

# 遺伝毒性発がん物質のリスク評価 について

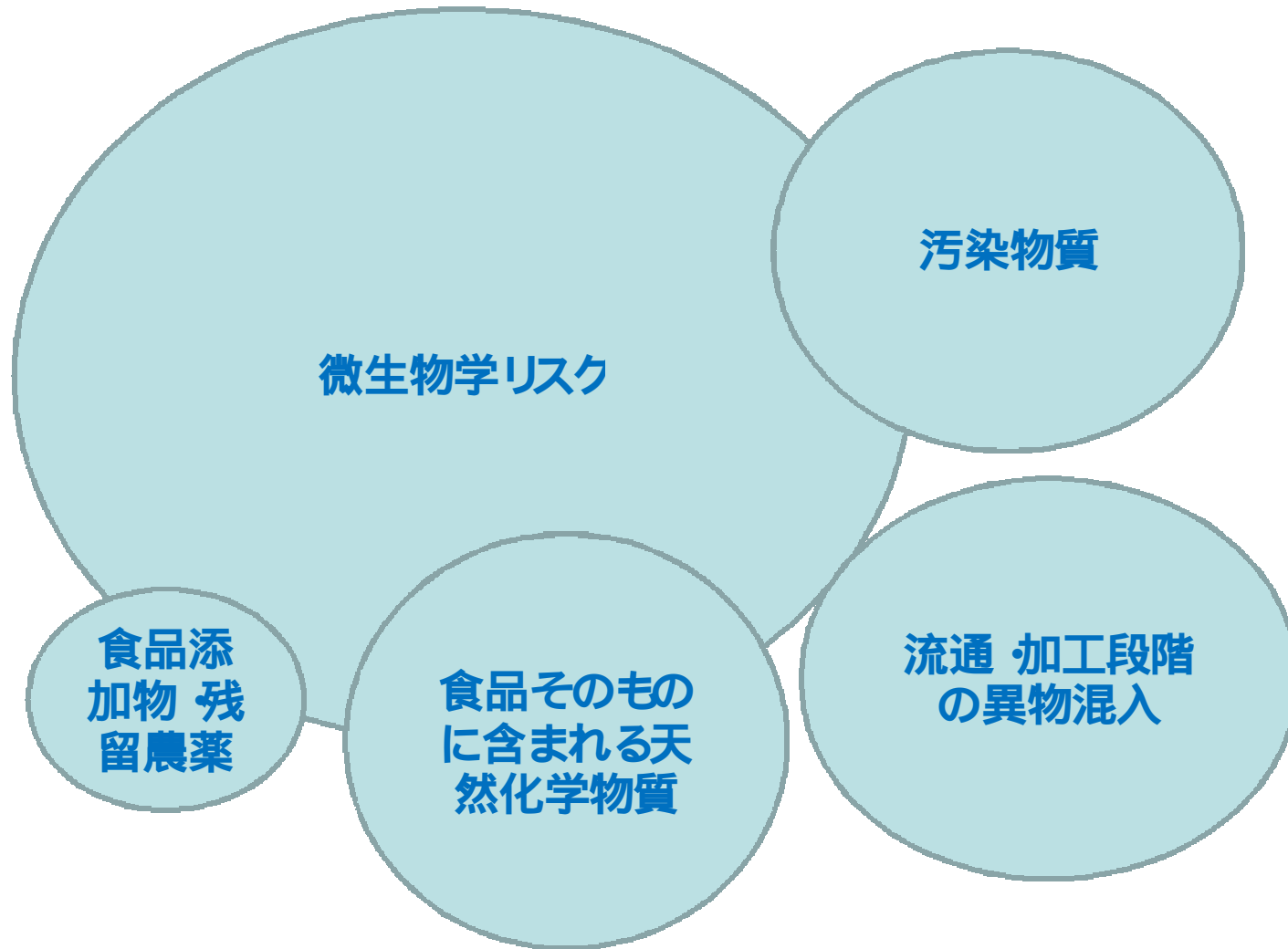
国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

