

永田クラブ  
経済研究会  
消費者問題研究会  
厚生労働省記者クラブ  
農林水産省記者クラブへ貼り出し

公開

平成27年9月3日  
内閣府食品安全委員会事務局

## 平成27年度食品健康影響評価技術研究成果発表会 ～化学物質の肝毒性の評価のあり方について考える～ の開催について

食品安全委員会では、食品健康影響評価技術研究の成果の普及及び活用を促進することを目的に、下記のとおり平成26年度に終了した研究課題について成果発表会を開催します。

### 記

1. 開催日時： 平成27年10月1日（木） 14：00～16：45  
(13：15受付開始)
2. 会場： 食品安全委員会 中会議室  
(東京都港区赤坂5-2-20 赤坂パークビル22階)  
別紙「案内図」参照
3. プログラム
  - (1) イントロダクション（食品安全委員会委員 吉田 緑） 14：05～14：25
  - (2) 研究成果発表（別添1参照）
    - ・核内受容体作用と酵素誘導解析を基盤とした、化学物質による肝肥大の毒性学的評価に関する研究  
(静岡県立大学 吉成 浩一) 14：25～14：55
    - ・化学物質により誘発される肝肥大の毒性学的評価手法の確立と今後の問題点  
(国立医薬品食品衛生研究所 梅村 隆志) 14：55～15：25
    - ・肝マクロファージの機能特性に基づいた肝毒性の新規評価手法の構築と緻密化  
(大阪府立大学 山手 丈至) 15：40～16：10
  - (3) 総合討論 16：10～16：40

#### 4. 参加申込み

食品安全委員会ホームページの専用フォーム (<https://form.cao.go.jp/shokuhin/opinion-0767.html>) からお申込みいただくか、別添2の「参加申込書」をFAXにて03-3584-7391までお送りください。

申込締切：平成27年9月24日（木）17：00（定員：70名程度）

応募者多数の場合は抽選を行います。なお、参加費は無料です。

（備考）お名前、所属先等の個人情報は、本行事の目的以外には使用しません。

#### 5. 参加可否の通知

参加の可否は、FAX又は電子メール送信により、9月25日以降に御連絡いたします。

##### 【本件連絡先】

内閣府食品安全委員会事務局  
評価第一課 柗（ひらぎ）、庄野  
電話：03-6234-1119、1123

##### 食品安全委員会について (<http://www.fsc.go.jp/>)

食品安全委員会（委員長：佐藤洋（さとう・ひろし））は、食品中に含まれる農薬や食品添加物などが健康に及ぼす影響を科学的に評価する機関（リスク評価機関）。7名の委員で構成され、12の専門調査会において、200名を超える専門委員の協力により、企画等、添加物、農薬、動物用医薬品、器具・容器包装、化学物質・汚染物質、微生物・ウイルス、プリオン、かび毒・自然毒等、遺伝子組換え食品等、新開発食品、肥料・飼料等の分野のリスク評価等を行っています。

## 核内受容体作用と酵素誘導解析を基盤とした、 化学物質による肝肥大の毒性学的評価に関する研究

吉成 浩一 (よしなり こういち)

静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野 教授



1993年 3月 東北大学薬学部卒業  
 1995年 3月 東北大学大学院薬学研究科博士前期課程修了  
 1998年 3月 東北大学大学院薬学研究科博士後期課程修了  
 1998年 4月 米国国立環境衛生科学研究所 (NIEHS/NIH) 博士研究員  
 2001年 10月 静岡県立大学薬学部助手 (臨床薬品学教室)  
 2002年 4月 静岡県立大学薬学部講師 (同上)  
 2006年 4月 東北大学大学院薬学研究科講師 (薬物動態学分野)  
 2007年 3月 東北大学大学院薬学研究科助教授 (同上)  
 2007年 4月 東北大学大学院薬学研究科准教授 (同上)  
 2014年 4月 静岡県立大学薬学部教授 (衛生分子毒性学分野)

厚生労働省薬事・食品衛生審議会 (臨時委員)、内閣府食品安全委員会 (専門委員)、東北大学客員教授、日本薬物動態学会 (評議員)、日本毒性学会 (評議員)、HAB研究機構 (理事)

### <研究成果概要>

肝肥大および肝細胞肥大は、化学物質のばく露によりしばしば認められるが、その発現機序や毒性学的意義は明確ではなく、それらを毒性影響とすべきか否かは議論の余地がある。本研究の目的は、毒性試験情報を用いたデータ解析と、酵素誘導に関連する核内受容体活性化作用を評価するインビトロ試験を行なうことで、肝肥大および肝細胞肥大の毒性学的特徴を明らかにすることである。特に、これまで経験的に言われてきた肝細胞肥大と酵素誘導との関連性を明確にすることを主たる目的とした。

