

の推移，第 88 回日本食品衛生学会
学術講演会(2004.11)

Table 1 新旧食品群の構成食品の変更および摂取重量の比較(全国平均値)

旧食品群		新食品群	
	平成12年度 重量(g)		平成13年度 重量(g)
I	米、米加工品	I	米、米加工品
II	穀類、いも類、種子類	II	穀類、いも類、種子類
III	砂糖・菓子類	III	砂糖・菓子類
IV	油脂類	IV	油脂類
V	豆・豆加工品	V	豆・豆加工品
VI	果実類	VI	果実類
VII	有色野菜	VII	有色野菜
VIII	その他野菜・海藻・きのこ類	VIII	その他野菜・海藻・きのこ類
IX	調味・嗜好飲料	IX	嗜好飲料
X	魚介類	X	魚介類
XI	肉・卵類	XI	肉・卵類
XII	乳・乳製品	XII	乳・乳製品
XIII	その他の食品	XIII	調味料・その他
XIV	水	XIV	水
	160.5		356.4
	163.1		173.1
	31.6		34.0
	16.4		11.3
	70.3		57.3
	117.4		132.0
	95.9		99.3
	199.6		208.7
	182.4		509.3
	92.0		94.0
	117.9		113.0
	127.6		170.1
	5.4		83.6
	600.0		600.0

シヤム

マヨネーズ

味噌

調味料

Table 2 污染物摄取量年次推移

YEAR	MEAN										MEDIAN									
	2000	2001	2002	2003	2004	2000	2001	2002	2003	2004	2000	2001	2002	2003	2004					
	ND=0 10	ND=1/2LG 10	ND=0 9	ND=1/2LG 10	ND=0 9	ND=1/2LG 10	ND=0 10	ND=1/2LG 9	ND=0 9	ND=1/2LG 9	ND=0 10	ND=1/2LG 10	ND=0 9	ND=1/2LG 10	ND=0 9					
α-HCH	0.008	0.096	0.023	0.107	0.013	0.105	0.011	0.101	0.008	0.117	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000					
β-HCH	0.022	0.118	0.025	0.121	0.013	0.106	0.016	0.105	0.007	0.116	0.005	0.010	0.000	0.000	0.000					
γ-HCH	0.002	0.090	0.003	0.091	0.008	0.102	0.008	0.099	0.045	0.154	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000					
δ-HCH	0.000	0.098	0.000	0.090	0.000	0.094	0.000	0.092	0.000	0.110	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000					
total-HCH	0.032	0.160	0.051	0.172	0.033	0.153	0.035	0.122	0.060	0.167	0.005	0.010	0.000	0.020	0.000					
p,p-DDT	0.062	0.165	0.038	0.143	0.059	0.161	0.066	0.174	0.049	0.173	0.052	0.039	0.058	0.043	0.044					
p,p-DDE	0.258	0.342	0.244	0.328	0.152	0.244	0.201	0.294	0.174	0.290	0.239	0.204	0.141	0.140	0.164					
p,p-DDD	0.036	0.142	0.044	0.150	0.059	0.155	0.050	0.158	0.054	0.177	0.035	0.028	0.048	0.044	0.047					
o,p-DDT	0.014	0.121	0.012	0.195	0.020	0.204	0.014	0.203	0.010	0.233	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000					
total-DDT	0.350	0.518	0.338	0.557	0.275	0.479	0.332	0.424	0.286	0.402	0.388	0.308	0.276	0.221	0.271					
Dieldrin	0.037	0.214	0.014	0.199	0.029	0.217	0.027	0.218	0.090	0.324	0.005	0.015	0.000	0.003	0.011					
Hep.Epoxyde	0.014	0.100	0.039	0.130	0.021	0.119	0.016	0.110	0.016	0.124	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000					
HCB	0.015	0.100	0.014	0.135	0.006	0.133	0.017	0.140	0.071	0.221	0.000	0.002	0.000	0.009	0.022					
PCB	0.705	2.127	0.748	1.450	0.558	1.339	0.679	1.686	0.619	1.637	0.391	0.486	0.600	0.696	0.379					
Malathion	0.009	1.407	0.000	1.354	1.032	2.407	0.002	1.489	4.426	6.256	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000					
MEP	0.010	0.849	0.000	0.912	0.058	0.991	0.001	1.179	0.020	1.902	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000					
Diazinon	0.000	0.849	0.000	0.912	0.000	0.946	0.000	1.063	0.027	1.767	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000					
P b	17.6	20.4	22.5	23.3	21.4	24.1	21.2	23.4	26.8	30.3	10.8	20.8	22.0	22.2	27.0					
C d	20.0	20.7	29.3	29.6	26.2	26.5	25.6	26.1	21.4	22.0	20.0	27.6	27.3	25.0	20.9					
H g	6.8	8.1	7.0	8.7	8.8	9.5	8.1	8.9	8.5	9.4	6.8	6.9	8.0	7.9	8.0					
A s	167	170	157	160	181	184	186	188	160	163	130	112	183	174	152					
C u	963	1085	1213	1213	1150	1152	1188	1190	1488	1490	1038	1142	1122	1139	1241					
M n	3422	3399	3456	3457	3327	3327	3209	3209	3899	3901	3358	3639	3108	3199	3513					
Z n	8161	8790	8498	8498	8415	8415	8667	8667	9384	9386	8266	8579	8272	8588	8807					

