

食品中のアクリルアミドに関する最近の動き - JECFAによる新しいリスク評価を中心に -

登田美桜[#], 畝山智香子, 山本 都, 森川 馨

Recent Trends in Evaluating Risk associated with Acrylamide in Foods. - Focus on A New Approach (MOE) to Risk Assessment by JECFA -

Miou Toda[#], Chikako Uneyama, Miyako Yamamoto, Kaoru Morikawa

The safety of acrylamide in foods was evaluated in the 64th meeting (2005) of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Acrylamide is classified as “probably carcinogenic to humans (Group 2A)” by the International Agency for Research on Cancer (IARC) from evidence of carcinogenicity in experimental animals and from evidence that acrylamide is metabolized to a genotoxic compound, glycidamide, in both rodents and humans. Acrylamide is also known to have genotoxicity, neurotoxicity, reproductive and developmental toxicity. In this meeting, the Committee used “Margin of Exposure (MOE)” as a new approach to risk assessment for compounds that were both genotoxic and carcinogenic, the lower the MOE the greater the health concern. JECFA calculated MOE values of 300 for the general population and 75 for consumers of large quantities of food containing high acrylamide. These MOEs were considered low and a potential human health concern. Therefore, appropriate efforts to reduce acrylamide concentrations in foodstuffs should continue. This report discusses how JECFA applied the MOE concept to the risk assessment of acrylamide in foods.

Keywords: acrylamide, risk assessment, carcinogenicity

(Received May 31, 2005)

はじめに

2005年2月8～17日に開催された第64回JECFA会合¹⁾において食品中アクリルアミドのリスクを評価し、高用量を摂取した場合には健康リスクがある可能性は否定できないと結論された。ここでは、遺伝子傷害性を有する発がん物質のリスクアセスメントに新しい取り組みとして“暴露マージン(MOE)”を使用している。

食品中にアクリルアミドが含まれることは、2002年にスウェーデン政府がストックホルム大学との共同研究より発表した^{2,3)}。建築材にアクリルアミドを使用したトンネル工事の労働者を対象に調査をおこなったところ、予想に反して非暴露の対照者においても血中にアクリルアミド・ヘモグロビン付加体が検出された。これが食品中のアクリルアミド発見につながった。この発見が重く受け止められたのは、アクリルアミドが発がん性、遺伝毒性、神経毒性、生殖・発生毒性などをもつためである。スウェーデン研究者らの発表以降、各国で生成機構、食品由来の暴露量、毒性評価、生成抑制方法など数

多くの研究結果が報告されてきた。ここでは、JECFAがMOEを用いてどのように食品中のアクリルアミドのリスク評価をおこなったかについて分析する。

1. 食品中のアクリルアミドと毒性

1.1 食品中のアクリルアミド

食品中の生成メカニズム：食品中アクリルアミドの生成は、高温調理中(120℃以上)に食品中のアスパラギンと還元糖(グルコースやフルクトース)がメイラード反応をおこす経路が主要経路であると現時点では考えられている。可能性のある他の経路としては、脂質(グリセロール)の分解により生成したアクロレインの酸化やアスパラギン酸から生成したアクリル酸がアンモニアと反応する経路、セリンやシステインから生成した乳酸がアンモニアと反応する経路、アスパラギンの酵素的脱炭酸反応により生成した3・アミノプロパンアミドが脱アミノ反応する経路などがある⁴⁻⁷⁾。アンモニアは α ・アミノ酸のストレッカー分解によって生成する。

食品中のアクリルアミドの分析法：食品中に生成したアクリルアミドの分析には、抽出検体を固相抽出などで前処理後、直接LC・MS、LC・MS・MSやGC・MSで測定する方法、或いは前処理後の検体を臭素化した後に

[#]To whom correspondence should be addressed: Miou Toda; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1141 ext.574; Fax: 03-3700-1483; E-mail: miou@nihs.go.jp