まず、(独)製品評価技術基盤機構で公開されているHESSデータベースおよび食品安全委員会で公開されている農薬評価書を利用して構築したラット毒性試験データベースを利用して、肝細胞肥大および肝肥大の毒性学的特徴の抽出を試みた。その結果、HESS-データベースおよび農薬評価書を用いたいずれの場合においても、中心性肝細胞肥大と甲状腺関連所見の関連性が認められた。関連が認められた甲状腺所見は、薬物代謝酵素誘導と強く関連するものであることから、中心性肝細胞肥大と薬物代謝酵素誘導との関連性が強く示唆された。一方、農薬評価書を用いた解析により、中心性肝細胞肥大とびまん性肝細胞肥大との間で関連する毒性所見に違いが認められ、両者の発現機序や毒性学的意義に違いがある可能性が示唆された。さらに、肝肥大や肝細胞肥大は必ずしも肝がんの初期病変ではないことが示された。

次に、小葉中心性肝細胞肥大を起こす化学物質をHESSデータベースおよび農薬データベースから選出し、酵素誘導と関連するラット核内受容体 (AHR, PXR, CAR, PPAR $\alpha$ ) に対する作用をインビトロ試験で評価した。その結果、上記核内受容体活性化作用と小葉中心性肝細胞肥大の間に強い関連性が認められた。また、農薬を用いた評価において、中心性肝細胞肥大とびまん性肝細胞肥大を起こす農薬の間で上記核内受容体活性化作用に差が認められた。以上の結果は、上述のデータ解析で得られた結果と一致し、中心性肝細胞肥大は薬物代謝酵素誘導と関連していること、また中心性肝細胞肥大とびまん性肝細胞肥大では毒性学的特徴が異なることを支持している。

環境および食品汚染物質でありげっ歯動物で肝肥大を誘発するperfluorooctanoic acid (PFOA) による肝肥大におけるCARの寄与を、マウス個体および培養細胞を用いて解析した。その結果、PFOAはCAR活性化作用を有すること、またPFOAによる肝肥大におけるCARの寄与はPPAR $\alpha$ と同程度であることが示唆された。

以上、本研究では、毒性試験データベースを用いた情報・統計学的解析により、肝肥大 (肝重量増加) および肝細胞肥大は肝がんの初期病変ではないことが強く示唆された。さらに、情報・統計学的データ解析ならびにレポーターアッセイや酵素誘導評価などのインビトロ試験を用いた解析により、中心性の肝細胞肥大の多くは、薬物代謝酵素誘導と強く関連していることが実証された。また、中心性とびまん性の肝細胞肥大では発現機序や毒性学的意義が異なる可能性が示された。酵素誘導を伴う肝細胞肥大は、肝臓の適応反応であり、可逆性の反応であるとされている。したがって、酵素誘導試験や核内受容体活性化作用評価の実施は、肝細胞肥大の発現機序や毒性学的影響を推定する上で有用と思われる。

# 化学物質により誘発される肝肥大の毒性学的評価手法の確立と今後の問題点

梅村 隆志 (うめむら たかし)

国立医薬品食品衛生研究所病理部 室長



1986年4月 国立衛生試験所毒性部研究官  
1989年4月 米国ネーラーダナ研究所毒性病理研究部客員研究員  
1995年4月 国立衛生試験所毒性部主任研究官  
2007年6月 国立医薬品食品衛生研究所病理部室長  
2007年10月 国立大学法人東京農工大学非常勤講師 (獣医毒性学)  
2012年4月 国立大学法人岐阜大学大学院客員准教授 (応用獣医学特論)

厚生労働省 (安衛法GLP査察専門家)、内閣府食品安全委員会 (専門委員)、世界保健機構・国連食糧農業機関合同食品添加物専門家会議 (エキスパート)、厚生労働省化学物質安全性評価委員会 (委員)、厚生労働省化学物質GLP評価会議 (委員)、日本獣医学会 (評議員)、日本毒性学会 (評議員)、日本毒性病理学会 (評議員)

## <研究成果概要>

肝重量の増加および肝細胞肥大として定義される肝肥大は、げっ歯類およびイヌを用いた毒性試験において最も一般的な投与に起因した変化である。この化学物質で誘発される肝肥大は毒性評価において肝毒性あるいは肝発がん性の早期のキーイベントであるか否か議論されてきた。一方、肝細胞は内部あるいは外部因子からのストレスに対して生体恒常性維持する機能を有していることがよく知られており、この状態は生体の望ましい適応反応であると考えられている。

本研究は、日本の毒性評価において化学物質で誘発された肝肥大が、生体の適応反応か、毒性(悪影響)かを判断するための科学的な考え方を示すことを目的とし、食品安全委員会が公表している農薬評価書から肝肥大に関する項目の抽出や解析を中心としてまとめた。

