

（案）

かび毒評価書

総アフラトキシン

（アフラトキシン B1、B2、G1 及び G2）

2008年11月17日

食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会

目次

1	目次	頁
2		
3	○食品安全委員会委員名簿.....	5
4	○食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会専門委員名簿.....	5
5	○他の専門調査会に属する専門委員.....	5
6	○要約.....	6
7		
8	I. 背景.....	7
9	1. 経緯.....	7
10	2. 現行規制等.....	7
11	(1) 国内規制.....	7
12	(2) 諸外国等の規制またはガイドライン値.....	7
13		
14	II. 評価対象物質の概要.....	9
15	1. 名称、分子式、分子量、構造式.....	9
16	(1) アフラトキシンB ₁ (AFB ₁).....	9
17	① 化学名.....	9
18	② 分子式.....	9
19	③ 分子量.....	9
20	④ 構造式.....	9
21	(2) アフラトキシンB ₂ (AFB ₂).....	9
22	① 化学名.....	9
23	② 分子式.....	9
24	③ 分子量.....	9
25	④ 構造式.....	9
26	(3) アフラトキシンG ₁ (AFG ₁).....	9
27	① 化学名.....	9
28	② 分子式.....	10
29	③ 分子量.....	10
30	④ 構造式.....	10
31	(4) アフラトキシンG ₂ (AFG ₂).....	10
32	① 化学名.....	10
33	② 分子式.....	10
34	③ 分子量.....	10
35	④ 構造式.....	10
36	2. 物理化学的特性.....	10
37	3. 産生生物.....	11
38	4. 発見の経緯.....	12

1	III. 安全性に係る知見の概要.....	13
2	1. 実験動物等における体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）.....	13
3	(1) 実験動物及び動物組織.....	13
4	① 吸収.....	13
5	② 分布.....	13
6	③ 代謝.....	13
7	④ 排泄.....	14
8	(2) ヒト組織.....	15
9	2. 実験動物等における毒性（AFB1）.....	16
10	(1) 急性毒性.....	16
11	(2) 慢性毒性・発がん性.....	17
12	① 82週間発がん性試験（ラット、混餌投与）.....	17
13	② 104週間発がん性試験（ラット、混餌投与）.....	17
14	③ 生涯投与発がん性試験（ラット、混餌投与）.....	18
15	④ 生涯投与発がん性試験（ラット、混餌投与）.....	18
16	⑤ 88週間発がん性試験（ラット、混餌投与）.....	19
17	⑥ 82週間発がん性試験（ラット、強制経口投与）.....	19
18	⑦ 78週間発がん性試験（ラット、強制経口投与）.....	19
19	⑧ 86週間発がん性試験（ラット、強制経口投与）.....	20
20	⑨ 500日間発がん性試験（ラット、強制経口投与）.....	20
21	⑩ 104週間発がん性試験（ラット、強制経口投与）.....	20
22	⑪ 104週間発がん性試験（ラット、強制経口投与）.....	21
23	⑫ 66週間発がん性試験（ラット、強制経口投与）.....	21
24	⑬ 90週間発がん性試験（ラット、飲水投与）.....	21
25	⑭ 46週間発がん性試験（ラット、腹腔内投与）.....	21
26	⑮ 65週間発がん性試験（ラット、皮下投与）.....	21
27	⑯ 58週間発がん性試験（ラット、皮下投与）.....	22
28	⑰ 70週間発がん性試験（マウス、混餌投与）.....	22
29	⑱ 24週間発がん性試験（マウス、腹腔内投与）.....	22
30	⑲ 24週間発がん性試験（マウス、腹腔内投与）.....	22
31	⑳ 82週間発がん性試験（マウス、腹腔内投与）.....	22
32	㉑ 15カ月間発がん性試験（トランスジェニックマウス、腹腔内投与）...	23
33	㉒ 78週間発がん性試験（ハムスター、強制経口投与）.....	23
34	㉓ 発がん性試験（サル、腹腔内及び経口投与）.....	23
35	㉔ 172週間発がん性試験（ツパイ、混餌投与）.....	24
36	(3) 生殖発生毒性.....	26
37	① 生殖毒性試験（ラット、強制経口投与）.....	26
38	② 生殖毒性試験（ラット、強制経口投与）.....	26

1	③ 生殖毒性試験(ラット、腹腔内投与)	26
2	④ <i>in vitro</i> 生殖毒性試験(ラット)	26
3	⑤ 生殖毒性試験(マウス、混餌投与)	26
4	⑥ 生殖毒性試験(ウサギ、強制経口投与)	26
5	⑦ 生殖毒性試験(ミンク、混餌投与)	27
6	⑧ 発達神経毒性試験(ラット、皮下投与)	27
7	⑨ 発達神経毒性試験(ラット、腹腔内投与)	27
8	⑩ 発生毒性試験(ラット、皮下投与)	27
9	⑪ <i>in vitro</i> 発生毒性試験(ラット)	27
10	⑫ 発生毒性試験(マウス、腹腔内投与)	28
11	⑬ 発生毒性試験(マウス、強制経口投与)	28
12	⑭ 発生毒性試験(マウス、強制経口投与)	28
13	⑮ 発生毒性試験(ニワトリ)	28
14	(4) 遺伝毒性	28
15	① AFB1の遺伝毒性試験	28
16	② AFB1の遺伝毒性の活性への修飾因子に関する試験	29
17	③ AFB1誘発腫瘍における癌原遺伝子及び腫瘍抑制遺伝子に関する試験	29
18	(5) その他	30
19	① AFB1の発がん性を修飾する因子	30
20	② 免疫毒性	31
21	3. ヒトにおける知見(AFB1)	32
22	(1) 体内動態(吸収、分布、代謝、排泄)	32
23	(2) 急性毒性	33
24	(3) 発がん性	33
25	① 記述調査	33
26	② コホート調査	34
27	③ 症例対照調査	35
28	(4) 生殖発生毒性	36
29	(5) 遺伝毒性等	37
30	① 尿中及び組織中におけるDNA付加体	37
31	② タンパク質付加体	37
32	③ DNAへの結合の修飾因子	38
33	④ ヒト肝細胞癌におけるp53腫瘍抑制遺伝子の突然変異	38
34	⑤ ヒト肝細胞癌におけるその他の遺伝的変化	39
35	(6) その他	39
36	4. AFB1以外のアフラトキシンに関する知見	39
37	(1) アフラトキシンB ₂ (AFB2)	39
38	① 代謝	39

1	② 遺伝毒性	40
2	③ 発がん性	40
3	(2) アフラトキシンG ₁ (AFG1)	41
4	① 代謝	41
5	② 遺伝毒性	41
6	③ 発がん性	41
7	(3) アフラトキシンG ₂ (AFG2)	42
8	① 遺伝毒性	42
9	② 発がん性	42
10	5. 発がんリスクの推定 (AFB1)	42
11	(1) JECFA	43
12	(2) EFSA	44
13	6. 暴露状況	45
14	(1) 汚染実態	45
15	(2) 暴露量の推計 (AFB1)	49
16		
17	IV. 食品健康影響評価	51
18		
19	・別紙1：検査値等略称	53
20	・別紙2：2004～2006年度に実施されたアフラトキシン汚染実態調査結果	54
21	・参照	55
22		

1 **<審議の経緯>**

- 2008年 9月 3日 厚生労働大臣より食品中の総アフラトキシンに係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
- 2008年 9月 11日 第254回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 10月 14日 第9回かび毒・自然毒等専門調査会
- 2008年 11月 17日 第10回かび毒・自然毒等専門調査会
第 回かび毒・自然毒等専門調査会
かび毒・自然毒等専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
第 回食品安全委員会（報告）
（同日付で厚生労働大臣に通知）

2

3 **<食品安全委員会委員名簿>**

- 4 見上 彪（委員長）
- 5 小泉直子（委員長代理）
- 6 長尾 拓
- 7 野村一正
- 8 畑江敬子
- 9 廣瀬雅雄
- 10 本間清一

11

12 **<食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会専門委員名簿>**

- | | |
|---------------|----------|
| 13 佐竹元吉（座長） | 21 塩見一雄 |
| 14 高鳥浩介（座長代理） | 22 渋谷 淳 |
| 15 荒川 修 | 23 豊田正武 |
| 16 大島泰克 | 24 伏谷伸宏 |
| 17 河合賢一 | 25 矢部希見子 |
| 18 熊谷 進 | 26 山浦由郎 |
| 19 合田幸広 | 27 芳澤宅賈 |
| 20 小西良子 | |

28

29 **<他の専門調査会に属する専門委員>**

- 30 広瀬明彦
- 31 本間正充
- 32 （2008年11月17日 第10回かび毒・自然毒等専門調査会）

要 約

総アフラトキシン（アフラトキシン B₁、B₂、G₁ 及び G₂）について、JECFA、EFSA 及び IARC の資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、体内動態試験、急性毒性試験、慢性毒性・発がん性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、ヒトにおける疫学調査結果等である。

アフラトキシン B₁（AFB₁）の遺伝毒性については、*in vitro* 及び *in vivo* とともに広範な試験が実施されており、そのほとんどにおいて陽性の結果が得られている。

発がん性については、ほとんどの動物種において肝臓が標的器官であり、肝細胞癌が最も多く認められた。

非発がん毒性については、実験動物において生殖パラメーターの異常、催奇形性、免疫毒性などが認められた。

人における疫学調査のほとんどにおいて AFB₁ 暴露と肝細胞癌との相関が指摘されている。これらの調査はアフラトキシンの暴露量が多く、かつ、HBV の罹患率が高い地域で実施されており、HBV 感染はリスク因子であることが示唆されている。

AFB₁ 以外のアフラトキシンについては、アフラトキシン G₁ では遺伝毒性及び発がん性が認められた。アフラトキシン B₂ 及び G₂ に関するデータは限られている。

IARC では、自然界で生じるアフラトキシン混合物はヒトに対して発がん性がある物質（グループ 1）と分類している。

上記のことから、総アフラトキシンは遺伝毒性が関与すると判断される発がん物質であり、発がんリスクによる評価が適切であると判断された。一方、非発がん影響に関しては、TDI を設定するための定量的評価に適用できる報告はなく、非発がん性を指標とした TDI を求めることは困難と判断された。発がんリスクについては、人の疫学調査の結果から、体重 1kg あたり 1 ng/日の用量で生涯にわたり AFB₁ に経口暴露した時の肝臓癌が生じるリスクとして、HBsAg 陽性者では 0.3 人/10 万人/年（不確実性の範囲 0.05～0.5 人/10 万人/年）、HBsAg 陰性者では 0.01 人/10 万人/年（不確実性の範囲 0.002～0.03 人/10 万人/年）となった。

暴露量の推定結果から、AFB₁ に対して 10 µg/kg を検出限界として規制をしている現状においては、落花生及び木の実（アーモンド、ヘーゼルナッツ、ピスタチオ）について、総アフラトキシンの規格基準を設定することによる食品からの暴露量に大きな影響はないものと考えられた。しかしながら、アフラトキシンは遺伝毒性が関与すると判断される発がん物質であり、食品からの総アフラトキシンの摂取は合理的に達成可能な範囲で出来る限り低いレベルにするべきである。汚染実態調査の結果、BG グループの汚染率が年々高くなる傾向が見られていることを考慮すると、落花生及び木の実について、発がんリスク及び実行可能性を踏まえ適切に総アフラトキシンの基準値を設定する必要がある。

1 I. 背景

2 1. 経緯

3 現在、我が国においては、AFB1 を検出した食品は食品衛生法第 6 条第 2 号に違
4 反するものとして規制されているところであるが、コーデックス委員会における木
5 の実へのアフラトキシンの規格策定の動き等を受け、厚生労働省では平成 16 年度
6 から厚生労働科学研究費等で食品中のアフラトキシンについて調査研究を行って
7 きた。

8

9 当該調査研究の結果を踏まえ、2008 年 7 月 8 日に厚生労働省薬事・食品衛生審
10 議会食品衛生分科会食品規格部会において審議が行われた結果、

11 ① 落花生について、AFB1、AFB2、AFG1 及び AFG2 の複合汚染が増加して
12 いること

13 ② 我が国で流通する落花生において AFB1 より AFG1 の汚染濃度が高い場合
14 があること

15 ③ 我が国は、木の実の輸入国であること

16 等に鑑み、現在の規制に加えて、今後、落花生及び木の実（アーモンド、ヘーゼ
17 ルナッツ、ピスタチオ）について、コーデックス規格と同様に総アフラトキシン
18 （AFB1、AFB2、AFG1 及び AFG2）の規格基準の設定を検討するとの結論が得ら
19 れた。

20

21 この結論を受け、食品安全委員会は、厚生労働省より、食品安全基本法第 24 条
22 第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品中の総アフラトキシンに係る食品健康影響評価
23 について意見を求められた。（参照 1）

24

25 2. 現行規制等

26 (1) 国内規制

27 全ての食品において、AFB1 が不検出（昭和 46 年 3 月 16 日付環食第 128 号）

28

29 (2) 諸外国等の規制またはガイドライン値

30 諸外国等における規制またはガイドライン値は表 1～4 に示すとおりである。

31

表 1 コーデックス委員会（CODEX STAN 193-1995, REV. 3-2007）

食品	総アフラトキシンの 最大基準値（ppb）
落花生（加工原料用）	15
直接消費用木の実（アーモンド、ヘーゼルナッツ、ピスタチオ）	10
加工用木の実（アーモンド、ヘーゼルナッツ、ピスタチオ）	15

32

1 表2 米国 (Compliance Policy Guide)

食品	総アフラトキシンの最大基準値 (ppb)
全ての食品	20
ブラジルナッツ	20
落花生及び加工品	20
ピスタチオ	20

2
3 表3 オーストラリア (Food Standards Code 1.4.1)

食品	総アフラトキシンの最大基準値(ppb)
落花生	15
木の実	15

4
5 表4 EU (COMMISSION REGULATION (EC) No 1881/2006)

食品	最大基準値 (ppb)	
	AFB1	総アフラトキシン
1. 落花生であって、人が直接食べる、または食品の原材料として用いられる前に、選別やその他の物理的処理が行われるもの	8.0	15.0
2. ナッツ類であって、人が直接食べる、または食品の原材料として用いられる前に、選別やその他の物理的処理が行われるもの	5.0	10.0
3. 落花生、ナッツ類及びそれらの加工品で人が直接食べるもの、または食品の原材料として用いられるもの	2.0	4.0
4. 乾燥果実であって、人が直接食べる、または食品の原材料として用いられる前に、選別やその他の物理的処理が行われるもの	5.0	10.0
5. 乾燥果実及びそれらの加工品で人が直接食べるもの、または食品の原材料として用いられるもの	2.0	4.0
6. 穀類及びそれらの加工品（穀類の加工品を含む製品を含む）（7、9及び10の食品を除く）	2.0	4.0
7. トウモロコシであって、人が直接食べる、または食品の原材料として用いられる前に、選別やその他の物理的処理が行われるもの	5.0	10.0
8. 以下の種類のスパイス類 唐辛子類（乾燥したものであって、チリ、チリパウダー、粉唐辛子、カイエン、パプリカを含む） コショウ類（白及び黒コショウを含む） ナツメグ ショウガ ターメリック	5.0	10.0
9. 穀類を原材料とする食品及び乳幼児用ベビーフード	0.10	
10. 乳幼児向け特殊医療目的の栄養食品	0.10	

6
7

1 **II. 評価対象物質の概要**

2 **1. 名称、分子式、分子量、構造式**

3 **(1) アフラトキシン B₁ (AFB₁)**

4 **① 化学名**

5 CAS (No. 1162-65-8)

6 和名 : (6aR,9aS)-2,3,6a,9a-テトラヒドロ-4-メトキシシクロペンタ[d]フロ-
7 (3',2':4,5)フロ[2,3-*h*][*l*]ベンゾピラン-1,11-ジオン(9CI)

8 英名 : (6aR,9aS)-2,3,6a,9a-Tetrahydro-4-methoxycyclopenta[d]furo-
9 (3',2':4,5)furo[2,3-*h*][*l*]benzopyran-1,11-dione (9CI)

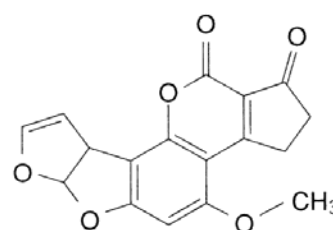
11 **② 分子式**

12 C₁₇H₁₂O₆

14 **③ 分子量**

15 312.3

18 **④ 構造式**



21 **(2) アフラトキシン B₂ (AFB₂)**

22 **① 化学名**

23 CAS (No. 7220-81-7)

24 和名 : (6aR,9aS)-2,3,6a,8,9,9a-ヘキサヒドロ-4-メトキシシクロペンタ [d]-
25 フロ[3',2':4,5]フロ[2,3-*h*][*l*]ベンゾピラン-1,11-ジオン(9CI)

26 英名 : (6aR,9aS)-2,3,6a,8,9,9a-Hexahydro-4-methoxycyclopenta[d]-
27 furo[3',2':4,5]furo[2,3-*h*][*l*]benzopyran-1,11-dione (9CI)

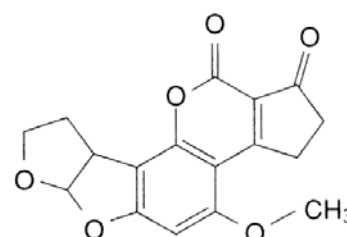
29 **② 分子式**

30 C₁₇H₁₄O₆

32 **③ 分子量**

33 314.3

37 **④ 構造式**



39 **(3) アフラトキシン G₁ (AFG₁)**

40 **① 化学名**

41 CAS (No. 1165-39-5)

42 和名 : (7aR,10aS)-3,4,7a,10a-テトラヒドロ-5-メトキシ-1*H*,12*H*-フロ-
43 [3',2':4,5]フロ[2,3-*h*]ピラノ[3,4-*d*][*l*]ベンゾピラン-1,12-ジオン(9CI)

英名 : (7aR,10aS)-3,4,7a,10a-Tetrahydro-5-methoxy-1*H*,12*H*-furo-
[3',2':4,5]furo[2,3-*h*]pyrano[3,4-*c*] [Λ]benzopyran-1,12-dione (9CI)