畝山智香子

# 概要

- 食品中化学物質のリスク評価における「発がん物質」の取り扱いについての歴史的経緯
- 現在、遺伝毒性発がん物質をどう扱っているか

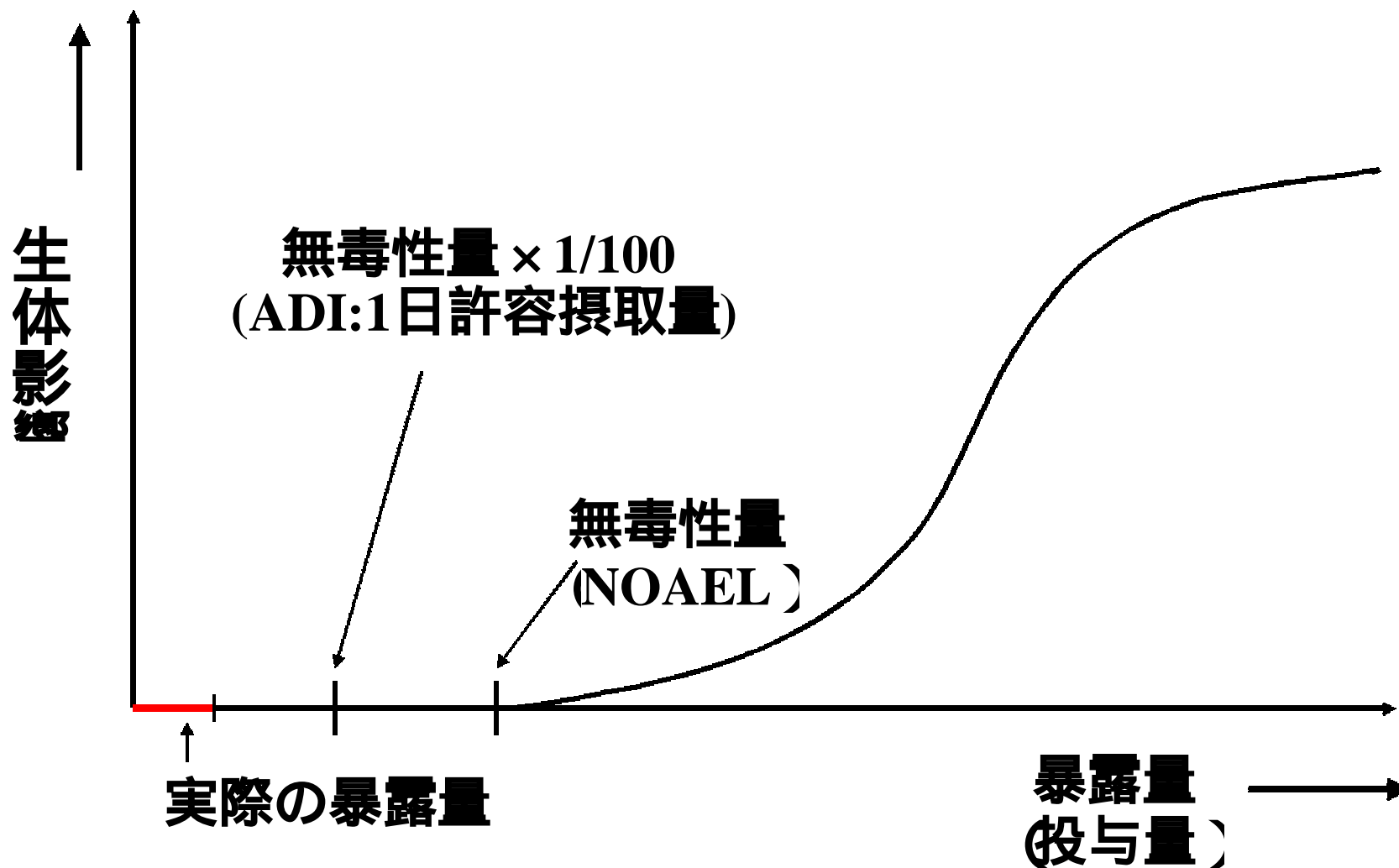
# 食品にはもともと膨大なハザードがある



# 食品添加物や残留農薬の評価

- 意図的に使われるものなので比較的規制が簡単だった。
- 申請データに基づき安全であることを確認して認可するという形をとっている。
- 動物実験において影響が見られない量 (無影響量) を確認し、それに不確実係数 (安全係数) をかけた量以下で使用できる。
- **実質的にゼロリスク**を指向している。
- どのくらいのリスクがあるかを定量評価しているわけではなく、確実に安全と言える量を決めている。
- 天然物などヒトが管理できない物質についてはしばしばあてはめられない。