GC・MSで分析する方法などがあり、この中で最近主流となっているのはLC・MS・MSと誘導体化（臭素化）GC・MSである^{8,9)}。

食品からのアクリルアミド摂取量：食品中アクリルアミドの摂取量については、第64回JECFA会合の結論¹⁾によると平均的摂取量が0.001 mg/kg bw/day、摂取量が多い集団の摂取量が0.004 mg/kg bw/dayであり、子どもは成人よりも摂取量が2～3倍高いことが報告されている。食品中アクリルアミドの摂取源は食文化の違いにより種類・割合（量）が各国で異なるが、主に、ポテトチップス、ポテトフライ、パン、ビスケット、パンケーキなどが多い。アクリルアミドの主要な生成経路がメイラード反応であるため、これらの食品が共通して炭水化物を多く含み、高温で調理されていることから摂取源になり易いことがわかる。ブラックオリーブ、プルーンジュース、乳製品からも検出されている。他にコーヒーやタバコも摂取源となり、コーヒーはオランダ人6,250名（1～97歳）の報告¹⁰⁾では摂取源となる食品全体の13%を、スウェーデン人1,200名（18～74歳）の報告¹¹⁾では36%を占めている。タバコについては、1日に吸う本数が多いほど暴露指標となる血中のアクリルアミド・ヘモグロビン付加体が増加することが報告されている¹²⁾。

1.2 アクリルアミドの毒性

アクリルアミドの代謝：マウスやラットなどの動物試験により、吸入、経皮、経口により摂取されたアクリルアミドは速やかに吸収され各臓器へ分布する。吸収されたアクリルアミドは、グルタチオン抱合により*N*・アセチル・*S*・(2・カルバモイルエチル)システインを形成し尿中に排泄される（Fig.1）。或いはCYP2E1により酸化されてエポキシドのグリシダミドとなり、*N*・アセチル・*S*・(2・カルバモイル・2・ヒドロキシエチル)システイン及び*N*・アセチル・*S*・(1・カルバモイル・2・ヒドロキシエチル)システインをグルタチオン抱合により形成し排泄される。また、アクリルアミドとグリシダミドは血中へヘモグロビンと付加体を形成し、グリシダミドはDNAとも付加体を形成する¹³⁾。

毒性：ヒトのアクリルアミド健康被害について、職業曝露などによる神経毒性は報告されているが他の毒性に関しては報告されていない¹⁾。食品由来のアクリルアミド摂取と発がん性リスクに関する疫学調査がいくつか報告されているが、いずれも相関性は報告されていない^{14～16)}。

動物試験では、神経毒性、発がん性、遺伝毒性、生殖・発生毒性をもつことが報告されている¹⁷⁾。

神経毒性については米国 Environmental Protection Agency (EPA)¹⁸⁾がNOEL 0.2 mg/kg/day, LOAEL 1 mg/kg/day, RfD 0.0002 mg/kg/day（不確実性係数

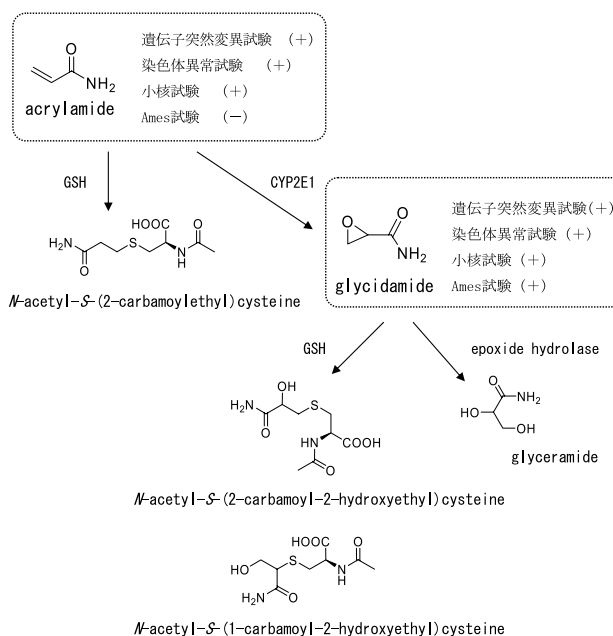


Fig.1 The metabolic pathway of acrylamide: GSH, glutathione; CYP2E1, cytochrome P450 phenotype 2E1.

