

第 47 回 JEMS・MMS 定例会 パネルディスカッション 議事録

表題：食の安全・安心における遺伝毒性試験のかかわり - 遺伝毒性試験はどのような寄与が可能か？ -

日時：2005 年 6 月 17 日(金) 20:40～23:15

場所：ホテル鹿の湯会議室

議事：

1. コーディネーターの林真会員（国衛研）より趣旨説明があった。最初にパネルディスカッションにおけるキーワード、キーフレーズが紹介された（食品安全委員会における遺伝毒性試験の位置づけ、食経験に基づく安全性の評価など）。最近の話題として、コウジ酸は食品添加物として使用されていたが、*in vivo* の遺伝毒性試験などでいくつかが陽性の結果が報告されたこともあり、実流通がないことから使用が禁止された。また、アセトアルデヒドは *in vitro* の哺乳動物細胞を用いる遺伝毒性試験では陽性の結果、*in vivo* の遺伝毒性試験では陽性と陰性の結果が混在している。ただし、果物の香りに含まれ食物からも摂取する他、アルコールを摂取することにより体内で代謝、生成する。このような遺伝毒性が認められるような、食の安全性に関わる化学物質をどのようにリスクアセスメント、リスクマネージメント、リスクコミュニケーションするかを考えるために、このパネルディスカッションを企画した。
2. パネラーの矢嶋信浩会員（カゴメ(株)プロバイオティックス研究部）より、食の安全・安心を取り巻く環境・動向、食経験に基づく安全の考え方、食の安全への遺伝毒性試験のかかわりについて講演がなされた。最初に、食品安全基本法（平成 15 年制定、罰則規定なし）、特定保健用食品（特保）、健康強調表示（ヘルスクレーム）、食経験など、食の安全に関連する事項の解説があった。特保は、有効性について科学的に証明されていることが必要である。ヘルスクレームは、米国では食品中の成分が同じならどの食品についても表示できるが、日本では食品ごとに認定される必要がある。食経験に基づく安全の担保という考え方は各国にある。例えば 1958 年に FDA は、それまでに食経験があったものは安全であると認定している（GRAS：generally recognized as safe）。その一方で国際的食品規格（CODEX）は、食経験は各地域固有のもので、食経験による安全に関して世界規模でコンセンサスを得ることは難しいと指摘している。食経験があるという点では抗生物質、ステロイド、ビタミンも該当するが、これらを合成して大量に摂取すれば安全とは言えない。通常の食形態ではない場合、例えばサプリメントは大量に摂取できるので、その安全性には十分な配慮が必要である。すなわち、当該物質の質と量をきちんと考えることが重要である。遺伝毒性試験は質の違いは評価できるが、量の違いが評価できるかは明確にされていない。量の違いの評価という観点からは *in vivo* の遺伝毒性試験が重要と考える。今後は質の違いだけでなく量の違いについても考えていく必要がある。

3. パネラーの木下光明先生（内閣府食品安全委員会事務局評価課、農薬担当）より、食品健康影響評価と遺伝毒性について報告がなされた。最初に、日本における農薬の評価の流れにつき説明があった。米国では EPA が単独で評価及び管理しているが、日本では農林水産省、厚生労働省、内閣府食品安全委員会、環境省の 4 機関で分担している。但し、輸入食物によるインポートトレランスに関しては、農薬が環境中に出ないので、厚生労働省と内閣府食品安全委員会だけで分担している。食品安全委員会では、農薬専門調査会が食品健康影響評価を行い、4 週間の意見募集期間を経て、本委員会でも最終決定することのこと。次に、農薬登録申請時に提出が必要な毒性などの試験成績につき説明があった。農薬では、急性毒性試験、中長期的な毒性試験、代謝試験、一般薬理試験、環境中での影響、残留試験が行われる。次に、遺伝毒性評価と発がん性評価の比較につき、登録された農薬での実例を踏まえた説明があった。遺伝毒性試験では *in vitro* の染色体異常試験、遺伝子突然変異試験、形質転換試験で陽性のものがある。*In vivo* の小核試験、肝 UDS 試験、染色体異常試験では全てが陰性である。遺伝毒性試験の総合評価では全てが遺伝毒性なしである。一方、発がん性試験では 2 つの農薬がラット甲状腺に発がん性があり、そのうちひとつはマウス肝臓にも発がん性がある。これらの結果から遺伝毒性は何のために評価されているのかを考えると、発がん性のスクリーニング（経済的行為）と発がん性陽性時に遺伝毒性がないことを言うためではないかと思われ、これが遺伝毒性試験の実施意義だと思っている（発がんメカニズムの検討）。次に、国際調和への貢献という観点で、CODEX 体系と OECD 体系につき説明があった。OECD は医薬で言うところの ICH 的役割を果たしている。最後に、OECD の遺伝毒性試験法ガイドラインにつき説明があった。現在 15 のガイドラインがある。まずはコアバッテリーを行い必要に応じて追加試験を行うのが主流。今後はティア方式にして実施する方向や定量的構造活性相関（QSAR）も検討されている。
4. パネラーの丈達泰史先生（内閣府食品安全委員会事務局評価課、添加物担当）より、食品添加物の安全性評価について講演がなされた。最初に、食品添加物の定義につき説明があった。次に、日本で使用が認められている食品添加物の種類につき説明があった。指定添加物は食品衛生法に基づき厚生労働大臣が定めたもので、使用基準や使用して良い食品も規制されている。既存添加物は平成 7 年の法改正時に既に日本で広く使用されていて長い食経験があるものだが、最近アカネ色素が動物実験における腎臓がんを理由に指定を取り消されたように、今後も評価によって見直されることが予想される。次に、食品添加物が新たに指定される場合の審査につき説明があった。新規添加物の指定申請は厚生労働省になされるが、そのリスクアセスメントとリスクマネジメントを独立させるため、内閣府に食品安全委員会が設置されている。委員会は 13 の調査会で構成され、添加物は添加物専門調査会で審議される。安全性に関わ

