

# 食品中の遺伝毒性発がん物質のリスク評価

国立医薬品食品衛生研究所安全情報部 畝山智香子

[uneyama@nihs.go.jp](mailto:uneyama@nihs.go.jp)

# 食品とは

- 人間が生きるための栄養やエネルギー源として食べてきた、食べてもすぐに明確な有害影響がないことがわかっている**未知の化学物質のかたまり**
- 中にはビタミンや添加物や残留農薬など、構造や機能がある程度わかっている物質もある
- 長期の安全性については基本的に確認されていない

昔から食べてきた—とはいえ平均寿命が80を超えるような時代はかつてなかった、人工透析や臓器移植などの基礎疾患を抱えたヒトでの経験は乏しい

→**リスク分析**というツールで安全性を確保する必要がある

# リスクとは

- ハザードと確率の関数

あるモノやコトの危険性・有害性 × そのモノやコトの起こる確率又は暴露量

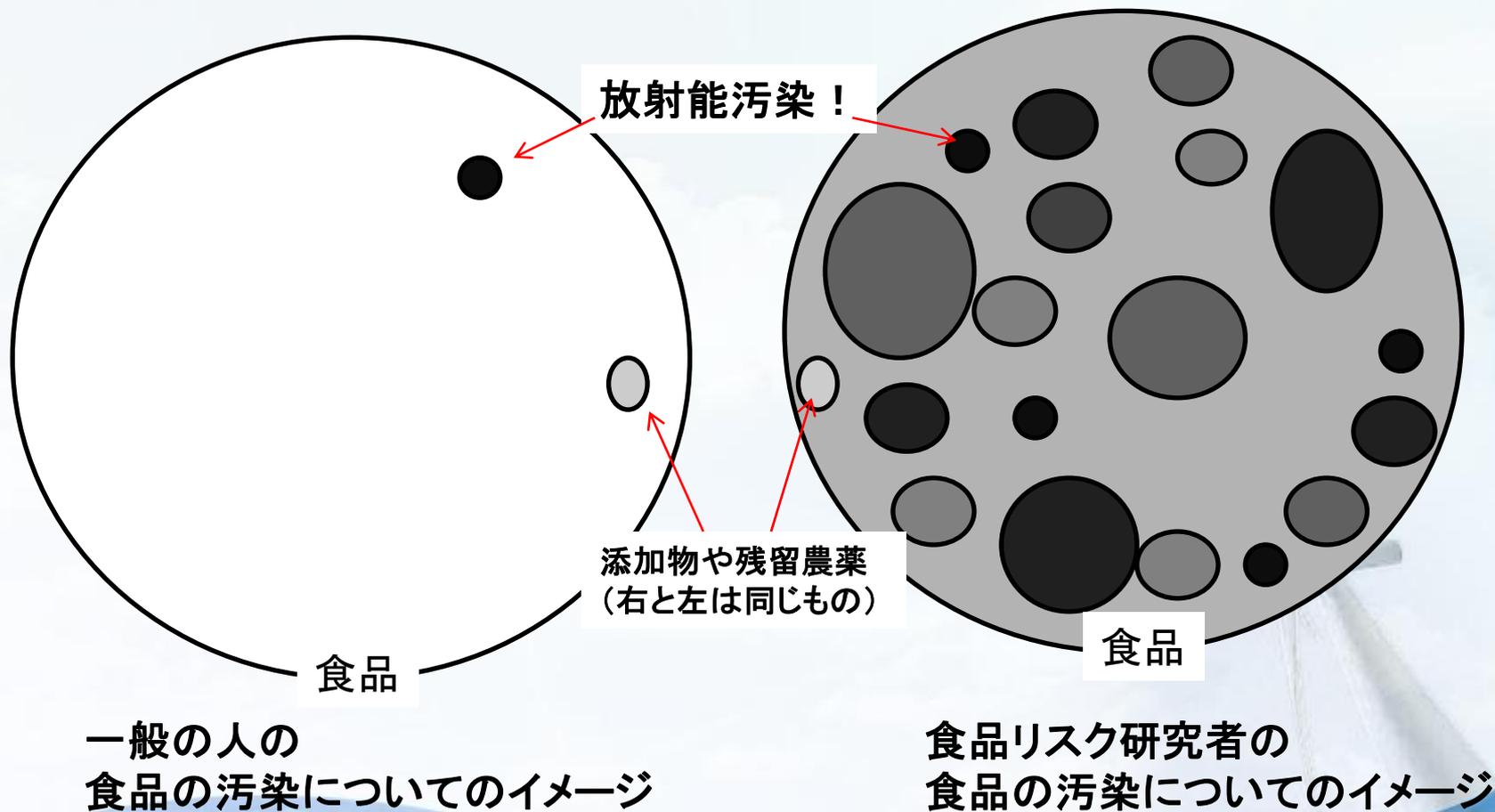
- 食品中化学物質のリスクの場合

ある物質の有害影響の重大さと、その影響が見られる量と、食品からの暴露量を考えて評価する

リスクは「ある」か「ない」かではなく、「どのくらいの大きさか」「どちらが大きい」かで考える必要がある。

定量と比較が大切

# イメージで表現すると



# 食品安全リスク分析 (Food Safety Risk Analysis)

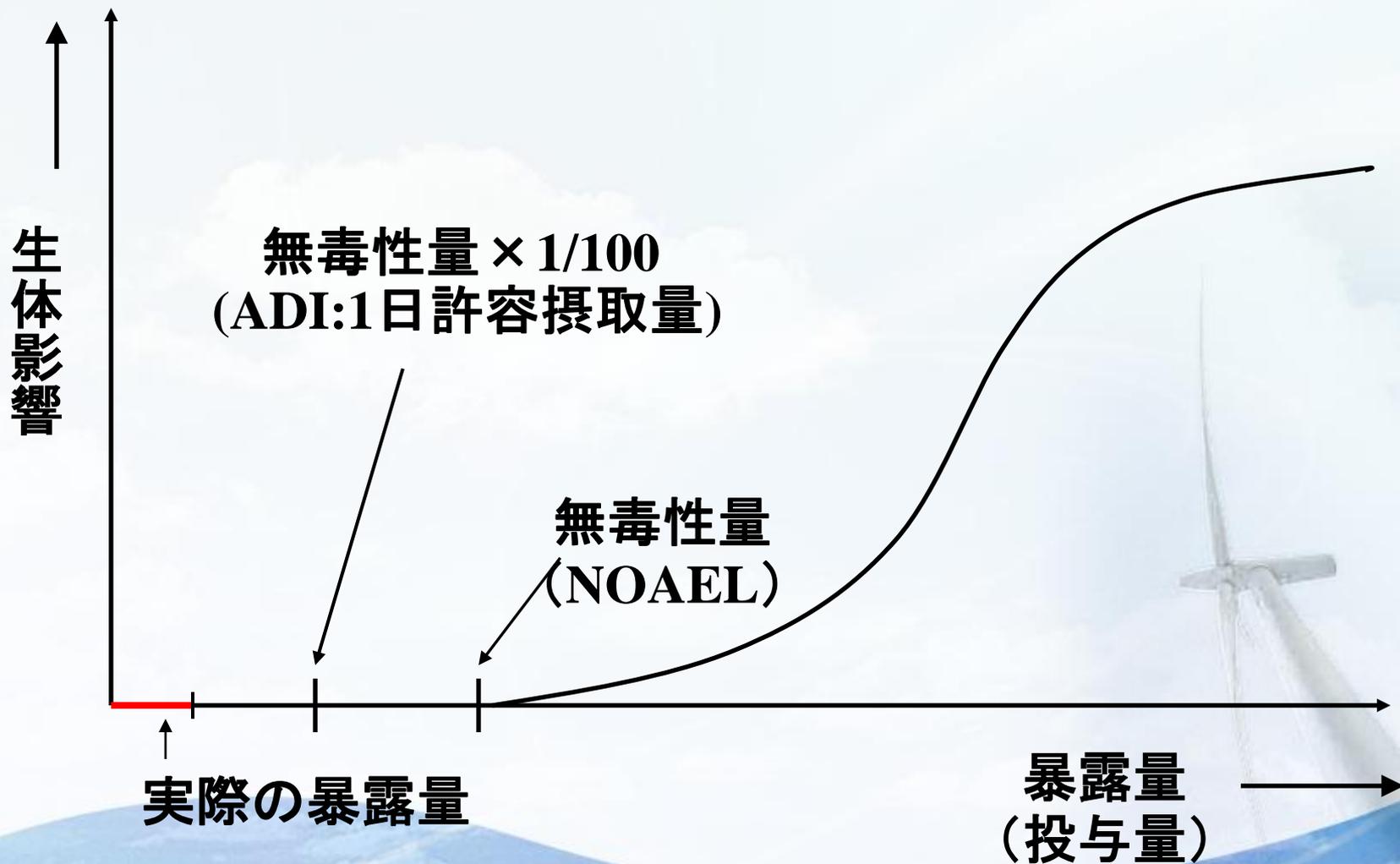
- 食品を媒介とする疾病を低減し、食品安全システムを強化するための鍵となる。
- 包括的科学的評価、幅広い関係者の参加、プロセスの透明性、**各種ハザードの一貫した取り扱い**及び体系的な意志決定を促進する。