1000)を採用している。

生殖・発生毒性は、これまで発表されている研究報告をもとにまとめた米国 National Toxicology Program (NTP) ヒト生殖リスク評価センターが2004年にレポート¹⁹⁾を報告している。それによると生殖毒性は、アクリルアミドを飲水投与したオスマウス及びラットを、非投与のメスと交配させた場合に出生児サイズの減少と着床欠損がみられ、遺伝毒性試験ではマウスの生殖細胞に障害がみられる。一方、投与したメスを非投与のオスと交配させた場合には投与量を上げてても生殖毒性がみられないとしている。発生毒性については、妊娠マウスへ飲水投与した場合に胎児の体重減少がみられるとしている。

発がん性は、“ヒトに対しておそらく発がん性をしめす”としてIARC評価ではGroup 2A, EPA評価ではB2のカテゴリーに入れている。

アクリルアミドは、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、小核試験が陽性であり、Ames試験は陰性である¹⁷⁾(Fig.1.)。一方、代謝産物であるグリシダミドはAmes試験が陽性で、変異原性はアクリルアミドよりも強い。グリシダミドは*in vitro*及び*in vivo*においてDNAと付加体を形成することが報告され¹⁰⁾、ラット²⁰⁾やマウス²¹⁾にアクリルアミドを経口投与した場合には肝臓などでグリシダミド・DNA付加体が観察される。不明確な点は多いものの、現時点ではアクリルアミド摂取による遺伝毒性は主にグリシダミドによるのではないかと考えられている。

2. 食品中のアクリルアミドに関するJECFAによる評価

2.1 遺伝子傷害性発がん物質のリスク評価

発がんを伴う物質の評価はその発がんメカニズムが遺伝子傷害性によるものかどうかで異なる。遺伝子傷害性がない場合は、その化合物そのものが発がんのイニシエーションとなる遺伝子変異をもたらすわけではないので閾値が設定できる。JECFAでも、無毒性量NOAELや無影響量NOELが設定できるものについては許容一日摂取量（ADI）や暫定的耐容週間摂取量（PTWI）などを設定してきた。一方、遺伝子傷害性がある場合には、暴露量がたとえどんなに少量だとしても遺伝子の変異が生ずる可能性が考えられるため閾値は設定できない。たとえ動物実験などからNOELなどが求められたとしても、それは閾値というよりも実験の限界値であると考えられている。このような化合物を規制する場合には、食品中への混入を禁止する、或いはできる限り少なくするという方法をとる。JECFAは、これまで閾値を設定できない遺伝子傷害性のある発がん性物質については、“合理的に達成し得る限り低く（as low as reasonably achievable：ALARA）すべき”と助言していた。しかしながら、ALARAの概念ではヒトの暴露量や発がん性の強さを考慮に入れていないため、暴露した場合のリスクの程度について異なる化合物を相互に比較することができない。しかも、低濃度であるためにこれまで測定できなかった化合物が分析技術の向上とともに検出されるようになり、対象とする化合物の数は増える一方である。そこで、今回のJECFA会合では、ALARAの概念を用いて助言をおこなってきた遺伝子傷害性発がん物質について、推定される“暴露マージン（MOE）”に基づきリスク管理者に対して助言を提供することとした。MOEは化合物が特有の有害作用をもつ基準用量と推定ヒト摂取量の比で求められるが、JECFAはこの基準となる用量にベンチマーク用量下限信頼限界（Benchmark dose lower confidence limit：BMDL）を採用している（ $MOE = BMDL / \text{推定ヒト摂取量}$ ）。

