドース手法の健康影響評価における適用条件の検討				
研究概要	<p>近年の化学物質の定量的な毒性評価においてベンチマークドース（BMD）法の適用事例が増加する方向にあるが、BMDL 設定のための数理モデル選択基準の指針は、国際的評価機関によって異なっている状況である。そこで、本研究では、より適切な BMD 法の適用指針やモデル選択基準を検討するために、系統的な文献レビューを行うと共に、動物実験を用いた二値データに関して統計数理学的な検証や実験データを人為的に生成し多数の BMD 計算を行うことによるシミュレーション技術を用いた検討を行った。</p> <p>その結果、動物実験を用いた二値データに関しては、BMDL₁₀がNOAELとなる蓋然性の高いことやモデル選択の際のモデル除外基準やパラメータ制限の使用は、モデル選択の性能に影響を与えないことも示され、モデル選択基準として最小のAIC値を持つ3つのモデルを平均化するモデル(MA-3法)が推奨できるBMDL算出手法であること示した。病理学的データへのBMD法の適用については、用量反応解析のために毒性学的に有意となるグレードや画像データ等の基準設定が重要であることを確認できた。連続反応データの評価を含む傾向が高い疫学的データへのBMD法の適用を考慮する場合、定量化された結果が全集団に適用可能であるかどうかのデータの代表性の確保、交絡因子の排除、カットオフ値の毒性学的意義付け等に留意すべきであることが示された。</p>				
評価所見	<p><総合コメント></p> <p>動物実験データへのBMD法適用条件が提言され、食品安全委員会における「食品健康影響評価におけるベンチマークドーズ法の活用に関する指針〔動物試験で得られた用量反応データへの適用〕」の作成に直結した研究成果が得られた。疫学データへの適用の検討等十分と言えない部分もあり、今後とも継続すべき課題である。</p> <p><その他></p> <ul style="list-style-type: none"> ・実験データと疫学データを用いたモデル化は、サンプリングや交絡因子によって大きく結果が変動するので、困難な領域であるが、今後のベイズ推定などによる改善を期待する。 ・病理学データや疫学データの取得時における実験計画、データ取得方法等の望ましい方向性を提案していくことが必要と考えられる。 				
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)	
	16.1	4.3	3.9	8.0	

研究課題 番号	1806	研究期間	30年度～元年度 (2年間)	研究費総額	24,409千円
主任 研究者名	朝倉 宏	所属機関名	国立医薬品食品衛生研 究所		
研究課題名	国内で多発するカンピロバクター食中毒の定量的リスク分析に関する研究				
研究概要	<p>本研究は鶏肉中のカンピロバクター汚染リスクを定量的に評価する上で必要となる基礎知見の集積を目的とした。</p> <p>長期飼育後食用に出荷される採卵鶏への感染実験と長期飼育を行い、盲腸内菌数動態を解析した。本菌は感染後4-8週迄は定着したが、その後10か月時点迄減少した。盲腸構成菌叢も同時系列で変動し、両者の関連性が示唆された。</p> <p>食鳥処理工程での本菌動態を検討し、1)成鶏(採卵鶏)を原料とし脱羽・冷却、表面焼烙後、生食用食鳥肉を加工する施設では、焼烙工程後に顕著な菌数低減を認め、制御法としての有用性が示された。2)肉用若鳥を原料とする中抜方式の施設では鶏保菌数も高く、製品からも一定数検出された。但し冷却工程後に菌数低減を認め、同工程管理向上が汚染低減に資すると目された。</p> <p>健康被害実態・食品寄与率に関する検討を行い、被害実態推定値を求めた上で、鶏肉が本菌食中毒に占める割合は過去に比べ上昇する実態を確認した。蛍光イムノクロマト法を作成し約10^3個以上の <i>C. jejuni</i> を検出できる可能性を示した。</p> <p>計289検体の本菌食中毒患者検体を培養及び定量リアルタイムPCRに供し、両法成績比較からPCR法成績を基に推定菌数を求める換算式を作成した。原因食品確保が困難な場合が多い本食中毒事例への適用は食品中菌数推定に資すると考えられた。</p> <p>以上、本研究の成果は鶏肉中のカンピロバクター汚染に係る定量的リスク評価を行う際の知見としての活用が期待される。</p>				
評価所見	<p><総合コメント></p> <p>生産、食鳥処理及び消費の各段階において、定量的リスク分析を行う本研究はリスク評価に有用であり、蛍光イムノクロマト法等の試験法を開発したことも評価できる。</p> <p><その他></p> <ul style="list-style-type: none"> ・本研究の成果をもとに、科学的に食中毒発生を阻止する方策を練ることが望まれる。 ・食中毒患者の推定値が算出されており、確認のために継続的運用が望まれる。 ・ギランバレー症候群に関連性のあるゲノム特性などがさらに明らかになれば、ピンポイントでの対策につながることを期待される。 				
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)	
	17.3	4.8	4.5	8.0	