- 各国が調和のとれたリスク分析を採用することにより食品貿易の促進につながる。

# 食品添加物や残留農薬

- 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。
- **実質的にゼロリスク**を指向している。
- リスク評価の優等生と言えるがこの方法は他の食品成分には適用できない→これが当然だと考えることはむしろリスク評価にとっては障害になる

# 残留農薬や食品添加物の評価の例

## 概念図



# 発がん物質の種類と評価

発がん物質  
(実験動物に投与したらがんができた)

非遺伝毒性発がん物質  
(発がんメカニズムが遺伝毒性によらない)



ほかの毒性と同じように  
NOAELを設定して管理

遺伝毒性発がん物質  
(遺伝毒性による発がん物質)



閾値はないとみなして  
ALARAの原則  
MOEによる評価

時代による変遷



動物で発がん性があるものは使用禁止(デラニー条項)

遺伝毒性と非遺伝毒性の区別  
遺伝毒性についてはALARA

MOEによるリスクランキング

# 発がん物質は日常的に生じる

—例えばトリ肉を料理したときの多環芳香族炭化水素(PAH)

	総PAH ,ppb	発がん性PAH ,ppb
スチーム 1.5時間	8.6	ND
ロースト 0.8時間	127.6	15.0
燻製 3時間	526.8	52.6
皮付きのまま炭焼き 1.5時間	299.7	21.5
皮を除いて炭焼き 1.5時間	319.4	4.7
食品添加物のくん液を使った 胸肉ステーキ	0.3	ND

ND検出限界は50 pg, 市販品の方が少ない

Chen, B.H., and Lin, Y.S., 1997.