BMDLを求めるには、まず複数の齧歯類の発がん性試験やヒトの疫学調査などのデータをもとに用量-反応曲線、及びその信頼限界（通常は95%）の上限・下限曲線を描く。次にこの用量-反応曲線で5%や10%などの応答（有害影響）が得る暴露量の安全側（下限側）の信頼限界値を用い、これをBMDLとする。JECFAでは最小応答量として10%を推奨している。ベンチマーク用量（BMD）モデルを用いたリスク評価方法は米国EPAにより推奨されており、そのソフトウェアは誰でもダウンロードできる^{22,23}）。

現在、European Food Safety Authority（EFSA）の科学委員会（Scientific Committee）でも遺伝子傷害性をもつ発がん性物質のリスク評価にBMDLを用いたMOEの

採用が提案されている²⁴）。科学委員会では、BMDLが実験動物のデータからヒトへ変換する時の不確実性を含んでいないため、種差や個人差として100、発がん過程に関連した不確実性として10、BMDLを算定するために小さいスケールの測定可能なデータに基づいていることによる不確実性として10を設定し、MOE値が不確実係数積10,000よりも大きい場合にはリスク管理の優先順位は低いとしている。ただし、適当なBMDLが得られない場合は代わりにT25（あるがんが発症した時の頻度を表す点と原点を結んだ直線から求めた発がん頻度25%の用量）を使用するとし、T25を使用した場合にはさらに追加の係数2.5をかけて25,000をリスク管理の基準にしている。

2.2 食品中アクリルアミドのリスク評価

食品中のアクリルアミドに対し、JECFAでは遺伝子傷害性をもつため閾値のない発がん性物質としてこれまでALARAの概念に基づく助言を提供してきた。しかし、第64回会合でアクリルアミドもMOEを用いて改めて評価された。

MOEは値が小さいほど問題とされる健康リスクは高く、値が大きくなるほどそのリスクは低くなる。アクリルアミドの発がん性リスクについて、JECFAでは最も感受性の高い臓器として乳腺腫瘍のBMDL 0.30 mg/kg bw/dayを採用した。先に述べたようにMOEは特有の有害作用をもつ基準用量と推定ヒト摂取量の比であることから、乳腺腫瘍の0.30 mg/kg bw/dayを食品中アクリルアミドの平均的摂取量0.001 mg/kg bw/dayで除するとMOEは300となり、摂取量が多い集団の推定摂取量0.004 mg/kg bw/dayのMOEは75となる（Table.1）。同様に計算すると、神経毒性のNOEL 0.2 mg/kg bw/dayでは平均摂取量及び高用量摂取集団のMOEはそれぞれ200と50、生殖・発生・その他の非発がん影響のNOEL 2.0 mg/kg bw/dayでは2,000と500となる。これらのMOEを比較すると、アクリルアミド摂取量が多い集団において発がん性や神経毒性を評価項目としたリスク管理の必要性は高く、それに比べて生殖・発生・その他の非発がん影響は平均摂取量でも低いことが分かる。

次に、発がん性についてアクリルアミドのMOEを第64回会合で検討した他の化合物と比較した（Table.1）。カルバミン酸エチルのMOEは、肺腫瘍のBMDL 0.30 mg/kg bw/dayを採用して平均摂取量15 ng/kg bw/dayの場合が20,000、摂取量が多い場合80 ng/kg bw/dayが3,800である。多環芳香族炭化水素は指標となるベンゾ[α]ピレンのBMDL 100,000 ng/kg bw/dayを採用して平均摂取量4 ng/kg bw/dayのMOEは25,000、高用量摂取10 ng/kg bw/dayは10,000となり、これらの化合物と比べて高用量摂取集団のアクリルアミドMOEは75であ

Table.1 Margin of exposure (MOE) of compounds that are both genotoxic and carcinogenic: BMDL, benchmark dose lower confidence limit

