

平成24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

平成25年9月  
食品安全委員会 調査・研究企画会議

# 平成24年度に終了した食品健康影響評価技術研究課題の事後評価結果一覧

研究課題番号	研究課題名	主任研究者 (所属機関)	研究期間	研究費総額 (千円)	研究の概要	評価点 総合 (20点)	研究の 妥当性 (5点)	目標の 達成度 (5点)	成果の 有用性 (10点)	評価コメント
1001	遺伝子発現モニターマウスを用いた発達期脳に対する化学物質暴露影響評価法の開発	森 寿 (富山大学)	平成22年度 ～ 平成24年度	24,740	<p>いくつかの化学物質は、遺伝子発現に影響を与え、脳機能を障害すると考えられる。従って本研究では、神経活動に伴う脳内遺伝子発現を、個体で非侵襲的かつ経時的に解析できる新たな脳遺伝子発現モニターマウスシステムを開発し、代表的な農薬類の影響を、定量的に解析する評価系としての有効性を検証する。また、個体レベルでの解析を行う際の要素的な情報を得るために、大脳由来初代培養神経細胞を用い神経回路網の発達過程での遺伝子発現に与える化学物質の影響とその作用分子機構の解析を行うことを目的として実施した。</p> <p>マウス脳において神経活動依存的な遺伝子発現をモニターするために、我々は、最初期遺伝子群のひとつであるArc遺伝子にホタルの発光遺伝子(Luc)を連結したArc-Lucを構築し作製したトランスジェニック (Arc-Luc Tg) マウス系統、および脳由来神経栄養因子 (BDNF) 遺伝子にLucを連結したBDNF-Luc Tgマウス系統を作製した。これらのマウス系統を用いて、化学物質の急性投与ならびに慢性投与が遺伝子発現に与える影響を解析した。更に化学物質が遺伝子発現に与える作用の分子機構を解析するために、初代培養神経細胞を用いた解析を行った。</p> <p>本研究で、我々はArc遺伝子の発現に伴い発光タンパク質酵素 (ルシフェラーゼ、Luc) を発現するArc-Luc Tg、ならびにBDNF-Luc Tgマウス系統の作製に成功した。これらのマウス系統では、ArcあるいはBDNFの遺伝子発現に伴うLucの発現量を、発光基質のルシフェリンをマウスに投与し、光検出器を用いる測定により、発光量として解析することが可能であった。Arc-Luc Tgマウス系統を用いた解析で、グルホシネート (GLA) ならびにデルタメトリン (DM) の急性投与が、Arc遺伝子発現に伴う発光上昇を引き起こした。さらに、発達期マウスへのGLAの低容量慢性投与が、Arc-Luc Tg 成体マウスでの発光低下を引き起こした。BDNF-Luc Tgマウスでは、興奮神経毒のカイニン酸投与による発光上昇が観察できた。一方、初代培養神経細胞を用いた解析で、DMによるBDNF遺伝子発現の分子機構を明らかにした。</p> <p>これらの研究成果から、我々が作製した新規Tgマウス系統、ならびに初代培養神経細胞を用いた解析手法は、化学物質の脳での遺伝子発現と機能に与える影響の評価系として有効であると考えられた。</p>	12.9	3.4	3.1	6.3	<p>食品健康影響評価への活用方法についてはさらに検討し、成果の有用性を高める必要がある。</p> <p>&lt;個別コメント&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>発達期脳に対する化学物質によるグルタミン酸神経伝達系への影響を検討しているが、どのような神経行動異常に移行するか検討が不十分。</li> <li>遺伝子導入動物系での遺伝子転写活性化と機能変化の対応を明確にすべき。</li> <li>Tgマウスについて、どのように毒性評価に生かせるのか今後みせてほしい。</li> <li>一部解析が完成していない部分は、早急にまとめるべき。</li> <li>BDNF-Luc TgマウスでDM感受性が検出されたことが明らかになった点は有用。</li> </ul>