Table 3 污染物摄入量食品群別比較

汚染物	ND=0 LQ=各機関独自 单位= μ g/man/day													Total		
	I 米	II 雑穀・芋 砂糖・菓子	III 油脂	IV 豆・豆加工品	V 果実	VI 野菜 野菜海草	VII 嗜好品	IX 魚介	X 肉・卵 乳・乳製品	XI 加工食品	XIII 飲料水	XIV				
α -HCH	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.008	0.000	0.000	0.008
β -HCH	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.007	0.000	0.000	0.007
γ -HCH	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.005	0.040	0.045
δ -HCH	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Total-HCH	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.015	0.005	0.040	0.060
p,p'-DDT	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.049	0.000	0.000	0.049
p,p'-DDE	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000	0.103	0.029	0.000	0.000	0.103	0.000	0.000	0.174
p,p'-DDD	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.054	0.000	0.000	0.000	0.054	0.000	0.000	0.054
o,p'-DDT	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.010	0.000	0.000	0.000	0.010	0.000	0.000	0.010
Total-DDT	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000	0.216	0.029	0.000	0.000	0.216	0.040	0.000	0.286
Dieldrin	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.062	0.000	0.000	0.024	0.004	0.000	0.000	0.024	0.000	0.000	0.090
Hep. Epoxide	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.005	0.010	0.000	0.002	0.000	0.000	0.000	0.002	0.000	0.000	0.016
HCB	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.071	0.000	0.000	0.000	0.071	0.000	0.000	0.071
PCB	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.498	0.102	0.000	0.000	0.498	0.019	0.000	0.619
Malathion	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.595	3.804	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.027	4.426
MEP	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Diazinon	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Pb	6.74	2.62	0.74	0.08	0.43	0.87	5.33	4.83	1.17	1.46	1.13	0.51	1.17	1.46	0.07	26.8
Cd	9.46	2.09	0.24	0.01	0.84	0.31	3.52	0.31	2.31	0.09	0.20	0.41	2.31	0.09	0.00	21.4
Hg	0.48	0.02	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00	0.06	7.54	0.32	0.02	0.05	7.54	0.32	0.00	8.5
As	10.20	0.40	0.28	0.02	0.19	0.10	55.33	0.25	88.96	0.42	0.07	3.02	88.96	0.42	0.05	160
Cu	377.4	182.9	49.9	0.6	166.4	75.4	60.0	36.3	125.2	122.9	18.5	81.0	125.2	122.9	1.7	1488
Mn	983.6	454.0	84.5	0.9	439.1	249.6	193.1	699.7	79.3	23.4	5.1	372.8	79.3	23.4	0.7	3899
Zn	2577.3	725.5	163.4	1.7	626.4	109.8	320.8	91.4	953.9	2177.8	639.6	393.2	953.9	2177.8	12.7	9384

Table 4 汚染物摂取量地域別比較

汚染物	ND=0 LQ=各機関独自 単位= μ g/man/day												
	北海道	新潟	千葉	横浜	名古屋	大阪	滋賀	香川	沖縄	MEAN	S.D	MEDIAN	90%ile
α -HCH	0.044	0.000	0.000	0.000	0.000	0.014	0.000	0.017	0.000	0.01	0.01	0.00	0.02
β -HCH	0.044	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.018	0.000	0.000	0.01	0.01	0.00	0.02
γ -HCH	0.361	0.000	0.000	0.000	0.000	0.042	0.000	0.000	0.000	0.04	0.11	0.00	0.11
δ -HCH	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.00	0.00	0.00	0.00
Total-HCH	0.449	0.000	0.000	0.000	0.000	0.056	0.018	0.017	0.000	0.06	0.14	0.00	0.13
p,p'-DDT	0.044	0.056	0.000	0.152	0.031	0.037	0.064	0.058	0.000	0.05	0.04	0.04	0.08
p,p'-DDE	0.148	0.176	0.000	0.497	0.232	0.131	0.216	0.164	0.000	0.17	0.14	0.16	0.29
p,p'-DDD	0.044	0.048	0.000	0.208	0.047	0.020	0.067	0.049	0.000	0.05	0.06	0.05	0.09
o,p'-DDT	0.029	0.048	0.000	0.000	0.000	0.009	0.000	0.000	0.000	0.01	0.02	0.00	0.03
Total-DDT	0.266	0.329	0.000	0.857	0.310	0.196	0.347	0.271	0.000	0.29	0.24	0.27	0.45
Dieldrin	0.029	0.024	0.000	0.692	0.000	0.011	0.051	0.000	0.000	0.09	0.21	0.01	0.18
ep. Epoxide	0.000	0.009	0.000	0.042	0.088	0.007	0.000	0.000	0.000	0.02	0.03	0.00	0.05
HCB	0.044	0.395	0.149	0.000	0.024	0.008	0.022	0.000	0.000	0.07	0.12	0.02	0.20
PCB	0.294	0.226	0.280	0.277	0.471	0.379	0.587	0.893	2.163	0.62	0.58	0.38	1.15
Malathion	5.358	0.000	34.233	0.239	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.43	10.67	0.00	11.13
MEP	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.184	0.000	0.000	0.000	0.02	0.06	0.00	0.04
Diazinon	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.244	0.000	0.000	0.000	0.03	0.08	0.00	0.05
Pb	0.9	27.0	36.4	19.4	40.0	43.0	11.5	7.0	55.8	26.8	17.4	27.0	45.5
Cd	22.3	16.2	15.6	29.9	17.1	20.2	25.0	25.6	20.9	21.4	4.5	20.9	26.4
Hg	5.3	8.0	12.4	2.4	15.7	9.8	8.5	7.8	6.9	8.5	3.6	8.0	13.0
As	168	68	152	125	143	59	255	266	202	160	69	152	257
Cu	1183	1241	1828	1751	1492	947	1157	1001	2794	1488	546	1241	2021
Mn	4129	2941	5628	3253	3094	3513	4286	3371	4873	3899	853	3513	5024
Zn	8807	7901	10398	9265	7388	8824	8429	7390	16056	9384	2523	8807	11530

Table 5 汚染物の検出状況

全データ

		総数	検出数	検出率(%)
平成 16 年	検査数	300,070	4,695	1.6
	試料数	22,164	2,597	11.7
平成 15 年	検査数	226,830	6,317	2.8
	試料数	13,566	2,204	16.2
平成 14 年	検査数	199,338	3,753	1.9
	試料数	10,186	2,204	21.6
平成 13 年	検査数	227,462	5,615	2.5
	試料数	11,239	2,723	24.2

農薬・動物用医薬品データ

		総数	検出数	検出率(%)
平成 16 年	検査数	292,207	2,145	0.7
	試料数	19,570	1,160	5.9
平成 15 年	検査数	214,523	2,821	1.3
	試料数	10,302	1,144	11.1
平成 14 年	検査数	191,809	1,423	0.7
	試料数	7,811	855	10.9
平成 13 年	検査数	218,032	2,359	1.1
	試料数	8,403	1,120	13.3