Chemicals	Effect	BMDL mg/kg bw/day	Intake estimates (mean, high)	MOE	
				Mean Intake	High Intake
Acrylamide	Total mammary tumors	0.3	0.001, 0.004 (mg/kg bw/day)	300	75
	Peri-testicular mesothelioma, Thyroid follicular adenoma	0.63		630	157.5
	Morphological changes in nerves	0.2 (NOEL)		200	50
	Reproductive, developmental and other non-neoplastic effects	2 (NOEL)		2,000	500
Ethylcarbamate	Lung tumors	0.3	15, 80 (ng/kg bw/day)	20,000	3,800
Polycyclic aromatic hydrocarbons ^{*1}	Tumors ^{*2}	100,000 (ng/kg bw/day)	4, 10 (ng/kg bw/day)	25,000	10,000

*1 Benzo[a]pyrene as marker for mixtures of PAHs

*2 Total number of tumour-bearing mice treated with coal tar mixtures.

り、リスクが大きいことがわかる。現在行われている発がん性及び長期神経毒性の研究結果並びに生理学的薬物動態 (PBPK) モデルの結果を用い、今後、MOE 算出における不確実性の低減、さらにそれを踏まえた評価の見直しがJECFAにより提案されている。

おわりに

近年、遺伝子傷害性をもつ発がん性物質についてリスクがあるかどうかだけでなく、摂取した場合にリスクがどの程度の大きさをもつのかを基準に管理の優先順位をつけることが求められるようになった。アクリルアミドに関しても、現状では食事レベルのような少量の摂取で実際にヒト健康への有害作用があるのかについて不明確な点が多かった。このような状況の中で、JECFAによりMOEを用いたヒトの推定暴露量を考慮に入れたリスク評価がなされたことは非常に重要であると考え、今後は、アクリルアミドだけでなく他の遺伝子傷害性をもつ発がん性物質についてもMOEを用いた評価がなされ、リスク管理の優先順位の決定とその化合物のリスク軽減への対策がとられていく可能性がある。JECFAでは、MOEにもとづく評価結果とその解釈に加え、MOEの算出に用いるデータの長所や短所についてもリスク管理者に伝えるべきであるとしている¹⁾。

アクリルアミドについては、食品中の含量及びその摂取量を減らす取り組みが行われており、軽減方法として原材料中のメイラード反応成分 (グルコースやアスパラギンなど) の量を減らす、或いは含量が少ないものを原材料として選ぶ、調理中の温度やpHは低くして処理時間を短くする、アクリルアミドを生成しない他の遊離アミノ酸を加えてメイラード反応を競合させるなどが提案されている²⁵⁾。発見当初に比べて様々なことが明らかにされてきたが、JECFAでも結論されたように食品中

のアクリルアミドはヒトの健康リスクへの影響が考えられるため、引き続き食品中のアクリルアミドの濃度を下げる努力を一層継続するとともに、ヒトの暴露量を低下させる総合的な対策について検討していくことが重要であると思われる。

文 献

- 1) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Summary and Conclusions: Sixty-fourth meeting, Rome, 8-17 February 2005. ftp://ftp.fao.org/esn/jecfa/jecfa64_summary.pdf (May 2005)
- 2) Tareke, E., Rydberg, P., Karlsson, P., Eriksson, S. and Tornqvist, M.: *J. Agric. Food Chem.*, **50**, 4998-5006 (2002)
- 3) Rosen, J. and Hellenas, K. E.: *Analyst*, **127**, 880-882 (2002)
- 4) Becalski, A., Lau, B. P., Lewis, D. and Seaman, S. W.: *J. Agric. Food Chem.*, **51**, 802-808 (2003)
- 5) Mottram, D. S., Wedzicha, B. L. and Dodson, A. T.: *Nature*, **419**, 448-449 (2002)
- 6) Stadler, R. H., Blank, I., Varga, N., Robert, F., Hau, J., Guy, P. A., Robert, M. C. and Riediker, S.: *Nature*, **419**, 449-450 (2002)
- 7) Yaylayan, V. A. and Stadler, R. H.: *J AOAC Int*, **88**, 262-267 (2005)
- 8) Castle, L. and Eriksson, S.: *J AOAC Int*, **88**, 274-284 (2005)
- 9) Wenzl, T., De La Calle, M. B. and Anklam, E.: *Food Addit. Contam.*, **20**, 885-902 (2003)
- 10) Konings, E. J., Baars, A. J., van Klaveren, J. D., Spanjer, M. C., Rensen, P. M., Hiemstra, M., van