1002	フタル酸エステル類の生体・次世代影響の健康リスク評価に関する研究	那須 民江 (中部大学)	平成22年度 ～ 平成24年度	42,800	<p>フタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP) のマウス胎生期・授乳期曝露の次世代影響を検討した。</p> <p>妊娠したSv/129野生型、ペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体 (PPAR) <math>\alpha</math>-欠損およびヒトPPAR <math>\alpha</math> (hPPAR <math>\alpha</math>) マウスに 0, 0.01, 0.05 または 0.1%DEHPを胎仔期・授乳期曝露した。離乳後マウスを2群に分け、市販の固形飼料と高脂肪食を8週間与え、11週齢目に解剖した。</p> <p>胎生期・新生仔期の影響については、DEHPは野生型とhPPAR <math>\alpha</math> マウスの胎仔とPND2仔の生存仔数を減少させ、胚吸収数を増加させた。</p> <p>離乳後の影響については、0.05%DEHP曝露は離乳後の野生型とhPPAR <math>\alpha</math> マウスの摂餌量を増加させた。高脂肪食群では観察されなかった。DEHPはPPAR <math>\alpha</math> 依存的にPND2とPND21の仔血漿のレプチン濃度を減少させた。この減少が、離乳後の摂餌量増加に関連したのであろう。離乳期マウスの精巣にはPPAR <math>\alpha</math> 遺伝子に関わらず、DEHP曝露によるアポトーシスの増加等の精巣毒性が観察された。</p> <p>成熟期の影響については、0.05%DEHPは、野生型11週齢マウスの血漿テストステロンを減少させた。一方、精巣セルトリ細胞の空胞変性数は高脂肪食を摂取させた場合に増加した。0.05%DEHP曝露はPPAR <math>\alpha</math> 欠損マウスの肝臓TG濃度を上昇させた。</p> <p>親マウスへの影響については、野性型妊娠マウスのDEHP曝露は血漿TGのみならず4種の脂肪酸濃度を減少させたが、胎仔やPND2仔の肝臓の脂肪酸には影響を与えなかった。DEHPは親マウスの精巣や卵巣には影響を与えなかった。</p> <p>DEHP代謝の種差・個体差については、リパーゼの活性はヒトの方がマウスより低かった。ヒトのUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ活性値と、アルデヒド脱水素酵素活性値 (2-エチルヘキサノールを基質) はマウスのそれぞれ1/6と1/2であった。一方、ヒトのアルコール脱水素酵素活性値 (2-エチルヘキサノールを基質) はマウスの2倍であった。ヒトとマウスの間にDEHP代謝経路の違いが観察された。ヒトの4種のDEHP代謝酵素活性の個体差は10から26倍あった。総合すると、ヒトとマウスの間のDEHP代謝の種差は活性の大きさのみならず代謝経路も違うので、マウスの実験結果をヒトに外挿する場合の不確実係数は10を使用した方が無難であろう。個体差は種差より大きい可能性がある。</p>	16.8	4.5	4.5	7.8	<p>DEHPのヒトとマウスにおける種差を明らかにする等食品健康影響評価に有用な知見が得られ、新たな知見を含め十分に報告されているとともに、論文等で成果が公表されている。知見が十分まとめられていることから、成果発表会を通じて、さらなる成果普及を行うことが望ましい。</p> <p>&lt;個別コメント&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PPAR <math>\alpha</math> 依存性/非依存性を明確にし、毒性評価への寄与が大。</li> <li>種差と個人差の推定係数は有用。</li> <li>リスク評価におけるUF (不確実係数) については、まだ明確にされていない。</li> </ul>

# 平成24年度に終了した食品健康影響評価技術研究課題の事後評価結果一覧

研究課題番号	研究課題名	主任研究者 (所属機関)	研究期間	研究費総額 (千円)	研究の概要	評価点 総合 (20点)	研究の 妥当性 (5点)	目標の 達成度 (5点)	成果の 有用性 (10点)	評価コメント