Formation of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons during  
processing of duck meat. J. Agric. Food Chem., 45, 1394-1403

# ALARAの原則

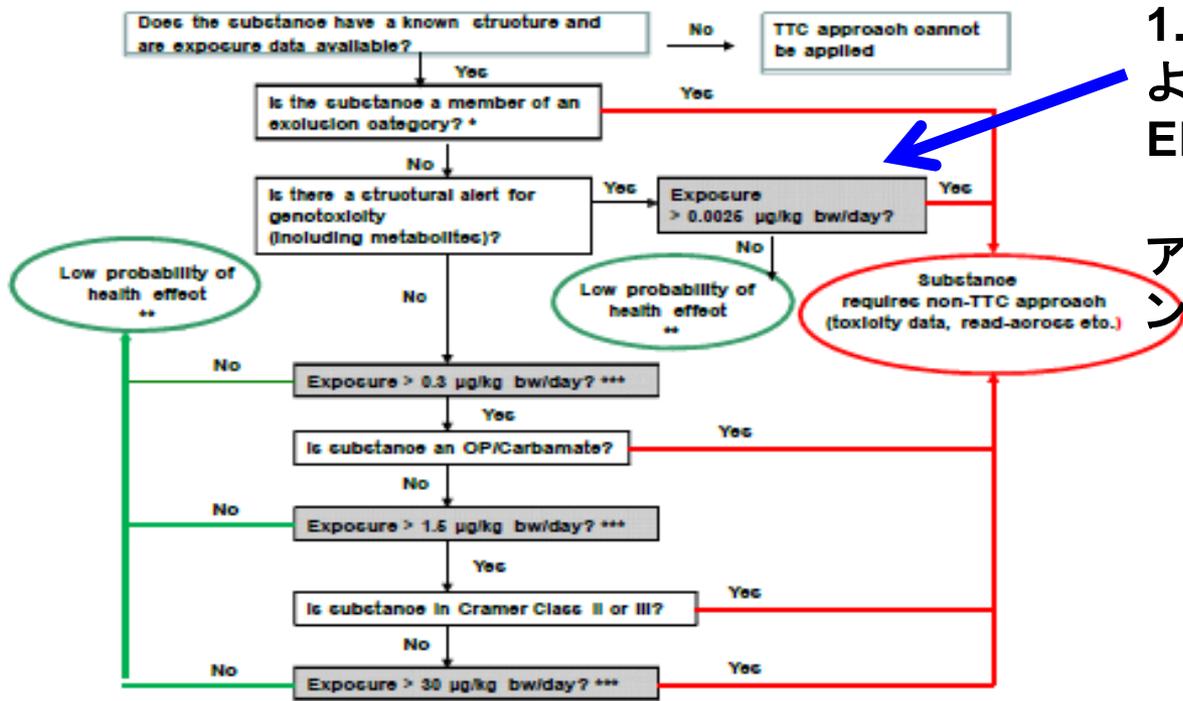
- **As Low As Reasonably Achievable**: 合理的に達成可能な限り低く
- 基本的に遺伝毒性発がん物質全てに対して適用される。
- 対象になる物質が既に数十を超える。
- 原理原則でしかなく、具体的リスク管理実施の目安にはならない。
- リスク管理の優先順位決定には定量的リスク評価が必要。  
→ 暴露マージン(MOE)
- 経済的・社会的要因の定量化も必要。  
→ 1人1年の寿命を延ばすのにいくら費用がかかるか (cost per DALY)

# 遺伝毒性発がん物質について

- 遺伝毒性発がん物質であっても現実的には生物学的閾値は存在するであろう。
- しかし閾値を決めるための、確立された方法がない。
- FDAによる食品中に存在する毒性未知の化合物の閾値1.5  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ は1つの目安。
- そもそも閾値(つまりリスクがゼロと見なせる用量)を決める必要があるのかどうか—一定以下のリスクであれば問題にしないという方法もある。

# Threshold of Toxicological Concern (TTC; 毒性学的懸念の閾値)アプローチ

Generic scheme for the application of the TTC approach



\* Exclusion categories  
 high potency carcinogens; inorganic substances;  
 metals and organometallics; proteins; steroids;  
 substances known/predicted to bioaccumulate;  
 nanomaterials; radioactive substances; mixtures.