検索した多くの農薬にとって肝肥大はげっ歯類およびイヌで最も一般的な投与起因性の変化であったが、毒性試験に用いた全ての動物種で肝肥大のみ誘発する化学物質は稀で、多くの農薬が肝肥大だけでなく、肝細胞の障害や肝脂肪化、胆道系の変化、色素沈着等を引き起こしていた。興味あることに、肝肥大発現用量はこれらの肝障害の誘発用量と同程度あるいは高い用量であったことから、肝肥大は肝障害に先立ち生ずる事象ではないと考えられた。肝肥大を示す40以上の農薬ではイヌにおいても甲状腺重量増加等の変化が認められ、肝肥大に伴う二次的影響としての甲状腺の変化はげっ歯類だけでなくイヌにおいても認められる変化であると考えられた。またConstitutive Androstane/Active Receptorノックアウトマウス(CARKO)を用いて肝腫瘍誘発量のトリアゾール系農薬3剤を投与する2段階発がん実験を行ったところ、肝肥大はCARを経由しないが、肝腫瘍形成にはいずれの剤もCARが重要な役割を果たしていたことから、肝腫瘍形成において肝肥大は早期キーイベントではないと考えられた。アソシエート因子とするのが適切かもしれない。また検索したトリアゾール系農薬の肝腫瘍形成はマウスCAR活性化によるものであり、ヒトには外挿されない変化である可能性が推察された。CARは現在その他の農薬を用いた同様の実験が進行中である。

肝肥大の考え方については静岡県立大学の吉成浩一教授のグループと共同でとりまとめを行った。要約すると、肝細胞が外的因子に対して生体の恒常性が維持されている範囲内の肝肥大(肝細胞肥大および肝重量増加)は適応性変化であり、毒性影響ではない。同時に生体の恒常性保持機能の限界を越し、破たんを来した場合の肝細胞肥大は毒性と判断すべきである。具体的には以下の変化を伴う肝肥大は毒性影響の可能性を考える起点になる。：(1)肝細胞の壊死と関連する指標や炎症性変化、(2)胆道系の変化、(3)脂質代謝系の変化、(4)色素沈着、(5)タイプや部位の異なる肝細胞肥大の誘発を指す。

# 肝マクロファージの機能特性に基づいた肝毒性の新規評価手法の構築と緻密化 山手 丈至 (やまて じょうじ)

大阪府立大学生命環境科学研究科獣医学専攻獣医病理学教室 教授



1981年 3月 山口大学農学研究科獣医学専攻修士課程修了  
1981年 4月 (財)日本生物科学研究所(東京都青梅市) 入所  
1991年 9月 博士(農学)取得 (東京大学)  
1992年 4月 大阪府立大学農学部獣医学科 助手  
1995年 2月 大阪府立大学農学部獣医学科 講師  
1997年 7月 カナダグエルフ大学オンタリオ獣医学部 研究員  
2000年 4月 日本獣医学会賞(第88号) 受賞  
2000年10月 大阪府立大学農学生命科学研究科獣医学専攻 助教授  
2007年 4月 大阪府立大学生命環境科学研究科獣医学専攻 准教授  
2009年 4月 大阪府立大学生命環境科学研究科獣医学専攻 教授  
2013年 4月 大阪府立大学生命環境科学研究科 副研究科長  
2015年 4月 大阪府立大学 学長補佐・国際交流機構副機構長

日本獣医学会(理事・評議員)、日本毒性病理学会(理事・評議員)、日本獣医病理学専門家協会(副理事長)、IATP(副理事長)、医薬品医療機器総合機構(専門委員)、内閣府食品安全委員会(専門委員)

## <研究成果概要>

肝には約20%の肝固有のマクロファージが存在し、肝機能の恒常性維持に係わるとともに、その機能異常は化学物質による肝障害に一次的あるいは二次的に影響を与えている。しかし、肝マクロファージの機能特性に基づいた肝毒性の評価手法の構築や、肝毒性の発現メカニズムは解明されていない。近年、病変部位に出現するマクロファージをM1とM2に分けて評価する概念が提唱された(M1/M2分極化)。M1は、炎症初期に誘導され、高い貪食活性を示し、一方、M2は、線維化を導き組織の修復に関与する。

本研究では、化学物質誘発性肝障害を評価する新たな手法を構築する目的で、多彩な機能特性を現す肝マクロファージに着目し、その機能を見極める検出系を確立するとともに、その検出系を用いて、化学物質の肝毒性発現メカニズムを、M1/M2分極化に基づいて解明することを目的とした。