Table 6 検査数の多い食品

平成 16 年		平成 15 年		平成 14 年	
ねぎ	728	日本なし	652	牛肉	306
ブロッコリー	672	ほうれんそう	473	卵	282
きゅうり	563	井戸水	421	きゅうり	275
ピーマン	551	牛肉	348	ぶた肉	274
キャベツ	529	キャベツ	345	いちご	264
さといも	529	卵	339	鶏肉	260
かぼちゃ	519	ぶた肉	317	トマト	239
いちご	475	りんご	307	玄米	231
なす	466	うるち米	290	ほたてがい	214
りんご	441	牛乳	283	なす	207
にんじん	423	鶏肉	261	ブロッコリー	200
グリーンアスパラガス	422	ブロッコリー	250	牛乳	199
しいたけ	401	えだまめ	235	グレープフルーツ	193
ごぼう	395	水道水	234	日本なし	186
キウイ	390	ほたてがい	226	バナナ	181
おうとう	389	バナナ	222	ほうれんそう	162
はくさい	388	グリーンアスパラガス	214	オレンジ	161
西洋なし	380	ねぎ	212	キャベツ	154
トマト	356	かぼちゃ	210	ねぎ	153
バナナ	350	きゅうり	207	りんご	151

Table 7 複数の農薬等が残留した野菜・果実例（柑橘類を除く）

食品名	残留農薬数	残 留 農 薬
食用菊	7	イプロジオン, キャプタン, クロルピリホス, クロルフェナピル, ジクロルボス, シフルトリン, プロシミドン
西洋なし	5	クレソキシムメチル, クロルピリホス, シラフルオフエン, フェンバレレート, フェンプロパスリン
西洋なし	4	キャプタン, ビフェントリン, フェニトロチオン, フェンプロパトリン
日本なし	3	クロロタロニル, ピリミホスメチル, フェンプロパトリン
おうとう	4	キャプタン, シペルメトリン, ビフェントリン, プロシミドン
おうとう	4	キャプタン, 酸化フェンブタスズ, プロシミドン, ペルメトリン
おうとう	4	イプロジオン, キャプタン, ダイアジノン, デルタメトリン
りんご	5	イプロジオン, カルバリル, シラフルオフエン, ハルフェンプロックス, ビフェントリン
りんご	4	キャプタン, ビフェントリン, フェンプロパトリン, フルバリネート
りんご	3	シラフルオフエン, ハルフェンプロックス, ビフェントリン
りんご	3	シハロトリン, カルバリル, クロルピリホス
いちご	4	テトラコナゾール, トリフルミゾール, ピリメタニル, フェンヘキサミド
ぶどう	4	アセフェート, イプロジオン, カルバリル, ダイアジノン
きんかん	4	エトキサゾール, クレソキシムメチル, ジコホール, テブフェンピラド
すだち	5	イプロジオン, クレソキシムメチル, ピリダベン, フェニトロチオン, フェンプロパトリン
すだち	5	クロルフェナピル, ピリダベン, フェニトロチオン, フェンプロパトリン, ペルメトリン
ピーマン	5	クロルフェナピル, クロロタロニル, フルフェノクスロン, プロシミドン, ルフェヌロン
ピーマン	4	クレソキシムメチル, クロルフェナピル, ミクロブタニル, ルフェヌロン
ピーマン	4	クロルフェナピル, クロロタロニル, フルフェノクスロン, プロシミドン
未成熟いんげん	4	ジコホール, シペルメトリン, ジメトエート, メタミドホス
未成熟いんげん	4	クロルピリホス, ジコホール, ジメトエート, メタミドホス
ねぎ	4	シペルメトリン, テブコナゾール, ペルメトリン, ミクロブタニル
ねぎ	3	シペルメトリン, ジメトエート, フェンバレレート
きゅうり	3	ジクロルボス, ディルドリン, プロシミドン
しゅんぎく	3	EPN, クロルプロファム, ペルメトリン

Table 8 検査数の多い農薬

平成16年		平成15年	
汚染物名	検査数	汚染物名	検査数
クロルピリホス	3963	クロルピリホス	3090
マラチオン	3863	マラチオン	2913
フェニトロチオン	3841	フェニトロチオン	2847
ダイアジノン	3731	トルクロホスメチル	2715
EPN	3565	ペルメトリン	2707
プロチオホス	3535	ダイアジノン	2675
パラチオンメチル	3503	ピリミホスメチル	2628
ピリミホスメチル	3487	シペルメトリン	2628
エトリムホス	3480	パラチオンメチル	2564
ペルメトリン	3478	フェンバレレート	2535
トルクロホスメチル	3470	エトリムホス	2531
シペルメトリン	3402	EPN	2507
エトプロホス	3363	シハロトリン	2436
フェンバレレート	3254	パラチオン	2349
キナルホス	3251	総DDT	2340
パラチオン	3213	フルシトリネート	2333
シハロトリン	3055	プロチオホス	2333
デルタメトリン	2932	デルタメトリン	2281
フェントエート	2915	エンドリン	2231
エンドリン	2759	ジクロルボス	2194

Table 9 検出率の高い農薬

農薬名	分析数	検出数	検出率(%)
クロルデン	134	61	45.5
オルトフェニルフェノール	132	40	30.3
シスノナクロル	240	64	26.7
トランスノナクロル	264	70	26.5
イマザリル	387	95	24.5
オキシクロルデン	248	56	22.6
チアベンダゾール	472	75	15.9
p p DDE	1462	176	12.0
エンロフロキサシン	130	10	7.7
p p DDT	1290	86	6.7
シスクロルデン	202	11	5.4
ヘプタクロルエポキサイド	1048	57	5.4
オキサジキシル	124	6	4.8
b BHC	1436	68	4.7
総DDT	2527	107	4.2
プロシミドン	1552	65	4.2
キャプタン	1448	56	3.9
クロロタロニル	1242	45	3.6
フェンプロパトリン	561	20	3.6
クレソキシムメチル	535	18	3.4
o p DDE	126	4	3.2
イプロジオン	1564	48	3.1
クロルフェナピル	1148	33	2.9
クロルピリホス	3963	110	2.8
酸化フェンブタスズ	147	4	2.7
シペルメトリン	3402	77	2.3
イミダクロプリド	138	3	2.2
アセタミプリド	462	10	2.2

Figure 1 各群からの汚染物摂取量 (ND=0)

