

食品添加物等の複合影響に関する研究

- 食品添加物の複合影響に関する文献調査 -

研究分担者 杉本直樹 国立医薬品食品衛生研究所 食品添加物部 室長

研究要旨

我が国で使用が許可され、且つ、その成分規格が設定されている食品添加物689品目の内、使用頻度及び摂取量が多いと考えられる20品目を対象を絞り、食品添加物としての複合影響に関する文献調査を行った。昨年度に引き続き、検索エンジンとして google scholar を用い、品目英名と combined effect、cumulative effect、synergistic effect を検索語として調査した後、さらに food、react、human、toxic を検索語として対象を絞り、得られた文献情報を精査した。その結果、悪影響を与えるとする文献は1件のみであった。しかしながら、本文献では、食品添加物の実際の使用濃度でのヒトへの複合影響については、今後の検討が必要と結論していた。以上のことから、本調査において、明らかに複合影響を与えるとする文献を見出すことはできなかった。食品添加物及び食品の組合せは無限にあることから、情報の収集は困難であり、継続的且つ体系的な調査が必要であると考えられた。

研究協力者

西崎雄三 国立医薬品食品衛生研究所
佐藤直子 国立医薬品食品衛生研究所

A. 研究目的

食品添加物として、天然由来及び化学合成由来の化学構造の異なる有機化合物や酵素、さらには無機化合物等の多種が利用されている。これらは、原則として安全性について個別に評価された後、食品への使用が認められ、さらに食品衛生法の食品、添加物等の規格基準によりその品質等が担保されている。すなわち、食品添加物は、法に基づき製造基準や使用基準に従って使用されるとき、その安全性は基本的に確保されていると言え、健康に悪影響を与える可能性は低いと考えられてい

る。しかし、近年のグローバル化、加工技術の進歩、食の多様化により、食品と食品添加物、食品添加物同士の組合せは無限に増加し続けており、これらの相互作用による複合影響も懸念されている。

このような背景から、内閣府食品安全委員会では、「食品添加物の複合影響に関する検討会」を設置し、平成18年度に調査を行っている¹⁾。この報告書では、その文献調査結果より、食品添加物の複合曝露による健康影響の可能性について考察しており、食品に多数の食品添加物が使用されていても、健康影響が起こりうる可能性は極めて低く、直ちにリスク評価を行う必要のある事例は見出されなかったと結論している。実際、この文献調査結果を精査すると、現実的に健康被害を示す報告は

見受けられず、理論的な可能性の推定を示唆するのみであると考えられた。一方で、食品添加物等の複合影響に対する消費者の不安を完全に払拭できるものでもなく、継続的に調査が必要と思われた。

本研究は、食品には農薬、動物用医薬品、食品添加物、器具・容器包装からの移行物など多種多様な化学物質が混入する可能性があり、それらの個別の相互作用について情報収集が不十分であると考え、更なる情報収集を行うことを目的とした。昨年度、第9版食品添加物公定書に収載予定の全品目 689 品目²⁾について複合影響に関する文献調査を機械的に行った結果、関連する文献がヒットした。本年度は、生体あるいはヒトに対する複合影響に検索を絞り再度精査した。

B. 調査方法

1) 検索対象

第9版食品添加物公定書に成分規格が収載されている 689 品目²⁾を検索対象とした。ただし、昨年度の文献調査の結果、ヒット数が高い品目のうち、食品添加物として使用頻度が高い、あるいは摂取量が多いと考えられる 20 品目に調査対象を絞った(表1)。

2) 検索方法

食品添加物の複合影響に関する文献調査は、昨年度に引き続き、以下の方法で行った。

文献調査の検索エンジンとして Google Scholar³⁾を用いた。検索範囲は、期間指定は行わず、「特許部分」及び「引用部分」を除外した。検索時期は平成 29 年 6 月～7 月上旬である。

検索語には、検索対象の食品添加物の品名(和名に対応する英名)と複合影響を示す用語 combined effect、cumulative effect、synergistic effect のいずれかを検索欄に共に入