1003	食品中化学物質への胎生～新生期暴露が情緒社会性におよぼす影響評価手法の開発	佐藤 薫 (国立医薬品食品衛生研究所)	平成22年度～平成24年度	65,835	<p>食品中化学物質への胎生～新生期暴露が情緒社会性におよぼす影響評価系を脳神経科学技術を網羅的に駆使して構築することを目的とした。情緒社会性行動への影響についてコンセンサスが得られている化学物質(パルプロ酸、エタノール、ニコチンなど)をポジティブコントロール物質として以下の試験系を開発した。化学物質の脳内移行性を<i>in vitro</i> BBBモデルを用いて評価可能にした。化学物質の脳内移行性は年齢依存性があることを発見した。モデルを構成する細胞をヒト細胞に置き換え、ラット細胞モデルで十分にヒト予測性が高いことを明らかとした。胎生～新生期に化学物質に暴露したラットを4-5週齢まで生育し、情緒社会性行動の責任脳部位である扁桃体に注目してマイクロアレイ解析によるリスクマーカー遺伝子の同定を試みたところ、有意に変動する遺伝子は存在せず、変動は小さいが情緒社会性に影響が現れるときにまとまって変動する遺伝子群(58遺伝子)があることを見いだした。この58遺伝子群の変動についてポジティブコントロール物質暴露動物および母子分離条件育成動物の主成分分析(統計解析手法の一種)を行い分離度を数値化したところ、行動解析における異常度と非常に相関が高く情緒社会性リスクを予測できることが判明した。よってこの評価手法を「情緒社会性リスク遺伝子変動指数法」とした。扁桃体の情動制御メカニズムをより直接的に反映する電気生理学的なパラメーターの内、特に重要な12種のパラメーターを一挙に記録するため、汎用性の高い電気刺激プロトコルおよび反応を計測・識別するプログラムを開発した。複数のパラメーターに基づく異常検出のため、「有意性カラースケールプロット」、「有意性カラーマッププロット」を開発した。以上の情緒社会性への影響評価に最適化した電気生理学的解析手法をニューロエキシトミクス試験とした。情緒社会性を直接反映する複数の行動薬理学的試験を組み込んだ新たな行動試験法を開発した。各行動試験における拘束ストレス負荷への脆弱性を評価することで高感度化を実現した。</p> <p>今後、より多くの化学物質評価を想定した場合、一度に取り扱い可能な被験物質数やデータあたりの時間やコスト、専門装置の必要性、情緒社会性への精度・選択性を鑑みると、<i>in vitro</i>脳内移行性試験、情緒社会性リスク遺伝子変動指数法を1次スクリーニングとして化学物質を絞り込み、ニューロエキシトミクス試験および情緒社会性行動試験をフォローアップとして用いることにより、最終的なリスク判定に至る、というフローで評価系を統合することが望ましいと考えられた。</p>	13.1	3.8	3.6	5.8	<p>多方面にわたる研究ではあるが、個々の研究の有機的な繋がりを深め、食品健康影響評価への有用性を高める必要がある。</p> <p>&lt;個別コメント&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>化学物質が胎生期に暴露された場合の、情緒社会性行動のすべてを明らかにしてはしていないが、スクリーニング的な意味では評価できる。</li> <li>今回確立された評価系を用いて、多くの被験物質を使い有効性を評価し、再度検討することが必要ではないか。</li> <li>背景機序的考察を行い、個々の系を統合し、精度向上に結び付けるべき。</li> <li><i>in vitro</i>脳内移行性試験をスクリーニングするため、さらなるデータが必要。</li> <li>新しい手法の開発に主眼を置いた、多方面にわたる研究である点は評価できる。個々の研究の有機的な繋がりを深めてほしい。</li> </ul>
1005	食品中ナノマテリアルの腸管吸収及び体内動態の特性を利用したリスク評価手法の開発	堤 康央 (大阪大学)	平成22年度～平成24年度	48,950	<p>近年、1次粒子径が100 nm以下のナノマテリアル(NM)や、10 nm以下のサブナノマテリアル(sNM)の開発が進み、既に機能性食品等に利用されているものの、リスク評価に必須である暴露実態情報は国内外を問わず皆無である。そこで本研究では、種々NM・sNMを用い、経口投与後の動態(暴露実態)を定性的・定量的に解析できる手法を確立したうえで、経口投与後の動態情報を収集した。その結果、NMは、100nm以上のサブミクロン素材(従来素材)とは異なり、腸管吸収性を示すこと、一方でその吸収量は、経口暴露実態を考慮すると、急性毒性が懸念されるほどには多くないことを見出した。他方、sNMは、NMあるいは分子状の同一素材に比べ、腸管吸収性や血中・組織移行性が高く、今後、リスク解析の必要性の是非を追求することが、食品健康影響評価における最重要課題と考えられた。以上、本研究は、食品中NM・sNMのリスク評価の必要性に関する科学的根拠を提供することで、科学的根拠に基づいた食の安全性確保に資するものである。