# 残留農薬や食品添加物の評価の例 概念図



# 発がん物質のリスク評価の歴史

## 発がん物質の 発見

- 化学物質でがんができる
- 動物実験でがんができる化学物質を禁止

## 発がんメカニ ズムへの理解

- 遺伝毒性による発がんメカニズム解明
- 非遺伝毒性発がん物質については無影響量が設定できる

## ALARAからの 脱却

- 遺伝毒性発がん物質についても定量的リスク評価を
- より精度の高い、現実に即した評価方法確立へ

# 年表

1900

化学発がんの黎明期

1915年 山極勝三郎がウサギの耳にコールタールを塗ってがんを作る

1926年 ヨハネス・フィゲルががんの原因が寄生虫であるという発見によりノーベル賞を受賞

1950

発がん物質が次々み  
つかる  
合成化学物質への批  
判強まる  
天然物にも発がん物質  
が多数みつかる

1953年 ワトソンとクリックによるDNAの二重らせん構造

1950年代 多段階発がん理論

1958年 デラニー条項

1960年代 サッカリンやサイクラミン酸などが動物実験結果をもとに発がん性と騒がれる

1962年 レイチェル・カーソンが『沈黙の春』出版

1965年 IARC発足

2000

発がんプロモーション  
作用には閾値があると  
見なされる  
ウイルスなどの感染症  
による発がんが再び重  
要になる  
遺伝毒性発がん物質  
の定量的評価

1976年 がん遺伝子ががん原遺伝子由来であることが発見され後にノーベル賞

1988年 サッカリンのサルでの試験結果が発表される

1990年 Ames教授が米国人の食品中の農薬成分の99.99%は天然物でその多くが動物で発がん性という論文を発表

2005年 ピロリ菌発見者にノーベル賞

2006年～各国でHPVワクチン接種開始

2005年 JECFAがアクリルアミドのリスク評価にMOEを採用

# 食品中に含まれる遺伝毒性発がん物質

- 食品そのものの構成成分 :ピロリジジナルカロイドなど
- 天然に環境中に存在し食品中にも蓄積 無機ヒ素など
- 環境汚染物質 :ベンゼンやダイオキシンなど
- 微生物が作るもの :アフラトキシンなど
- 食品を加工する際に生じるもの :アクリルアミド、多環芳香族炭化水素、ニトロソアミン、ヘテロ環状アミンなど
- ? 現実に我々は普通の食事から無数の遺伝毒性発がん物質に暴露されている。ALARA (合理的に達成できる限り低く)原則ではどれが重要性や緊急性が高いのかわからない。