研究課題 番号	1807	研究期間	30年度～元年度 (2年間)	研究費総額	25,355千円
主任 研究者名	丸山 伸之	所属機関名	京都大学		
研究課題名	重篤なアレルギーのリスクとなる果物類アレルゲンコンポーネントに関する研究				
研究概要	<p>近年、果物類に対するアレルギーの罹患者が増加している。それらの食物に関する重症例の頻度や、重症例の原因となるアレルゲンコンポーネントに関する知見を収集することが食品リスク評価のための緊急の課題とされる。本研究では、国内のアレルギー疾患医療の中核機関において蓄積された臨床データと、収集された患者血清を用いたアレルゲンコンポーネント解析を行うことによって、重篤なアレルギー症状を誘発する原因となりえる果物類のアレルゲンコンポーネントを解析した。モモ及びりんごでは、gibberellin-regulated protein に対する感作が即時型症状の患者群において口腔症状のみを示す患者群と比較して統計的に多いことが示された。メロン及びスイカでは、profilin に対する感作は口腔症状のみを示す患者で多い傾向を示した。一方、バナナでは、thaumatin-like protein が重要なアレルゲンコンポーネントであった。これらのことから、果物類アレルギーにおいて果物種により臨床症状と関連が見られるアレルゲンコンポーネントが異なることが示唆された。本研究での知見は食物アレルゲンに関する新規かつ重要なデータであり、重篤な症状の原因となるアレルゲンコンポーネントの含量や抗原性に基づいた新たな表示義務及び推奨品目の決定及び新規な食品リスク評価法の開発など広範囲に波及効果をもつことが期待される。</p>				
評価所見	<p><総合コメント> 本研究は、新たなアレルゲンコンポーネント 2 品目を解析するなど、果物類による食物アレルギーの基礎研究として重要である。新たなアレルゲンコンポーネントの実際の症状への関与についての解析を期待する。</p> <p><その他></p> <ul style="list-style-type: none"> ・即時型と口腔症状のみの区別ができるアレルゲンコンポーネントは明確化されず、今後さらに研究が必要と考えられる。 ・本研究の成果をもとにハイリスク者に関し更に踏み込んだ科学的考察が望まれる。 ・臨床的にも、日常生活においても有用な知見が得られた。食品安全としての「予防」に結びつく進展を期待したい。 				
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)	
	14.0	3.9	3.6	6.5	

研究課題 番号	1808	研究期間	30年度～元年度 (2年間)	研究費総額	24,900千円
主任 研究者名	吉成 知也	所属機関名	国立医薬品食品衛生研 究所		
研究課題名	フモニシンのモディファイド化合物のリスク評価に関する研究				
研究概要	<p>フザリウム属真菌によって生産される二次代謝産物であるフモニシンは、トウモロコシやその加工品から検出される。近年、フモニシン汚染が認められる食品中にそのモディファイド化合物も存在することが報告された。日本人の健康に対するモディファイドフモニシンのリスクを評価するために、日本に流通するトウモロコシ加工品に含まれるモディファイドフモニシンの解析を行った。アルカリ処理により、検体中の遊離型及びモディファイドフモニシンを加水分解フモニシンへと変換し、LC-MS/MSで定量することにより総フモニシン量を求めた。2年間で206検体の調査を行った結果、トウモロコシ加工品における総フモニシンの遊離型に対する割合は1.2～4.7倍であった。総フモニシン量を用いてコーンフレークとコーンスナックからの日本人におけるフモニシンの平均ばく露量を推定した結果、遊離型フモニシン量を用いた際の約3倍の3.3～12.5 ng/kg 体重/日となった。フモニシン配糖体、加水分解フモニシン及びマトリクス結合型フモニシンについて解析を行った結果、マトリクス結合型フモニシンが体内で遊離型フモニシンとして毒性を発揮する可能性が示された。これらの結果より、日本人の健康に対するフモニシンのリスクを評価するためには、モディファイドフモニシンも考慮に入れる必要性が示唆された。</p>				
評価所見	<p><総合コメント> トウモロコシ加工品中のモディファイドフモニシンの分析法を確立し、その混入実態及び性状を明らかにした。総フモニシン量がリスク因子になることを明らかにしたことは有用である。</p> <p><その他> ・規制対象をより広く取る方向での適切な規制が望まれる。</p>				
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)	
	16.4	4.3	4.1	8.0	

研究課題 番号	1901	研究期間	元年度 (1年間)	研究費総額	2,385 千円
主任 研究者名	梅村 隆志	所属機関名	ヤマザキ動物看護大学		
研究課題名	体内移行に着目した食品添加物のリスク評価手法に関する研究				
研究概要	<p>本研究では、加工助剤の評価における TTC の概念の導入の可能性を検討する目的で、TTC の概念の導入が検討されている器具・容器包装ガイドライン案の考え方を整理し、加工助剤の評価に適用できるかを検討した。さらに暴露量推計方法を検討した。添加物の場合、遺伝毒性発がん物質と評価のなされた物質については原則、承認すべきでないとされていることから、遺伝毒性試験の結果は摂取量に関わらず求めるのが望ましいと考え、器具・容器包装指針で設けられている「区分Ⅰ」を設けず、「区分Ⅱ」から「区分Ⅳ」相当の3段階を設定した。一方、各区分で要求される試験項目に関しては、添加物においても是認できるものと考えた。これまでに食品安全委員会では、9種類の加工助剤（殺菌料7種類、噴射剤1種類、抽出溶媒1種類）について添加物評価書が作成されている。そこで、それらの評価書及び事業者等からの提出資料を元に、加工助剤の食品健康影響評価における残留量を推定する方法、暴露量の推計方法について整理を行った。加工助剤の成分等の残留量の推定は、分析法の検出限界値以外を用いて行われる場合があり、一日摂取量の推計は、残留試験結果の他、使用基準に基づく等の方法がとられていることが明らかとなった。以上より、本研究結果を TTC の概念を一部導入した加工助剤の評価指針改訂のための提言としてとりまとめた。</p>				
評価所見	<p><総合コメント> 当初の研究目標は概ね達成されており、「添加物に関する食品健康影響評価指針」の附則案として「加工助剤の食品健康影響評価の考え方」が提示されたことは評価できる。</p> <p><その他> ・TTC 導入に対応するために必要な研究である。背景データ等が不足している感があるが、適切な規制のあり方の検討に資することを期待する。</p>				
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)	
	15.6	4.0	4.1	7.5	