ることなので、評価の透明性を重んじ、調査会は公開で開催される。次に、リスク評価の手順、安全性評価に用いられる試験成績、添加物のリスク評価につき説明があった。安全性評価に用いられる試験項目は平成 8 年に当時の厚生省から示されたものだが、必要に応じて試験項目を追加する場合もあるし、不要と判断されて非実施の項目がある場合もある。次に、個別事例としてアセトアルデヒドの評価につき説明があった。アセトアルデヒドは調査会での審議が終了し、現在パブリックコメントを受付中である。香料はフルセットのデータを国際的にも要求しないので、アセトアルデヒドはフルセットのデータがない状態で評価された。なお、欧米で使用可能なもので、かつ JECFA で安全性評価が終了しているものは、メーカーが指定の要請をしなくても厚生労働省が自主的に評価して使用可否を判断することにしており、アセトアルデヒドの評価はこれに該当する。委員会で、アセトアルデヒドは定性的には遺伝毒性を有すると結論された。また、発がん性に関する報告が 2 報あるが、発がん性があったとしてもあまり問題はないと結論された。なお、IARC での発がん性評価はクラス 2B である。本件に関して林真会員より、遺伝毒性について今後は定量的評価も必要、発がん標的臓器での遺伝毒性は証明されていない、との追加コメントがあった。食品添加物について、遺伝毒性が陽性で発がん性があるものは今まで認められていないので、本件はひとつの turning point になるであろう。本件が認められた最大の理由は、生体内成分である点、食品として摂取されても速やかに代謝されて最終的に体内に残らないだろうと推定されたためである。

5. 以下に質疑応答 (Q&A) およびコメント (C) された内容を記す。

(1) アセトアルデヒドについて

Q: アセトアルデヒドの代謝に関して、欧米人と日本人の差は考慮されたのか。

A: 日本人は代謝酵素の欠損が多いが、別の代謝経路も存在するので問題ないと考えた。

C: 代謝酵素の欠損により暴露時間が長くなれば DNA と反応する機会も増えると思うので、完全には賛成できない。

C: エタノールは発がん性があり、IARC ではクラス 1 である。エタノールからアセトアルデヒドに代謝されるわけだが、アセトアルデヒドは肝臓の初回通過効果によりこわされる。

C: 飲酒する人は DNA アダクトが上昇するが、フルーツを食べても上昇しない。

(2) 全体討論

C: 嗜好品は摂取を避けられるが添加物は避けられない。この点をどう考えるかが重要と思う。

C: 安全性について、今までは試験法ガイドラインだったが、今後は試験結果の評

価法ガイドラインが重要と思う。

- C (木下): 農薬はポジティブリスト制が検討されている。リスクの確率論的な議論 (10⁻⁶ のリスクとか) ができるようになってきて、個人的にはそれも一つの方法だと思っている。農薬は全世界で 700 種類位、日本では 350 種類位ある。これらのうち使用して良いもの、いけないもの、残留値を来年 5 月までに決める。この時期については既に国会で承認されている。各国の reference report も参考にしたい。使用して良い農薬を明確にすることも目的で、使用してはいけない農薬が食品に含まれていないかを分析することも重要になる。
- C: アセトアルデヒドは安全性に問題がないと理由が見ついたが、つかないものもあるのではないか。
- C: 定性的に遺伝毒性試験で黒でも大丈夫という理屈を考えて欲しいし、閾値論争にも決着して欲しい。
- C: 避けられるリスクはやはり避けるべきだと思う。
- C: リスクゼロということはありえないので、リスクをゼロにするための議論は無駄だと思う。
- C: ヒトの暴露量から動物実験で毒性評価をする暴露量を決める手もあるのではないか。例えば、ヒトの暴露量の 100 倍量までの毒性評価をすとか。このような practical guideline を作成する手も。
- C: 遺伝毒性試験は短期間暴露なので、検出するために高濃度で処理するという理屈で実施されている。
- C: これからの毒性評価はヒトの暴露ルートも考慮すべきではないか。食品関連では経口暴露を重視するのが良いと考える。
- C: ヘテロサイクリックアミンが添加物として許容されないように、アセトアルデヒドも許容さるべきではないものと思える。

6. 最後に、木下光明先生、丈達泰史先生より、遺伝毒性研究者に望むことが述べられた。
- 木下先生: 「企業におけるスクリーニング」、「発がんメカニズム解明への寄与」の 2 つの目的のため、定性的データとして固い (堅固な) データを出して欲しい。
- 丈達先生: 遺伝毒性は添加物評価に重要。発がん性予測にも重要であるが、3 点セットで良いのか更に考えて欲しい。

これを受けて浅野哲秀 MMS 会長より、本研究会においても遺伝毒性試験がスクリーニングで良いのか、また、3 点セットで代表して良いのか、をもう一度考えるべきだと思う旨が述べられた。

以上