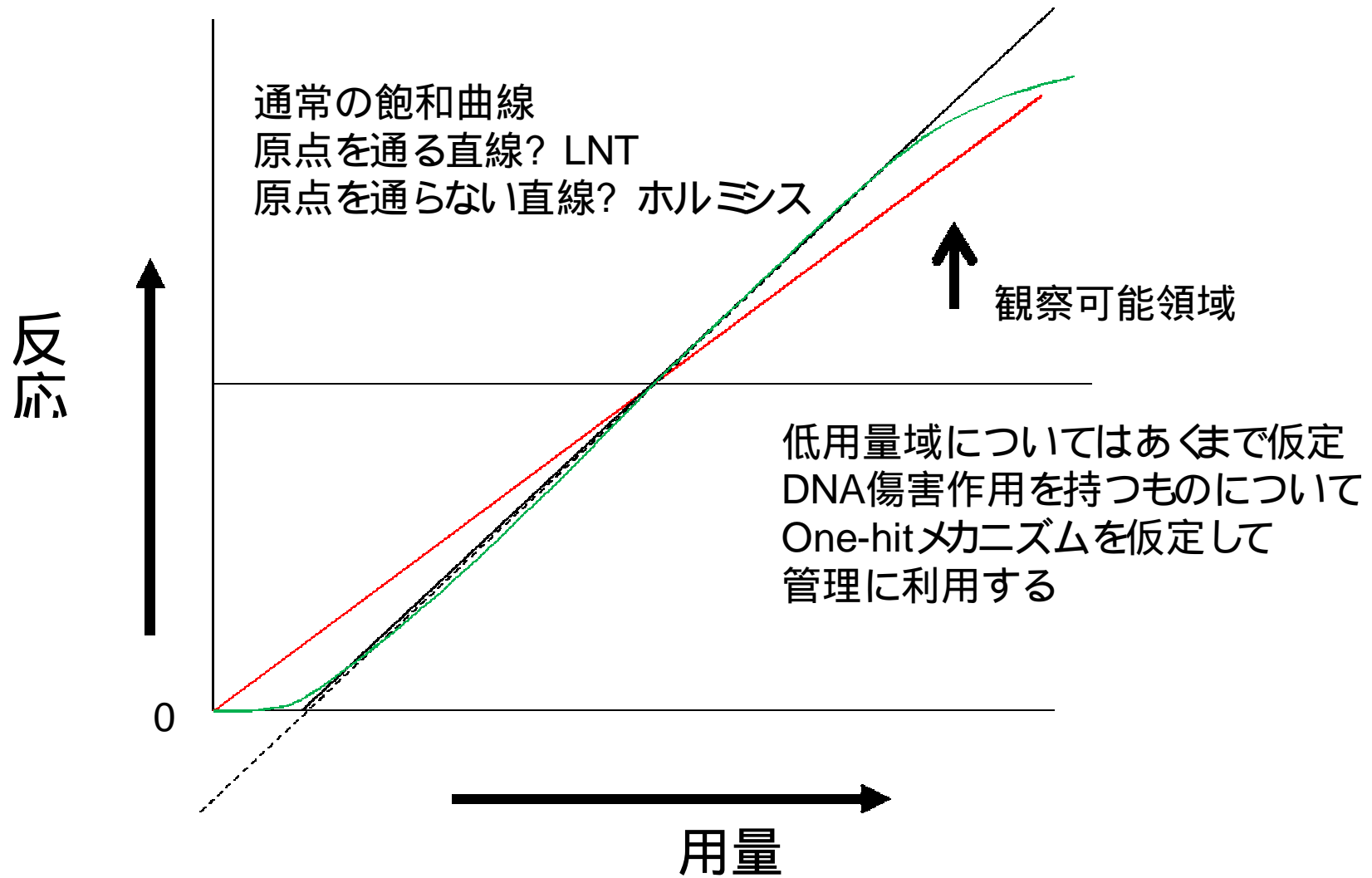


## 遺伝毒性発がん物質について現在行われている評価

遺伝毒性発がん物質については閾値のない線型 (Linear No Threshold: LNT) モデルが使われている。近年現実には閾値はあるだろうと考えられるようになってきたが閾値を決定するための方法論が見つかっていない。そこで閾値がどこにあるのかを直接問題にしないリスク評価方法が採用されつつある。

- 暴露マージン (MOE) 評価による優先順位付け
- Threshold of Toxicological Concern :毒性学的懸念の閾値
- 許容できるリスクレベルの設定

# 用量 - 反応曲線



## MOE(Margin of Exposure: **暴露マージン**)

- MOE = NOAELやBMDLなどの**毒性の指標となる量/暴露量**
- **値が大きければ大きいほど安全上余裕がある**
- **対策の優先順位付けを行うことが主な目的**

**英国の食品や消費者用品の毒性に関する科学委員会 (COT) の案では、**

**遺伝毒性発がん物質については**

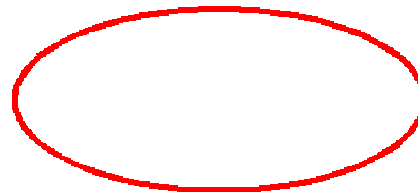
<b>MOEの値</b>	<b>言葉で言うと</b>
<b>&lt;10,000</b>	<b>懸念がある可能性がある</b>
<b>10,000-1,000,000</b>	<b>懸念はありそうにない</b>
<b>&gt;1,000,000</b>	<b>懸念は全くありそうにない</b>