</p>	14.3	3.9	3.6	6.8	<p>サブナノマテリアル素材の物性解明に一定の寄与があったが、食品健康影響評価に係る分析を深める必要がある。知見が十分まとめられていることから、成果発表会を通じて、さらなる成果普及を行うことが望ましい。</p> <p>&lt;個別コメント&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>消化管吸収と体内分布についての知見は評価に有用。</li> <li>興味深いデータが出ているが、シリカが大きなサイズで取り込まれ、金属が8 nmで取り込まれないことは疑問が残る。</li> <li>白金や銀のサブナノマテリアルの消化管吸収は驚異的な成果である。</li> <li>吸収性の差異を明らかにするための蛋白複合体形成の有無に関する検討があればよかった。</li> <li>臓器内分布の詳細に踏み込んだデータが欲しかった。</li> <li>食品中に存在する本物質による細胞への遺伝毒性等の評価が十分には明らかになっていないのではないかと。</li> </ul>

# 平成24年度に終了した食品健康影響評価技術研究課題の事後評価結果一覧

研究課題番号	研究課題名	主任研究者(所属機関)	研究期間	研究費総額(千円)	研究の概要	評価点総合(20点)	研究の妥当性(5点)	目標の達成度(5点)	成果の有用性(10点)	評価コメント
1006	グリシドール脂肪酸エステルおよび3-MCPD脂肪酸エステルの安全性評価に関する研究	小川 久美子 (国立医薬品食品衛生研究所)	平成22年度 ～ 平成24年度	61,000	<p>食用油の精製・脱臭過程で形成されるグリシドール脂肪酸エステル、および酸加水分解植物性蛋白や食用油の精製・脱臭過程で形成される 3-MCPD 脂肪酸エステルは、げっ歯類で発がん性が認められているグリシドールや 3-MCPD に変化する可能性があり、毒性評価が必要と考えられている。これらのエステル化合物のうち食品含有濃度が高いと考えられる物質について、F344 ラットを用いた13週間反復投与毒性試験、<i>in vivo</i> 遺伝毒性試験(小核試験、Pig-Aアッセイおよび F344系 <i>spt delta</i> ラット遺伝子変異解析)および生体内での代謝について検討した。</p> <p>グリシドール脂肪酸エステルの 0.03% Tween 80 添加飲料水投与において、グリシドールオレイン酸エステルおよびグリシドールリノール酸エステルは、明らかな遺伝毒性を示さず、13週間反復投与毒性試験において等モル濃度のグリシドールと比較して明らかな毒性は示さなかった。</p> <p>3-MCPD 脂肪酸エステルのオリーブオイル懸濁強制経口投与において、3-MCPD パルミチン酸ジエステル (PD)、3-MCPD パルミチン酸モノエステル (PM) および 3-MCPD オレイン酸ジエステル (OD) は、明らかな遺伝毒性は示さなかったが、13週間反復投与毒性試験において腎臓と精巣上体に対して、等モル濃度の 3-MCPD とほぼ同等の毒性を示し、その NOAEL は雌雄ともそれぞれ、14.8 および 15 mg/kg bw/day と考えられた。</p> <p>また、ラットにおいて、上記脂肪酸エステルを上記溶媒を用いて強制経口投与30分後の血清の検討から、経口投与されたグリシドールおよびグリシドールリノール酸エステルは従来の知見と比較して少量ながらグリシドールとして血液中に移行しており、それより多くが 3-MCPD として移行していることが示された。また、その移行量は、グリシドールに比べ、グリシドール脂肪酸エステルではより少量であると考えられた。一方、3-MCPD, PD, PM および OD も血液への移行が確認されたが、グリシドールは定量限界以下であり、3-MCPD および PM に比べて PD と OD は少量であった。さらに、グリシドール脂肪酸エステルからグリシドールあるいは 3-MCPD への変化および 3-MCPD 脂肪酸エステルから 3-MCPD への変化は、ラットの胃、十二指腸あるいは盲腸内容物によって触媒されることが示された。</p> <p>これらの結果は、グリシドール脂肪酸エステルおよび 3-MCPD 脂肪酸エステルの代謝と毒性プロファイルを明らかにすると共に、毒性評価に資するものであると考える。</p>	14.3	4.0	3.5	6.8	<p>3-MCPDについて、新たな知見を示しているが、グリシドール脂肪酸エステル類については十分な成果を得られなかった。