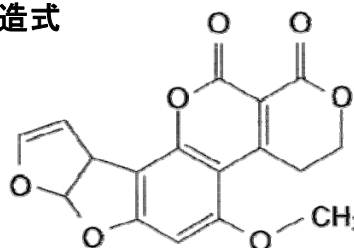
② 分子式

$C_{17}H_{12}O_7$

③ 分子量

328.3

④ 構造式



(4) アフラトキシン G₂ (AFG2)

① 化学名

CAS (No. 7241-98-7)

和名 : (7aR,10aS)-3,4,7a,9,10,10a-ヘキサヒドロ-5-メトキシ-1*H*,12*H*-フロ
[3',2':4,5]フロ[2,3-*h*]ピラノ[3,4-*c*] [Λ]ベンゾピラン-1,12-ジオン (9CI)

英名 : (7aR,10aS)-3,4,7a,9,10,10a-Hexahydro-5-methoxy-1*H*,12*H*-furo
[3',2':4,5]furo[2,3-*h*]pyrano[3,4-*c*] [Λ]benzopyran-1,12-dione (9CI)

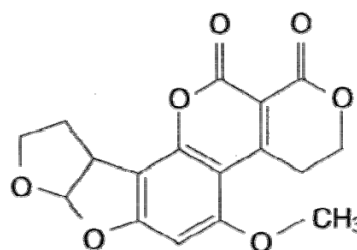
② 分子式

$C_{17}H_{14}O_7$

③ 分子量

330.3

④ 構造式



(参照 12)

2. 物理化学的特性

物理的性状 : 無色から淡黄色の結晶。紫外線照射下で強い蛍光を発し青色 (Blue) のものが B 群、緑色 (Green) のものが G 群と命名された。AFB1 及び AFB2 は青色、AFG1 は緑色、AFG2 は青緑色の蛍光を発する。

融点 : 表 5 参照

吸収スペクトル : 表 5 参照

溶解性 : 水にはわずかに溶解 (10~30 $\mu\text{g/mL}$)

非極性溶媒には不溶性

中程度の極性を有する有機溶媒 (クロロホルム、メタノール等) 及びジメチルスルホキシドには易溶性

安定性：酸素存在下での紫外線、極端な pH（3 未満または 10 を超える条件）及び酸化剤に対して不安定

反応性：ラクトン環がアルカリ条件下で加水分解を受けやすい。また、次亜塩素酸アンモニウム又は次亜塩素酸ナトリウムと反応して分解する。

表5 アフラトキシンの融点及び紫外外部吸収

名称	融点 (°C)	紫外外部吸収 (エタノール)	
		λ_{\max} (nm)	ϵ (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)
AFB1	268~269 (分解)	223	25,600
		265	13,400
		362	21,800
AFB2	286~289 (分解)	265	11,700
		363	23,400
AFG1	244~246 (分解)	243	11,500
		257	9,900
		264	10,000
		362	16,100
AFG2	237~239 (分解)	265	9,700
		363	21,000

(参照 12)

3. 産生生物

アフラトキシンは主に真菌類の不完全菌類に属するかびである *Aspergillus flavus* 及び *Aspergillus parasiticus* によって産生される二次代謝産物の毒素である。これらの菌は、土壌や食品など自然界に広く分布する。アフラトキシンを産生する菌の種類及び産生するかび毒については表 6 に示されている。

表6 アフラトキシン産生能を有する *Aspergillus* の種類

	かび毒の産生			主要な発生源	地理的分布
	AFB	AFG	CPA		
<i>A. flavus</i>	+	-	-	各種食品	温暖な地域
<i>A. parasiticus</i>	+	+	-	落花生	特定の地域
<i>A. nomius</i>	+	+	-	蜂	米国、タイ
<i>A. pseudotamarii</i>	+	-	+	土壌	日本
<i>A. bombycis</i>	+	+	-	蚕の糞	日本、インドネシア
<i>A. ochraceoroseus</i>	+	-	-	土壌	アフリカ
<i>A. australis</i>	+	+	+	土壌、落花生	南半球

AFB アフラトキシン B 群

AFG アフラトキシン G 群

CPA シクロピアゾン酸

(参照 12)

1 **4. 発見の経緯**

2 アフラトキシンは、1960年に英国で10万羽以上の七面鳥が死亡した中毒事件の
3 原因物質として、飼料に使用されていたブラジル産ピーナツミールから発見され
4 た。主な産生菌であるA. flavus（アスペルギルス フラバス）のトキシン（毒：toxin）
5 という意味から、アフラトキシン（Aflatoxin）と命名された。（参照9）

6

1 III. 安全性に係る知見の概要

2 JECFA（1998年）、EFSA（2007年）、IARC（1993及び2002年）の資料等を
3 基に、安全性に関する主な科学的知見を整理した。（参照10, 11, 12, 13）
4 検査値等略称は別紙1に示されている。

6 1. 実験動物等における体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）

7 (1) 実験動物及び動物組織

8 ① 吸収

9 AFB1は、ヒツジ及びラットでは消化管から吸収され、血液を介して輸送され
10 た。ラットでは、AFB1の気管内注入後の吸収は経口投与よりも速やかであった
11 が、体内分布及び排泄パターンには、投与経路の影響はみられなかった。

12 AFB1をラット血漿と混和、またはAFB1をラットに腹腔内投与した結果、
13 AFB1は主要な輸送タンパク質であると考えられているアルブミンと非共有結
14 合した。（参照11）

16 ② 分布

17 ラットに毒性の認められない低用量（0.7 µg/kg体重）のAFB1を腹腔内投与
18 した結果、血液、血漿及び肝臓中への取り込みは2相性を示した（第1相：0～
19 2時間、第2相：2～12時間）。

20 ラット及びサル（AFB1の急性毒性に対して感受性が高い）では、マウス（感
21 受性が低い）に比して体内分布量が多く、血漿及び肝臓中濃度が高く、血漿での
22 消失半減期も長かった。

23 ラットに20 µgの¹⁴C-AFB1を腹腔内投与した結果、乳汁中に主としてAFM1
24 （AFB1の水酸化体）が排泄された。AFM1はタンパク質及びRNAと結合した
25 巨大分子として、児動物の肝臓及び肺に蓄積したが、DNAとの結合はみられな
26 かった。AFM1は種々の哺乳動物（ヒツジ、ヤギ、乳牛）において乳汁に排泄さ
27 れることが認められている。

28 ラットに7 mg/kg体重の¹⁴C-AFB1を腹腔内または経口投与した結果、投与30
29 分後に肝臓でAFB1及びAFM1の濃縮が認められたが、24時間後にはいずれも
30 痕跡量に減少した。マウスを用いた全身オートラジオグラフィによる体内分布
31 試験では、AFB1及び代謝物は鼻腺、網膜色素細胞、ハーダー腺色素中に濃縮さ
32 れた。ウシのメラニンを用いた*in vitro*の試験では、未変化のAFB1と色素との
33 可逆的結合が認められた。（参照11）

35 ③ 代謝

36 生体内においてAFB1はミクロソーム系により、AFM1、AFP1、AFQ1及び
37 活性代謝物と推定されるAFB1-8,9-エポキシド等、種々の代謝物に代謝されるが、
38 動物種間で代謝物の分布にかなりのばらつきがある。

1 *in vitro*での肝ミクロソームによる主要代謝物は、マウスではAFP1であった
2 が、ラットではAFQ1であった。サイトゾールの酵素によりアフラトキシコ
3 ルが生成されたが、アフラトキシコールH₁及びM₁は、サイトゾールとミクロ
4 ソームの酵素の組合わせで生成された。

5 *in vivo*においてAFB1の発がん性に対する感受性が低いマウスなどの動物種
6 では、AFP1が多く生成され、血漿中のアフラトキシコール濃度は低かった。
7 ¹⁴C-AFB1を静脈内投与したラットでは、アフラトキシコールは投与50分後の
8 血清中の主要代謝物として認められたが、マウス及びサル血清中では検出され
9 なかった。

10 AFB1に暴露されたラットでは、AFB1のエポキシ化に続いてDNA付加体
11 (AFB1-N7-グアニン)が形成された。

12 *in vivo*でのラットにおけるAFB1のDNA結合濃度は、サイトゾールのグル
13 タチオン抱合活性に反比例していた。AFB1主要代謝物は硫酸抱合化またはグル
14 クロン酸抱合化も受けることが認められた。

15 活性体であるエポキシド等のミクロソームによる代謝物の生成は、CYPの誘導
16 によって影響を受けた。ミトコンドリアCYPもAFB1を代謝活性化した。
17 AFB1-8,9-ジヒドロジオールはAFB1-8,9-エポキシドの水酸化によって生成され、
18 さらに中性pHでシッフ塩基反応によりタンパク結合性の化合物となった。*in*
19 *vivo*で、AFB1はシッフ塩基反応により血清アルブミンのリジンに結合した。(参
20 照11)

21 ④ 排泄

22 ラット、ヒツジ、ブタ及び乳牛では、尿中にAFM1が総投与放射活性(TAR)
23 の2~9%の割合で検出された。AFB1を腹腔内投与したアカゲザルでは、尿中に
24 AFM1が2.3%TAR、抱合化されたAFP1がTARの20%以上の割合で検出され
25 た。抱合体は尿中代謝物の60%(グルクロン酸抱合体50%、硫酸抱合体10%)
26 を占め、3%が非抱合体であった。

27 AFB1に暴露されたラットで形成されたDNA付加体は脱プリンによりDNA
28 から放出され、暴露後24時間で大部分が用量依存的に尿中に排泄された。1
29 mg/kg体重のAFB1を腹腔内投与したラットでは、肝臓中に存在したDNA付加
30 体の30~40%が48時間で排泄された。

31 ¹⁴C-AFB1を腹腔内投与したラットでは、AFB1の代謝物は尿中より糞中に多
32 く排泄され、グルタチオン抱合体ではその大部分が胆汁を介して排泄された。

33 *in vitro*のラット腎組織において、メルカプツール酸経路の酵素によるAFB1-
34 グルタチオン抱合体の分解が認められており、硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合
35 体と共に尿中に排泄されるAFB1-メルカプツール酸の濃度は、動物種のAFB1に
36 に対する感受性に相関していた。(参照11)

1 (2) ヒト組織

2 ヒト肝ミクロソームにより AFB1 は代謝活性化される。すなわち、付加体の水
3 酸化によって生成される AFB1-8,9-ジヒドロジオールが認められたことから、中
4 間代謝物として AFB1-8,9-エポキシドが生成されることが示された。ヒト肝ミク
5 ロソームによる代謝によって AFQ1（水溶性代謝物の 70~90%）、AFB1-8,9-ジ
6 ヒドロジオール（10~30%）及び AFM1（痕跡量）が生成された。ヒト肝サイ
7 トゾールでは、AFB1-グルタチオン抱合体生成の触媒能力は低かった。

8 μ クラス¹の GST を有する 24 人の健常者から得られたヒト肝サイトゾール
9 では、このクラスの酵素を遺伝的に欠く場合よりも AFB1 の DNA 結合性がより
10 強く抑制された。

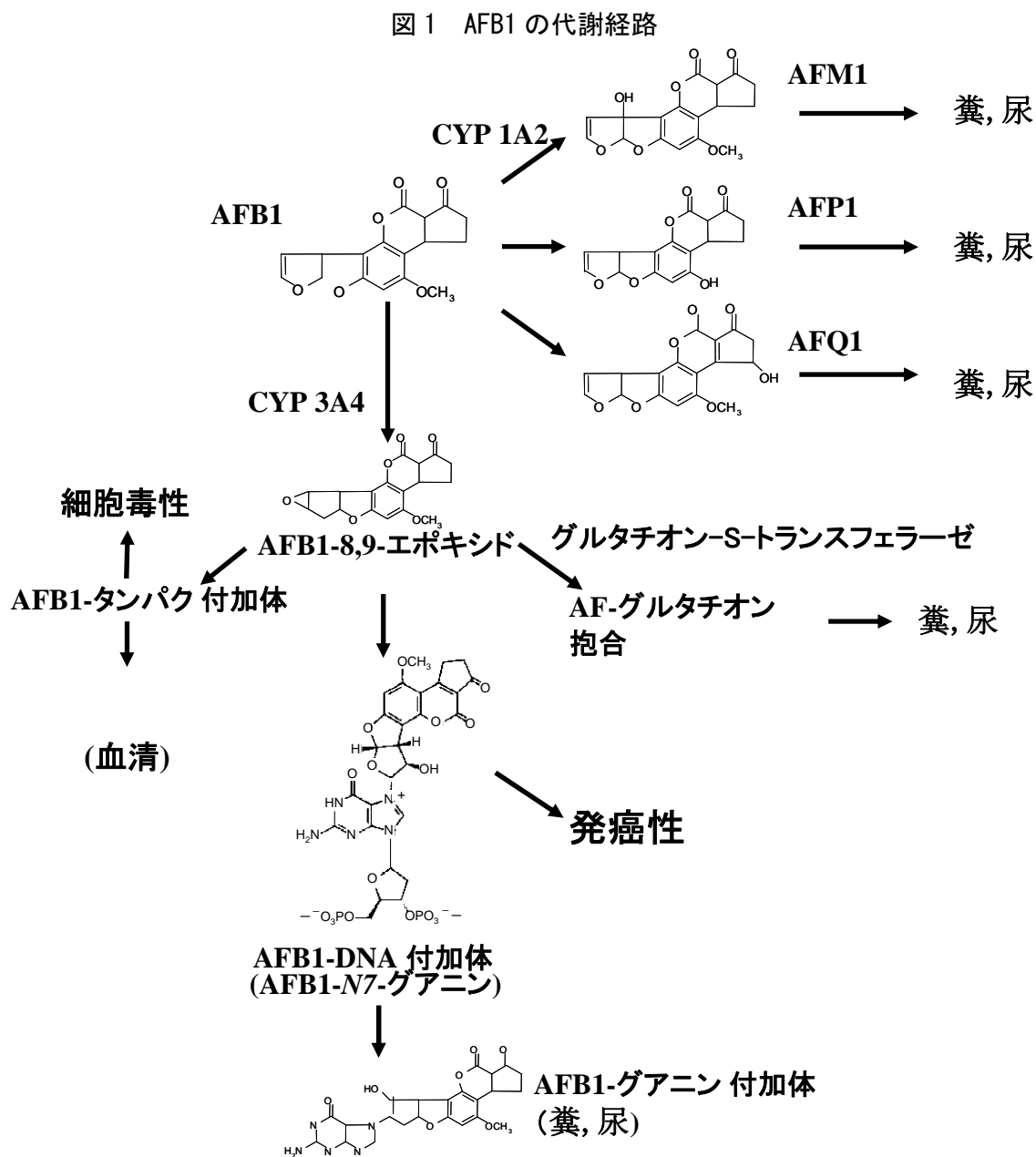
11 タイにおける肝癌患者 20 人の肝組織を用いて、CYP 分子種及び GST 活性に
12 ついて検討された試験では、CYP 活性にはかなりの個人差があり、CYP3A4 で
13 57 倍、CYP2B6 で 56 倍、CYP2A6 で 120 倍の個人間変動がみられた。肝ミク
14 ロソームでは、AFB1 の 8,9-エポキシドと AFQ1 への代謝は CYP3A3/4 及び
15 CYP2B6 の濃度と関連していた。癌細胞では主要な CYP の減少がみられた。癌
16 細胞のサイトゾールの GST については、 α 及び μ クラス¹の活性は低下し、 π クラ
17 ス¹は増加した。また、癌細胞では GST 活性は低下した。肝ミクロソームでは、
18 AFB1 の 8,9-エポキシドのグルタチオン抱合は認められなかった。

19 HBV 及び HCV に感染した肝細胞では、CYP2A6、CYP3A4、CYP2B1 濃度
20 は増加したが、CYP1A2 に影響はみられなかった。

21 ヒト気管支及び結腸の培養系においても、AFB1 は DNA 結合性の化合物に代
22 謝され、代謝活性は結腸よりも気管支において高かった。形成された付加体は
23 AFB1-N7-グアニン (8,9-dihydro-8-(N7-guanyl)-9-hydroxyafatoxin B₁)及びイ
24 ミダゾールの開環した AFB1(8,9-dihydro-8-(N5-formyl-2',5',6'-triamino-4'-
25 oxo-N5-pyrimidyl)-9-hydroxyafatoxin B₁)であった。(参照 11、12)

26
27 以上より、動物に摂取された AFB1 は水酸化体に代謝され、AFM1、AFP1、AFQ1
28 として、または抱合体に転換されて、尿中または糞中に排泄されることが示された。
29 哺乳動物の場合は、乳中にも AFM1 などが排泄される。また、肝臓の薬物代謝酵
30 素である CYP による代謝を受けて DNA 結合性の AFB1-8,9-エポキシドが生成さ
31 れ、DNA 付加体 (AFB1-N7-グアニン) が形成される。付加体は脱プリンにより
32 DNA から放出されて尿中に排泄される (図 1)。

33
34
35
36
37
38 ¹: 化学物質の解毒作用等に関わるグルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST) は、アミノ酸相同性の程度の違いか
ら α 、 μ 、 π など数種類のクラスに分類される。



2. 実験動物等における毒性 (AFB1)

(1) 急性毒性

経口投与による LD₅₀ は表 7 に示されている。

AFB1 はヒト及び実験動物で急性肝毒性を引き起こすことが認められている。

ウサギに 160~1,250 μg/kg 体重の AFB1 及び AFB2 を経皮投与した結果、肝障害が誘発され、グリコーゲンの減少がみられた。1,400 μg/kg 体重より高い用量を皮膚に局所適用した場合には、10 匹中 8 例に肝細胞の脂肪変性を伴う小葉中間帯壊死、細胞質の硝子様好酸性変化が認められた。50 μg/kg 体重未満では肝臓に病変は認められなかった。(参照 2、9、11)

1
2表 7 各種動物における AFB1 の LD₅₀

動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
ラット (雄)	5.5~7.2
ラット (雌)	7.4~17.9
マウス	9.0
サル	2.2~7.8
ブタ	0.62~1.0
イヌ	0.5~1.0
ヒツジ	1.0~2.0
ニワトリ	6.5
ニジマス	0.8