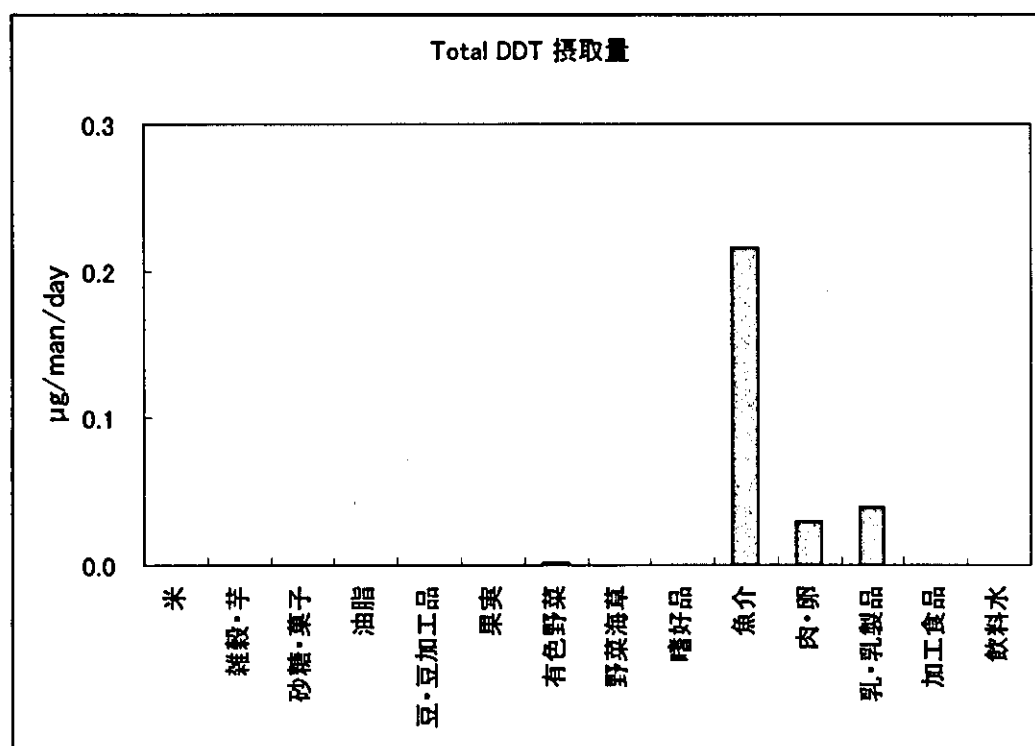
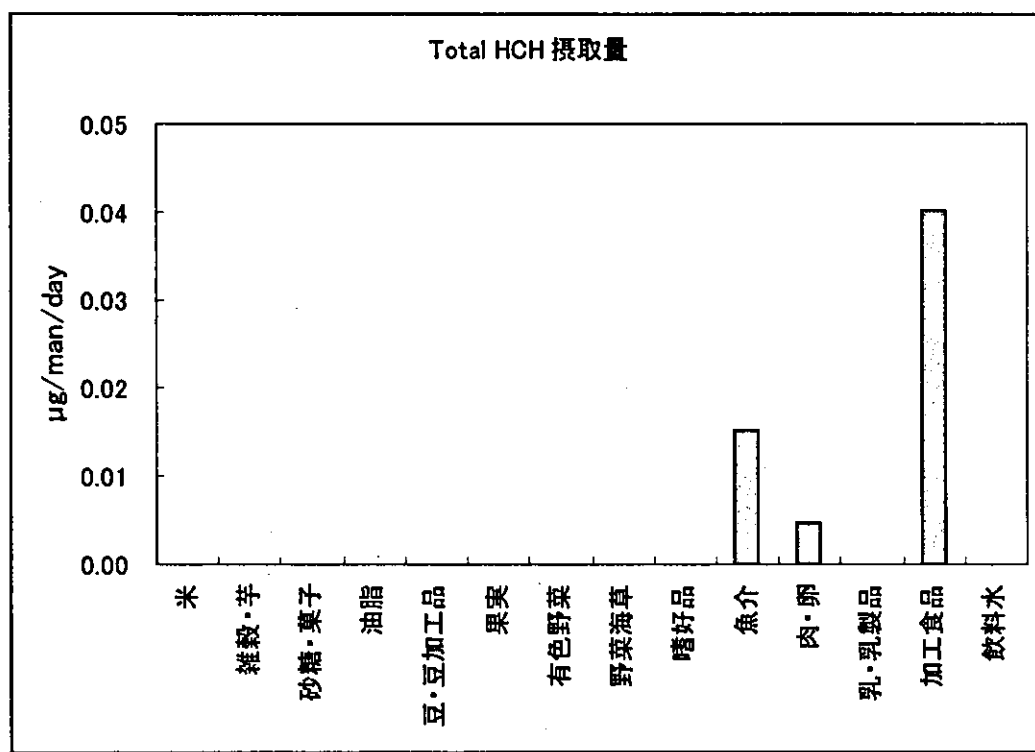