\*\* If exposure of infants < 8 months  
 is in range of TTC  
 → consider if TTC is applicable

\*\*\* If exposure only short duration  
 → consider margin between human  
 exposure & TTC value

不純物や香料等暴露量の少ないものについて

1.5 µg/person/日 の暴露によるリスクは十分小さい  
 EFSAは0.15 µg/person/日

アフラトキシンやニトロソアミンなどにはあてはめない

# リスクを定量比較するための方法

- MOE 暴露マージン: どれだけ安全側に余裕があるか  
理論的リスクを計算することでリスク管理の優先順位を決めるのに使う
- LNTモデルによる直線外挿
- DALY 障害調整余命年数: どれだけ負担になっているか  
実際に健康被害があるようなものについてその大きさを数値化する

なぜリスクを定量計算して比較するか？

もともと膨大なリスクがある食品については、全く安全(ゼロリスク)ということはありません、全体のリスクをできる限り小さくしていくことができるだけ。より多くの人を救うには大きなリスクから優先的に対策していく必要がある。

# LNTモデルによるリスク比較

遺伝毒性発がん物質による生涯発がんリスクをLNT(線形閾値なし)モデルで計算して比較することができる

たとえば放射線100 mSvなら  $5.5 \times 10^{-2}/\text{Sv} \times 0.1 \text{ Sv} = 5.5 \times 10^{-3}$   
無機ヒ素1  $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$ なら

$$1.5 (\text{mg}/\text{kg}\text{-day})^{-1} \times 1 \times 10^{-3} \text{ mg}/\text{kg bw}/\text{day} = 1.5 \times 10^{-3}$$

アクリルアミド1  $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$ なら

$$4.5 (\text{mg}/\text{kg}\text{-day})^{-1} \times 1 \times 10^{-3} \text{ mg}/\text{kg bw}/\text{day} = 4.5 \times 10^{-3}$$

飲料水中汚染物質や化学物質規制では $10^{-4} \sim 10^{-6}$ をVSD (Virtually Safe Dose実質安全量)として既に使っている。

(飲料水中無機ヒ素の現行基準10  $\mu\text{g}/\text{L}$ は $5 \times 10^{-4}$ のリスク)

ただしあくまで計算上のもの

このような計算は誤解を招くためあまり推奨されていない

→MOE推奨

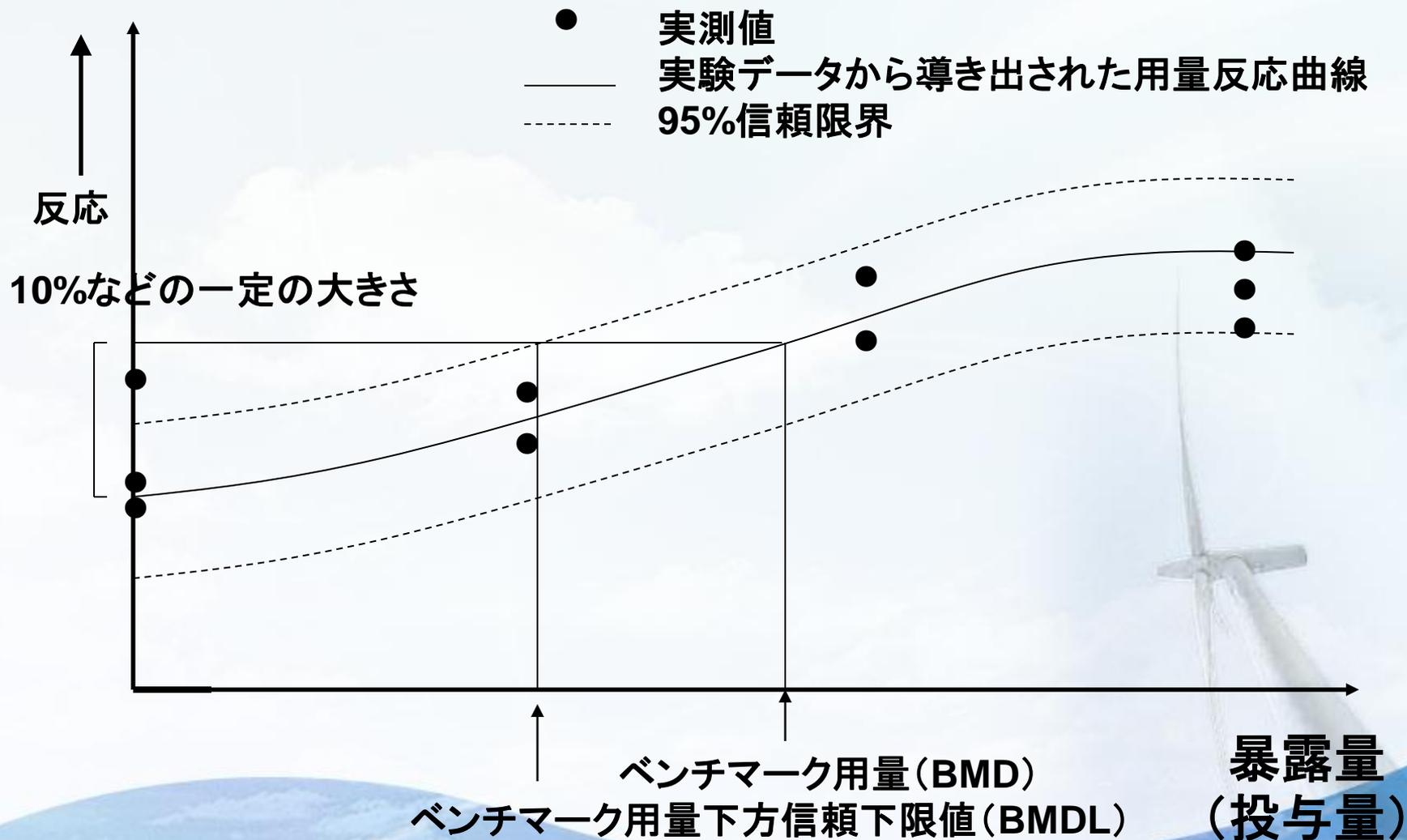
# MOE(Margin of Exposure: 暴露マージン)