3

4 (2) 慢性毒性・発がん性

5

① 82 週間発がん性試験 (ラット、混餌投与)

6 Fischer ラット (一群雌雄各 25 匹) に、AFB1 を 0、15、300、1,000 ppb の
7 用量で 52 週間または腫瘍発生時まで混餌投与 (基礎飼料：半合成飼料) して発
8 がん性試験が実施された。さらに一群 (雌雄各 25 匹) を設定し、AFB1 を 1,000
9 ppb の用量で 14 週間混餌投与した後、15 週から試験終了まで対照飼料で飼育し
10 た。

11 肝細胞癌の発生頻度及び発生時期は表 8 に示されている。

12 15 ppb 以上投与群の雌雄で肝細胞癌、肝細胞腺腫、肝前癌病変 (変異肝細胞巣)
13 が認められた。また、15 ppb 投与群の雄 1 例に、投与 68 週で結腸腺癌が認めら
14 れた。1,000 ppb の 14 週間投与群の試験 82 週における肝細胞癌の発生頻度は、
15 雄で 1/16、雌で 1/13 であった。(参照 11)

16

17

表 8 肝細胞癌の発生頻度及び発生時期

投与量 (ppb)		0	15	300	1,000
雄	発生頻度	0/25	12/12	6/20	18/22
	発生時期 (週)	-	68	35~52	35~41
雌	発生頻度	0/25	13/13	11/11	4/4
	発生時期 (週)	-	80	60~70	64

18

19 ② 104 週間発がん性試験 (ラット、混餌投与)

20 雄の Fischer ラットに、0、1、5、15、50、100 ppb の用量で AFB1 を混餌投
21 与 (基礎飼料：半合成飼料) し、臨床症状の悪化が観察されるまで投与を継続し
22 て、発がん性試験が実施された。

23 肝細胞癌及び過形成細胞巣の発生頻度及び発生時期は表 9 に示されている。

24 全投与群において、肝前癌病変 (過形成細胞巣及び変異肝細胞巣) 及び肝細胞
25 癌の発生頻度が用量及び投与期間に依存して増加した。(参照 11)

26

1
2

表9 肝細胞癌及び過形成細胞巣の発生頻度及び発生時期

投与量 (ppb)		0	1	5	15	50	100
過形成細胞巣	発生頻度	1/18	7/22	5/22	13/22	15/25	12/28
	発生時期 (週)	-	104	93	96	82	54
肝細胞癌	発生頻度	0/18	2/22	1/22	4/21	20/25	28/28
	発生時期 (週)	-	104	93	96	82	54

3

③ 生涯投与発がん性試験（ラット、混餌投与）

4

5 Wistar ラット（一群雄 16～26 匹）に、0、250、500 または 1,000 ppb の AFB1
6 を 147 日間混餌投与し、その後は死亡まで基礎飼料を摂取させて発がん性試験が
7 実施された。

8 肝細胞癌及び腎細胞腫瘍の発生頻度及び平均発生時期は表 10 に示されている。

9 0、250、500 及び 1,000 ppb 投与群における 100 日以上生存率は、それぞれ
10 24/26、13/16、18/18 及び 14/17 であった。無処置群を除く全投与群で肝細胞癌
11 及び腎細胞腫瘍が認められた。100 日以上生存した投与群の動物の肝臓には、過
12 形成結節も観察された。また、腎細胞腫瘍では明細胞及び顆粒細胞を含む種々の
13 細胞から構成される乳頭状、管状及び胞巣状の増殖巣を形成し、一部の腎臓では
14 尿細管の好塩基性の過形成性尿細管も観察された。（参照 11）

15

表 10 肝細胞癌及び腎細胞腫瘍の発生頻度及び平均発生時期

投与量 (ppb)		0	250	500	1,000
肝細胞癌	発生頻度	0/24	8/13	13/18	12/14
	発生時期 (日)	-	742	622	611
腎細胞腫瘍	発生頻度	0/24	3/13	5/18	8/14
	発生時期 (日)	-	783	696	603

16

④ 生涯投与発がん性試験（ラット、混餌投与）

17

18 Porton ラット（一群雌雄各 6～36 匹）に、0、100 または 500 ppb のアフラト
19 キシン（AFB1 : 10,000 ppb、AFB2 : 200 ppb を含む飼料を用いて調製）を生
20 涯混餌投与、または雄ラットに 5,000 ppb の AFB1 を最初の 1～9 週間投与してそ
21 の後対照飼料を摂取した発がん性試験が実施された。

22 生涯投与における肝細胞癌の発生頻度は表 11 に示されている。

23 雄ラットに 5,000 ppb の AFB1 を 1～9 週間投与した結果、肝細胞癌の発生頻度
24 が投与期間に関連して増加した（1 週で 0/13、3 週で 3/20、6 週で 12/19、9 週
25 で 6/6）。本試験では肝細胞癌のほかに少数であるが腎臓（腎盂の移行上皮腺腫及
26 び癌 : 5/53）、胃（腺胃癌 : 2/53）、肺及び唾液腺にも腫瘍が認められた。（参照 11）

27

28

29

30

表 11 生涯投与における肝細胞癌発生頻度

投与量 (ppb)	0	100	500
雄	0/46	17/34	25/25
雌	0/34	5/30	26/33

⑤ 88週間発がん性試験（ラット、混餌投与）

ラット（系統不明、一群雄30匹）に、0または1,000 ppbのAFB1を15週間混餌投与した後、16週から88週まで対照飼料を摂取させて発がん性試験が実施された。

投与開始16週後で投与群の動物に空胞化した肝細胞巣が観察され、68週後には肝細胞癌が認められた。88週間における肝細胞癌の累積発生数は40%に達した。（参照11）

⑥ 82週間発がん性試験（ラット、強制経口投与）

Fischerラット（一群雌雄各30匹）に、0または80 µg/ラット/日のAFB1を5日間強制経口投与（溶媒：DMSO）、または40 µg/ラット/日のAFB1を10日間強制経口投与して、発がん性試験が実施された。

80 µg/ラット/日投与群では、最終投与後14日間で投与群の雄全例が死亡した。雌の死亡率は試験35週で11/30であった。82週まで生存した雌16匹中2例に肝細胞腺腫、3例に肝前癌病変（変異肝細胞巣）が認められた。

40 µg/ラット/日投与群では、急性毒性による死亡はみられなかった。試験35または82週まで生存した動物における肝細胞癌の発生率は、雄で4/20、雌で0/20、82週での肝細胞腺腫の発生率は雄で1/19、雌で6/17であり、雌雄に肝前癌病変（変異肝細胞巣）が認められた。

雄ラット（20～22匹）に5 mg/kg体重（LD₅₀値）のAFB1を単回強制経口投与した結果、69週まで生存した5匹中1例に肝細胞腺腫、3例に肝前癌病変（変異肝細胞巣）が認められた。（参照11）

⑦ 78週間発がん性試験（ラット、強制経口投与）

Fischerラット（一群雄10～20匹）に、0、25、37.5または70 µg/ラット/日のAFB1を2～8週間強制経口投与（4～5回/週、溶媒：DMSO）して、発がん性試験が実施された。なお、各群のAFB1の総投与用量は0、500、630、1,000、1,500 µg/ラットであった。

肝細胞癌の発生頻度及び発生時期は表12に示されている。

全投与群において肝細胞癌が高頻度に認められ、肝前癌病変（過形成細胞巣及び変異肝細胞巣）も観察された。（参照11）

表12 肝細胞癌の発生頻度及び発生時期

総投与量 (μg/ラット)	0	500	630	1,000	1,500
発生頻度	0/10	7/7	2/4	18/18	17/17
発生時期 (週)	-	74	75	42~58	42~46

⑧ 86週間発がん性試験（ラット、強制経口投与）

Wistar ラット（一群雄 18~36 匹）に、0 または 50 μg/ラットの AFB1 を週 2 回 4 週間強制経口投与（溶媒：DMSO）した後、0 または 75 μg/ラットの AFB1 を週 2 回 10 週間強制経口投与し、最長 86 週間飼育して発がん性試験が実施された。

投与開始 44 週以降、総投与量 1,900 μg で 70% の動物に肝細胞癌及び肝細胞・胆管細胞癌が誘発された。投与開始 15 週後から変異肝細胞巢（明細胞、好酸性細胞及び強好塩基性細胞の GGT 陽性巢）が認められ、時間と共にその数及びサイズが増大し、過形成性結節の形成が認められた。（参照 11）

⑨ 500日間発がん性試験（ラット、強制経口投与）

Wistar ラット（一群雌雄各 25 匹）に、0、100 μg/ラット（雄）または 75 μg/ラット（雌）の AFB1 を週 2 回 5 週間強制経口投与（溶媒：DMSO）した後、0、20 μg/ラット（雄）または 15 μg/ラット（雌）の AFB1 を週 2 回 10 週間強制経口投与し、投与群の動物は最長 486 日間、対照群は最長 500 日間飼育して発がん性試験が実施された。

AFB1 投与群の腫瘍発生頻度及び発生時期は表 13 に示されている。

AFB1 投与群では、投与休止 184 日後からすべての動物に前癌性巣状病変（増殖性）で認められ始め、386 日以降には肝細胞癌の発生が認められた。肝細胞癌の多くが胆管細胞腺腫を伴っていた。AFB1 によって誘発された肝細胞癌発生過程では、肝臓及び糞中のポルフィリン増加、肝臓の GGT 濃度の上昇を伴った。（参照 11）

表 13 腫瘍発生頻度及び発生時期

	良性肝腫瘍		悪性肝腫瘍	
	発生時期 (日)	発生頻度	発生時期 (日)	発生頻度
雄	265	14/22	386	8/8
雌	295	10/26	417	5/8

⑩ 104週間発がん性試験（ラット、強制経口投与）

Wistar ラット（一群雌 66~120 匹）に、0 または 5,000 μg/kg 体重の AFB1 を単回強制経口投与（溶媒：オリーブオイル）して発がん性試験が実施された。

AFB1 投与群では、投与数日後に 29 匹が死亡し、52~104 週間までに 8 匹が死亡した。投与 8 週間には変異肝細胞巢（虎斑状細胞巢）が認められ、その数及びサイズは 104 週間まで増加した。投与 78 週間まで生存した動物の 10/26 に肝細胞腺腫（腫瘍性結節）の発生がみられた。（参照 11）

⑪ 104週間発がん性試験（ラット、強制経口投与）

Wistar ラット（一群 15～30 匹）に、0 または 50 µg/ラットの AFB1 を週 2 回 4 週間強制経口投与（溶媒：DMSO）した後、0 または 75 µg/ラットの AFB1 を 10 週間投与して発がん性試験が実施された。

AFB1 投与群では、投与開始 22 週後から前癌性肝細胞巢（明細胞、混合細胞、び慢性好塩基性及び虎斑状細胞巢）が認められた。（参照 11）

⑫ 66週間発がん性試験（ラット、強制経口投与）

Fischer ラット（一群雄 56 匹）に、0 または 25 µg/ラットの AFB1 を週 5 回 8 週間強制経口投与（溶媒：DMSO）、もしくは 0 または 70 µg/ラットの AFB1 を 2 週間に 9 回強制経口投与して発がん性試験が実施された。

肝の腫瘍性結節と肝細胞癌の発生頻度及び発生時期は表 14 に示されている。

25 µg/ラットの 8 週間投与群では、前癌性肝細胞巢が最終投与 2 週後に観察されたのに対して、70 µg/ラットの 2 週間投与群で同所見が認められたのは 6～14 週後であった。（参照 11）

表 14 肝の腫瘍性結節と肝細胞癌の発生頻度及び発生時期

投与量（投与期間）	25 µg/ラット（8 週間）		70 µg/ラット（2 週間）	
	発生時期（週）	発生頻度	発生時期（週）	発生頻度
肝の腫瘍性結節	32	6/10	66	3/13
肝細胞癌	47	3/10	66	1/13

⑬ 90週間発がん性試験（ラット、飲水投与）

MRC ラット（一群雌雄各 10～15 匹）に、AFB1 を 0 または 20 µg/ラットの用量で 10 または 20 週間飲水投与（5 日/週、遮光給水瓶使用）して発がん性試験が実施された。

AFB1 投与群の試験 90 週における生存率は、10 週間投与群で 4/10（雄のみ）、20 週間投与群で 12/30（雌雄合計）であった。AFB1 投与により肝細胞腫瘍が誘発され、その発生頻度は 20 週間投与群の雄で 8/15、雌で 11/15、10 週間投与群の雄で 3/10 であった。投与群の動物の肝臓には過形成結節及び嚢胞腺腫も観察された。その他に、2 例に腎細胞腫瘍が認められた。（参照 11）

⑭ 46週間発がん性試験（ラット、腹腔内投与）

雄の Fischer ラットに、0 または 32.5 µg/ラットの AFB1 を週 5 回 8 週間腹腔内投与（総投与量：1,300 µg/ラット、溶媒：DMSO）した結果、投与群では 46 週で 9 匹中 9 例に肝細胞癌が認められた。（参照 11）

⑮ 65週間発がん性試験（ラット、皮下投与）

1 雄ラット（系統不明6匹）に、0または20 µg/ラットのAFB1を週2回65週
2 間皮下投与（溶媒：落花生油）した結果、投与群では18～37週で6匹中6例に
3 皮下の肉腫が認められた。（参照11）

4
5 **⑩ 58週間発がん性試験（ラット、皮下投与）**

6 雄のFischerラットに、0または10 µg/ラットのAFB1を週2回20週間皮下投
7 与（溶媒：トリオクタノイン）した結果、投与群では58週で9匹中9例の投与
8 部位の皮下に肉腫が認められた。（参照11）

9
10 **⑪ 70週間発がん性試験（マウス、混餌投与）**

11 3系統（Swiss、C3H、C57BL）のマウスに、AFB1を1,000 ppbの濃度で70
12 週間混餌投与した結果、発がん性は認められなかった。（参照11）

13
14 **⑫ 24週間発がん性試験（マウス、腹腔内投与）**

15 A/He マウス（一群雌16匹）に、0または2,000 µg/kg 体重の AFB1 を週3回
16 4週間腹腔内投与（総平均投与量：5,600 µg/ラット、溶媒：DMSO）して発がん
17 性試験が実施された。試験は投与開始24週後で終了した。

18 AFB1 投与群において、肺腺腫が14匹中14例（平均5.6個/マウス）に認め
19 られた。溶媒対照群では15匹中4例（平均0.3個/マウス）に肺腺腫が認められ
20 た。（参照11）

21
22 **⑬ 24週間発がん性試験（マウス、腹腔内投与）**

23 A/J マウス（投与群：一群雌雄各8匹、溶媒対照群：雌雄各16匹、無処置対
24 照群：雄136匹、雌131匹）に、0、5,000、12,500または25,000 µg/kg 体重の
25 AFB1 を週1回6週間腹腔内投与（溶媒：DMSO）して発がん性試験が実施され
26 た。試験は投与開始24週後で終了した。

27 肺腺腫の発生頻度は表15に示されている。

28 AFB1 投与群では、いずれの用量でも全例に肺腺腫が認められ、1匹当たりの
29 肺腺腫の数には用量相関性がみられた。（参照11）

30 表15 肺腺腫の発生頻度

試験群		無処置対照	溶媒対照	5,000 µg/kg 体重	12,500 µg/kg 体重	25,000 µg/kg 体重
肺腺腫 (%)	雄	38	17	100	100	100
	雌	25	50	100	100	100
1匹当たりの 肺腺腫の数(平均)	雄	0.29~0.57		6.56	15.75	20.20
	雌			11.57	16.13	28.80

31
32 **⑭ 82週間発がん性試験（マウス、腹腔内投与）**

33 (C57BL×C3H)_{F1} マウス（新生児雌雄）に、0、250、1,000、2,000または6,000

1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の AFB1 を、生後 1～16 日に単回、3 日おきに 3 または 5 回腹腔内投
2 与（総投与量：1,250、2,000、3,000 または 6,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重、溶媒：トリオク
3 タノイン）して発がん性試験が実施された。試験 52 週及び 82 週で剖検を行った。

4 52 週では、2,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の単回投与群を除いたすべての AFB1 投与群にて
5 肝細胞癌の発生頻度増加（31/71）が認められた。82 週では、総投与量 1,250 $\mu\text{g}/\text{kg}$
6 体重を含む全投与群で肝細胞癌の発生頻度増加（82/105）が認められた。対照群
7 （82 週）における肝細胞癌の発生頻度は 3/100 であった。（参照 11）

9 ⑳ 15 カ月間発がん性試験（トランスジェニックマウス、腹腔内投与）

10 HBV の外膜タンパクの過剰発現を示す C57BL/6 系統のトランスジェニックマ
11 ウス（一群雌 9～10 匹）に、0 または 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の AFB1 を単回または隔月
12 で 5 回、もしくは 2,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重を週 1 回 3 週間腹腔内投与（溶媒：トリカブ
13 リリン）して発がん性試験が実施された。

14 15 カ月の試験終了時における生存動物数は各群で 7～9 匹であった。2,000
15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の 3 回投与群では、肝細胞癌が 2 例、肝細胞腺腫が 10 例認められた。
16 肝細胞腺腫は 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の 5 回投与群で 4 例、250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の単回投与群
17 で 6 例認められた。

18 非トランスジェニックマウスの AFB1 投与群では肝細胞癌の発生はみられず、
19 肝臓に非腫瘍性の結節が認められた。トランスジェニックマウスの対照群におい
20 ても、肝臓に種々の大きさの結節が認められた。（参照 11）

22 ㉑ 78 週間発がん性試験（ハムスター、強制経口投与）

23 雄のシリアンハムスターに、AFB1 を 0 または 2,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の用量で 6 週
24 間（5 日/週）強制経口投与（溶媒：DMSO-トリオクタノイン）して発がん性試
25 験が実施された。一部の動物には、最終投与 24 時間後から 0.1%フェノバルビタ
26 ール（PB）を飲水投与した。