# 各種発がん物質のMOE

物質	MOE	条件	機関、年度
ベンゾ(a)ピレン	130,000-7,000,000	食品由来	COT, 2007
6価クロム	9,100-90,000	食品由来	COT, 2007
クロム	770,000-5,500,000	飲料水	COT, 2007
1,2-ジクロロエタン	4,000,000-192,000,000	飲料水	COT, 2007
ベンゾ(a)ピレン	17,000,000-1,600,000,000	飲料水	COT, 2007
1,2-ジクロロエタン	355,000 - 48,000,000	室内空気	COT, 2007
ベンゾ(a)ピレン	17,900	平均的摂取群	EFSA, 2008
ベンゾ(a)ピレン	10,800	高摂取群	EFSA, 2008
PAH2	15,900	平均的摂取群	EFSA, 2008
PAH4	17,500	平均的摂取群	EFSA, 2008
PAH8	17,000	平均的摂取群	EFSA, 2008
カルバミン酸エチル	18,000	アルコール以外	EFSA, 2007
カルバミン酸エチル	>600	ブランドーとテキーラを飲む人	EFSA, 2007
アクリルアミド	300	ラット乳腺腫瘍を指標、平均的摂取群	JECFA, 2005
アクリルアミド	75	ラット乳腺腫瘍を指標、高摂取群	JECFA, 2005
アクリルアミド	200	非発がん影響(神経形態)、高摂取群	JECFA, 2005
アクリルアミド	50	非発がん影響(神経形態)、平均的摂取群	JECFA, 2005
カルバミン酸エチル	20,000	平均的摂取群	JECFA, 2005
カルバミン酸エチル	3,800	高摂取群	JECFA, 2005

PAH8:ベンゾ(a)ピレン、ベンズ[a]アントラセン、ベンゾ[b]フルオランテン、ベンゾ[k]フルオランテン、ベンゾ[ghi]ペリレン、クリセン、ジベンズ[a,h]アントラセン及びインデン[1,2,3-od]ピレン

# TTC :JECFAの香料評価



1.5 microg/day (FDAの規制閾値)

0.15 microg/day (遺伝毒性構造アラートのあるもの)

# 微生物のリスク評価の場合

- ALOP: Appropriate Level of Protection (適切な衛生健康保護水準)を設定する
- 疫学データやリスク評価の結果として推定される単位人口当たりの年間発症数等として表現される。例えばリステリア症の発症を年間10万人あたり10.25人に抑える。
- それを達成するために摂食時安全目標値Food Safety Objective (FSO)を設定する例えばL. monocytogenes は調理済み食品の摂食時に100/g を超えないこと。
- FSO達成のためにフードチェーンのそれぞれの段階で許容される最大の汚染頻度と(あるいは)濃度である達成目標値Performance Objective (PO)を定める。

# 放射線防護における線量限度の概念

Unacceptable 受け容れ不能

---

Tolerable 進んで受け容れることはできな  
いが耐えることはできる

---

Acceptable 受け容れることができる

↑ 高線量

← 線量限度: 死亡確率 $10^{-3}$   
(作業者)  
一般人については $10^{-4}$

↓ 低線量

国際放射線防護委員会

International Commission on Radiological Protection (ICRP)による

# 日常生活におけるリスク



# 職業別死亡リスク

← 10-3ライン

← 7業種平均 $1.4E - 4$

# リービッヒの最小律

## Law of the Minimum - Liebig's Law

10-8よりはるかに小さい:食品中合成化学物質  
食品添加物や残留農薬で日本人一人でも死亡することなど絶対許されないという水準

10-7程度:微生物による食中毒

10-5程度:日常生活 一般人の許容被曝線量  
(現状) 1 mSv/年 (仮想)

10-4程度:職業暴露、医療被曝等

10-? :東日本大震災

災害などにより一時的に平時より高いリスクを受け容れざるを得ない場合 (例えば避難所の食事や衛生水準) もある。  
リスク許容水準は経済力と関連する。

From avocadosource.com

制限栄養素の説明によく使われる図

リスク許容度のアナロジー

# 食品中遺伝毒性発がん物質の評価の例

- 無機ヒ素のBMDL01 (1%の発がんについてのベンチマーク用量信頼下限)は0.3 ~ 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  b.w. per day (EFSA)
- 暴露量は海産物を多く食べコメを主食とする日本人の場合多分1日数十 $\mu\text{g}$ 、体重1kgあたりで1  $\mu\text{g}$ 前後になると推定される。
- これはEFSAによるBMDL01の範囲内で $10^{-4}$  ~  $10^{-2}$ 程度のリスクとなる(計算上)。
- 事故による一時的なものではなく生涯にわたって続く。
- 日本の疫学調査で影響が確認されたことはない。

# まとめ

- 遺伝毒性発がん物質については、食品添加物や残留農薬のような、影響が全く出ないであろう量を設定して管理する手法は採用できない。
- リスクの大きさの比較による優先順位付けや許容できるリスクの設定というアプローチが考えられる。