- MOE = 毒性の目安となる量/暴露量  
つまり安全係数(毒性影響までどれくらい余裕があるか)
- 遺伝毒性発がん物質のリスク管理の優先順位付けのためにも使われる
- リスクコミュニケーションにも推奨

英国毒性に関する科学委員会の案では、  
遺伝毒性発がん物質については

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

# BMDとBMDL



# MOEを試算してみる

- MRLが設定されていないキクラゲのフェンプロパトリンの一律基準違反

無影響量が**3mg/kg**、検出されたのは**0.02 mg/kg**で、体重20kgの子どもがキクラゲを食べる量が**10g**とすると、MOEは

$$3 \times 20 (\text{影響のない摂取量mg}) / 0.02 \times 0.01 (\text{食べる量mg}) \\ = \mathbf{300,000}$$

(遺伝毒性ではないのでMOEの値は100あれば安全と言える)

- 同じ焼きそばに入っている玉ネギ

動物実験での無影響量が**50mg/kg**、体重20kgの子どもが食べる量が**20g**とするとMOEは

$$50 \times 20 (\text{影響のない摂取量mg}) / 20000 (\text{食べる量mg}) = \mathbf{0.05}$$

→ 玉ネギのほうが基準違反で廃棄されたキクラゲの残留フェンプロパトリンより600万倍もリスクが大きい？

# 各種発がん物質のMOE

(米国)

ネズミのがんが10%増える量  
とヒト暴露量の比

0.01から1000万超まで  
対数目盛

青 職業暴露

赤 治療量の医薬品

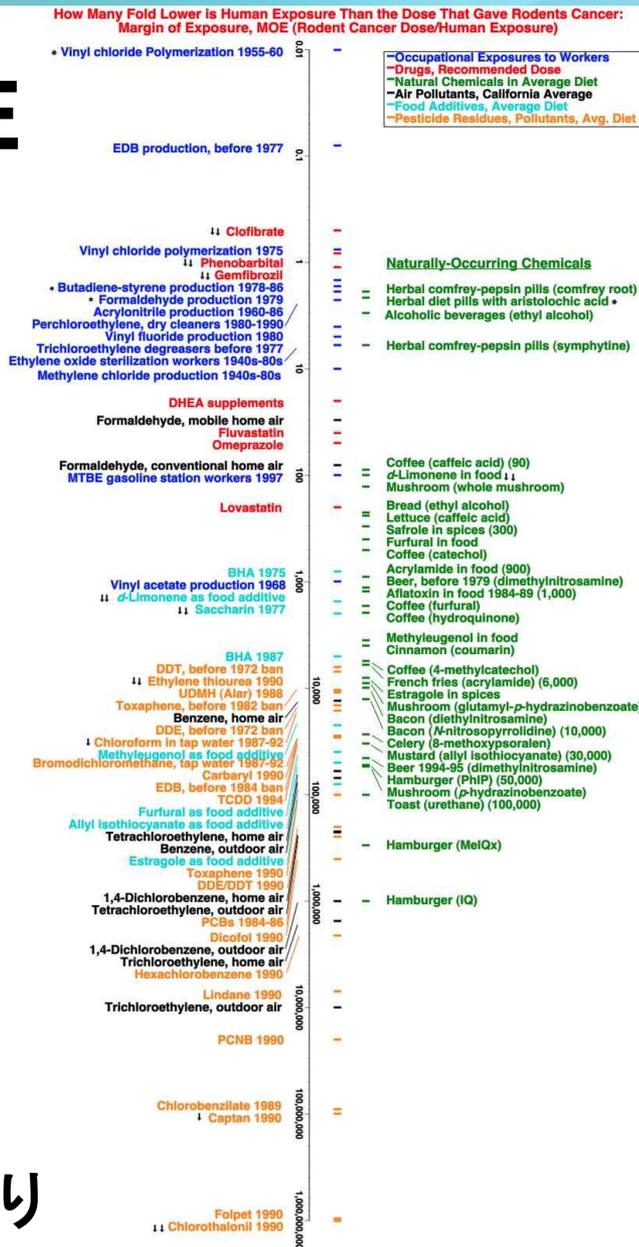
緑 食品中の天然物

黒 大気汚染(カリフォルニア)

水色 食品添加物

橙 残留農薬や汚染物質

Carcinogenic Potency Projectより



# MOE(LTD10/ヒト暴露量)(米国)抜粋

MOE	平均1日暴露量	げっ歯類発がん物質のヒト摂取量 (mg/kg/日)	齧歯類での発がん用量LTD10(mg/kg/日)
2	コンフリー—ペプシン錠剤1日9錠	コンフリーの根2.7g (38.6 )	72
3	すべてのアルコール飲料	エタノール22.8mL (326)	930
90	コーヒー、11.6g	カフェ酸、20.8mg (0.297)	26.8
900	総食品中アクリルアミド	アクリルアミド28μg (0.0004 )	0.365
1000	総食品中アフラトキシン(1984-89)	アフラトキシン18ng (0.000000257)	0.000318
10000	ベーコン、19g	ジメチルニトロソアミン、57.0 ng(0.000000814 )	0.0104
100000	総食品中トキサフェン(1990)	トキサフェン、595ng (0.0000085 )	0.996
100000000	総食品中キャプタン(1990)	キャプタン、115ng (0.00000164)	159
1000000000	総食品中フォルペット(1990)	フォルペット、12.8ng (0.000000183)	184