27 AFB1 投与群では、試験 46 週まで生存した動物の 33 匹中 9 例に胆管癌が、21
28 例に嚢胞性胆管腫が認められた。AFB1 投与後 PB を投与した群においても、同
29 様の腫瘍の発生がみられた。

30 AFB1 投与群の動物には、限局性胆管増生及び変異肝細胞巣も観察され、試験
31 78 週でと殺した動物の 2 例に肝細胞癌が認められた。（参照 11）

33 ㉒ 発がん性試験（サル、腹腔内及び経口投与）

34 アカゲザル、カニクイザル及びアフリカミドリザル（総数 47 匹）に、125～250
35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重（腹腔内投与）または 100～800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重（経口投与）の AFB1 を 2
36 カ月間以上投与（溶媒：DMSO）して発がん性試験が実施された。

37 総投与量 99～1,354 mg（平均 709 mg）、試験 47～147 カ月（平均 114 カ月）
38 で、35 匹中 13 例に次のような腫瘍が発生した。肝細胞癌 2 例、肝血管肉腫 3 例、

1 骨肉腫 2 例、胆嚢または胆管の腺癌 6 例、膵腺癌 2 例、未分化型膵腫瘍 1 例、膀
2 胱乳頭癌 1 例。

3 総投与量 0.35～1,368 mg（平均 363 mg）、試験 2～141 カ月（平均 55 カ月）
4 で、腫瘍がみられなかった動物 22 匹中 15 例に中毒性肝炎、肝硬変、過形成結節
5 等の肝障害が認められた。（参照 11）

7 ②4 172 週間発がん性試験（ツパイ、混餌投与）

8 ツパイ（投与群：雄 8 匹、雌 10 匹；対照群：雄 5 匹、雌 3 匹）に、AFB1 を
9 2,000 ppb の濃度で 172 週間混餌投与した結果、投与 74～172 週間（総投与量：
10 24～66 mg）において、生存した雄 6 匹中 3 例に、雌 6 匹中 6 例に肝細胞癌が発
11 生した。（参照 11）

12
13 以上のように、ほとんどの動物種において肝臓が標的器官であり、肝細胞癌が最
14 も多く認められた。その他に肺及び腎臓にも腫瘍が観察された。AFB1 の肝発がん
15 性に対する感受性には動物種間で大きなばらつきがみられ、ラットで最も高いこと
16 が示された。ラットにおける混餌投与による発がん性試験概要は表 16 に示されて
17 いる。TD₅₀² の比較から、発がん性に対する感受性は、Fischer ラットで最も高く、
18 雌より雄の方がやや高かった。（参照 13）

21 ²：標準期間（その動物種の標準的な寿命）にわたって慢性投与した場合に、腫瘍がその期間を通じて存在しない確立の
22 死亡補正後の推定値が半分になる用量（Tumorigenic dose rate 50）

38 表 16 ラットにおける AFB1 混餌投与による発がん性試験概要

1

動物種	投与量		投与期間	肝腫瘍発生頻度	TD ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
	ppb	$\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日			
Fischer ラット (雄)	0	0	80 週	0/25	
	15	0.75	68 週	12/12	
	300	15	35-52 週	6/20	
	1,000	50	35-41 週	18/22	
	1,000	50	2 週	1/16 (82 週後)	
Fischer ラット (雌)	0	0	80 週	0/25	
	15	0.75	80 週	13/13	
	300	15	60-70 週	11/11	
	1,000	50	64 週	4/4	
	1,000	50	2 週	1/13 (82 週後)	
Porton ラット (雄)	0	0	104 週	0/46	TD ₅₀ =3.52
	100	4	104 週	17/34	
	500	20	104 週	25/25	
Porton ラット (雌)	0	0	104 週	0/34	TD ₅₀ =12.5
	100	5	104 週	5/30	
	500	25	104 週	26/33	
Wistar ラット (雄)	0	0	147 日	0/24	
	250	12.5	147 日	8/13 (742 日後)	
	500	25	147 日	13/18 (622 日後)	
	1,000	50	147 日	12/14 (611 日後)	
CDR ラット (雄)		0	104 週	0/50	TD ₅₀ =4.19
		4	104 週	24/50	
Fischer ラット (雄)		0	104 週	0/16	TD ₅₀ =1.13
		0.8	104 週	5/13	
Fischer ラット (雌)		0	104 週	0/15	TD ₅₀ =9.93
		1	104 週	1/15	
Fischer ラット (雄)	0	0		0/18	TD ₅₀ =0.932
	1	0.04	104 週	2/22	
	5	0.2	93 週	1/22	
	15	0.6	96 週	4/21	
	50	2.0	82 週	20/25	
	100	4.0	54 週	28/28	
Fischer ラット (雄)		0		1/144	TD ₅₀ =49.9
		0.2		0/23	
		0.6		0/23	
		1.8		1/23	
Fischer ラット (雌)		0	104 週	0/144	TD ₅₀ =50.7
		0.25	104 週	0/24	
		0.75	104 週	0/24	
		2.25	104 週	1/24	

1 **(3) 生殖発生毒性**

2 **① 生殖毒性試験（ラット、強制経口投与）**

3 雌のDruckreyラットに、7.5 mg/kg体重/日のAFB1を14日間強制経口投与し
4 た結果、卵巣及び子宮の小型化、胎児吸収率増加、発情周期の乱れ、ロードシス
5 の抑制、妊娠率低下、同腹児数減少といった重篤な生殖障害を示唆する影響が認
6 められた。投与後の血中濃度は86.2 µg/Lであった。（参照12）

7
8 **② 生殖毒性試験（ラット、強制経口投与）**

9 雌のDruckreyラットに、7.5 または 15 mg/kg体重/日のAFB1を21日間強制
10 経口投与した結果、卵巣の卵母細胞及び大型卵胞数の用量依存的減少、血中ホル
11 モン濃度及び生殖臓器重量減少が認められた。（参照12）

12
13 **③ 生殖毒性試験（ラット、腹腔内投与）**

14 雄のラット（系統不明、16匹）に、約60 µg/kg体重のAFB1を腹腔内投与し
15 た結果、精巣の変性及び精子形成障害が認められた。（参照11）

16
17 **④ *in vitro*生殖毒性試験（ラット）**

18 アルビノラットの卵母細胞及び精巣上体精子を、2~16 µg/Lの濃度のAFB1で
19 処理し、*in vitro*での授精能について検討された。その結果、平均受精卵数の減
20 少及び精子運動性低下が認められた。（参照12）

21
22 **⑤ 生殖毒性試験（マウス、混餌投与）**

23 ddyマウス（妊娠雌）に、0.8 ng/kg体重/日のAFB1、4.8 ng/kg体重/日のAFG1
24 または両者を混餌投与して出産させ、児動物に6カ月齢まで母動物と同様の飼料
25 を摂取させて生殖毒性試験が実施された。

26 AFB1投与群では、肝臓における中性脂肪及び脂肪酸の蓄積、肝、腎における
27 細胞毒性が認められた。AFG1投与群では、肝臓における中性脂肪の蓄積、血清
28 トリグリセリドの軽度増加、肝、腎における炎症及び壊死の増強、胆管増生が認
29 められた。

30 AFG1の投与量はAFB1の6倍量であったが、肝、腎に対する影響は、AFG1
31 よりAFB1の方が強かった。（参照10）

32
33 **⑥ 生殖毒性試験（ウサギ、強制経口投与）**

34 雄の成熟ウサギに、15 または 30 µg/kg体重/日のAFB1を隔日で9週間強制経
35 口投与後、9週間の回復期間が設定された。

36 体重増加抑制、精巣比重量、血清テストステロン濃度、射精量、精子濃度及び
37 精子運動性の低下、奇形精子の増加が用量依存的に認められた。これらの影響は
38 回復期間中も持続した。また、投与期間及び回復期間中を通じて、アスコルビン

1 酸（20 mg/kg体重/日）の同時投与によりこれらの影響は緩和された。（参照 12）

2
3 **⑦ 生殖毒性試験（ミンク、混餌投与）**

4 雌ミンクに、自然汚染トウモロコシから得られた総アフラトキシンを5または

5 10 ppb の用量で90日間混餌投与し、生殖毒性試験が実施された。

6 10 ppb投与群で出生時の児動物に低体重が認められ、3週齢時には両投与群の

7 児動物に低体重が認められた。また、10 ppb投与群では児動物の死亡率が上昇し、

8 3週齢時で33%に達した。10 ppb投与群の乳汁試料の分析では、アフラトキシンの

9 の代謝物の濃度はかなり低かった。（参照 12）

10
11 **⑧ 発達神経毒性試験（ラット、皮下投与）**

12 Wistar ラットに、0.3 mg/kg 体重/日の AFB1 を妊娠 11～14 または 15～18 日

13 に皮下投与した後出産させ、児動物の発達神経毒性試験が実施された。

14 妊娠、哺育期間を通じて、母動物の体重に影響はみられなかったが、出生児数

15 の減少が認められた。児動物では、出生時の低体重、初期反応形成(early response

16 development) の遅延、協調運動障害、学習能力障害が認められた。妊娠 11～

17 14 日投与群における影響の方が妊娠 15～18 日投与群より強かった。（参照 12）

18
19 **⑨ 発達神経毒性試験（ラット、腹腔内投与）**

20 Fischer ラット（一群雌 10 匹）の妊娠 8～10 日または 15～17 日に、2 mg/kg

21 体重の AFB1 を腹腔内投与した後出産させ、児動物の発達神経毒性試験が実施さ

22 れた。

23 妊娠 8～10 日投与群の児動物では、1 及び 2 カ月齢で肝臓トリグリセリドが増

24 加した。いずれの投与群においても、1 カ月齢で自発運動量の減少が認められた。

25 2～3 カ月齢で児動物の行動は正常となったが、脳に不可逆的な神経細胞変性が

26 認められた。（参照 11）

27
28 **⑩ 発生毒性試験（ラット、皮下投与）**

29 ラット（一群雌 10 匹）の妊娠 8 または 16 日に、0.7、1.4、3.5、7.0 mg/kg 体重

30 のアフラトキシン（AFB1：AFB2=75：25）を皮下投与した結果、胎児に低体

31 重、皮膚のしわ及び頭部の軽度腫大がみられた。奇形は認められなかった。（参

32 照 11）

33
34 **⑪ *in vitro* 発生毒性試験（ラット）**

35 10 日齢のラット胚に 15 μ M [4.7 mg] もしくはそれ以上の濃度の AFB1 で処理

36 したところ、神経管欠損が誘発された。代謝活性化系存在下では、異常形態発生

37 の誘発能に影響はみられなかったが、胚死亡率が上昇した。（参照 11）

1 ⑫ 発生毒性試験（マウス、腹腔内投与）

2 ICR マウス（一群雌 8～12 匹）の妊娠 6～13 日間の任意の 2 日間に、16 また
3 は 32 mg/kg 体重の AFB1 を腹腔内投与して、発生毒性試験が実施された。

4 32 mg/kg 体重投与群において、母動物に死亡、体重増加抑制、腎重量増加が、
5 胎児に低体重、外表奇形（口蓋裂、眼瞼開裂）、骨格奇形（波状肋骨、長管骨湾
6 曲）が認められた。（参照 11）

7
8 ⑬ 発生毒性試験（マウス、強制経口投与）

9 NMRI マウス（一群雌 19～36 匹）の妊娠 12～13 日に、0、15、45、90 mg/kg
10 体重の AFB1 を腹腔内投与、または 45 mg/kg 体重の AFB1 を強制経口投与して、
11 発生毒性試験が実施された。

12 腹腔内投与では、45 mg/kg 体重以上投与群の胎児に発達遅延、口蓋裂（4.1～
13 5.6%）及び横隔膜の奇形（18%）が認められた。経口投与群では横隔膜の奇形が
14 13.0%認められた。また、90 mg/kg 体重の AFG1 を腹腔内投与した結果、横隔膜
15 の奇形（14.7%）及び腎奇形（5.5%）が認められた。（参照 11）

16
17 ⑭ 発生毒性試験（マウス、強制経口投与）

18 CBA マウス（一群雌 7～8 匹）の妊娠 8 または 9 日に、4 mg/kg 体重の AFB1 を
19 強制経口投与して、発生毒性試験が実施された。

20 妊娠 8 日投与群では、胎児 61 匹中 7 例に奇形が認められた（外脳症 4 例、眼
21 瞼開裂 3 例、小腸脱 2 例）が、妊娠 9 日投与群の胎児 51 匹には奇形はみられな
22 かった。（参照 11）

23
24 ⑮ 発生毒性試験（ニワトリ）

25 ニワトリの発育卵に AFB1 を投与した結果、胚死亡、胚重量及び体長の減少が
26 認められたが、異常胚の有意な増加はみられなかった。（参照 12）

27
28 (4) 遺伝毒性

29 ① AFB1 の遺伝毒性試験

30 AFB1 の遺伝毒性については、*in vitro* 及び *in vivo* とともに広範な試験が実施さ
31 れており、そのほとんどにおいて陽性の結果が得られている。

32 細菌において遺伝子突然変異、DNA 損傷、DNA との共有結合、真菌類におい
33 て遺伝子突然変異、遺伝子変換、有糸分裂組換え、ショウジョウバエにおいて伴
34 性劣勢致死、体細胞突然変異及び組換えが誘発された。また、ニワトリおよび魚
35 類細胞の DNA との共有結合が *in vitro* で観察された。他の培養細胞を用いた *in*
36 *vitro* 試験では、げっ歯類細胞において細胞形質転換、染色体異常、姉妹染色分体
37 交換（SCE）、遺伝子突然変異、不定期 DNA 合成（UDS）、DNA 鎖切断が、ヒト
38 細胞において染色体異常、小核形成、遺伝子突然変異、SCE、UDS、DNA との

1 共有結合が誘発された。*In vivo*試験では、げっ歯類動物において染色体異常、小
2 核形成、SCE、UDS、DNA鎖切断及びDNAとの共有結合が誘発された。また、
3 アカゲザルにおいて骨髄での染色体異常の誘発が観察された。(参照 11)

4 5 ② AFB1 の遺伝毒性の活性への修飾因子に関する試験

6 マウスにおいて、酢酸レチニル(ビタミンA)補助食の摂取により AFB1 による
7 SCE の誘発が低下した。チャイニーズハムスターでは、亜セレン酸ナトリウ
8 ムを 2 mg/L の濃度で 14 日間飲水投与、マウスではアスコルビン酸を 10 mg/kg
9 体重の用量で 6 及び 12 週間投与した結果、骨髄細胞における染色体異常の誘発
10 率は低下した。

11 その他にも、AFB1 の遺伝毒性の活性は、ビタミンA、フェノール化合物(没
12 食子酸、クロロゲン酸、コーヒー酸、ドーパミン、オイゲノール、*p*-ヒドロキシ
13 安息香酸)、植物フラボノイド(ケンペロール、モリン、フィセチン、ビオカニ
14 ンA、ルチン)、アリキシン及び*p*-アセチルゲニポシドのような種々の食品成分に
15 よって抑制されることが認められている。(参照 11)

16 17 ③ AFB1 誘発腫瘍における癌原遺伝子及び腫瘍抑制遺伝子に関する試験

18 雄の CF1 マウスに 6 µg/kg 体重の AFB1 を単回腹腔内投与した試験において、
19 24 週以降に発生した 8 例の肝腫瘍のうち 1 例に *c-Ha-ras* 癌原遺伝子のコドン 61
20 における CAA から CTA への転換が、2 例に CAA から AAA への転換が認めら
21 れた。

22
23 雄の Fischer ラットに AFB1 を 1 ppm、AFG1 を 0.3 ppm の濃度で混餌投与
24 して誘発された肝細胞腫瘍から採取した DNA 及び、その肝細胞腫瘍由来の 2 つ
25 の細胞株から調製した DNA を、NIH3T3 マウス細胞株に遺伝子導入し、免疫不
26 全ヌードマウスに対する移植による選別とそれに引き続く *in vitro* のフォーカ
27 ス・アッセイで導入細胞の選別を行った。その結果、1/7 で *Ha-ras*、1/7 で *Ki-ras*、
28 5/7 で *N-ras* 癌原遺伝子の活性化が見出されたが、突然変異(コドン 12 におけ
29 る G から A への転移)は *Ki-ras* の 1 例にのみ認められた。

30
31 雄の Fischer ラットに 25 µg の AFB1 を 8 週間(5 日/週)腹腔内投与した試験
32 において、投与 1~2 年後に発生した 8 例の肝細胞癌のうち 3 例に *c-Ki-ras* 癌原
33 遺伝子のコドン 12 における突然変異が認められ、1 例は GGT から TGT への転
34 換、2 例は GGT から GAT への転移が認められた。

35
36 AFB1 を投与したアカゲザル及びカニクイザル(各 4 匹)に発生した、肝細胞
37 癌 4 例(2 例はカニクイザル)、胆管癌 1 例、紡錘細胞癌 1 例、血管内皮細胞肉
38 腫 1 例、骨肉腫 1 例において、p53 遺伝子のエクソン 5、7、8 ではコドン 249

1 の突然変異は認められず、肝細胞癌1例でコドン175におけるGからTへの転換
2 が認められた。（参照11）

4 (5) その他

5 ① AFB1の発がん性を修飾する因子

6 a. カロリー制限食

7 雄のFischerラットにカロリー制限（自由摂取させた対照群の60%）された飼
8 料を6週間摂取させた結果、肝または腎細胞におけるAFB1の核DNAへの結合
9 量減少及びAFB1誘発性の肝細胞障害の減少が認められた。AFB1の反復投与に
10 よって肝及び腎細胞のDNA合成は抑制されたが、DNA合成率はカロリー制限食
11 群よりも対照群の方が高かった。AFB1投与3日後には対照群のレベルに回復し
12 た。腎細胞におけるフローサイトメトリーでの細胞周期解析では、カロリー制限
13 食群及び対照群のS期の細胞集団に有意な差は認められなかった。AFB1投与に
14 より細胞増殖は平均で33%阻害されたが、投与3日後には腎細胞で回復がみら
15 れた。細胞増殖率は、カロリー制限食群に比して対照群でわずかに高かった。肝
16 臓及び腎臓におけるAFB1誘発性のDNA合成には、カロリー制限食群で遅延が
17 見られた。（参照10）