力し、「,(半角カンマ)」でそれを区切った。Google の検索エンジンにおいてダブルクォーテーション「" ”」で文言を括った場合、フレーズ検索と見なされ、複数語であってもその順序で用いられているものを選択的に検索することができる。検索語句の優先順位は“combined effect”、“cumulative effect”、“synergistic effect”の順とした(step 1)。さらに食品摂取に絞り込むため、“food”、“react”、“human”、“toxic”の検索語を加え、得られた検索結果を調査した(step 2)。

3) 検索結果の集計

2)に示した方法により、表1に示した 20 品目について文献検索を行い、各品目について用いた検索語、検索ヒット数、ヒットした文献から複合影響について記述されていると確認された該当文献数を整理した。次に、およそ 100 以下に絞り込まれた文献要旨(abstract)を確認後、明らかに複合影響に関する記述が示されている文献を選出した(step 3)。すなわち、「プロピオン酸ナトリウム(sodium propionate)」を例として具体的には以下の様に行った。Google Scholar の検索欄に[sodium propionate,“combined effect”]と入力、オプションから「特許部分」及び「引用部分」のチェックを外して検索した後、“toxic”と入力しヒット数を 97 とし、これら文献要旨(abstract)の記述をそれぞれ確認した。同様に他の組合せ検索語についても検索を行い、ヒットした文献要旨を確認した。

C. 結果及び考察

1) 検索対象の選定

食品添加物公定書に収載される全品目を文献調査対象とした。ただし、全品目を精査することは不可能であるため、昨年度の調査により複合影響に関連すると考えられる文献が

多くヒットした品目の内、流通量、生産量、使用頻度が高いと考えられる 20 品目に調査対象を絞った (表 1)。

2) 検索結果

2) 3) に示した方法 (step 1~3) により、第 9 版食品添加物公定書に収載される 20 品目それぞれについて検索を行った。複合検索によりヒットした文献の要旨を全て確認し、複合影響に関する文献のみを選出した。

3) 文献調査

表 1 に示した食品添加物 20 品目について文献検索を行ったが、最終的に複合影響に関すると考えられる文献は以下の 3 件となった。

ステビア抽出物 (stevioside) :

Ulbricht, C., et al. "An evidence-based systematic review of stevia by the Natural Standard Research Collaboration." *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Cardiovascular & Hematological Agents)* 8.2 (2010): 113-127.

The objective of this study was to evaluate the scientific evidence on stevia, including expert opinion, folkloric precedent, history, pharmacology, kinetics/dynamics, interactions, adverse effects, toxicology, and dosing. This review serves as a clinical support tool. Electronic searches were conducted in 10 databases, 20 additional journals (not indexed in common databases), and bibliographies from 50 selected secondary references. No restrictions were placed on the language or quality of the publications. All literature collected pertained to efficacy in humans, dosing, precautions, adverse effects, use in

pregnancy and lactation, interactions, alteration of laboratory assays, and mechanisms of action. Standardized inclusion and exclusion criteria were used for selection. Grades were assigned using an evidence-based grading rationale. Based on the availability of scientific data, two indications are discussed in this review: hypertension and hyperglycemia. Evaluation of two long-term studies (1 and 2 years in length, respectively) indicates that stevia may be effective in lowering blood pressure in hypertensive patients, although data from shorter studies (1-3 months) did not support these findings. A pair of small studies also report positive results with respect to glucose tolerance and response, although the relatively low methodological rigor of these experiments limits the strength of these findings. Further investigation is warranted in both indications.