</p> <p>&lt;個別コメント&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>一部を除いては、評価上有用な知見が得られている。</li> <li>3-MCPDの結果は食品健康影響評価への利用が可能であるが、グリシドール脂肪酸エステルの結果は、吸収率が低く、そのまま食品健康影響評価へ利用することが難しい。</li> <li>グリシドール脂肪酸エステルの毒性を明らかにすることができず、オリーブ油等に混ぜた場合のデータは必要。したがって今回の成果は食品健康影響評価に資することができない。</li> <li>5種類中3種類のエステル類のNOAEL(無毒性量)の算出ができたことは一応の成果で、重要な知見の一つとされる。ただし算出できていない2種類についても検討は必要。</li> <li>十分な成果を残した。腸管の変換メカニズムが明らかになれば素晴らしい。終了後論文として公表することを望む。</li> </ul>
1007	用量反応性評価におけるベンチマークドース法の適用に関する研究	広瀬 明彦 (国立医薬品食品衛生研究所)	平成22年度 ～ 平成24年度	28,506	<p>リスクアセスメントの用量反応性評価において、近年その有用性が高まってきているベンチマークドース(BMD)法の適用に関して、我が国におけるガイダンス案の作成を目的として研究を行った。</p> <p>手法としては、欧米やJECFA等の国際評価機関で公表されているガイダンスや評価事例を調査、整理して問題点を検討すると共に、WHOや米国EPA、我が国の既存化学物質安全性評価プログラム等の国内外の評価で採用された用量反応データを解析することにより、一般的な毒性データにBMDアプローチを適用する際の現実的なBMDL(BMDの信頼下限値)の算出基準を検討した。また、BMDアプローチの複合影響への適用性を検証するために、DEHPとDHPのラット複合暴露試験の実施とその結果の解析を行った。</p> <p>その結果、BMDLの算定基準として、非連続データのベンチマークレスポンス(BMR)は10%、連続データのBMRは1SD(標準偏差)を提案した。モデル選択に関しては、BMD/BMDL比は10未満、最低用量/BMDLは100未満という基準を提案した。疫学データに関してはハイブリッド法がより適切であると考えられた。一方、複合暴露試験を解析するためにはさらなる定量的アプローチの開発が必要であると考えられたが、今回の実験系は複合暴露影響を研究する系として有用であると考えられた。</p> <p>最後に、本研究で得られた算出基準を基にBMDアプローチの適用に関するガイダンス案を作成し、解析に使用したBMDLの計算結果と共にWebページ(<a href="http://dra4.nihs.go.jp/bmd">http://dra4.nihs.go.jp/bmd</a>)に公開した。</p>	16.5	4.2	4.2	8.2	<p>本研究の成果を基にして、今後、食品健康影響評価のためのガイダンスを作成していく過程において、さらに成果の有用性を高めていく必要がある。</p> <p>&lt;個別コメント&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>評価への適用を検討する中で、さらに検討すべき点、追加研究の必要性を明らかにするプロセスが望まれる。</li> <li>不確実係数と算出手法の関係を明確にできるとよい。</li> <li>成果を論文として公表することを望む。</li> </ul>

## 平成24年度に終了した食品健康影響評価技術研究課題の事後評価結果一覧

研究課題番号	研究課題名	主任研究者 (所属機関)	研究期間	研究費総額 (千円)	研究の概要	評価点 総合 (20点)	研究の 妥当性 (5点)	目標の 達成度 (5点)	成果の 有用性 (10点)	評価コメント