19 b. 低タンパク食

20 Fischerラットに0.3 mg/kg体重/日のAFB1を15日間投与後、6、14または
21 22%のカゼイン（タンパク質量：5.2、12.2または19.1%）を含む飼料を6、12、
22 40、58または100週間摂取させ、肝腫瘍とGGT陽性肝細胞巢の発生について
23 検討された。

24 肝細胞巢（12週）及び肝腫瘍（40、58及び100週）は、タンパク質の摂取量
25 に依存して発生が増加した。低タンパク食群では、肝細胞巢及び肝腫瘍の発生率、
26 腫瘍の大きさ、動物あたりの腫瘍の数は減少し、腫瘍出現までの時間は増加した。
27 肝臓以外の腫瘍発生率も、最低量のタンパク質を含む飼料を与えた動物では低か
28 った。58及び100週では、肝細胞巢発生の指標（細胞巢の数、肝体積に占める
29 百分比）と腫瘍発生頻度に高い相関関係がみられた（ $r = 0.90-1.00$ ）。腫瘍及び
30 肝細胞巢は、エネルギー摂取が比較的多い場合でも、低タンパク食によって抑制
31 されることが認められた。

32
33 ヒトの原発性肝癌は主にHBV感染を伴うことが示唆されており、血漿コレス
34 テロール濃度を上昇させて、癌の成長を促進する栄養的要因（例、動物性タンパ
35 ク質）と結び付けられている。この仮説を検証するため、HBVトランスジェニ
36 ックマウスを用いて、腫瘍の進行に対する食餌中の動物性タンパク質の影響につ
37 いて検討された。

38 50-4 HBVトランスジェニックマウスのF₂児動物（雄）に、6、14または22%

1 のカゼインを含む飼料を摂取させた結果、通常量のタンパク質（22%）摂取群で
2 は、3カ月でS-導入遺伝子の遺伝子産物であるHBsAg濃度の増加が認められた。
3 これに対して、中量及び低量のカゼイン制限群のHBsAgは、それぞれ42及び
4 72%抑制され、有意な用量反応関係が示された。血清グルタミン酸-ビルビン酸
5 トランスアミナーゼの活性には、タンパク質量の影響はみられなかった。以上の
6 結果から、これらの実験動物においてカゼイン制限飼料はS-導入遺伝子発現を制
7 御することが示唆された。（参照10）

9 c. 脂肪・炭水化物

10 Fischer ラットに、低脂肪・高炭水化物飼料、等カロリー脂肪含有飼料、高カ
11 ロリー脂肪含有飼料、または市販のげっ歯類用標準飼料を与え、AFB1の外因性
12 DNAへの結合、肝のGST、CYP2B1及び1A1の活性に対する影響について検
13 討された。

14 ミクロソームを介したAFB1の外因性DNAへの結合は、標準飼料または低脂
15 肪・高炭水化物飼料群で有意に低下し、低脂肪・高炭水化物飼料がAFB1のミク
16 ロソーム媒介のエポキシ化を抑制する可能性があることが示唆された。肝のGST
17 活性には群間で差はみられなかった。高脂肪飼料群では標準飼料または高炭水化
18 物飼料よりもCYP1A1及び2B1活性が増加し、AFB1の解毒作用が増大するこ
19 とが示唆された。（参照10）

21 ② 免疫毒性

22 離乳したラット（系統不明）に、60、300または600 µg/kg体重のAFB1を隔
23 日で4週間混餌投与し、免疫抑制について検討された。細胞性免疫については、
24 遅延型過敏症反応分析法により、体液性免疫についてはプラーク形成法により測
25 定された。また、T及びB細胞に対してリンパ増殖反応の分析も行われた。

26 成長中のラットでは、300 µg/kg体重以上投与群で細胞性免疫の抑制が認めら
27 れた。成長中の宿主に対するAFB1の持続的な低用量暴露が、感染症と腫瘍化に
28 対する感受性を高める可能性がある結論された。

29
30 Fischer ラット（雄）及びSwiss マウス（雌）に、エアロゾルによる鼻部吸入
31 または気管内滴下のいずれかによりAFB1を投与し、免疫抑制効果について検討
32 された。

33 吸入投与では、推定用量16.8 µg/kgで肺胞マクロファージ食作用が抑制され、
34 この作用は2週間持続した。気管内滴下では、吸入投与による摂取量より1桁少
35 ない用量で、用量依存的な肺胞マクロファージ食作用の抑制が認められた。気管
36 内滴下投与では、肺胞マクロファージからの腫瘍壊死因子-αの放出が抑制され、
37 全身の先天性及び後天性の免疫防御が阻害されたが、これらはそれぞれ腹腔マク
38 ロファージ食作用と脾臓の抗体産生の一次応答の抑制によって示されている。以

1 上より、AFB1の経気道暴露は、肺及び全身の宿主防御機構を抑制したと結論さ
2 れた。（参照10）

3. ヒトにおける知見（AFB1）

（1）体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）

6 体内に摂取されたAFB1は、ヒトにおいても他の動物種と同様にCYPにより
7 8,9-エポキシドに代謝され、AFB1-DNA付加体を形成して発がん性を示すとさ
8 れている。8,9-エポキシドは半減期は短いが高い反応性を有し、グアニンのN7
9 位に結合してDNA付加体を形成する。AFB1の活性化の程度には個人差がみら
10 れ、子供と成人とで異なる。

11 ヒトにおけるAFB1の代謝は、主にCYP1A2やCYP3A4などのCYP酵素に
12 よって行われる。CYP3A4によりエキソ-エポキシド及びAFQ1が生成され、
13 CYP1A2によって少量のエキソ-エポキシド、多量のエンド-エポキシド及び
14 AFM1が生成される。AFM1及びAFQ1は尿中に排泄される。AFB1-N7-グアニ
15 ン付加体は、エキソ-8,9-エポキシドによって形成され、付加体の98%超を占める。
16 CYP3A5は主としてAFB1をエキソ-エポキシドに代謝し、AFQ1の生成は少な
17 い。肝臓のCYP3A5発現には個人差があり、アフリカ系アメリカ人の40%には
18 発現がみられない。CYP3A5発現の差はAFB1に対する感受性に影響を与える
19 可能性がある。CYP3A5についてはプロモーター部位の多型が検出されているが、
20 感受性と遺伝子多型との関係については明らかでない。

21 胎児の肝臓における主要なCYPはCYP3A7（P450 HFLa）であり、この酵素
22 はAFB1を8,9-エポキシドに活性化する。このことは、ガンビアにおいて、AFB1
23 を摂取した母親から生まれた新生児の臍帯血からAFB1-アルブミン付加体が検
24 出されたことと合致する。

25 ヒトではエキソ-、エンド-エポキシドの解毒経路がいくつかある。一つはGST
26 による抱合化である。また、水酸化により8,9-ジヒドロジオールが生成され、塩
27 基による開環を受けてジアルデヒドフェノラートイオンとなる。AFB1及び
28 AFG1から生成されたジアルデヒドは、リジンなどの第一級アミン基とシッフ塩
29 基を形成して、アルブミン付加体などのタンパク質付加体となる。さらに、タン
30 パク質付加体はAFB1アルデヒドリダクターゼによる代謝を受けてジアルコー
31 ルが生成される。この酵素はラットにおいても認められている。

33 住血吸虫治療薬であるオルチプラズ（Oltipraz）は、ラットでAFB1誘発肝癌
34 の発生を抑制することが認められている。中国の健常者234人に対してオルチプ
35 ラズ500mgを毎週、または125mgを毎日投与した結果、500mg投与群では尿
36 中のAFM1量が51%減少し、125mg投与群ではAFM1排泄量に変化はみられず、
37 AF-メルカプツール酸の排泄量が増加した。したがって、高用量のオルチプラズ
38 はAFB1の活性を抑制するが、低用量では8,9-エポキシドのグルタチオン抱合を

1 増加させると結論された。（参照 12）

3 (2) 急性毒性

4 ヒトのアフラトキシン中毒に関する報告は少ないが、ケニアで発生した大規模
5 なアフラトキシン中毒では、中毒患者 317 人中 125 例が死亡した。中毒発生地
6 域で販売されたトウモロコシ製品 55%が、ケニアの規制基準である 20 ppbより
7 も高濃度のアフラトキシンを含んでおり、35%ではアフラトキシン濃度が 100
8 ppb以上、7%では 1,000 ppb以上であった。中毒患者数の最多地域におけるアフ
9 ラトキシン濃度（平均 52.91 ppb）は、患者数の少ない地域における濃度（平均
10 7.52 ppb）に比して有意に高かった。急性アフラトキシン中毒患者を対象とした
11 症例対照調査から、過去の報告値の最高値（0.25 ng/mgアルブミン）を上回る濃
12 度のAFB1-リジン付加体が高リスク因子であるとされた。（参照 13）

13
14 アフラトキシン摂取の結果起こりうる急性肝毒性は成人よりも子供の方が深
15 刻である。嘔吐、発作、黄疸などの症状に加え、肝機能障害や血清肝酵素の上昇
16 が認められる。

17
18 南アフリカにおける調査では、タンパク質エネルギー欠乏症の子供がアフラト
19 キシンに暴露された場合、対照群に比して血清中のアフラトキシン濃度が高かつ
20 た。しかし対照群の子供では尿中のアフラトキシン濃度が高かった。アフラトキ
21 シンに暴露されたタンパク質エネルギー欠乏症の子供では、ヘモグロビンの低下、
22 水腫回復の遅延、感染症の増加、入院期間の延長が認められた。また、アフラト
23 キシンに暴露された子供ではマラリア感染が増加した。（参照 12）

25 (3) 発がん性

26 1960 年代初頭から、主にサハラアフリカとアジアを対象に、アフラトキシンの
27 摂取と肝臓のリスクに関係について疫学調査が進められ、1980 年代には高リ
28 スク地域で症例対照研究が実施され、1980 年代半ばにはコホート研究が行われ
29 るようになった。IARC では、ヒト及び実験動物における AFB1 の発がん性につ
30 いて、十分な証拠があるとしている。また、総合評価として、自然界で生じるア
31 フラトキシン混合物はヒトに対して発がん性がある物質（グループ 1）と分類し
32 ている。

34 ① 記述調査

35 原発性肝細胞癌の発生が多い台湾の 8 地域で横断的研究が実施された。成人
36 250 人を対象に聞き取り調査と尿及び血液試料を採取して、血清中の HBsAb の
37 検出、尿中の AFB1、AFG1 及び代謝物（AFM1、AFP1 等）の測定が行われた
38 結果、アフラトキシン摂取量と肝細胞癌の発生との関連性は認められたが、喫煙

1 やアルコール等他の190項目については関係が排除された。

2
3 スーダンの2地域についてアフラトキシン汚染ピーナッツと肝細胞癌発生の
4 関係が検討された。肝細胞癌の発生率は中央部よりも西部で高いとされた。両地
5 域で市販されているピーナッツバターを試料として、保存状態とAFB1濃度を比
6 較した結果、西部の試料中AFB1濃度は中央部をはるかに上回り、消費量も多い
7 ことが明らかになった。（参照12）

9 ② コホート調査

10 原発性肝細胞癌の発生率が世界で最も高い地域の一つである中国の南部広西
11 チワン族自治区の25～64歳の男性7,917人を対象に、原発性肝細胞癌の発生に
12 おけるHBVとAFB1の役割について検討された。30,188人年の観察の結果、149
13 例の死亡が認められ、76例は原発性肝細胞癌が原因であった。HBsAg陽性率は
14 コホート全体では23%であったが、死亡例では91%（76例中69例）であった。
15 また、AFB1暴露量を推定するために1978～1984年に主要な食品を定期的にサ
16 ンプルングし、AFB1汚染の検査が実施された。各集団における推定AFB1暴露
17 量と原発性肝細胞癌の死亡率をプロットしたところ、ほぼ完全な線形の正の相関
18 関係が認められた。（参照10、13）

19
20 上海の45～64歳の男性を対象として、1986～1992年に実施された調査では、
21 18,244人中364例の癌発症があり、55例が原発性肝癌であった。バイオマー
22 カーとして尿中のAFB1代謝物（AFP1、AFM1、AFB1-N7-グアニン付加体）が
23 測定され、HBsAgの有無が検査された。肝癌患者50人中32例、対照群267人
24 中31例でHBsAg陽性が認められた。アフラトキシンバイオマーカ―は多くの
25 症例で検出され、AFB1-N7-グアニン付加体が検出された患者では最も発がんリ
26 スクが高かった。リスク因子がバイオマーカ―単独の場合の相対リスクは3.4、
27 HBsAg陽性単独では7.3、両者がリスク因子である場合は59であった。

28
29 台湾のポンフー諸島では肝細胞癌の発症率が高いとされている。30～65歳の
30 男性4,691人及び女性1,796人を対象に実施された前向きコホート調査で、1993
31 年までに33人が肝細胞癌と診断され、2例ではHBsAg陰性であった。血液試
32 料については、血清マ―カ―としてHBsAg、抗HCV抗体、AFB1-アルブミン
33 付加体の分析が行われた。ロジスティック回帰分析の結果、AFB1-アルブミン付
34 加体の存在と肝細胞癌とのORは3.2、他の共変量（HBsAg、抗HCV抗体、家
35 族の肝癌及び肝硬変の病歴）を含めた場合にはORは5.5に上昇した。HBsAg
36 陽性の場合には最もリスクが高くなり、ORは129であった。この集団のアフラ
37 トキシンの主な汚染源はピーナッツであると推定された。

38

1 台湾の7つの町の25,618人の男性を対象として、1991～1995年に実施され
2 た調査では、56例に肝細胞癌の発症が認められた。血清中のHBsAg、 α -フェト
3 プロテイン、抗HCV抗体、AFB1-アルブミン付加体等及び尿中のAFB1代謝物
4 を測定して、ロジスティック回帰分析が行われた結果、HBsAg陽性患者におい
5 てバイオマーカーが大きな影響を与えることが示された。

6
7 台湾のHBsAg陽性患者79人を対象として、1991～1997年に実施された調査
8 では、AFB1-アルブミン付加体と肝細胞癌との間に有意な関連性が認められた。
9 GSTM1及びGSTT1欠失遺伝子型は、肝細胞癌のリスクの低下に関連しており、
10 GSTT1遺伝子型とAFB1-アルブミン付加体の間には統計学的に有意な相互作用
11 が認められた。

12
13 台湾の30～65歳の男性、HBsAg陽性4,841人、陰性2,501人を対象として、
14 1988～1992年に実施された調査では、50例に肝細胞癌の発症が認められ、1例
15 （抗HCV抗体陽性）を除きHBsAg陽性であった。尿中のアフラトキシン代謝
16 物の分析では、AFM1はすべての患者で検出され、AFP1は81%、AFB1-N7-
17 グアニン付加体は43%、AFB1は12%、AFG1は12%の患者で検出された。ア
18 フラトキシンを含むと考えられる食品の摂取量と尿中AFM1濃度との間には有
19 意な相関関係が認められた。AFM1、AFP1、AFB1、AFG1、AFB1-N7-グアニン
20 付加体の5種類のバイオマーカーのうち、AFG1を除く4種類のバイオマーカー
21 が肝細胞癌のリスクの増加と関連していた。

22
23 中国におけるHBsAgキャリアの男性を対象として、1987～1997年に実施さ
24 れた調査では、肝細胞癌を発症した患者のAFB1-アルブミン付加体濃度が有意に
25 高かった。

26
27 中国における慢性B型肝炎の男性患者145人を対象として、1981～1982及び
28 1987～1998年に実施された調査では、22例に肝細胞癌の発症が認められた。抗
29 HCV抗体陽性及び家族に肝細胞癌の病歴がある場合、発がんリスクが増加した。
30 また、尿中AFM1濃度が高い患者で肝細胞癌の相対リスクが増加した。（参照12）

31 ③ 症例対照調査

32
33 ナイジェリアの肝細胞癌患者22人及び対照22人を対象に、原発性肝細胞癌に
34 おけるHBV及びアフラトキシンとの関係について調査された。患者16例及び
35 対照8例にHBsAgが検出された。血中のアフラトキシン（B₁、B₂、M₁、M₂、
36 G₁、G₂）及びアフラトキシコールの分析の結果、肝細胞癌患者の5例（23%）、
37 対照の1例にアフラトキシン濃度の増加が認められ、この差は有意なものであっ
38 た。

1 スーダンの肝細胞癌患者 150 人、及び対照 205 人を対象として、肝細胞癌の
2 病因におけるアフラトキシン汚染ピーナッツバター摂取量と GSTM1 遺伝子型
3 との関係について調査された。癌患者ではピーナッツバターの摂取量が多く、肝
4 細胞癌発生リスクとピーナッツバター摂取量には明らかな用量反応関係が認め
5 られた。スーダン西部ではピーナッツバター摂取量によるリスクの増加がみられ
6 たが、スーダン中央部ではみられなかった。GSTM1 遺伝子型は肝細胞癌発生の
7 リスク因子ではなかった。ピーナッツバター摂取による過剰リスクは GSTM1 欠
8 失遺伝子型の患者に限定されていた。（参照 12）

9 10 (4) 生殖発生毒性

11 タイにおいて、アフラトキシンの胎盤通過と胎児への蓄積について検討された。
12 臍帯血清の 35 試料中 17 例 (48%) で 0.064~13.6 nmol/mL (平均 3.1 nmol/mL)
13 のアフラトキシンが検出されたのに対して、出産直後の母体血清では 35 試料中 2
14 例 (6%) で平均 0.62 nmol/mL のアフラトキシンが検出されたにすぎなかった。
15 このことから、アフラトキシンは胎盤を通過し、胎児-胎盤系に蓄積されることが
16 示された。

17
18 ベニンとトーゴにおいて、アフラトキシン暴露と子供の成長の関係について検
19 討された。480 人 (1~5 歳) の子供を対象に検査した結果、血中のアフラトキシ
20 ン-アルブミン付加体の平均濃度は、授乳期の子供に比べて離乳した子供で高か
21 った。アフラトキシン-アルブミン付加体の血中濃度と WHO のデータによる発育状
22 態の指標 (身長年齢比及び体重年齢比) との関係は負の関係にあった。これらの
23 データから、東アフリカにおいてアフラトキシンは子供の成長を阻害することが
24 示唆された。