Figure 1 続き

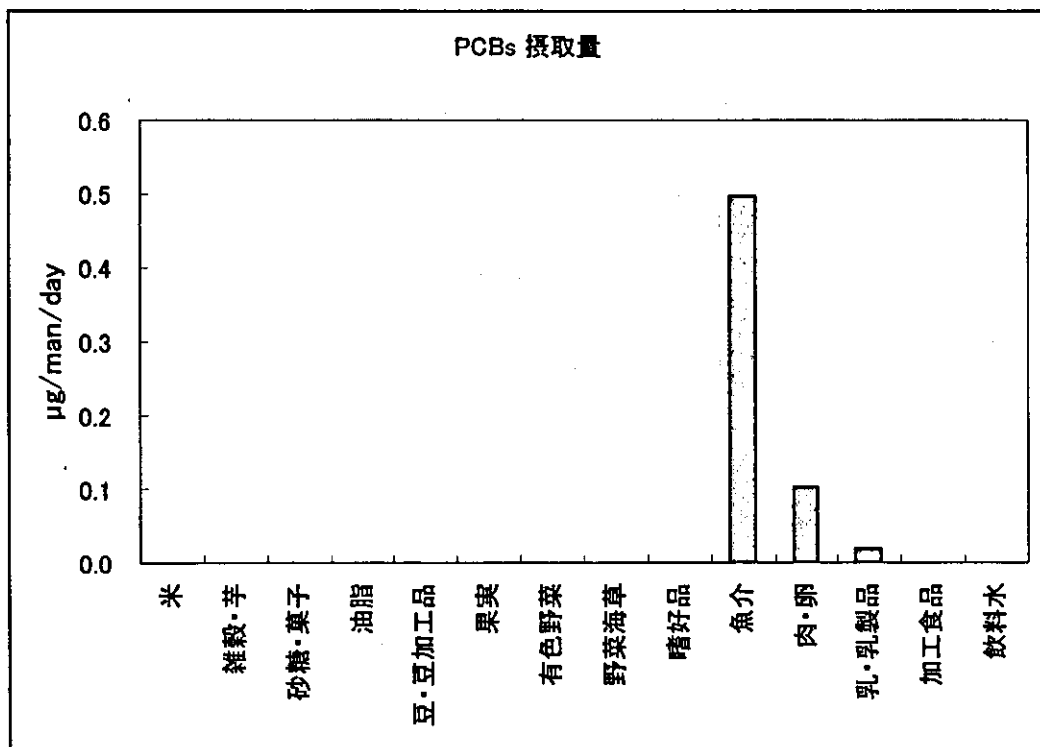
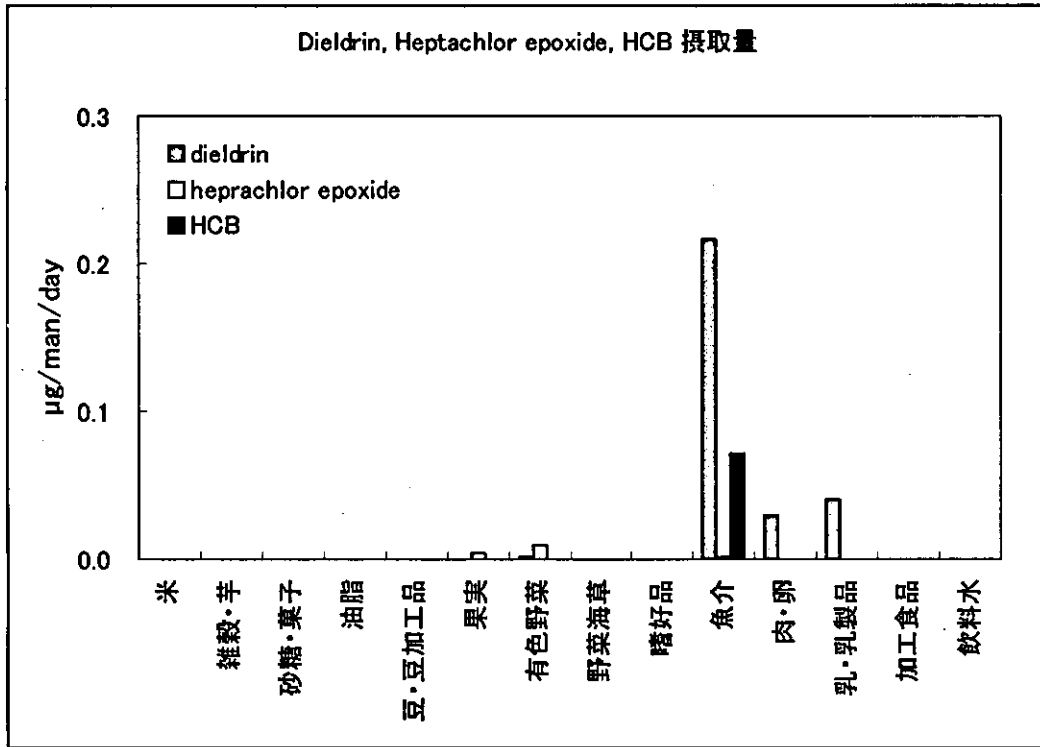