1008	ナノ物質の経口暴露による免疫系への影響評価手法の開発	蜂須賀 暁子 (国立医薬品食品衛生研究所)	平成22年度 ～ 平成24年度	32,833	本研究は、経口摂取されたナノ物質の健康影響のうち、腸管免疫系に対する免疫増強作用について調査研究することを目的とする。経口摂取されたナノ物質は、主に腸管から吸収されると考えられ、さらに貪食細胞である樹状細胞に取り込まれることにより、腸管免疫系への影響、中でも食品アレルギーに関与する免疫増強作用であるアジュバント作用が危惧されており、安全性評価手法の確立が望まれている。本研究では、腸管免疫系の培養細胞系を用い、ナノ物質のアジュバント作用を簡便にスクリーニング評価する <i>in vitro</i> 測定法を確立し、ヒトが摂取する可能性の高いナノ物質について調査を行った。また、不明な点が多いナノ物質の食品中あるいは消化液中での挙動に関しても知見を集積し、安全性評価においては存在形態が重要であることを示した。	12.5	3.5	3.1	5.9	本研究の成果を基にして評価手法を開発するための知見は報告されているが、評価手法として確立させるためにはさらなる検討が必要である。 <個別コメント> ・経口摂取によるアジュバント効果の有無の知見は、評価手法を開発するうえで有用。アジュバントについての方法はさらなる検証が必要。 ・ <i>in vitro</i> の系でリスク評価法を確立したということであるが、今後食品中に含まれるナノマテリアルの免疫系への影響の評価についてさらなる検討が必要。 ・免疫系への影響を知る上で必要な存在形態の解析は進んだが、腸管の通過機序は未解明。 ・多くの実験が実施されたが、まとめられていないので評価手法としての有用性は未知である。 ・中間報告の所見からあまり進捗していないようだ。 ・ナノ物質の免疫系の食品健康影響評価手法の確立についてさらなる検討を要する。
1009	トランス脂肪酸による動脈硬化性疾患の発生機序の解明と健康影響評価手法の確立	平田 健一 (神戸大学)	平成22年度 ～ 平成24年度	61,232	工業的に生産されたトランス脂肪酸は、心血管系疾患のリスク因子の1つとなることから、欧米では食品に表示義務があり、摂取が厳しく制限されている。本研究において、冠動脈疾患患者と非冠動脈疾患患者の血清中トランス脂肪酸濃度を測定し、59歳以下の比較的若年の冠動脈疾患患者は血清中トランス脂肪酸濃度が高いことを確認した。日本人でもトランス脂肪酸摂取過多は、冠動脈疾患リスクとなることを初めて報告し、食品へのトランス脂肪酸量の表示義務の必要性を、我々のデータは支持する。また、動物モデルにおいて、トランス脂肪酸が、冠動脈疾患を発症させる機序も解明した。	15.6	4.3	4.0	7.3	トランス脂肪酸に関する食生活の全体像を明らかにできなかったが、臨床知見とエライジン酸レベルから有益なデータを導き、食品健康影響評価に有用なかなり重要なデータが得られている。 知見が十分まとめられていることから、成果発表会を通じて、さらなる成果普及を行うことが望ましい。 <個別コメント> ・ヒトでの知見は有用。 ・トランス脂肪酸による動脈硬化症発現リスクが増加することを示した研究内容であり、食品健康影響評価への貢献は大きい。 ・重要なデータが得られており、ぜひ論文として公表することを望む。 ・食事調査と、採血サンプルの検査所見等との関連性を明らかにすることが重要。

# 平成24年度に終了した食品健康影響評価技術研究課題の事後評価結果一覧

研究課題番号	研究課題名	主任研究者(所属機関)	研究期間	研究費総額(千円)	研究の概要	評価点総合(20点)	研究の妥当性(5点)	目標の達成度(5点)	成果の有効性(10点)	評価コメント
1105	日本における農薬等の急性参照用量設定のためのガイダンス作成に関する研究	吉田 緑 (国立医薬品食品衛生研究所)	平成23年度 ～ 平成24年度	18,203	<p>日本における農薬等の急性参照用量(ARFD)設定のガイダンス案を作成するため、過去8年間に食品安全委員会で評価し公開された201農薬の評価書を用いてARFDの設定のシミュレーションを実施し、その結果をもとに基本的指針および注意すべき点をまとめた。設定のための基本的概念はSoleckiら(2005)の報告にしたがった。また数剤の農薬について単回投与試験を実施し、有用性について検討した。</p> <p>このシミュレーションの結果、201農薬中90%の農薬についてARFDを設定することができた。ARFD設定根拠試験は、多い順に発生毒性試験、急性神経毒性試験、薬理試験であった。約30%の農薬についてARFD設定の必要がないと評価した。評価にあたり評価書に記載された毒性が単回暴露・反復毒性のいずれによる影響なのか区別が難しいケースがあった。14農薬については十分なデータがないためにARFDを設定できなかった。単回投与実験の結果より、メトヘモグロビンはARFDのエンドポイントとして有用なことが確認されたほか、非妊娠動物と妊娠動物あるいは溶媒による毒性発現の違いに注意すべきことが明らかとなった。