まず、肝マクロファージの基本性状を得るために、発生過程の肝マクロファージの特性を解析した。その結果、胎子では貪食活性の高いCD68 M1マクロファージが、新生子から成体では肝常在マクロファージであるCD163M2クッパー細胞が現れ、肝組織構築に係わることが分かった。次に、肝恒常性に係わるクッパー細胞の役割を解析した。リボソームを投与すると、それを貪食したCD163クッパー細胞が活性化し、ASTとALTが減少した。一方、クロドロネート投与によるクッパー細胞枯渇下では、ASTとALTは増加した。クッパー細胞は肝逸脱酵素のクリアランスに関わることが分かった。すなわち、肝毒性においてクッパー細胞の機能状態を把握しておくことの重要性が示された。

化学物質による肝障害の解析において、チオアセトアミド(TAA)投与の小葉中心性肝細胞傷害では、M1機能に関わるINF- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6と、M2機能に関わるIL-4の発現が、組織傷害に先立ちすでに増加しており、これに続いて、CD68M1とCD163M2マクロファージが傷害部位に誘導され、同時に修復に係わるTGF- $\beta$ 1やIL-10が上昇した。CD68M1は、MHCクラスIIとIba1を、CD163M2は、CD204とGal-3を表出することが分かった。クロドロネート前投与によるマクロファージ枯渇下でのTAA病変を解析したところ、初期では肝小葉中心部の凝固壊死の形成が遅延し、修復期では異栄養性石灰沈着が生じ、治癒が遅延した。また、 $\alpha$ -naphthylisothiocyanate (ANIT)投与によるグリソン鞘の胆管上皮傷害では、MHCクラスII発現マクロファージが病変形成に極めて重要であることが示された。クロドロネート前投与によるANIT病変では、胆管周囲の線維化が遅延した。肝毒性では小葉中心部とグリソン鞘領域の傷害において異なるマクロファージが機能することが分かった。ラットマクロファージ株HS-Pを用いた *in vitro*でのマクロファージ機能解析により、M1因子であるINF- $\gamma$ 、あるいはM2因子であるIL-4を添加することで、*in vivo*で生じるマクロファージ機能の現象が再現できることが分かった。HS-Pは試験管内での肝毒性メカニズム解析において有用であることが示された。

マクロファージのM1/M2分極化に基づいた肝毒性病変の評価手法は、薬物誘発性病変の新たな病理発生機序の解明につながると考える。これは、また、肝毒性評価において用いられる肝機能パラメーターの緻密化と精度の高いend-pointを導くことができることから、食品健康影響評価でのより科学的なADI(一日摂取許容量)設定が可能となる。本課題で得られた成績はその基礎情報を提供する。

# 参加申込書

「平成27年度食品健康影響評価技術研究成果発表会」  
(平成27年10月1日(木) 14:00~16:45)

お名前	ご所属	FAX番号	電話番号

該当する番号にひとつだけ○を付けてください。

- |                      |                        |
|----------------------|------------------------|
| 1) 消費者団体             | 2) 食品関連事業者(加工、流通、販売など) |
| 3) 農林漁業従事者(生産者)      | 4) 研究・教育機関(教員、研究者など)   |
| 5) マスコミ関係者           | 6) 行政関係者               |
| 7) その他(具体的にご記入ください): | )                      |

申込締切：平成27年9月24日(木) 17:00

FAX送信先：03-3584-7391  
内閣府食品安全委員会事務局評価第一課 柊(ひらぎ)、庄野宛て

(備考) お名前、所属先等の個人情報は、本行事の目的以外には使用しません。

## 食品安全委員会からの御案内

### 事務所所在地御案内

入居ビルのルールにより、入館時にセキュリティチェックがあります。身分証明書等ご本人の確認ができるものをお持ちくださるようお願いします。



〒107-6122 東京都港区赤坂5-2-20 赤坂パークビル22階 TEL 03-6234-1166

- ◆東京メトロ 千代田線「赤坂駅」3b 徒歩約5分
- ◆東京メトロ 丸の内線・銀座線「赤坂見附駅」 徒歩約10分
- ◆東京メトロ 南北線・銀座線「溜池山王駅」7番・10番 徒歩約10分

### メールマガジン登録会員募集中!

食品安全委員会でのリスク評価審議状況やリスクコミュニケーションの活動等をタイムリーにお届けします。食品危害発生時には、臨時号も発行します。登録・購読無料です。

食品安全委員会e-マガジン  
 毎週1回(水曜日)配信  
 ご登録はホームページから!

<http://www.fsc.go.jp/>

または

食品安全委員会 メルマガ

検索

### 食の安全ダイヤルを御活用ください

食品の安全性に関する情報提供、お問い合わせ、御意見などを伺う窓口「食の安全ダイヤル」。ホームページの専用フォームからの受付も行っていきます。



### 食の安全ダイヤル

**03-6234-1177**

受付時間: 月～金 10時～17時  
(土曜・日曜・祭日・年末年始除く)