# 遺伝毒性発がん物質のMOE値

物質	条件	MOE	POD	機関
ベンゾ(a)ピレン	食品由来	130,000-7,000,000	動物実験のBMDL <sub>10</sub> 0.1mg/kg 体重/日	COC, 2007
6価クロム	食品由来	9,100-9,0000	動物実験のBMDL <sub>10</sub>	COC, 2007
ベンゾ(a)ピレン	平均的摂取群	17,900	動物実験のBMDL <sub>10</sub> 0.07mg/kg 体重/日	EFSA, 2008
カルバミン酸エチル	ブランデーとテキーラを飲む人	>600	動物実験のBMDL <sub>10</sub> 0.3mg/kg 体重/日	EFSA, 2007
アクリルアミド	食品由来	78-310	動物実験のBMDL <sub>10</sub> 0.31mg/kg 体重/日	JECFA, 2010
アクリルアミド	オランダの2-6才の子ども	133-429	動物実験のBMDL <sub>10</sub> 0.3mg/kg 体重/日	RIVM, 2009
アフラトキシンB	オランダの2-6才の子ども	163-1,130	動物実験のBMDL <sub>10</sub> 0.16x 10 <sup>-3</sup> mg/kg 体重/日	RIVM, 2009
フラン	一般人平均	960	動物実験のBMDL <sub>10</sub> 0.96mg/kg 体重/日	JECFA, 2010
食品中ヒ素	ヨーロッパの平均的消費者	余裕はない	ヒト疫学データのBMDL <sub>01</sub> 0.3 ~ 8 µg/kg 体重/日	EFSA, 2009
食品中ヒ素	香港平均	9-32	ヒト疫学データのBMDL <sub>05</sub> 3µg/kg 体重/日	CFS, 2012
食品中ヒ素	フランス成人95パーセンタイル	0.6-17	ヒト疫学データのBMDL <sub>01</sub> 0.3 ~ 8 µg/kg 体重/日	ANSES, 2011
放射線	10 mSv	10	100 mSv	FSC,2011

# ヒ素

- 無機ヒ素は遺伝毒性発がん物質（有機ヒ素でもDMAとMMAは無機と同等とみなすという説が有力）。
- JECFA: **BMDL<sub>05</sub>**（発がんリスクが5%増加する用量の95%信頼下限）  
**3 μg/kg体重/日**
- EFSAの2009年10月発表の**BMDL<sub>01</sub>**（発がんリスクが1%増加する用量の95%信頼下限）は**0.3－8 μg/kg体重/日**
- 日本人の平均無機ヒ素摂取量：多分数十μgのオーダー（総ヒ素で数十から数百μg）
- Cookpadの「簡単ヒジキご飯」のレシピ：米1合に乾燥ヒジキ10g、サッと洗って炊くだけ→米150g ヒ素0.2ppmで30 μg、ヒジキは10g、100ppmで1000 μg、合計1030 μg。
- 体重50kgの人が食べるとすると、20.6μg/kg体重でJECFAのBMDL<sub>05</sub>の**約7倍**、EFSAのBMDL<sub>01</sub>の最小値の**69倍**。  
→有害影響がある可能性を否定できない

# DALYs (Disability Adjusted Life Years : 障害調整余命年数)

- 疾病や障害による時間の損失を単位として、早い死や身体障害について、年齢による損失の重み付けや標準平均余命を考慮して計算される。
- 1 DALY = 完全に健康な一年の寿命損失
- $DALYs = YLL$  (Years of Life Lost; 早世による生命損失年数) +  $YLD$  (Years Lived with Disability; 障害を抱えて生きる年数)
- たとえば、平均寿命80才として交通事故で75才で死亡した場合は5 DALY、病気で4年不自由な生活をして75才で死亡した場合には  $5 + 4 * 0.5 = 7$  DALYと計算。食中毒で1日トイレから離れられなかったというような場合  $1/365$  DALYというように計算する(実際には重み付け係数が多数ある)。

# 健康の損失ランキング(オランダ)

失われるDALY	原因
>300,000	全体として不健康な食事 喫煙プラス運動不足プラスアルコール過剰摂取
100,000-300,000	食事要因5つ(飽和脂肪・トランス脂肪・魚・果物・野菜)・運動不足
30,000-100,000	トランス脂肪の摂りすぎ・魚や野菜の不足・アルコール 交通事故
10,000-30,000	飽和脂肪の摂りすぎ・大気中微粒子・インフルエンザ
3,000-10,000	微生物による胃腸炎・受動喫煙
1,000-3,000	室内ラドン
300-1,000	食品中カンピロバクター アレルギー物質 アクリルアミド
<300	O157・PAH・各種環境汚染物質

(残留農薬や食品添加物による健康被害はゼロなのでこの表には出てこない)