Figure 1 続き

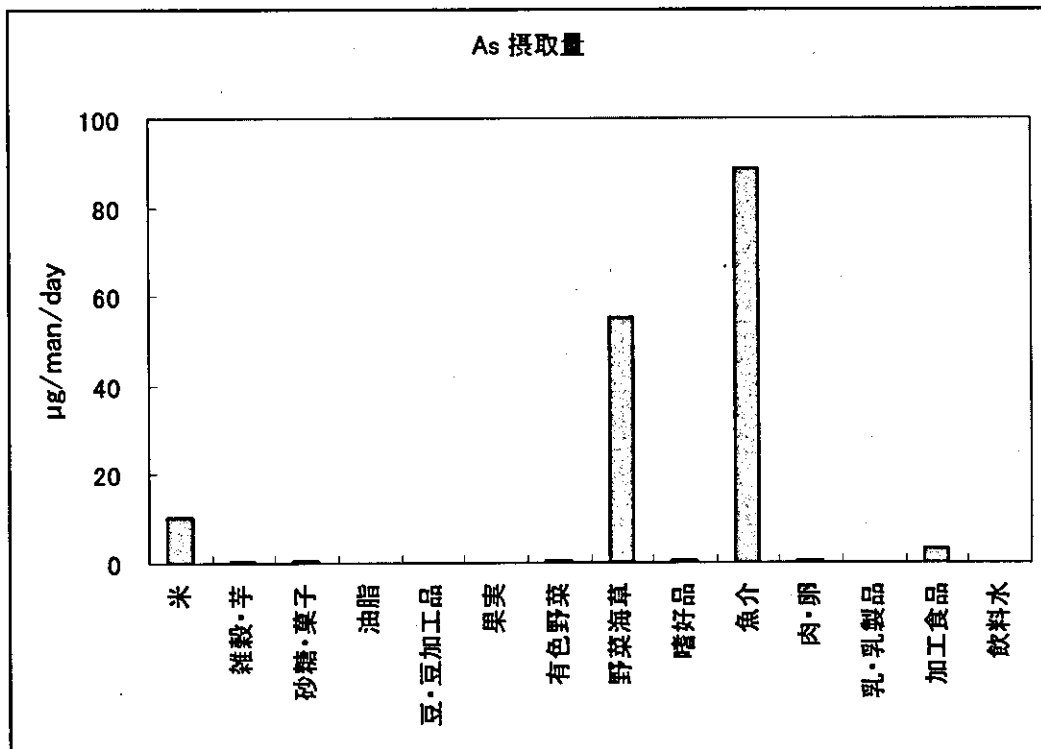
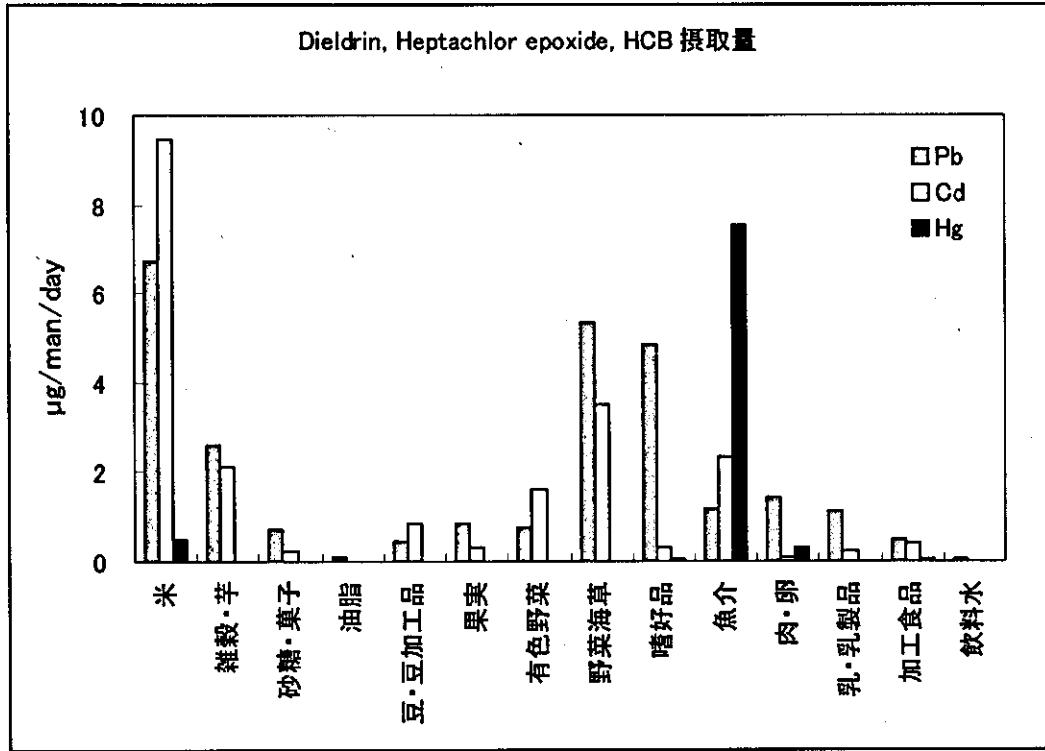
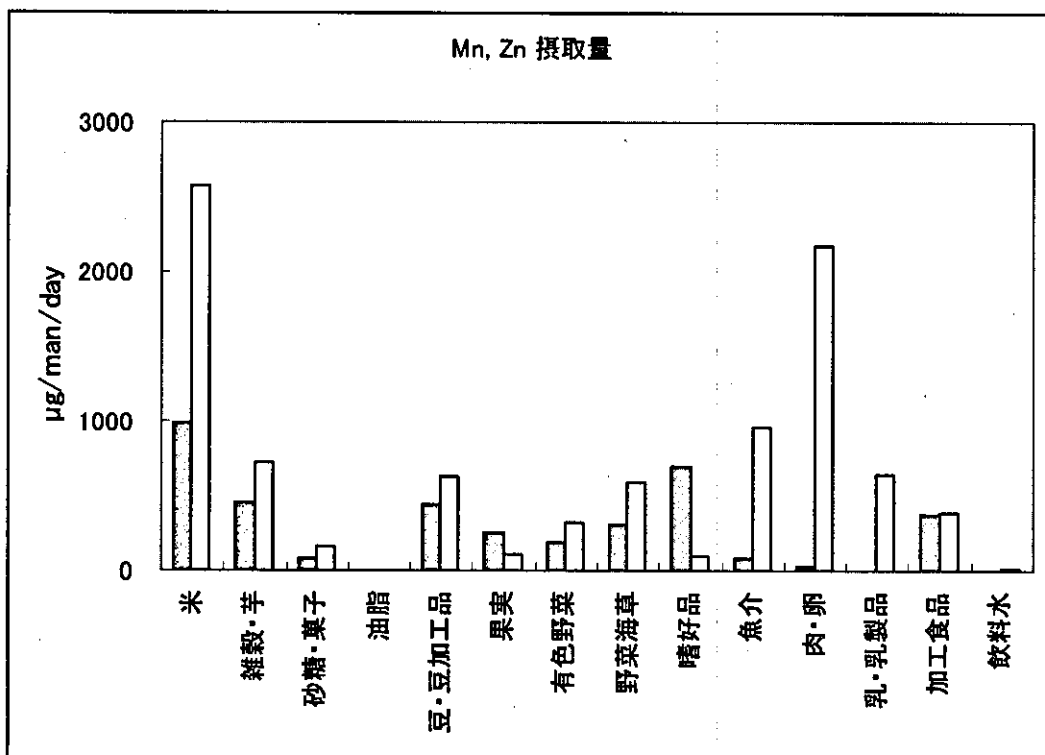
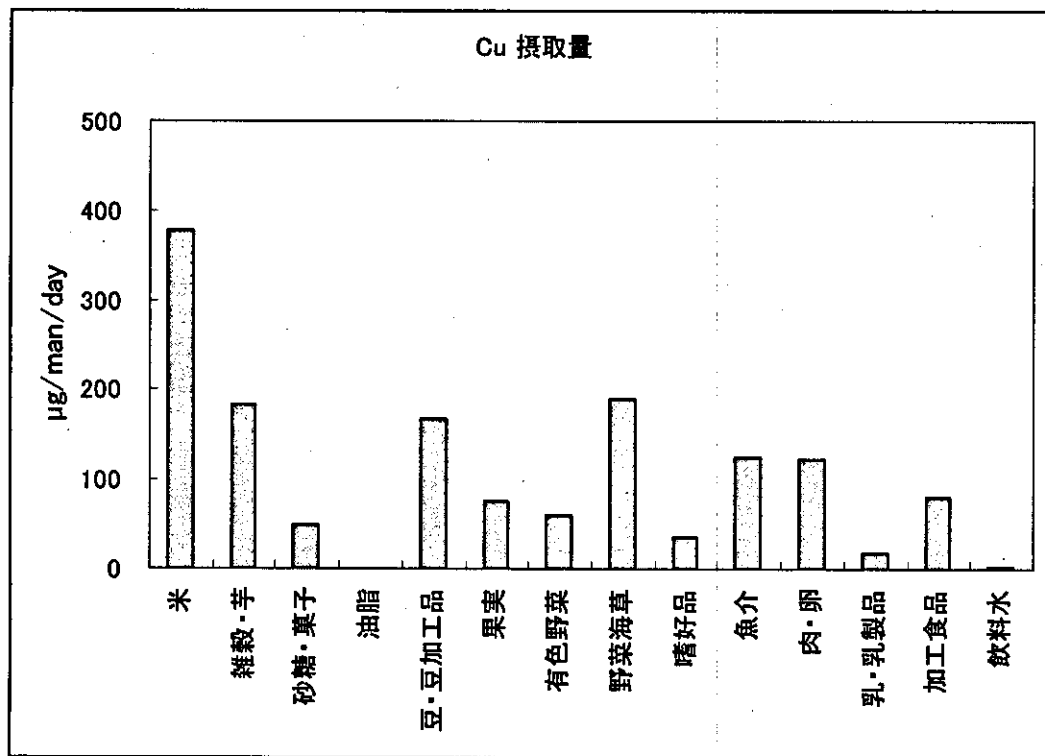