25
26 ナイジェリアにおける新生児黄疸とアフラトキシンとの関係について検討す
27 るために、新生児の黄疸患者 327 人と非黄疸患者 60 人から血液が採取された。
28 アフラトキシンは黄疸患者の 24.7%、非黄疸患者の 16.6%に検出された。デー
29 タの分析の結果、新生児黄疸のリスクファクターは、グルコース-6-ホスファターゼ
30 デヒドロゲナーゼ欠乏と血清中アフラトキシンであることが示唆された。

31 胎盤及び臍帯血におけるイミダゾール環の開環した AFB1 の DNA 付加体の測
32 定結果から、AFB1 は胎盤を通過し、代謝物は子供に移行する可能性が示唆され
33 た。

34
35 ナイジェリアにおける男性不妊症患者及び正常者各 50 人の精液を検査した結
36 果、不妊症患者の試料の 40%、正常者の 8%に AFB1 が検出された。不妊症患者
37 の精液中の AFB1 濃度は正常者より有意に高く、異常精子の割合 (50%) も正常
38 者 (10~15%) より高かった。（参照 12）

1 (5) 遺伝毒性等

2 ① 尿中及び組織中における DNA 付加体

3 AFB1 のグアニン付加体の尿中排泄量について、中国の 25～65 歳の男性 30
4 人、女性 12 人を対象に 1 週間モニターされた。AFB1 の平均摂取量及び総摂取
5 量は男性でそれぞれ 48.4 µg/日及び 276.8 µg、女性で 77.4 µg/日及び 542.6 µg
6 であった。1 日当たりの AFB1 の摂取量と AFB1-N7-グアニンの尿中排泄量の線
7 形回帰分析では、相関係数 (r) は 0.26 で、有意な相関はみられなかった。前日
8 からの比較では $r=0.65$ であり、曜日変動を平滑化した 7 日間の総摂取量と総排
9 泄量の比較では $r=0.80$ であった。

10
11 ガンビアにおいて、15～56 歳の男女各 10 人を対象に、アフラトキシンの摂取
12 量と AFB1 の代謝物及び AFB1-N7-グアニンの尿中排泄量がモニターされた。ま
13 た、HBV の保菌の有無についても検査された。総アフラトキシンの平均摂取量
14 は男性で 8.2 µg、女性で 15.7 µg であった。アフラトキシンの尿中排泄量と 1 日
15 当たりの AFB1 の摂取量の線形回帰分析では、 $r=0.65$ であった。尿中代謝物と
16 しては AFG1 が優位を占めていた。他に AFP1、AFQ1 及び AFB1-N7-グアニン
17 付加体が認められた。AFB1-N7-グアニンの総量と AFB1 の総摂取量との比較で
18 は、 $r=0.82$ であった。HBV の保菌者及び非保菌者間で、AFB1-N7-グアニンの
19 尿中排泄量に差はみられなかった。

20
21 ヒト肝組織中における AFB1-N7-グアニンについて、台湾の肝細胞癌患者 9 人
22 を対象に検討された。酵素免疫測定法 (ELISA) による試験では、腫瘍 DNA の
23 7 試料及び隣接する正常組織 DNA 試料の 8 例中 2 例に抗体抑制が認められた。
24 さらに、肝細胞癌患者 27 人を対象とした免疫蛍光染色法による試験では、腫瘍
25 の 8 例 (30%) 及び非腫瘍肝組織の 7 例 (26%) に陽性シグナルが認められ、こ
26 れらの試料の一部では ELISA でも陽性結果が得られた。ヒト組織中の AFB1-
27 グアニン付加体については、旧チェコスロバキア及び米国における抗体試験でも
28 報告されている。

29
30 DNA修復酵素であるXRCC1 とAFB1-DNA付加体との関係について、台湾の
31 産院における胎盤DNA試料を用いて検討された。コドン 399 (Arg) のホモ接合
32 型に比して、399 (Glu) を対立遺伝子に持つ場合はAFB1-DNA付加体の検出さ
33 れるリスクが 2～3 倍高かった。しかし、遺伝子多型とAFB1-DNA付加体濃度の
34 三分位値の関連について検討された結果、399 (Glu) 対立遺伝子とAFB1-DNA
35 付加体濃度との直接的な関連はなく、修復経路の飽和状態を反映していることが
36 示唆された。(参照 11、12)

37 ② タンパク質付加体

38

1 AFB1-アルブミン付加体と、GSTM1、GSTT1、GSTP1 及びエポキシドヒド
2 ロゲナーゼ遺伝子との関係について検討された結果、GSTM1 欠失遺伝子型のみ
3 が AFB1-アルブミン付加体の増加と関連しており、この影響は HBV 非感染者に
4 限定されたものであった。尿中コルチゾル代謝物の割合による評価では、
5 CYP3A4 表現型と付加体濃度との関連性はみられなかった。AFB1-アルブミン付
6 加体濃度に影響を与える主要因は、居住地域（都会より地方で高い）及び採血時
7 の季節（雨季より乾季で高い）であった。中国における調査では、AFB1-アルブ
8 ミン付加体と GSTM1 遺伝子型との関連性はみられなかった。

9
10 中国の患者を対象に、血清 AFB1-アルブミン付加体濃度によって AFB1 暴露量
11 を高用量と低用量に分類し、リンパ球における HPRT 突然変異の発生頻度が比較
12 された結果、高用量暴露群で HPRT 突然変異の増加が認められた (OR : 19)。ガ
13 ンビアにおける調査では、AFB1-アルブミン付加体と染色体異常及び DNA 損傷
14 との関連性は認められなかった。(参照 12)

15 16 ③ DNA への結合の修飾因子

17 種々の酸化防止剤や食餌因子等、AFB1 の DNA への結合を修飾する種々の因
18 子が特定されている。*in vitro* 試験では、レチノイド、indol-3-carbinol、アリキ
19 シンが、*in vivo* 試験では、ブチルヒドロキシルエン、ブチルヒドロキシアニ
20 ソール、エトキシキン、dithiolthione、オルチプラズ及び 1,2-dithiol-3-thione
21 が AFB1 の DNA への結合を減少させることが認められた。

22
23 肝臓のグルタチオン濃度の低下は、AFB1 の DNA への結合を増加させ、グル
24 タチオンが欠乏した場合には、AFB1 の DNA への共有結合が 30 倍になることが
25 認められた。大部分の試験において、AFB1 の DNA 結合は種々の酵素系の活性
26 変化に伴って修飾されたが、防御作用は抱合酵素、特に GST の誘導と強く連動し
27 ていた。(参照 11)

28 29 ④ ヒト肝細胞癌における p53 腫瘍抑制遺伝子の突然変異

30 様々なヒト腫瘍において、p53 腫瘍抑制遺伝子の突然変異（主としてミスセン
31 ス突然変異）が高頻度に認められている。アフラトキシン暴露のリスクが高いと
32 考えられている地域に住む肝細胞癌患者では、エクソン 7 のコドン 249 の第 3
33 スクレオチドに高頻度で突然変異が認められた。高濃度暴露地域（中国、モザン
34 ビーク、ベトナム及びインド）の腫瘍患者 101 人中 40 例で、p53 遺伝子のエク
35 ソン 7 のコドン 249 における G から T への転換 (AGG (Arg) から AGT (Ser)
36) が認められた。これに対して、低濃度暴露地域（台湾、オーストラリア、日本、
37 南アフリカ、ドイツ、スペイン、イタリア、トルコ、イスラエル、サウジアラビ
38 ア、英国、米国）の肝細胞癌患者においてこの突然変異が認められたのは 205

1 人中1例であった。低濃度暴露地域である東京における進行性肝細胞癌患者では、
2 22人中7例に8種類の異なる突然変異が認められ、そのうち6例はコドン249
3 以外での塩基置換、2例は欠失であった。初期肝細胞癌21例では突然変異は認
4 められなかった。低濃度暴露地域である英国の肝細胞癌患者では、19人中2例
5 にp53遺伝子の突然変異が認められたが、コドン249での変異ではなかった。

6
7 HBVとp53遺伝子のコドン249の突然変異との関連性については明らかでな
8 い。モザンビークのHBsAg陽性患者7人中4例、HBsAg陰性患者8人中4例で
9 p53遺伝子のコドン249の突然変異が認められ、陰性患者1例ではp53遺伝子の
10 コドン157の突然変異が認められた。オーストリア及び英国の肝細胞癌患者で
11 は、HBV感染の有無にかかわらずp53遺伝子の突然変異は認められなかった。(参
12 照11)

13 14 ⑤ ヒト肝細胞癌におけるその他の遺伝的变化

15 AFB1暴露がp53遺伝子の突然変異のみではなく、他の遺伝子の変化も誘発し
16 ている可能性があることが示唆されている。中国における調査では、p53遺伝子
17 のコドン249の突然変異は北京に比してチドン(Qidong)で多く検出されたが、
18 チドンではヘテロ接合体の消失(LOH)のパターンにも差がみられた。チドン
19 では、第4染色体(4p11-q21)、染色体16q22.1及び16q22-24におけるLOH
20 がそれぞれ28、90及び58%の症例に検出されたが、北京では認められなかった。

21
22 中国(HBV陽性)、日本(HCV陽性)及び米国(HBV陰性)の治癒切除を受
23 けた患者から得られた肝細胞癌試料では、上海の試料に変異が多くみられ、主と
24 して染色体4q、8p、16q及び5pにおける欠失であった。(参照12)

25 26 (6) その他

27 ガンビアの小児及びガーナ人を対象とした試験から、AFB1の食餌性暴露によ
28 って細胞性免疫が障害され、感染症に対する宿主抵抗性が低下する可能性が示唆
29 された。

30 アフラトキシンの慢性暴露は、動物の栄養状態に大きく影響するが、ヒトにお
31 いては、ベナン及びトーゴの5歳未満の小児(小児の99%でAFB1-アルブミン
32 付加体濃度が5~1,064 pg/mgアルブミン)におけるアフラトキシン暴露と発育
33 不全及び低体重の程度との用量反応関係が報告されている。(参照13)

34 35 4. AFB1以外のアフラトキシンに関する知見

36 (1) アフラトキシンB₂(AFB₂)

37 ① 代謝

38 ラットに1 mg/kg体重のAFB₂を腹腔内投与した結果、AFB₂はAFB₁に転換

1 され、次いで肝臓において活性化されてAFB1-N7-グアニン付加体が形成された。
2 ラット由来の代謝活性化系を用いた*in vitro*の試験では、DNAへの結合は減少し
3 て全体の代謝活性が低下し、アフラトキシコールの生成が増加した。（参照 11）
4

5 AFB2 が代謝系酵素によって AFB1 に変換される可能性を報告した論文がある
6 ため、関連文献調査を行った結果、アヒル肝臓のポストミトコンドリア上澄液に
7 において AFB2 から AFB1 への変換が確認されたが、ラット、マウス、ヒトの上澄
8 液ではそのような変換は検出されなかった。したがって、動物種により AFB2 から
9 AFB1 への変換は起こるが、ヒトにおいて変換が起こる可能性は極めて低いと
10 考えられる。
11

12 ② 遺伝毒性

13 細菌で遺伝子突然変異及びDNA損傷が誘発されたが、アカパンカビでは代謝
14 活性化系非存在下で遺伝子突然変異は誘発されず、出芽酵母においても遺伝子変
15 換及び有糸分裂組換えは認められなかった。げっ歯類の細胞では、シリアンハム
16 スター胚細胞で細胞形質転換、チャイニーズハムスター細胞でSCE、ラット肝細
17 胞でUDSが誘発され、シリアンハムスター細胞では*in vitro*で細胞間情報交換が
18 抑制された。ヒト線維芽細胞を用いた*in vitro*のUDS試験では陰性であった。*in*
19 *vivo*では、ラット肝細胞のDNAとの共有結合が認められた。（参照 10、11）
20

21 ③ 発がん性

22 MRC ラット（対照群：雄 30 匹、投与群：雄 10 匹）に、0 または 20 µg/ラッ
23 トの AFB2 を 10 週間（5 日/週）飲水投与（遮光給水瓶使用）した結果、試験 90
24 週における生存率は対照群で 26/30、投与群で 8/10、試験 100 週では投与群の動
25 物は全例が死亡した。投与群の動物には過形成性の肝内小結節が認められたが、
26 肝細胞癌または腎細胞腫瘍の発生はみられなかった。
27

28 Fischer ラット（一群雄 10 匹）に、0、50 または 100 µg/ラットの AFB2 を 10
29 週間（5 日/週）強制経口投与（溶媒：DMSO）し、試験 62～78 週でと殺した結
30 果、78 週で投与群の動物に肝前癌病変（過形成巣）発生頻度の増加（対照群：
31 0/10、50 µg 群：6/9、100 µg 群：5/7）が認められたが、肝細胞癌の発生はみら
32 れなかった。
33

34 雄の Fischer ラットに、0 または 300 µg/ラットの AFB2 を週 2 回 20 週間皮下
35 投与（溶媒：トリオクタノイン）した試験では、試験 78 または 86 週まで生存し
36 た 20 匹に腫瘍は認められなかった。

37 雄の Fischer ラットに、0 または 3,750 µg の AFB2 を週 5 回 8 週間腹腔内投与
38 （総投与量：150 mg/ラット、溶媒：DMSO）した結果、試験 57～59 週におい

1 て、投与群の9匹中2例に肝細胞癌が認められた。

2
3 IARCでは、実験動物におけるAFB₂の発がん性について限定的な証拠がある
4 としている。(参照11)

6 (2) アフラトキシン G₁ (AFG₁)

7 ① 代謝

8 ヒト肝ミクロソームによりAFG₁は活性化され、AFG₁-N₇-グアニン付加体が
9 形成された。活性化の割合はAFB₁の1/3～1/2であった。(参照11)

11 ② 遺伝毒性

12 細菌で遺伝子突然変異及びDNA損傷、アカパンカビで遺伝子突然変異が誘発
13 されたが、出芽酵母では遺伝子突然変異及び遺伝子変換は認められなかった。*in*
14 *vitro*の試験では、ヒト線維芽細胞及びラット肝細胞でUDS、チャイニーズハム
15 スター細胞で染色体異常及びSCEが誘発された。*in vivo*では、チャイニーズハム
16 スター及びマウスの骨髄細胞で染色体異常が誘発され、ラットで腎及び肝細胞
17 DNAとの結合が認められている。(参照10、11)

19 ③ 発がん性

20 MRCラット（一群雄10～15匹、雌15匹）に、0、20または60 µg/ラットの
21 AFG₁を10週間（5日/週）（低用量群のみ）または20週間（低用量及び高用量）
22 飲水投与（遮光給水瓶使用）し、動物の状態悪化または死亡が認められるまで観
23 察された。生存率及び腫瘍発生頻度は表17に示されている。

24 AFG₁投与群では雌雄で肝細胞癌、雄で腎細胞腫瘍の発生頻度が用量依存的に
25 増加した。また、投与群の動物では他の臓器にも種々の腫瘍が認められた。

27 表17 生存率及び腫瘍発生頻度

投与量 (µg/ラット)	0		20		60	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
生存率	26/30 (90週)		17/30 (20週)		9/28 (20週)	
肝細胞癌	0/15	0/15	2/15	1/15	9/11	12/15
腎細胞腫瘍	0/15	0/15	5/15	0/15	6/11	0/15

28
29 Fischerラット（一群雄30匹）に、0、50または100 µg/ラットのAFG₁を週
30 4回2.5～8週間強制経口投与（総投与量：0、700、1,400、2,000 µg/ラット；
31 溶媒：DMSO）し、68週まで観察された。

32 総投与量1,400及び2,000 µg/ラット投与群では、肝細胞癌がそれぞれ3/5（68
33 週）及び18/18（45～64週）の頻度で認められた。試験4～20週にと殺された
34 全投与群の動物の大部分に肝前癌病変（過形成巣及び変異肝細胞巣）が観察され

1 た。また、AFG1投与群では68週までに26匹中4例に腎腺癌が認められた。

2
3 ラット（雄6匹）に、20 µgのAFG1を週2回65週間皮下投与（溶媒：落花生油）した結果、30～50週で6匹中4例に皮下の肉腫が認められた。

5
6 IARCでは、実験動物におけるAFG1の発がん性について十分な証拠があると
7 している。（参照11）

9 (3) アフラトキシンG₂ (AFG2)

10 ① 遺伝毒性

11 細菌を用いた復帰突然変異試験では、代謝活性化系存在下で一試験の一菌株に
12 陽性の結果が認められたが、それ以外の試験では陰性であり、DNA損傷も認め
13 られなかった。げっ歯類の培養細胞及び菌類では、遺伝子突然変異は誘発されな
14 かった。チャイニーズハムスター細胞でSCEが、ラット及びシリアンハムスター
15 肝細胞では*in vitro*でUDSが誘発されたが、ヒト線維芽細胞では*in vitro*でUDS
16 の誘発はみられなかった。（参照10、11）

18 ② 発がん性

19 哺乳動物を用いた発がん性試験は実施されていない。ニジマスに20 ppbの濃
20 度でAFG2を16カ月間混餌投与した試験において、肝細胞癌の発生は認められ
21 なかった。

22 IARCでは、実験動物におけるAFG2の発がん性について証拠が不十分である
23 としている。（参照11）

25 5. 発がんリスクの推定 (AFB1)

26 実験動物を用いた試験では、ほとんどの動物種において肝臓が主要標的臓器であ
27 ったが、AFB1による発がんに対する感受性には動物間でかなりのばらつきがみ
28 られた。混餌投与の場合、肝腫瘍を誘発するAFB1の有効量（飼料中濃度）は、
29 魚類及び鳥類で10～30 ppb、ラットで15～1,000 ppb、ツパイで2,000 ppbであ
30 ったが、マウスでは系統による変動が大きく、150,000 ppbまで反応しない系統も
31 あった。リスザルでは2,000 ppbの13カ月間投与で肝腫瘍を発生したのに対して、
32 アカゲザル、アフリカミドリザル、カニクイザルに平均摂取量99～1,225 mg/頭で
33 28～179カ月投与した場合の肝腫瘍発生率は低かった（7～20%）。