(和訳) この研究の目的は、専門家の意見、民俗伝承、歴史、薬理学、反応速度論/ダイナミクス、相互作用、有害作用、毒物学、投薬など、ステビアに関する科学的証拠を評価することである。このレビューは臨床支援ツールとして役立つ。電子的検索は、10 のデータベース、20 の追加雑誌 (ただし、共通のデータベースで索引付けされていない) 及び 50 の選択した 2 次的な参考文献からの参考文献で実施された。出版物の言語や質に制限していない。選択されたすべての文献は、ヒトにおける有効性、投与、注意、副作用、妊娠及び泌乳における使用、相互作用、実験室アッセイの改変、及び作用メカニズムに関するものであった。選択には標準化された包含基準及び除外基準を用いた。等級は、証拠に基づく理論的解釈による格付けを用いて示した。科学的データの入手可能性に基づき、このレビューでは高血圧症と高血糖の 2 つが議論さ

れた。短期間の試験(1-3ヶ月)のデータはこれらの知見を支持しなかったが、ステビアは高血圧患者の血圧を低下させるのに有効である可能性があることを2つの長期試験(それぞれ長さ1年及び2年)が支持した。1組の小規模研究でも、グルコース耐性及び応答に関して肯定的な結果が報告されているが、これらの実験の方法論的厳密さが比較的低いため、これらの知見の強度は制限される。さらなる調査が両示唆を正当化する。

カンタキサンチン(canthaxanthin):

Weber, U., et al. "Experimental carotenoid retinopathy." Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology 225.3 (1987): 198-205.

β -Carotene, canthaxanthin, and β -carotene plus canthaxanthin were administered to "chinchilla bastard" pigmented rabbits in their rabbit diet (approximately 200 ppm carotenoid per group). The effect of the carotenoids on retinal function and morphology was tested against a control group in the course of 11 months. Electroretinography showed that in contrast to the control animals, β -carotene-treated rabbits produced increasing peak latencies of the scotopic b-waves. In the canthaxanthin-treated rabbits, a- and b-waves showed hypernormal amplitudes at low cumulative dosages (approximately 0.5-2 g) and reduced amplitudes at higher dosages (about 5 g). The peak latencies of the scotopic a- and b-waves increased remarkably. This effect was still stronger in the carotenoid combination. Histology and electron microscopy indicated that in contrast to the control animals, canthaxanthin-treated rabbits showed a reduction in retinal thickness in some samples. In particular, they exhibited alterations in the granular

layers and a marked diminution of the photoreceptor outer segments and morphological alterations of the photoreceptor inner segments with massive deposition of electron-dense material. In all animals treated with carotenoids, lipid droplets of the retinal pigment epithelium were enlarged in size and number.

(和訳) β -カロテン、カンタキサンチン及び β -カロチン及びカンタキサンチンをウサギの食餌(1グループあたり約200ppmのカロテノイド)で「チンチラ・バスタード」色素性ウサギに投与した。カロテノイドの網膜機能及び形態に対する効果を11ヶ月間の対照群に対して試験した。網膜電図検査では、対照動物とは対照的に、 β -カロテン処理ウサギは暗点の波のピーク潜時を増加させることが示された。カンタキサンチン処理したウサギでは、a- and b波は低累積投与量(約0.5-2g)で過度の振幅を示し、高投与量(約5g)では減少した振幅を示した。Scotopic a- and b-waveのピークレイテンシは著しく増加した。この効果は、カロテノイドの組み合わせにおいてなお強力であった。組織学及び電子顕微鏡検査は、対照動物とは対照的に、カンタキサンチン処理ウサギはいくつかの試料において網膜の厚さの減少を示した。特に、それらは顆粒層の変化及び光受容体の外側セグメントの顕著な減少及び電子密度の高い物質の大量堆積による光受容体の内側セグメントの形態変化を示した。カロテノイドで処置した全ての動物において、網膜色素上皮の脂質小滴のサイズ及び数が増大した。

食用赤色40号(allura red AC):

Park, M., et al. "Risk assessment for the combinational effects of food color additives: neural progenitor cells and hippocampal

neurogenesis." Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A 72.21-22 (2009): 1412-1423.