Figure 1 続き



分 担 研 究 報 告

必須アミノ酸製品等による健康影響に関する調査研究

米谷 民雄

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全性高度化推進研究事業）
分担研究報告書

必須アミノ酸製品等による健康影響に関する調査研究
（文献調査による最新の研究情報と現段階での結論）

分担研究者 米谷民雄 国立医薬品食品衛生研究所 食品部長

研究要旨

2003 年度から 2004 年度までに公表された好酸球増多筋肉痛症(EMS)および有毒油症(TOS)に関する論文をまとめた。EMS の発生をうけ市場から撤去回収された L-Trp の代替品として 5-hydroxy-L-tryptophan (5-HTP)が使用されるようになって 20 年近く経つが、安全性への危惧は未だ残っている。Das らはモデル動物への給餌実験結果や市販品に含まれるとされた不純物(peak X)の検出の再現性が乏しいことをはじめとする 7 項目を論拠に、5-HTP の安全性に触れ、問題がないと指摘している。一方、事故油のマーカール不純物である 3-(phenylamino)propane-1,2-diol esters (PAP)について、TOS の病因としての可能性や病態形成における役割も検討されている。構造上の類似性からこれら PAP エステルとリン脂質は、共にフォスホリパーゼ D の基質となり、加水分解を受ける。毒物の暴露を受けた細胞内で即時～早期に活性化される遺伝子の一つに *fos/jun* ダイマーファミリーがあり、核内転写因子 AP-1 による調節を受けている。これら遺伝子は細胞増殖、分化、炎症、アポトーシスおよび免疫反応に関わっており、TOS 発症にもつながる可能性があることから、PAP エステルのこれら遺伝子、とりわけ *c-fos* 発現への影響が調べられ、亢進結果が得られている。また、体内に取り込まれた PAP エステルが消化管、とりわけすい臓リパーゼで加水分解され、(S)型光学異性体が優先的に生成してくることが判明し、摂取後により強力な毒性物質に生体内変換される可能性があるとしている。TOS 患者の血清をプロテオミクス技法で調べ、タンパクの翻訳後修飾や成熟に関する検討を加え、対照群との比較がなされている。二次元電気泳動で血清タンパクを分け、回収した各スポットをレーザー飛行時間型質量分析に掛けた結果、患者血清中の 35 種類にもおよぶタンパクの *underexpression* ならびに *overexpression* が認められ、その差は 3 倍にもおよぶ事が判明した。数多くのハプトグロビン同族体に特徴的なゲルイメージが見られ、生物学的ならびに臨床的にも有意性を示し、疾患発症に関するリスクファクターの一つであるとしている。

研究協力者

斎藤博士（国立相模原病院 臨床研究センター）

長岡（浜野）恵（国立医薬品食品衛生研究

所 食品部）

A. 研究目的

本研究は、必須アミノ酸である L-トリブ

トファン製品の摂取により発生した好酸球増多筋肉痛症(EMS, eosinophilia-myalgia syndrome)ならびにアニリンで変性されたナタネ油の摂取により発生した有毒油症(TOS, toxic oil syndrome)の原因や症状についての文献調査を実施し、それにより、国民の安全な食生活に寄与することを目的としている。前年度の報告書以降に発表された論文を検索し、該当した7報を基にEMSおよびTOS研究の現状を概観し、現時点における結論を演繹した。

B. 研究方法

2003~2004年度の間に発表されたEMSおよびTOSに関する論文を、データベースとしてMEDLINEおよびSTNを用いて検索した結果、8報に到達することができた。しかし、国内には所蔵がないスペイン語雑誌の論文で且つ英文要旨から重要とは思われなかった論文については、本報告書には含めなかった。そのため、7報について内容をまとめることにした。

C. 研究結果および考察

1.EMS

5-Hydroxy-L-tryptophan (5-HTP) はL-tryptophanの代替品として、うつ病改善、線維筋肉痛症の鎮痛作用、さらに不眠、頭痛などの不定愁訴緩和剤として使用されている。本製品摂取と28歳のカナダ人女性に発症したEMS様疾患発生との関連は現在否定的であり、突発的に自然発生した好酸球性筋膜炎であったとの結論が出ていることから、20年間にわたり、疾患発生例は一例も無かったことになる。Dasらはこれらを踏まえ、次の7項目を挙げて5-HTPの安

全性に問題はないとしている。(1)現時点までに検討された市販5-HTP製品の全てについて、EMS発生に関連するL-Trpの毒作用に繋がるような不純物は検出されていない。(2)5-HTPを給餌したモデル動物に副作用は発生していない。(3)市販品に混入していると信じられている“peak X”の存在量は極端に微量であり、病因とするには非科学的過ぎる。(4)5-HTPの酸化物、tryptophan-4,5-dioneが同定され、peak Xと定性的な関連が指摘されているものの、これら分子は不安定であり、店頭販売されている製品に存在しているとは思えない。(5)5-HTP製品の分析条件下で一過性に強力な酸化変化が起こり、tryptophan-4,5-dioneならびにtryptophan-4,5-diolが生成する可能性があるが、artifactと言えるほどの極微量である。(6)有機的不純物として検出可能な一日当たりの摂取閾値は通常0.1%および1mgとされるが、5-HTP中の不純物の量はこれよりはるかに少ない。(7)市販されている5-HTPに対する“EMS関連”ならびに“強皮症様”等の用語の使用は消費者への誤解を招く。

2.TOS

有毒油摂取に伴うTOS発症へのリスクファクターに遺伝的要因があることは明らかである。特異なタンパクの解析は、腎および肝不全、栄養失調、癌、AIDS、糖尿病、心疾患ならびに神経疾患等で既に検討されており、それが同定されれば、プロテオミックス技法により、生体が異物、毒物に暴露されたかどうかのモニタリングにおいてバイオマーカーライブラリーを供給し