- Kooij, J. A. and Peters, P. W.: *Food Chem. Toxicol*, **41**, 1569-1579 (2003)
- 11) Svensson, K., Abramsson, L., Becker, W., Glynn, A., Hellenas, K. E., Lind, Y. and Rosen, J.: *Food Chem. Toxicol*, **41**, 1581-1586 (2003)
- 12) Bergmark, E.: *Chem. Res. Toxicol*, **10**, 78-84 (1997)
- 13) Dybing, E., Farmer, P. B., Andersen, M., Fennell, T. R., Lalljie, S. P., Muller, D. J., Olin, S., Petersen, B. J., Schlatter, J., Scholz, G., Scimeca, J. A., Slimani, N., Tornqvist, M., Tuijelaars, S. and Verger, P.: *Food Chem. Toxicol*, **43**, 365-410 (2005)
- 14) Mucci, L. A., Dickman, P. W., Steineck, G., Adami, H. O. and Augustsson, K.: *Br J Cancer*, **88**, 84-89 (2003)
- 15) Mucci, L. A., Sandin, S., Balter, K., Adami, H. O., Magnusson, C. and Weiderpass, E.: *Jama*, **293**, 1326-1327 (2005)
- 16) Pelucchi, C., Franceschi, S., Levi, F., Trichopoulos, D., Bosetti, C., Negri, E. and La Vecchia, C.: *Int J Cancer*, **105**, 558-560 (2003)
- 17) Acrylamide. : *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum*, **60**, 389-433 (1994)
- 18) U.S. Environmental Protection Agency (US EPA). Acrylamide (CASRN 79-06-1)
<http://www.epa.gov/iris/subst/0286.htm> (May 2005)
- 19) National Toxicology Program. NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of acrylamide.
http://cerhr.niehs.nih.gov/news/acrylamide/final_report.pdf (May 2005)
- 20) Maniere, I., Godard, T., Doerge, D. R., Churchwell, M. I., Guffroy, M., Laurentie, M. and Poul, J. M.: *Mutat. Res*, **580**, 119-129 (2005)
- 21) Doerge, D. R., Young, J. F., McDaniel, L. P., Twaddle, N. C. and Churchwell, M. I.: *Toxicol. Appl. Pharmacol*, **202**, 258-267 (2005)
- 22) U.S. Environmental Protection Agency (US EPA).: Guidelines for Carcinogen Risk Assessment and Supplemental Guidance for Assessing Susceptibility from Early-Life Exposure to Carcinogens
<http://cfpub.epa.gov/ncea/raf/recordisplay.cfm?deid=116283> (May 2005)
- 23) U.S. Environmental Protection Agency (US EPA).
<http://www.epa.gov/ncea/bmds.htm> (May 2005)
- 24) European Food Safety Authority (EFSA). Public Consultation on the Draft Opinion of the EFSA Scientific Committee on a Harmonised Approach for Risk Assessment of Compounds which are both Genotoxic and Carcinogenic. Brussels, 7 April 2005
http://www.efsa.eu.int/science/sc_committee/sc_consultations/882/sc_consultation_genocar_draft_opinion_en1.pdf (May 2005)
- 25) Health Canada. Major pathway of formation of acrylamide in foods and possible approaches to mitigation.
http://www.hc-sc.gc.ca/food-aliment/cs-ipc/fr-ra/e_major_pathway_09_march_05_kh.html (May 2005)