In 2006, the Korea Food and Drug Administration reported that combinations of dietary colors such as allura red AC (R40), tartrazine (Y4), sunset yellow FCF (Y5), amaranth (R2), and brilliant blue FCF (B1) are widely used in food manufacturing. Although individual tar food colors are controlled based on acceptable daily intake (ADI), there is no apparent information available for how combinations of these additives affect food safety. In the current study, the potencies of single and combination use of R40, Y4, Y5, R2, and B1 were examined on neural progenitor cell (NPC) toxicity, a biomarker for developmental stage, and neurogenesis, indicative of adult central nervous system (CNS) functions. R40 and R2 reduced NPC proliferation and viability in mouse multipotent NPC, in the developing CNS model. Among several combinations tested in mouse model, combination of Y4 and B1 at 1000-fold higher than average daily intake in Korea significantly decreased numbers of newly generated cells in adult mouse hippocampus, indicating potent adverse actions on hippocampal neurogenesis. However, other combinations including R40 and R2 did not affect adult hippocampal neurogenesis in the dentate gyrus. Evidence indicates that single and combination use of most tar food colors may be safe with respect to risk using developmental NPC and adult hippocampal neurogenesis. However, the response to excessively high dose combination of Y4 and B1 is suggestive of synergistic effects to suppress proliferation of NPC in adult hippocampus. Data indicated that combinations of

tar colors may adversely affect both developmental and adult hippocampal neurogenesis; thus, further extensive studies are required to assess the safety of these additive combinations.

(和訳) 2006年、韓国食品医薬品局 (FDA) は、アルラレッド AC (R40)、タートラジン (Y4)、サンセットイエローFCF (Y5)、アマランス (R2)、ブリリアントブルーFCFが食品の混合着色料として使用されると報告した。個別のタール色素は1日摂取許容量 (ADI) に基づいて管理されるが、これらの組み合わせが食品の安全性にどのように影響するかについての情報は無い。本研究では、R40、Y4、Y5、R2及びB1の単独及び併用の影響を、神経前駆細胞 (NPC) 毒性、発達段階のバイオマーカー及び神経発生、成人中枢神経系 (CNS) について試験した。R40及びR2は、CNSモデルにおいて、マウス多分化能 NPC における NPC 増殖及び生存率を低下させた。マウスモデルで試験したいくつかの組み合わせの中で、Y4とB1の組み合わせは韓国の平均一日摂取量の1000倍以上で成人マウス海馬で新生細胞の数を有意に減少させ、海馬の神経新生に有害な作用を示した。しかし、R40及びR2を含む他の組み合わせは、歯状回における成人海馬神経発生に影響を与えなかった。この結果は、発達中のNPC及び成人の海馬神経発生を用いたリスクに関して、ほとんどのタールの食用色素の単一及び組み合わせの使用が安全である可能性が高いことを示している。しかし、Y4とB1との高用量組み合わせに対する応答は、成人海馬におけるNPCの増殖を抑制するための相乗効果を示唆している。このデータは、タール色の組み合わせが発生及び成人の海馬神経発生の両方に悪影響を及ぼし得ることをデータは示している。したがって、これらの色素添加物の組み合わせの安全性を

評価するためには、さらに徹底的な研究が必要である。

この3つの文献の内、その内容が明らかに食品添加物の複合影響について論じているものは、食用赤色40号(allura red AC)を検索対象としてヒットした文献のみであった。ただし、この文献は比較的高濃度のとき複合影響が現れることを根拠としており、食品に添加する通常の濃度で実際にヒトに対して影響が出るかどうかは更なる検討が必要とされると結論されている。

以上のことから、今回の調査において、食品添加物の実際の使用濃度でヒトに対して複合影響を示す文献を見出すことができなかった。しかしながら、“Synergistic”、“Interaction”、“additive”の用語で検索を行うと関連する文献が2万以上ヒットし、これらの殆どが有効性に関する複合影響を論じているものであるが、中には悪影響について報告しているものもあり得ると考えられる。よって、本調査は、検索方法を検討すべきなのかもしれない。