34 遺伝毒性については広範な試験が実施されており、そのほとんどにおいて陽性の
35 結果が得られている。AFB1は最も強力な変異原性物質の一つとみなされており、
36 DNAと容易に反応してDNA付加体を形成し、この付加体またはその分解生成物
37 が変異を引き起こして細胞を造腫瘍性にすることが示唆されている。

38 代謝に関するデータから、AFB1は生体内で多数のCYP分子種によりDNA結

1 合性の化合物に変換されることが示された。CYP 分子種活性の差は、遺伝的多型
 2 または発現環境の変化によるため、AFB1 に対するヒト感受性に対して重要な寄与
 3 因子の可能性があるとされている。代謝に影響を与える他のリスクファクターとし
 4 て、HBV 及び HCV ウイルス感染、肝吸虫、飲酒、喫煙、経口避妊薬の長期使用、
 5 栄養状態等が指摘されている。

6 疫学研究のほとんどが、AFB1 暴露と肝臓との相関を指摘しているが、AFB1 暴
 7 露は検出可能な独立したリスクではないとし、HBV感染などの他のリスクファク
 8 ターの存在下でのみAFB1 暴露はリスクとなることを示唆しているものもある。原
 9 発性肝臓リスクには多くの要因が影響を及ぼしているが、特に注目されているのが
 10 HBVウイルスの保菌である。AFB1 の肝臓誘発能は、HBV同時感染者において有
 11 意に増大すると考えられている。ほとんどの疫学データは、HBsAg陽性患者と
 12 AFB1 汚染率の高い地域から得たものであるため、AFB1 汚染もHBV有病率も低い
 13 地域におけるこれらのリスクファクターの関係については不明である。（参照 10）

14 JECFA（1998 年）及び EFSA（2007 年）では発がんリスクを以下のように推
 15 定している。

16
 17 **（1）JECFA**

18 JECFA（1998 年）では、疫学調査の結果から、HBV 感染を考慮した発がん
 19 リスクの推定を行っている。発がんリスクの推定に用いた研究結果は表 18 に示
 20 されている。

21
 22 <JECFA（1998）における発がんリスクの推定結果>

23 体重 1kg あたり 1 ng/日の用量で生涯にわたり AFB1 に経口暴露した時の肝臓
 24 癌が生じるリスク

HBsAg 陽性の場合	0.3 人/10 万人/年 (不確実性の範囲 0.05~0.5 人/10 万人/年)
HBsAg 陰性の場合	0.01 人/10 万人/年 (不確実性の範囲 0.002~0.03 人/10 万人/年)

(参照 10)

36 表 18 疫学データに基づく人の肝臓癌のリスクの推定
 37 (AFB1 の暴露量を 1ng/kg/日とした場合)

	HBsAg の有無	10 万人当たりの
--	-----------	-----------

		発生率 ^{注)}
Croy & Crouch (1991)	－	0.036 (0.079)
	＋	0.50 (0.77)
Wu-Williams et al. (1992) 乗法線形モデル (バックグラウンド 2.8/100,000) 加法線形モデル	－	0.0037 (0.006)
	＋	0.094 (0.19)
	－	0.031 (0.06)
	＋	0.43 (0.64)
Hosenyi (1992)	－	0.0018 (0.0032)
	＋	0.046 (0.08)
Bowers et al. (1993)	－	0.013
	＋	0.328
Qian et al. (1994) (バックグラウンド 3.4/100,000)	－	0.011
	＋	0.11
Wang et al. (1996) (バックグラウンド 3.4/100,000)	－	0.0082
	＋	0.37

注) 括弧内は高い方の95%信頼限界を表す

また、JECFA（2008年）において、その後公表された疫学調査などの毒性学的評価に関連する調査結果は従来の評価結果を変えるものではないとされている。（参照14）

(2) EFSA

EFSAでは、動物実験及び疫学調査の結果から、用量反応をベンチマーク用量（BMD）モデルにより推定している。BMDの計算に用いた動物実験の結果は表19に、疫学調査の結果は表20に示されている。

<EFSA（2007）におけるベンチマークドーズ法による計算結果>

ラット BMDL10 0.17 µg/kg 体重/日

ヒト BMDL10 870 ng/kg 体重/日

BMDL1 78 ng/kg 体重/日

（参照13）

表19 AFB1を混餌投与した雄のFischerラットにおける肝細胞癌の発生頻度

AFB1の用量	投与期間 (週)	投与期間で調整 した用量	肝細胞癌の発生 頻度
0	104	0	0/18
0.04	104	0.040	2/22
0.2	93	0.179	1/22
0.6	96	0.554	4/21
2.0	82	1.58	20/25
4.0	54	2.1	28/28

表20 肝臓癌の発生率が高い国における疫学調査結果

国名	地域	AFB1摂取量 (ng/kg 体重/日)	肝臓癌発生率 (年間100万人)
----	----	-------------------------	---------------------

			当たり)
ケニア	Highland	4.2	14
	Midland	6.8	43
	Lowland	12.4	58
スワジランド	High veldt	14.3	35
	Middle veldt	40.0	85
	Lebombo	32.9	89
	Low veldt	127.1	184
トランスカイ	Four districts	16.5	91
モザンビーク	Manhica-Mangud	20.3	121
	Massinga	38.6	93
	Inhambane	77.7	218
	Inharrime	86.9	178
	Morrumbene	87.7	291
	Homoine-Maxixe	131.4	479
	Zavala	183.7	288
中国	Guangxi A	11.7	1,754
	Guangxi B	90.0	1,822
	Guangxi C	704.5	2,855
	Guangxi D	2,027.4	6,135

1

2 **6. 暴露状況**3 **(1) 汚染実態**

4 アフラトキシンの汚染は、トウモロコシ、落花生、豆類、香辛料、木の実類に
5 特に高頻度で認められてきたが、大豆、小麦、米などの穀類にも低頻度ながら汚
6 染が認められている。わが国においても、市販食品の汚染実態調査によって、米
7 製品、トウモロコシ、ゴマ製品、落花生類、香辛料にアフラトキシン汚染が既に
8 報告されている。これら既報の汚染実態をふまえ、汚染の可能性が考えられる食
9 品について、3年間通年（2004～2006年度）で調査が行われた。

10 結果は別紙2に示されている。

11 わが国に流通している市販のそば麺、生トウモロコシ、スイートコーン、コー
12 ンフレーク、ポップコーン、米、ごま油、豆菓子、せんべい、乾燥イチジク、ビ
13 ール及び粉ピーナッツからは定量限界以上のアフラトキシンは検出されなかつ
14 た。一方、ピーナッツ、ピーナッツバター、アーモンド、ピスタチオ、そば粉、
15 コーングリッツ、はと麦、香辛料、ココア、チョコレートからは、定量限界以上
16 のアフラトキシンが検出された。はと麦の一試料で総アフラトキシンが 9.71
17 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (AFB1 : 9.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 検出されたが、他のはと麦試料では概ねその濃度は
18 低レベルであった。総アフラトキシンとしての最高濃度の汚染は、ピーナッツの
19 一試料における 28.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (AFB1 : 4.88 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、AFG1 : 20.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$) であつた。
20 この二試料を除き、3年間で測定した試料数を用いて求めた平均汚染濃度は、い
21 ずれの汚染食品目においても 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を超えることはなかつた。

22 検出された食品における AFB1、AFB2、AFG1 及び AFG2 の割合については、
23 コーングリッツ、ピスタチオ、そば粉、香辛料では B グループ (AFB1 又は AFB2

のみが検出されるもの)が主流と考えられたが、その他の食品目ではBGグループ(Bグループに加えて、AFG1又はAFG2が検出されるもの)が多く、特にピーナッツでは、BよりGグループの汚染濃度の方が高かった。

個々のAFB1と総アフラトキシンとの濃度の関係について、ピーナッツバター
の例で見ると、大部分の試料でAFB1の占める割合が最も高く、総アフラト
キシンの比は1:2(AFB1:総アフラトキシン)程度であった。(参照4、5、
6、7)

2007年度に市販ナッツ類(ピーナッツ、アーモンド、くるみ、ヘーゼルナツ
ツ、ピスタチオ)における総アフラトキシンの汚染実態について調査が行われた。
結果は表21に示されている。

我が国に流通しているピーナッツ、アーモンド、ピスタチオの一部から総ア
フラトキシンが検出されたが、検出濃度は極めて低いレベルであった。検出された
アフラトキシンの種類については、ピーナッツでは、AFB1とAFG1が同等のレ
ベルであった。アーモンドではBGグループの汚染が認められたが、ピスタチオ
ではBグループが主流と考えられた。

また、ピーナッツは、AFB1の汚染が多く検出されることから輸入時に命令検
査の対象とされている。そこで、命令検査となっている輸入ピーナッツ中の各ア
フラトキシンの割合について、1972～1989年までのデータと2002～2006年ま
でのデータでの比較検討が行われた。

輸入ピーナッツの検査検体数については、1972～1989年では米国からの小粒
ピーナッツが主流であったが、2002～2006年では中国からの大粒ピーナッツが
主流となっている。

各輸入国からのピーナッツにおけるアフラトキシン検出率は、収穫される年
により変動があるが、全体的に輸入量の1%程度に検出限界以上のアフラトキシン
が検出されている。BグループとBGグループの汚染比率についても年ごとに異
なっているが、全体的にはBGグループの汚染率が年々高くなる傾向が見られた
(図2)。

アフラトキシン汚染輸入ピーナッツにおける各アフラトキシン濃度の比率に
ついては、表22、23及び図3-1～3-3に示されている。中国からの大粒ピーナ
ツにおいてはAFB1よりAFG1の汚染が高い傾向が認められた。また、小粒ピー
ナッツについては、各国とも1972～1989年と比較して、2002～2006年では
AFG1の比率が高くなる傾向が見られた。(参照8)

表21 ナッツ類における総アフラトキシンの汚染実態調査結果

品名	検体数	汚染件数	平均汚染濃度 ^{注)} (範囲)($\mu\text{g}/\text{kg}$)			
			AFB1	AFB2	AFG1	AFG2

ピーナッツ	192	1	0.2	—	0.2	—
アーモンド	36	24	0.04 (痕跡~0.09)	0.01 (痕跡~0.02)	0.03 (0.02~0.03)	0.01 (痕跡~0.01)
くるみ	8	0	—	—	—	—
ヘーゼルナッツ	7	0	—	—	—	—
ピスタチオ	9	2	0.51(0.3~0.71)	0.06	—	—

1 検出限界：ピーナッツ 0.1-0.5 µg/kg、アーモンド 0.01 µg/kg、それ以外 0.04 µg/kg
 2 注) 痕跡については、0.01 µg/kg とし平均汚染濃度を算出した。

3

4 図2 命令検査となったピーナッツにおけるアフラトキシンBGグループの汚染頻度の推移

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

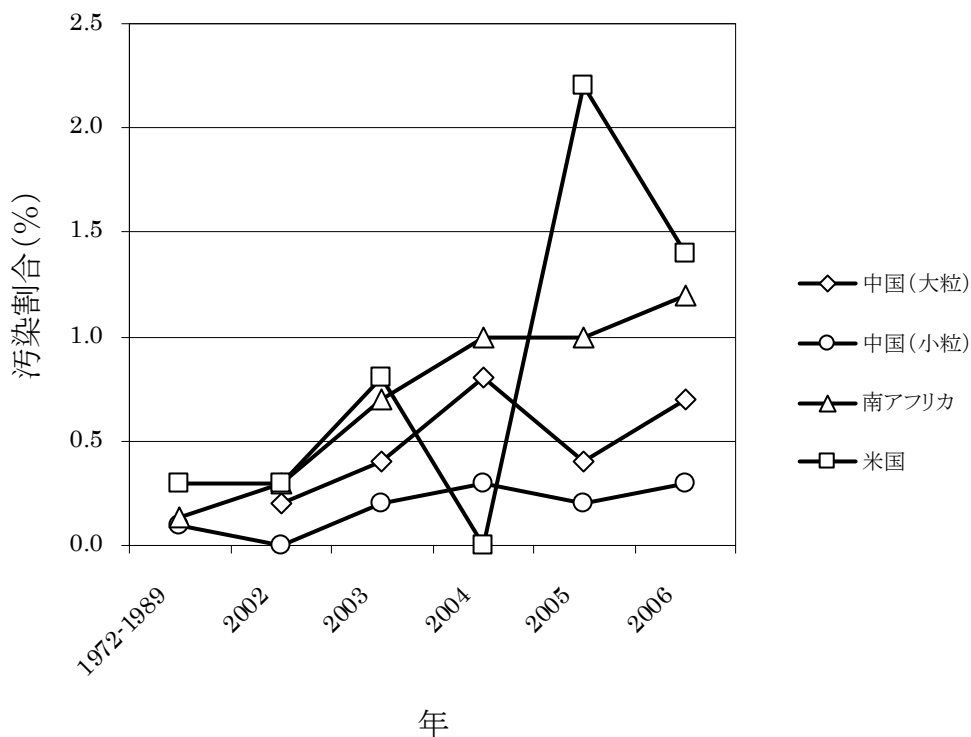


表22 命令検査となったピーナッツにおけるアフラトキシン検出数及び検出割合

1

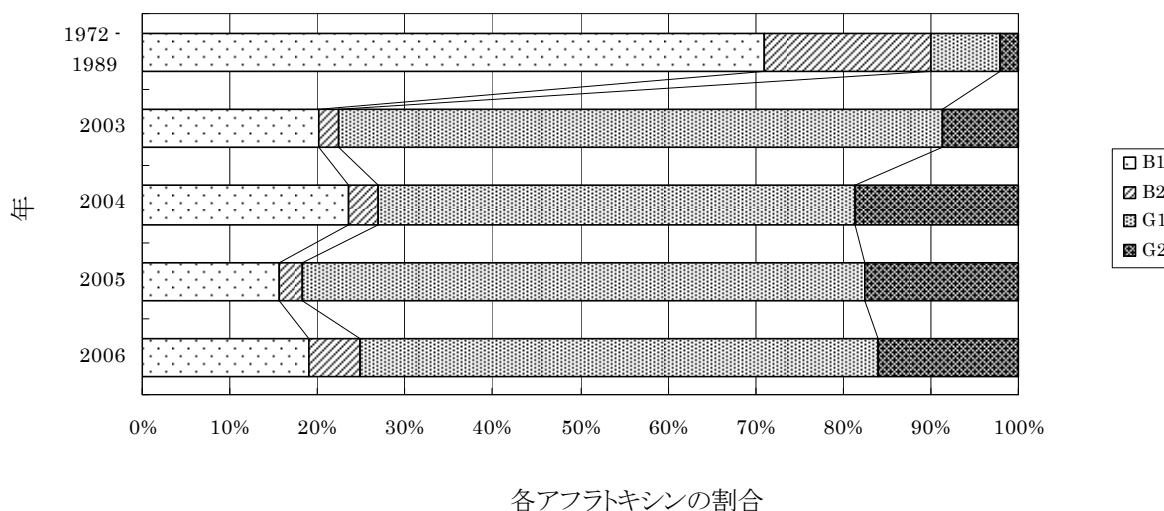
	年	サンプル数	アフラトキシン検出数及び検出割合 (%)	
			B グループ	BG グループ
中国 (大粒)	2002	1,328	1 (0.1)	2 (0.2)
	2003	1,814	8 (0.4)	7 (0.4)
	2004	1,683	17 (1)	14 (0.8)
	2005	1,428	9 (0.6)	5 (0.4)
	2006	1,645	15 (0.9)	12 (0.7)
中国 (小粒)	2002	386	2 (0.5)	0 (0)
	2003	550	2 (0.4)	1 (0.2)
	2004	621	1 (0.2)	2 (0.3)
	2005	590	2 (0.3)	1 (0.2)
	2006	576	2 (0.3)	2 (0.3)
南アフリカ	2002	378	6 (1.6)	1 (0.3)
	2003	449	6 (1.3)	3 (0.7)
	2004	207	1 (0.5)	2 (1)
	2005	298	4 (1.3)	3 (1)
	2006	252	2 (0.8)	3 (1.2)
米国	2002	298	5 (1.7)	1 (0.3)
	2003	262	16 (6.2)	2 (0.8)
	2004	170	1 (0.6)	0 (0)
	2005	137	3 (2.2)	3 (2.2)
	2006	138	6 (4.3)	2 (1.4)

2 表 23 中国から輸入された大粒ピーナッツにおける各アフラトキシン濃度の比率の推移

年	各アフラトキシンの比率 (%)			
	AFB1	AFB2	AFG1	AFG2
2002	15.6	0.0	69.1	15.3
2003	14.1	3.1	66.8	16.0
2004	18.5	2.5	63.9	15.1
2005	39.3	6.2	41.5	13.0
2006	16.4	2.8	65.7	15.1