現在の評価書が長期暴露影響である1日摂取許容量(ADI)設定を目的として記述されたものであることから、改良点として評価書の記載をARFD設定も考慮したものに改善する必要がある。</p> <p>さらに上記の201農薬のADIおよびARFDを構造別、作用機序別に解析した結果、構造・作用によりADIおよびARFDの値に特徴が認められた。今回実施したシミュレーションの結果および単回投与毒性試験結果より、作成した以下の基本指針は、日本における農薬のARFD設定の基本指針になりうると考えられた。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) ヒトが農薬等を24時間以内に経口摂取した場合の急性影響の指標とする。</li> <li>(2) ARFDの評価における急性影響とは単回投与で発現する毒性を指す。</li> <li>(3) ARFDの評価は全ての農薬を対象とする。</li> <li>(4) カットオフ値以上であればARFD設定の必要はないと判定すべきである。</li> <li>(5) 基本的には全ての人を対象とする。</li> <li>(6) 得られるすべての試験のデータから、ARFDの設定根拠となる試験を選択し、そのうち、最も低い無毒性量に基づきARFDを設定すべきである。</li> <li>(7) 発達期における臨界期に留意すべきである。</li> <li>(8) 安全係数は慢性暴露影響指標である一日摂取許容量と同様とする。</li> <li>(9) ヒトのデータがある場合にはそのデータを重視すべきである。</li> </ol>	17.1	4.6	4.1	8.4	<p>急性参照用量設定のためのガイドラインを作成するための知見が十分得られ、計画をほぼ達成しており、評価に値する研究である。</p> <p>&lt;個別コメント&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・食品健康影響評価への適用が可能な手法としてまとめられている。胎齢時期の暴露を取り入れるようにしてほしい。</li> <li>・農薬評価書と抄録を用いてARFDが設定できるガイダンスの作成は非常に有用。</li> <li>・今回の成果から日本でもARFDを評価項目として加えてほしい。</li> <li>・ガイダンス作成に向けて有用な研究データであると思われる。</li> </ul>
1106	食品中のアルミニウムの神経発達系への影響など、新生児発育に対するリスク評価研究	吉田 優 (神戸大学)	平成23年度 ～ 平成24年度	10,599	<p>食用色素・ベーキングパウダー中に食品添加物として、アルミニウムが含まれていることが知られている。これまでに食品に含有されるアルミニウムが発達神経系に影響を与える可能性が示唆されているが、その生体への作用機序が明らかでないことから、十分な検討がなされていない。本研究では、胎児期に暴露されたアルミニウムが神経発達に与える影響と日本人のアルミニウム暴露量を調べることを目的とした。</p> <p>生体への作用機序を明らかにする基礎データを得るために動物実験を実施した。妊娠マウスにアルミニウムを負荷させ、胎児の発達、出産、仔の成長にどのような影響が出るかを観察した。アルミニウム暴露群と陰性対照群の平均出産匹数の違いはなく、アルミニウム暴露は出産に影響は与えないと考えられた。生後18日以降から仔マウスの体重を測定したところ、アルミニウム暴露群で体重の減少が認められた。生後41日のマウスから脳を採取し、免疫組織染色にてアルミニウム暴露が海馬の発達にどのような影響を与えているかを検討した。胎児期におけるアルミニウム暴露は、海馬の発達には大きな影響を与えないことが分かった。さらに、複数の行動テストから構成される「網羅的行動テストバッテリー」を用いて、マウスの行動解析を実施した。その結果、アルミニウム暴露による行動異常が観察された。</p> <p>アルミニウム暴露量を調べるために、高周波誘導結合プラズマ質量分析計(Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometer: ICP-MS)を用いて血中アルミニウムを分析する方法を開発し、日本人の血中アルミニウム濃度を測定した。</p> <p>これらの結果から得られた知見は、今後のアルミニウムのリスク評価につながることを期待される。</p>	9.3	3.0	2.4	3.9	<p>収集データが不十分であり、食品健康影響評価への有効性に欠ける。</p> <p>&lt;個別コメント&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・研究に用いた動物数、投与量の設定レベルが十分でなく、結論を導くことが困難である。</li> <li>・行動解析によって影響の可能性が示唆されているので、投与量を変えて検討する等のさらなる研究が望まれる。</li> <li>・乳幼児を含む日本人の血中濃度データの収集に努める必要がある。</li> <li>・実験はされているが、期待されたほどの成果が残されていないのではないかと。</li> <li>・中間評価で出された問題点が十分検討されていない。</li> </ul>