D．結論

我が国で使用が許可され、すなわち、食品添加物公定書に収載される食品添加物689品目の内、食品添加物として使用頻度が高い、あるいは摂取量が多いと考えられる20品目に調査対象を絞り、複合影響に関する文献調査を行った。その結果、明らかに複合影響について論じている文献として見いだせたものは食用赤色40号(allura red AC)のみであった。

この文献では、複合影響が生じる可能性を認めるものの、実際の使用量において複合影響が生じるかどうかの判断は今後の検討が必要と結論している。

食品添加物同士、食品添加物と食品成分との組合せは無限にあることから、現時点において化学的な評価や短期間での体系的な調査が困難であると考えられる。したがって、食品添加物等の複合影響について体系的に調査を行ったが、今回新たな知見を十分に得ることができなかった。継続的且つ体系的な調査が今後必要であると考えられる。

E．参考情報・文献

- 1) 食品添加物の複合影響に関する情報収集調査報告書、株式会社三菱総合研究所(平成19年3月)、内閣府食品安全委員会、平成18年度食品安全確保総合調査(<https://www.fsc.go.jp/senmon/anzenchousa/anzenchousa18keikaku.html>)(2007.4.24 update)
- 2) 第9版食品添加物公定書案について、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会、平成27年12月25日(2015.12.25)(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000107623.html>)
- 3) Google Scholar (<https://scholar.google.co.jp/>)

F．研究業績

なし

G．知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 “複合影響”の検索対象とした品目とその検索結果一覧