# 人口10万人あたりの国別 原因別推定DALY 2004

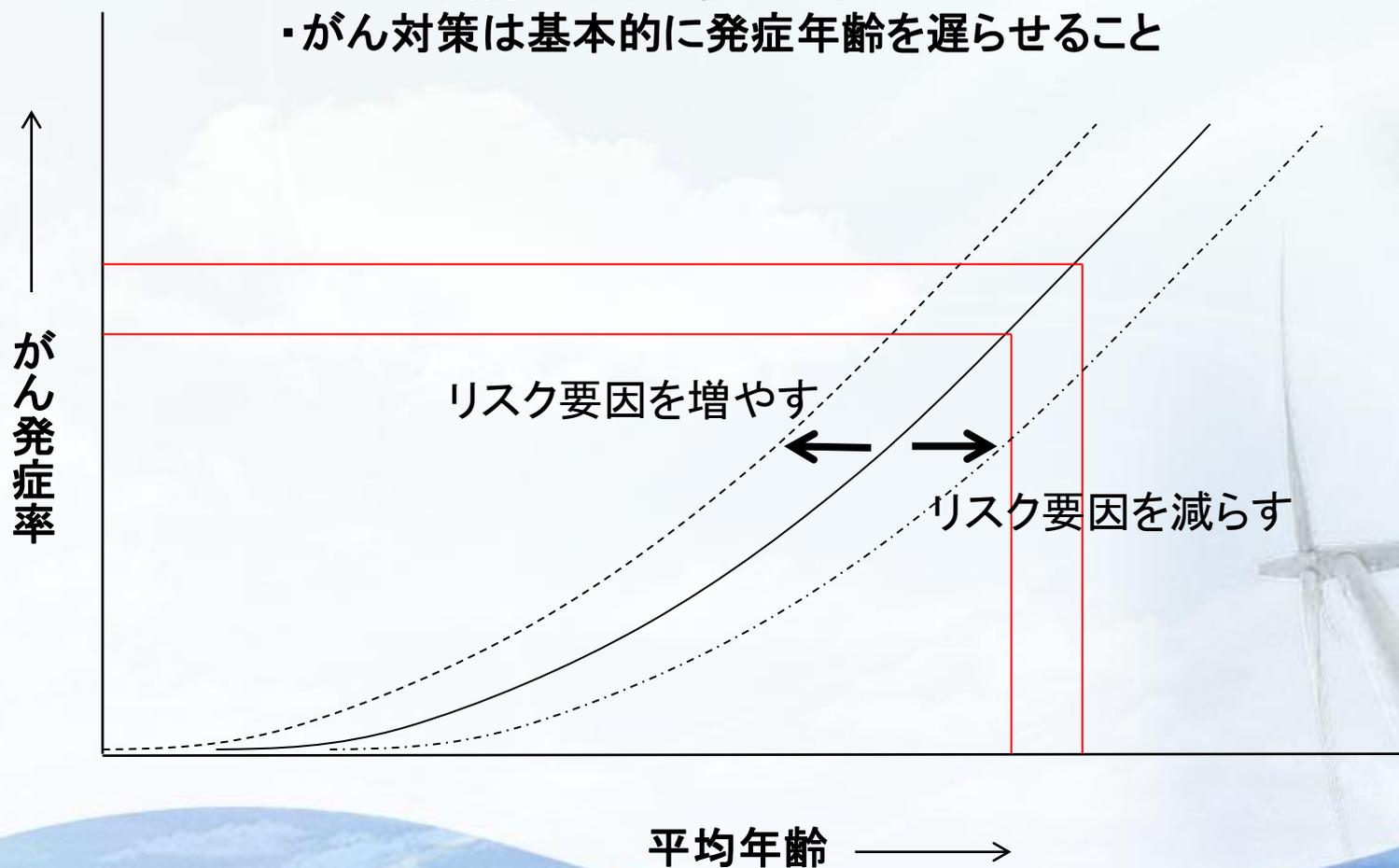
		日本	オランダ	米国	フランス	英国
	人口 ('000) (e)	127,798	16,264	296,844	60,624	59,965
	全原因	10,170	11,486	13,937	12,262	12,871
I.	伝染性・周産期・栄養	633	578	851	579	674
A.	感染症や寄生虫	186	176	347	233	181
	4 下痢性疾患	28	28	33	32	32
B.	呼吸器感染	251	143	114	88	216
D.	周産期	48	143	251	133	173
E.	栄養欠乏	114	78	45	68	49
II.	非伝染性疾患	8,577	10,294	11,673	10,517	11,489
A.	悪性新生物	1,883	2,112	1,713	2,234	2,007
	3. 胃がん	274	78	36	72	71
	5. 肝がん	188	28	46	95	34
	8. 悪性黒色腫とその他の皮膚がん	6	53	41	40	40
	9. 乳がん	123	262	206	242	245
	13. 前立腺がん	40	91	76	97	104
C.	糖尿病	239	275	449	263	232
E.	精神神経疾患	2,102	3,013	3,945	3,439	3,432
G.	心血管系疾患	1,548	1,707	1,972	1,415	2,083
	2. 高血圧心疾患	19	32	107	54	33
	3. 虚血性心疾患	469	619	950	437	1,063
	4. 脳血管疾患	694	429	418	365	552
III.	けが	960	614	1,413	1,167	708
A.	故意でない怪我	506	388	953	794	482
B.	意図的怪我	454	226	461	373	226
	1. 自傷	437	190	241	343	168
	2. 暴力	16	34	202	29	55
	3. 戦争	-	2	14	2	3