## 平成24年度に終了した食品健康影響評価技術研究課題の事後評価結果一覧

研究課題番号	研究課題名	主任研究者 (所属機関)	研究期間	研究費総額 (千円)	研究の概要	評価点 総合 (20点)	研究の 妥当性 (5点)	目標の 達成度 (5点)	成果の 有用性 (10点)	評価コメント
1107	胎児移行性における種差を反映したヒト胎児毒性リスク評価手法の開発	登美 齊俊 (慶應義塾大学)	平成23年度 ～ 平成24年度	8,750	<p>化学物質暴露による胎児毒性の評価にはラットが汎用されている。しかし、ラット・ヒト間の胎盤関門透過性には種差が存在するため、ラットデータを用いたヒト胎児毒性予測の精度は低い。本研究では、胎盤透過性における種差を明らかにすることでヒト胎盤透過性予測手法を構築することを目的とした。まず、動脈内単回投与および血管灌流を用いた胎盤透過性評価手法を構築し、化学物質の胎盤透過性を評価した。その結果、化学物質の胎盤透過性は脂溶性の増加に伴って上昇する傾向が示された。ただし、いくつかの水溶性化学物質の胎盤透過性はトランスporter介在性の胎盤透過機構の存在により非常に高く、一方、MDR1やBCRPなどABC排出トランスporterの基質となる脂溶性化学物質の胎児移行性は非常に低かった。ABC排出トランスporterがビスフェノールAなど基質の胎盤透過性に及ぼす影響は、ヒトと比較してラットにおいて大きい傾向が示され、これは胎児毒性の種差に影響する可能性がある。メチル水銀システイン抱合体とロイシンは共に胎盤関門刷子縁膜に発現するLATトランスporterの基質であるにもかかわらず、メチル水銀システイン抱合体の胎盤透過性はロイシンと比較して非常に低いことが示された。これは胎盤関門基底膜における透過機構の違いを反映している可能性がある。ベタインの胎児から母体方向の胎盤透過性は母体から胎児方向の透過性と比較して大きく、これは胎盤関門基底膜に発現するSNAT2を介した胎児からの取り込み機構によって説明できる。さらに、胎盤刷子縁膜(母体側細胞膜)および基底膜(胎児側細胞膜)ペシクルを胎盤絨毛組織から精製し、各細胞膜におけるトランスporterの発現量を定量した。ヒト胎盤関門にはGLUT1, ENT1, MCT1, ASCT2, TauT, OATP2B1, OAT4, MDR1, MRP1, MRP4, BCRPといったトランスporterが発現し、その中でもASCT2, OATP2B1, OAT4, およびMRP1は主に基底膜に発現し、MDR1およびBCRPは主に刷子縁膜に発現していることが示された。以上の研究から、機能および分子レベルにおける胎盤透過性の評価技術手法を構築することができた。これら評価技術は化学物質の胎盤透過性における種差を理解する上で重要な役割を果たすことができる。</p>	15.3	4.1	3.9	7.3	<p>トランスporterを含めた解析技術は有用であるが、食品健康影響評価に応用するにはさらなる研究が必要である。成果発表会を通じ、さらなる成果普及を行うことが望ましい。</p> <p>&lt;個別コメント&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>化学物質のヒト胎児毒性リスク評価法の確立までには至らなかったが、化学物質の胎盤透過機構の一部については明らかとなり、今後の研究の発展が望まれる。</li> <li>毒性評価には、今回使用した胎児期よりも早い時期の試料でのデータが必要。今後の研究の発展が望まれる。</li> <li>トランスporterだけでは解明できないが、ヒトとラットの比較は有用。</li> <li>今後はリスク評価に役立つ手法の鍵としてさらなる研究を期待したい。</li> <li>食品中の農薬等のリスク評価方法に導入するためにはさらなる検討が必要。</li> </ul>