Code No.	食品添加物(和名)	(英名)	Step 1 search term		Step 2 search term				Step 1 + 2 hit No.	Step 3 hit No.	
FA053200	プロピオン酸ナトリウム	Sodium propionate	"Sodium propionate"	"combined effect"	"toxic"				97	0	
			"Sodium propionate"	"cumulative effect"	"toxic"					28	0
			"Sodium propionate"	"synergistic effect"	"food"	"react"	"human"	"toxic"		32	0
FA010500	エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム	disodium ethylenediaminetetraacetate	"disodium ethylenediaminetetraacetate"	"combined effect"	"toxic"				28	0	
			"disodium ethylenediaminetetraacetate"	"cumulative effect"	"toxic"					4	0
			"disodium ethylenediaminetetraacetate"	"synergistic effect"	"toxic"					70	0
FA051800	フマル酸	Fumaric acid	"Fumaric acid"	"combined effect"	"food"	"react"	"human"	"toxic"	49	0	
			"Fumaric acid"	"cumulative effect"	"toxic"					60	0
			"Fumaric acid"	"synergistic effect"	"food"	"react"	"human"	"toxic"		96	0
FA001100	L - アスコルビン酸	Ascorbic acid, L-Ascorbic acid	"Ascorbic acid, L-Ascorbic acid"	"combined effect"	"toxic"				5	0	
			"Ascorbic acid, L-Ascorbic acid"	"cumulative effect"	"toxic"					1	0
			"Ascorbic acid, L-Ascorbic acid"	"synergistic effect"	"toxic"					26	0
FA046100	パントテン酸カルシウム	calcium pantothenate	"calcium pantothenate"	"combined effect"	"food"	"react"	"human"	"toxic"	11	0	
			"calcium pantothenate"	"cumulative effect"	"toxic"					65	0
			"calcium pantothenate"	"synergistic effect"	"food"	"react"	"human"	"toxic"		12	0
FA043700	二酸化チタン	Titanium dioxide	"Titanium dioxide"	"cumulative effect"	"food"	"react"	"human"	"toxic"	54	0	
FA036200	ソルビン酸	Sorbic acid	"Sorbic acid"	"combined effect"	"food"	"react"	"human"	"toxic"	98	0	
			"Sorbic acid"	"cumulative effect"	"toxic"					59	0
			"Sorbic acid"	"synergistic effect"	"food"	"react"	"human"	"toxic"		139	0
FA036300	ソルビン酸カリウム	Potassium sorbate	"Potassium sorbate"	"combined effect"	"food"	"react"	"human"	"toxic"	117	0	
			"Potassium sorbate"	"cumulative effect"	"toxic"					32	0
			"Potassium sorbate"	"synergistic effect"	"food"	"react"	"human"	"toxic"		135	0
FA032500	食用黄色4号	Tartrazine	"Tartrazine"	"combined effect"	"food"	"react"	"human"	"toxic"	24	0	
			"Tartrazine"	"cumulative effect"	"toxic"					55	0
			"Tartrazine"	"synergistic effect"	"food"	"react"	"human"	"toxic"		57	0
FA000700	亜酸化窒素	Nitrous oxide	"Nitrous oxide"	"cumulative effect"	"food"	"react"	"human"	"toxic"	164	0	
			"Nitrous oxide"	"cumulative effect"	"food"	"react"	"human"	"toxic"		168	0
			"Nitrous oxide"	"synergistic effect"	"food"	"react"	"human"	"toxic"		241	0
FA012500	カオリン	Aluminium silicate	"Aluminium silicate"	"combined effect"	"toxic"				61	0	
			"Aluminium silicate"	"cumulative effect"	"toxic"					15	0
			"Aluminium silicate"	"synergistic effect"	"toxic"					68	0
FA012500	カオリン	Kaolin	"Kaolin"	"combined effect"	"food"	"react"	"human"	"toxic"	80	0	
			"Kaolin"	"cumulative effect"	"food"	"react"	"human"	"toxic"		38	0
			"Kaolin"	"synergistic effect"	"food"	"react"	"human"	"toxic"		170	0
FA036600	タウリン(抽出物)	Taurine	"Taurine"	"combined effect"	"food"	"react"	"human"	"toxic"	132	0	
			"Taurine"	"cumulative effect"	"food"	"react"	"human"	"toxic"		52	0
			"Taurine"	"synergistic effect"	"food"	"react"	"human"	"toxic"		278	0
FA032100	食用赤色102号	Ponceau 4R, Cochineal Red A	"Ponceau 4R, Cochineal Red A"	"combined effect"	"toxic"				0	0	
			"Ponceau 4R, Cochineal Red A"	"cumulative effect"	"toxic"					2	0
			"Ponceau 4R, Cochineal Red A"	"synergistic effect"	"toxic"					2	0
FA016500	キシリトール	Xylitol	"Xylitol"	"combined effect"	"food"	"react"	"human"	"toxic"	48	0	
			"Xylitol"	"cumulative effect"	"toxic"					79	0
			"Xylitol"	"synergistic effect"	"food"	"react"	"human"	"toxic"		97	0
FA031900	食用赤色40号	Allura Red AC	"Allura Red AC"	"combined effect"	"toxic"				8	1	
			"Allura Red AC"	"cumulative effect"	"toxic"					3	0
			"Allura Red AC"	"synergistic effect"	"toxic"					24	0
FA036000	D - ソルビトール	Sorbitol	"Sorbitol"	"combined effect"	"toxic"				2	0	
			"Sorbitol"	"cumulative effect"	"toxic"					1	0
			"Sorbitol"	"synergistic effect"	"toxic"					3	0
FA035200	ステビア抽出物	Stevioside	"Stevioside"	"combined effect"	"toxic"				56	1	
			"Stevioside"	"cumulative effect"	"toxic"					16	0
			"Stevioside"	"synergistic effect"	"food"	"react"	"human"	"toxic"		20	0
FA032200	食用赤色104号	phloxine BK	"phloxine BK"	"combined effect"	"toxic"				0	0	
			"phloxine BK"	"cumulative effect"	"toxic"					0	0
			"phloxine BK"	"synergistic effect"	"toxic"					1	0
FA015750	カンタキサンチン	Canthaxanthin	"Canthaxanthin"	"combined effect"	"food"	"react"	"human"	"toxic"	34	0	
			"Canthaxanthin"	"cumulative effect"	"toxic"					59	1
			"Canthaxanthin"	"synergistic effect"	"food"	"react"	"human"	"toxic"		100	0