3

4 図 3-1 中国から輸入された小粒ピーナッツにおける各アフラトキシン濃度の比率の推移



14

15

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38

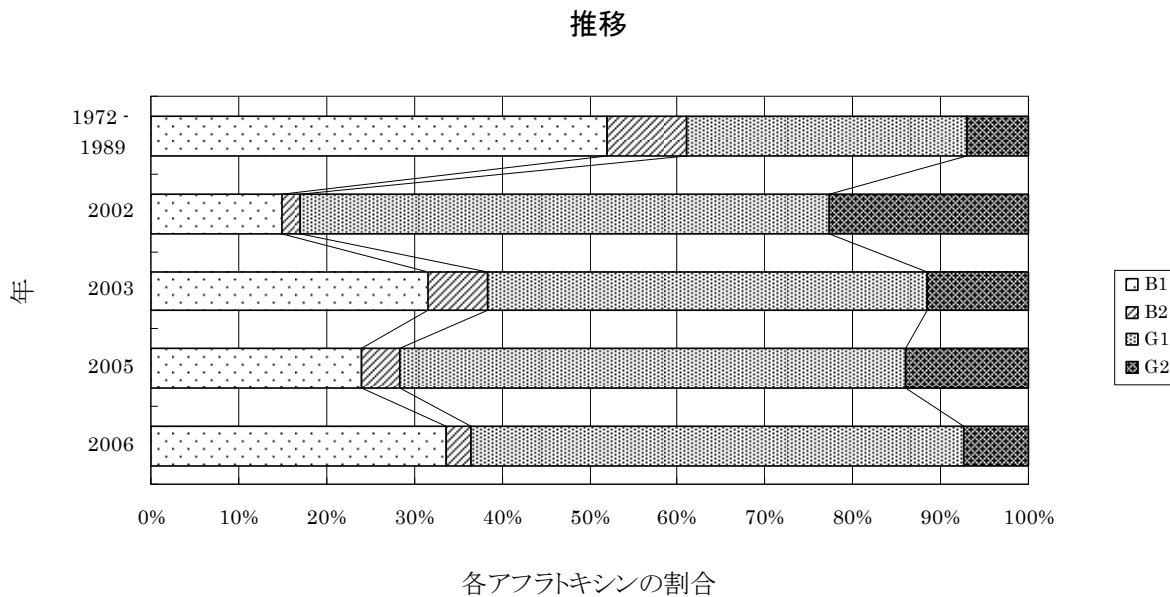
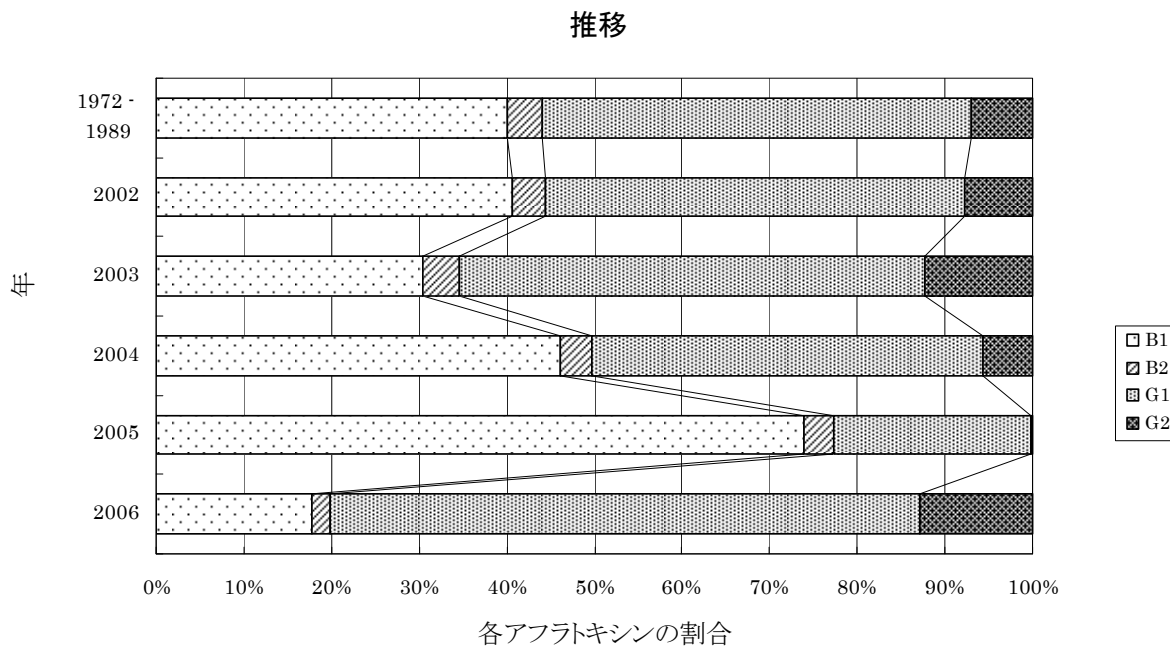


図3-3 南アフリカから輸入された小粒ピーナッツにおける各アフラトキシン濃度の比率の



(2) 暴露量の推計 (AFB1)

2004～2006年度の3年間の汚染実態調査結果からアフラトキシンが含有され
ると思われる11品目（ピーナッツ、ピーナッツバター、チョコレート、ココア、
ピスタチオ、白こしょう、レッドペッパー、アーモンド、はと麦、そば粉、そば
麺）を対象に、確率論的手法により、我が国のAFB1暴露量推定が行われた。ま
た、これらの食品に基準値を設定すると仮定した場合、以下の4つのシナリオを
想定して、それぞれの暴露量の推定が試みられた。

シナリオ a : 現状 (AFB1のみ 10 µg/kg)

シナリオ b : AFB1 : 4 µg/kg 及び総アフラトキシン : 8 µg/kg

シナリオ c : AFB1 : 10 µg/kg 及び総アフラトキシン : 15 µg/kg

1 シナリオ d : AFB1 : 10 µg/kg 及び総アフラトキシン : 20 µg/kg

2 結果は表 24 に示されている。

3 シナリオ a（現状）では 99.9 パーセントイル値が 2.06 ng/kg体重/日であり、
4 最も少なめに見積もられるシナリオ b でも 99.9 パーセントイル値は 1.88 ng/kg
5 体重/日であった。1 ng/kg体重/日を超える割合はいずれのシナリオにおいても
6 0.2%程度となった。（参照 7）

7

8 表 24 AFB1 一日推定暴露量の分布

9 (ng/kg 体重/日)

	シナリオ a		シナリオ b		シナリオ c		シナリオ d	
	仮定 A	仮定 B	仮定 A	仮定 B	仮定 A	仮定 B	仮定 A	仮定 B
下限値以下の仮定 ^{注)}	0	0	0	0	0	0	0	0
10 パーセントイル	0	0	0	0	0	0	0	0
50 パーセントイル	0	0	0	0	0	0	0	0
80 パーセントイル	0	0	0	0	0	0	0	0
90 パーセントイル	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
95 パーセントイル	0.003	0.004	0.003	0.003	0.003	0.004	0.003	0.004
97.5 パーセントイル	0.009	0.010	0.009	0.010	0.010	0.010	0.009	0.010
99.0 パーセントイル	0.045	0.051	0.041	0.048	0.043	0.049	0.042	0.049
99.5 パーセントイル	0.305	0.307	0.259	0.261	0.283	0.285	0.285	0.286
99.9 パーセントイル	2.063	2.063	1.881	1.880	1.956	1.956	1.895	1.958

10 注) 仮定 A : 検出下限以下の検体について、検出下限値である 0.1 ppb と仮定

11 仮定 B : 検出下限以下の検体について、検出下限値の 0.1 ppb と 0 ppb の間の一
12 様分布と仮定

13

14

1 IV. 食品健康影響評価

2 参照に挙げた資料を用いて総アフラトキシンの食品健康影響評価を実施した。

3 経口投与された AFB1 は生体内で水酸化体に代謝され、AFM1、AFP1、AFQ1
4 として、または抱合体に転換されて尿中または糞中に排泄される。哺乳動物では、
5 乳中にも AFM1 などが排泄される。また、AFB1 は CYP 分子種により反応性の高
6 い化合物である AFB1-8,9-エポキシドに変換され、DNA 付加体が形成される。こ
7 の付加体またはその代謝物が変異を引き起こして細胞を造腫瘍性にすることが示
8 唆されている。AFB1-8,9-エポキシドは主として GST による抱合化を受けて排泄さ
9 れる。

10 AFB1 の遺伝毒性については、*in vitro* 及び *in vivo* とともに広範な試験が実施され
11 ており、そのほとんどにおいて陽性の結果が得られている。

12 AFB1 の実験動物を用いた試験では、ほとんどの動物種において肝臓が標的器官
13 であり、肝細胞癌が最も多く認められた。その他に肺及び腎臓などにも腫瘍が観察
14 された。AFB1 の肝発がん性に対する感受性には動物種間で大きなばらつきがみら
15 れ、ラットで最も感受性が高かった。一方、非発がん毒性については、実験動物に
16 において生殖パラメーターの異常、催奇形性、免疫毒性などが認められた。

17 人における疫学調査のほとんどにおいて AFB1 暴露と肝細胞癌との相関が指摘
18 されている。これらの調査はアフラトキシンの暴露量が多く、かつ、HBV の罹患
19 率が高い地域で実施されており、HBV 感染はリスク因子であることが示唆されて
20 いる。

21 AFB1 以外のアフラトキシンについては、AFG1 ではヒト肝ミクロソームにより
22 活性化されて DNA 付加体が形成され、遺伝毒性も認められた。活性化の割合は
23 AFB1 の 1/3～1/2 であった。雌雄ラットで肝細胞癌が、雄ラットで腎細胞腫瘍が誘
24 発された。AFB2 と AFG2 に関するデータは限られている。AFB2 は、げっ歯類の
25 細胞を用いた遺伝毒性試験では陽性結果が得られた。発がん性についてはラットの
26 一試験で肝細胞癌が認められた。また、ラット体内で AFB1 に転換され、肝臓で活
27 性化を受けて DNA 付加体が形成されるとの報告がある。AFG2 では、遺伝毒性試
28 験の一部で陽性結果が得られたが、ヒト培養細胞を用いた系では陰性であった。哺
29 乳動物を用いた発がん性試験は実施されていないが、ニジマスを用いた試験で発が
30 ん性は認められなかった。

31 IARC では、実験動物における発がん性について、AFB1 及び G1 は十分な証拠
32 がある、AFB2 は限定的な証拠がある、AFG2 は証拠が不十分であるとしている。
33 また、AFB1 及び自然界で生じるアフラトキシン混合物はヒトにおいて発がん性を
34 示す十分な証拠があるとしており、総合評価として、自然界で生じるアフラトキシ
35 ン混合物はヒトに対して発がん性がある物質（グループ1）と分類している。

36 上記のことから、総アフラトキシンは遺伝毒性が関与すると判断される発がん物
37 質であり、発がんリスクによる評価が適切であると判断された。一方、非発がん影
38 響に関しては、TDI を設定するための定量的評価に適用できる報告はなく、非発が

1 人性を指標とした TDI を求めることは困難と判断された。発がんリスクについては、
2 人の疫学調査の結果から、体重 1kg あたり 1 ng/日の用量で生涯にわたり AFB1 に
3 経口暴露した時の肝臓癌が生じるリスクとして、HBsAg 陽性者では 0.3 人/10 万人
4 /年（不確実性の範囲 0.05～0.5 人/10 万人/年）、HBsAg 陰性者では 0.01 人/10 万人
5 /年（不確実性の範囲 0.002～0.03 人/10 万人/年）となった。なお、このリスク計算
6 結果には、使用された中国の疫学調査結果が極めて高い暴露量によるものであると
7 共に、低用量暴露群でも約 10%という高い発がん率を示すものであったことや、
8 HBsAg 陽性率が高い集団でアフラトキシン暴露量の情報も極めて限られた調査に
9 基づいて用いて行われたという不確実性を含んでいることに留意すべきである。

10 汚染実態調査結果からアフラトキシンが含有されると思われる 11 品目を対象に
11 確率論的手法を用いて暴露量の推定を行った結果では、AFB1 に対して 10 µg/kg
12 を検出限界として規制をしている現状においては、AFB1 で 4 又は 10 µg/kg 及び
13 総アフラトキシンで 8、15 又は 20 µg/kg の基準値を設定したとしても、AFB1 一
14 日推定暴露量はほとんど変わらなかった。よって、落花生及び木の実（アーモンド、
15 ヘーゼルナッツ、ピスタチオ）について、総アフラトキシンの規格基準を設定する
16 ことによる食品からの暴露量に大きな影響はないものと考えられた。しかしながら、
17 アフラトキシンは遺伝毒性が関与すると判断される発がん物質であり、食品からの
18 総アフラトキシンの摂取は合理的に達成可能な範囲で出来る限り低いレベルにする
19 べきである。汚染実態調査の結果、BG グループの汚染率が近年高くなる傾向が
20 見られていることを考慮すると、落花生及び木の実について、発がんリスク及び実
21 行可能性を踏まえ適切に総アフラトキシンの基準値を設定する必要がある。なお、
22 アフラトキシンは自然汚染であり、BG 比率が一定しないと予想されることから、
23 総アフラトキシンと AFB1 の両者について規制を行うことが望ましい。

24 また、食品からの総アフラトキシンの摂取を合理的に達成可能な範囲で出来る限
25 り低いレベルにするために、落花生及び木の実以外の主要な食品についても、汚染
26 実態及び国際的な基準設定の動向等を踏まえ、総アフラトキシンの規格基準の必要
27 性について検討を行うことが望ましいと考える。

【論点メモ】

- 非発がん毒性を指標とした場合の TDI の設定の必要性について（他の専門調査会で遺伝毒性発がん物質については、発がんリスクユニットに加えて、非発がん毒性を指標とした TDI も設定している）
- 暴露量と発がんリスクの推定を組み合わせた試算結果（資料2）の評価書への反映について。
- 最後の部分（総アフラトキシンと AFB1 の規制の関係及び落花生及び木の実以外の食品について）の記載の必要性について。

1 <別紙1：検査値等略称>

略称	名称
AFB1	アフラトキシン B ₁
AFB2	アフラトキシン B ₂
AFG1	アフラトキシン G ₁
AFG2	アフラトキシン G ₂
AFM1	アフラトキシン M ₁
AFP1	アフラトキシン P ₁
AFQ1	アフラトキシン Q ₁
CYP	チトクローム P450
DMSO	ジメチルスルホキシド
ELISA	酵素免疫測定法
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ(=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP))
GST	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
HBV	B型肝炎ウイルス
HBsAg	B型肝炎ウイルス表面抗原
HCV	C型肝炎ウイルス
LD ₅₀	半数致死量
LOH	ヘテロ接合体の消失
OR	オッズ比
PB	フェノバルビタール(ナトリウム)
TAR	総投与(処理)放射能

2

1 <別紙2：2004～2006年度に実施されたアフラトキシン汚染実態調査結果>

品名	試料数				汚染件数	検出検体の平均汚染濃度（範囲）（ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）				
	2004年度	2005年度	2006年度	合計		AFB1	AFB2	AFG1	AFG2	Total
ピーナッツ	60	60	30	150	1	4.88	0.31	20.9	1.90	28.0
チョコレート(ホワイトチョコレートを含む)		40	24	64	34	0.27(0.1~0.88)	0.13(0.1~0.18)	0.13(0.1~0.33)	0.1(0.1)	0.33(0.1~0.21)
ピスタチオ			5	5	1	0.38	—	—	—	0.38
はと麦			17	17	6	2.45(0.29~9.0)	0.38(0.1~0.58)	0.16(0.1~0.30)	—	2.77(0.31~9.71)
そば粉	12	10	6	28	2	0.53(0.24~0.81)	0.17(0.173)	—	—	0.61(0.238~0.987)
香辛料			21	21	5	0.36(0.1~1.0)	—	0.2(0.2)	—	0.44(0.1~1.0)
ココア			11	11	8	0.33(0.17~0.60)	0.13(0.1~0.15)	0.11(0.1~0.11)	—	0.40(0.17~0.85)
ピーナッツバター	21	20	21	62	21	0.86(0.1~2.59)	0.25(0.1~0.52)	0.37(0.1~0.81)	0.2(0.12~0.46)	1.18(0.1~3.92)
アーモンド(製菓材料含む)			24	24	6	0.37(0.1~0.89)	0.14(0.1~0.17)	0.1(0.1~0.12)	—	0.43(0.1~1.06)
コーンリッツ	10	10	10	30	2	0.2	—	—	—	0.21
ごま油	10	10	10	30	0	/				
米	53	30	10	93	0					
ポップコーン	10	10	10	30	0					
豆菓子		20	10	30	0					
コーンフレーク	20	15	15	50	0					
生トウモロコシ	10			10	0					
スイートコーン	50	30	10	90	0					
そば麺	39	20	25	84	0					
せんべい			21	21	0					
ビール			20	20	0					
乾燥イジク			5	5	0					
粉ピーナッツ	10			10	0					

2 定量限界：0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （ビールのみ 0.005 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）

3

1 <参照>

- 2 1 第9回かび毒・自然毒等専門調査会資料1：食品健康影響評価について（平成20
- 3 年9月3日付け厚生労働省発食安第0903001号）
- 4 2 第9回かび毒・自然毒等専門調査会資料2：アフラトキシンに関するリスクプロ
- 5 ファイル
- 6 3 第9回かび毒・自然毒等専門調査会資料3：コーデックス委員会及び各国のアフ
- 7 ラトキシン規制状況
- 8 4 第9回かび毒・自然毒等専門調査会資料4：平成16年度厚生労働科学研究報告書
- 9 （アフラトキシン関係抜粋）
- 10 5 第9回かび毒・自然毒等専門調査会資料5：平成17年度厚生労働科学研究報告書
- 11 （アフラトキシン関係抜粋）
- 12 6 第9回かび毒・自然毒等専門調査会資料6：平成18年度厚生労働科学研究報告書
- 13 （アフラトキシン関係抜粋）
- 14 7 第9回かび毒・自然毒等専門調査会資料7：平成16年度～18年度厚生労働科学
- 15 研究報告書（アフラトキシン関係抜粋）
- 16 8 第9回かび毒・自然毒等専門調査会資料8：平成19年度食品・添加物等規格基準
- 17 に関する試験検査等の実施について（規格基準関係）食品中のかび毒に係る汚
- 18 染実態調査（ピーナッツトータルアフラトキシン実態調査）
- 19 9 宇田川 俊一，中里 光男，田端 節子，細貝 祐太郎，松本 昌雄：食品安全性セミ
- 20 ナー〈5〉マイコトキシン，中央法規，東京，2002；79
- 21 10 JECFA Monograph Food Additives Series 40 (1998)
- 22 11 IARC Monograph vol.56 (1993)
- 23 12 IARC Monograph vol.82 (2002)
- 24 13 EFSA Opinion Of The Scientific Panel On Contaminants In The Food Chain
- 25 On A Request From The Commission Related To The Potential Increase Of
- 26 Consumer Health Risk By A Possible Increase Of The Existing Maximum
- 27 Levels For Aflatoxins In Almonds, Hazelnuts And Pistachios And Derived
- 28 Products (2007)
- 29 14 JECFA Monograph Food Additives Series 59 (2008)