たり、免疫学的なスクリーニングを可能にすることができる。血清中に豊富に存在するアルブミンはマイナータンパク解析時の大きな障害となるために、非イオン性還元剤やゲルへのチオ尿素の添加により 88%迄除去した上で解析している。毒性油を摂取した TOS 患者ならびに非発症者の当該処理された血清を二次元電気泳動で分離した後、各スポットを回収してレーザー飛行時間型質量分析に供した。35 種類のタンパクが TOS 患者血清中で 3 倍以上 *underexpress* もしくは *overexpress* していることを見出している。これらタンパクをデータベース検索した結果、多数のハプトグロビン同族体であることが判明し、TOS 発症と関連すると思われる特徴的表現型を持っていた。ハプトグロビンの表現型は以前から生物学的、臨床的に重要な有意性を持つとされ、多くの疾患に対してのリスクファクターであろうとしている²⁾。

AP-1 は細胞増殖、分化、炎症、アポトーシスや免疫反応に関わり、毒性油等の暴露により即時に活性化される遺伝子を統括する転写因子の一つである。AP-1 は *jun/fos* dimmer family から構成され、*c-fos* は最も良く研究されている遺伝子である。その構造上の類似性から PAP エステルは吸収されリン脂質同様の経路で代謝されることが判っているので、その代謝産物が AP-1 を含む異なる転写因子の調節に関わっている可能性がある。とりわけ、フォスホリパーゼ D 活性は *c-fos* 活性化に関与していることが明らかなので、ヒト肺由来線維芽細胞における *c-fos* の誘導への効果が調べられた。PAP エステルは迅速かつ濃度依存的に *c-fos* 発現を誘導し、この効果はブタノー

ル、プロプラノールで阻害されることから、フォスホリパーゼ D の関与が強く示唆された。この知見により、AP-1 の様なある種の転写因子の脱統制化が TOS の病態形成に寄与するとしている³⁾。

ラセミ体の PAP ジオレイルエステルをヒトすい臓リパーゼ (hPL) と培養することで (S) 型光学異性体が優先的に生成してくるが、C-2 位がオレイル基のモノエステルが生成してくる。これらは不安定であり、hPL のインターベンション無しに C-1 位にアシル基を持つレジオアイソマー (位置選択的 (優先的) 異性体) と平衡になる。結局、後者のアイソマーと hPL との培養では PAP 光学異性体の生成が起こり (S) 型が優先的になる。これらの結果は、摂取された PAP エステルが hPL の基質になり、肝臓やすい臓で生体内変換される際に、光学異性体的に偏りが起きているためであろうとしている⁴⁾。

TOS が発生した当時から原因物質究明や病態解析に関わって来た Terracini は、実験的に再構成した油、事故関連油およびアニリン誘導体のいずれを用いても、モデル動物に対して TOS を再現できて初めて起因物質であると言えるが、残念なことに、これまでのところ如何なる動物種においても、自然もしくは実験的に TOS に相当する疾患を惹起したという報告は皆無であるとして、疫学研究研究の困難さを述べている⁵⁾。

幼年期に TOS 既往を持つ 31 歳の女性が、出産後 4 週目にして左主冠状動脈解離を突発的に起こし、重症心筋梗塞、左心室機能障害および緊急外科的血行再建術を実施するも改善を見ない心臓性ショックを来とし、一時的左心室サポートならびに心移植が必

要であったという極めて希なケースが報じられ、病因ならびに治療結果が紹介されている⁶⁾。

TOS や希少疾患に対する生物医学的研究を行うに当たっての倫理的見解が報告されている。研究に使用される材料を二次的に使用する場合、Carlos III 研究所倫理委員会で採択された対処法に拠れば、二次使用の倫理的的確性の議論が先決である。その後、プロスペクティブな研究を希望する研究者は参加者から、(1)材料の二次使用があるか、そしてある場合には(2)二次使用は研究のタイプによることに関して、インフォームドコンセントを文書で採るべきであるとしている⁷⁾。

D. 結論

20年の長きに亘る使用の間、副作用としての疾患の発生例が皆無であったにもかかわらず、安全性への危惧が払拭されなかった5-HTP製品に対する7項目挙げてのDasらの発言は支持されるのではないか。事故油のマーカ―不純物であるPAPエステルが、フォスフォリパーゼDの作用を経由して*c-fos*発現を亢進させるという知見は興味深い。毒物を含む刺激で即時に活性化され、細胞増殖、炎症、免疫反応を統括制御する転写因子の一つであるAP-1活性の修飾が起きているなら、TOSの病因や病態の一部を説明できる可能性がある。TOS発症におけるこれら誘導期のイベントは、数多くの血清ハプトグロビン発現の特徴的変化に反映されているかもしれない。最終的な結論はヒトを含むモデル動物での再現を待たねばならないが、この操作が極めて困難であることもまた事実である。

E. 文献

1. Das. Y.T, Bagchi. M, Bagchi. D, Preuss. HG "Safety of 5-hydroxy-L-tryptophan" Toxicology Letters 150; 111-122 (2004)
2. Quero. C, Colome. N, Prieto. MR, Carrascal. M, Posada. M, Gelpi. E, Abian. J "Determination of protein markers in human serum: Analysis of protein expression in toxic oil syndrome studies" Proteomics 4:303-315 (2004)
3. Serrano-Mollar. A, Fernandez-Zabalegui. L, Bulbena. O, Gelpi. E, Closa. D "Induction of c-fos messenger RNA by 3-(*N*-phenylamino)-1,2-propanediol esters, compounds related to Toxic Oil Syndrome" Chemico-Biological Interactions 149 ;117-123 (2004)
4. Morato. A, Martinez-Cabot. A, Escabros. J, Bujons. J, Messeguer. A "Studies on Toxic Oil Syndrome: Stereoselective hydrolysis of 3-(phenylamino) propane-1,2-diol esters by human pancreatic lipase" Chemical Research Toxicol 17:889-895 (2004)
5. Terracini. B "The limits of epidemiology and the Spanish Toxic Oil Syndrome" Int J Epidemiol 33(3) ;443-444 (2004)
6. Hinojal. YC, Di Stefano. S, Martinez. G, de la Fuente. L, Casquero. E,

Gualis. J "Spontaneous coronary dissection during postpartum: etiology and controversies in management" Ital Heart J 5(7);563-565 (2004)

7. Martin-Arribas. MC, Posada. M, Terracini. B, Carballo. F, Abaitua. I "Review of ethical aspects in biomedical research. The experience of the Ethics Committee of the Center for Toxic Oil Syndrome and Rare Diseases [CISATER]" Gac Sanit 17(6); 512-514 (2004)