WHO MORTALITY AND BURDEN OF DISEASE ESTIMATES FOR WHO MEMBER STATES IN 2004より抜粋

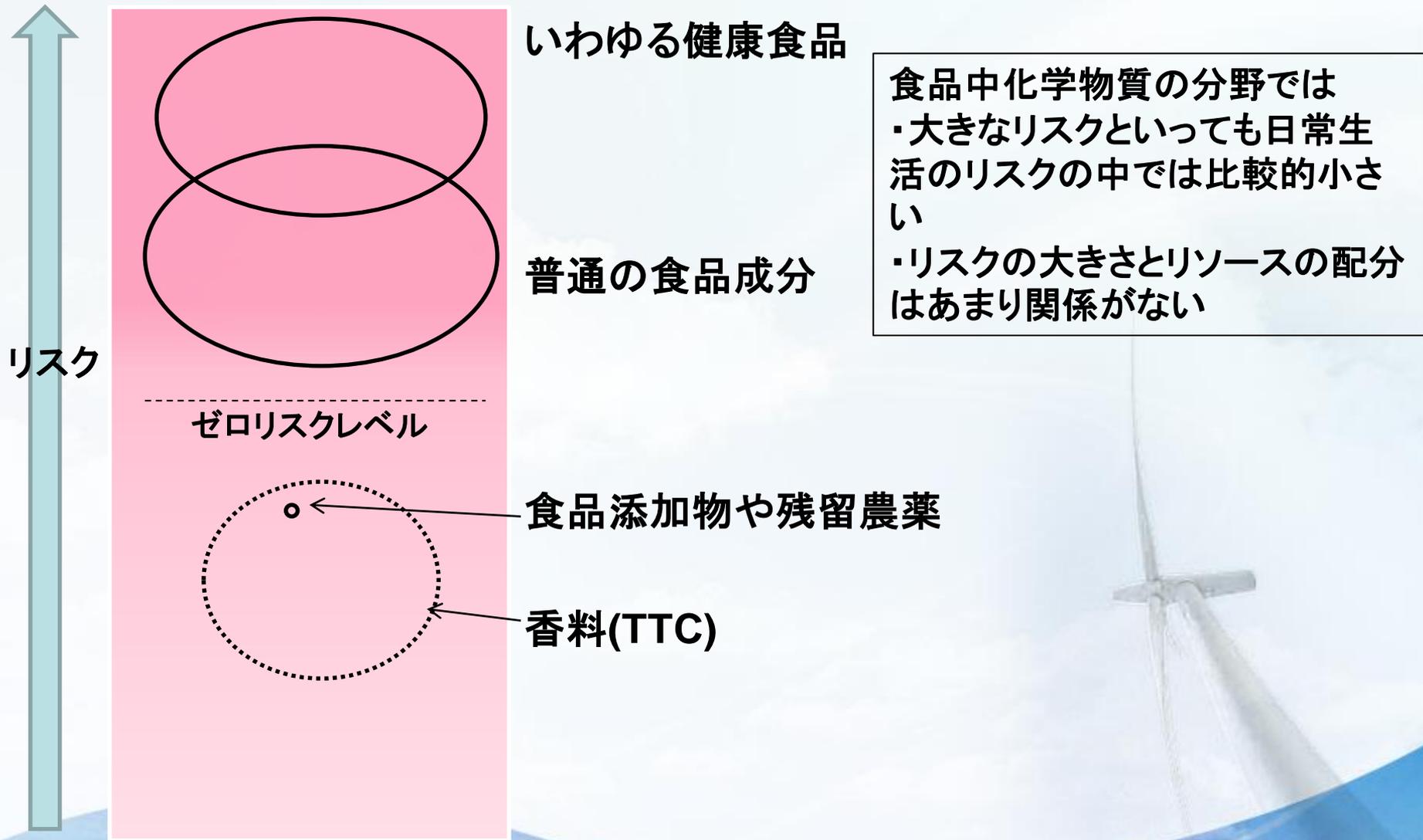
赤は数値が高い、青は低いことを示す

# がん対策の概念

- ・がんは高齢になると増加する
- ・がん対策は基本的に発症年齢を遅らせること



# リスクの大きさのイメージ



# まとめ

- 遺伝毒性発がん物質はゼロでなければならないという考え方は現実的ではなく、定量的リスク評価が必要。
- 必ずしも一般に理解されているわけではないので適切なリスクコミュニケーションが必要。
- エンドポイントが発がんやがんによる死亡であり、時間(何歳でがんになるか)はまだ十分には考慮されていない。
- 一般的食品のリスクはゼロではない。(だからといってただちに影響が出るわけでもない)。
- 安全性マージンの値が10程度の一般的食品に、安全性マージンの値が数千や数万の残留農薬や食品添加物のリスクが加わったとしても、全体のリスクの大きさには全く影響がない。
- 部分最適ではなく全体最適を目指そう。

# 2-アルキルシクロブタノンについて

遺伝毒性 なし

天然にも存在する可能性有り

照射食品そのものの安全性試験では  
有害影響は報告されていない

POD:

2-tDCBのNOAEL 0.62 mg/kg/day (90d)  
(LOAEL 3.1 mg/kg/day 血清総蛋白量増加)

推定暴露量

3kGyをすべての食品の10%に照射

総2-ACBs 0.78 µg/kg/day MOE 794

1日に125gの照射ハンバーガーを食べる

2-ACBs 0.48µg/kg/day MOE 1291

PODが90d試験なので、添加物等管理対象  
化合物の望ましいMOEとしては安全係数に  
追加の3を用いて300

