

# 概説：デオキシニバレノール，ニバレノール

愛媛大学監事・香川大学名誉教授

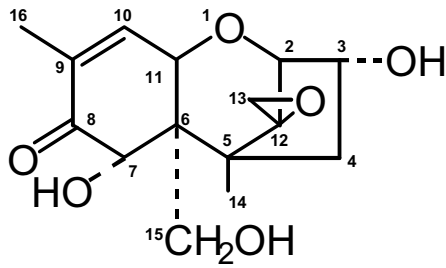
**芳澤 宅實**

1. DONとNIV（はじめに）
2. 体内動態，毒性作用，耐容量
3. 汚染実態，暴露評価，規制の現状
4. JECFA勧告（まとめ）

食品安全委員会 かび毒・自然毒等  
専門調査会 2009年5月1日

## 1. DONとNIV（はじめに）

- 化学構造，理化学的特性
- 産生菌
- 発見の経緯など



## Deoxynivalenol (DON)

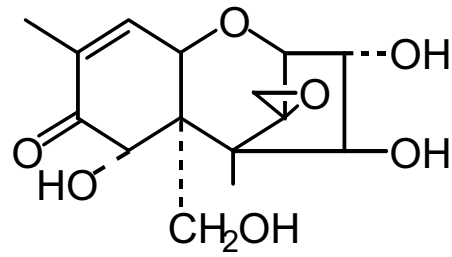
CAS 登録番号: 51481-10-8

Chem.abstr.name:

Trichothec-9-en-8-one, 12,13-epoxy-3,7,15-trihydroxy (3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ )-

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>, 分子量: 296.32

融点: 151-153°C



## Nivalenol (NIV)

CAS 登録番号: 23282-20-4

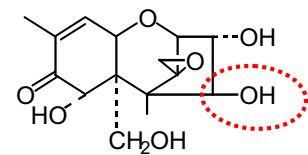
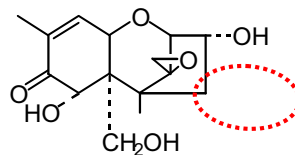
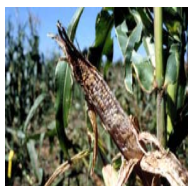
Chem.abstr.name:

Trichothec-9-en-8-one, 12,13-epoxy-3,4,7,15-tetrahydroxy (3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ )-

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>, 分子量: 312.35

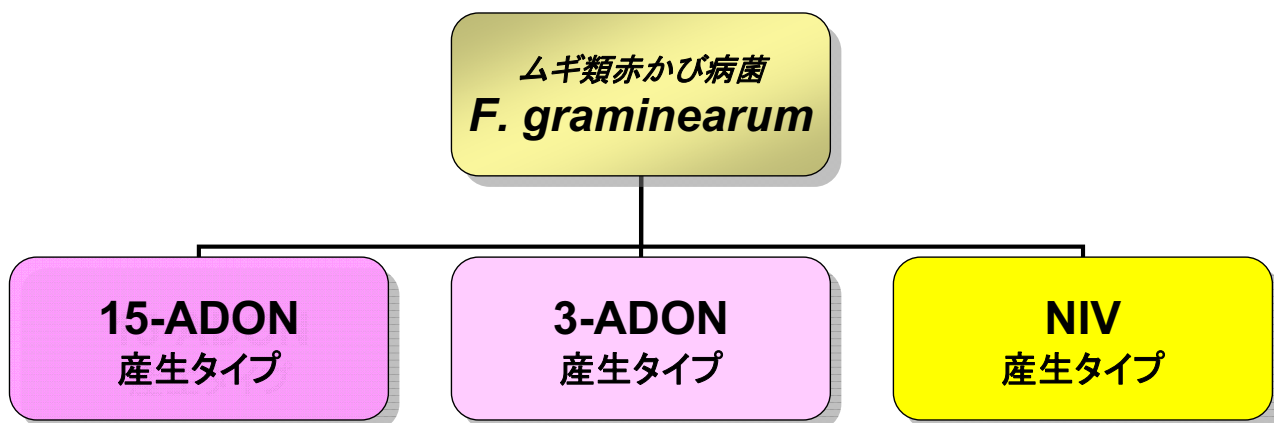
融点: 222-223°C

# フザリウム菌が産生するDON とNIV



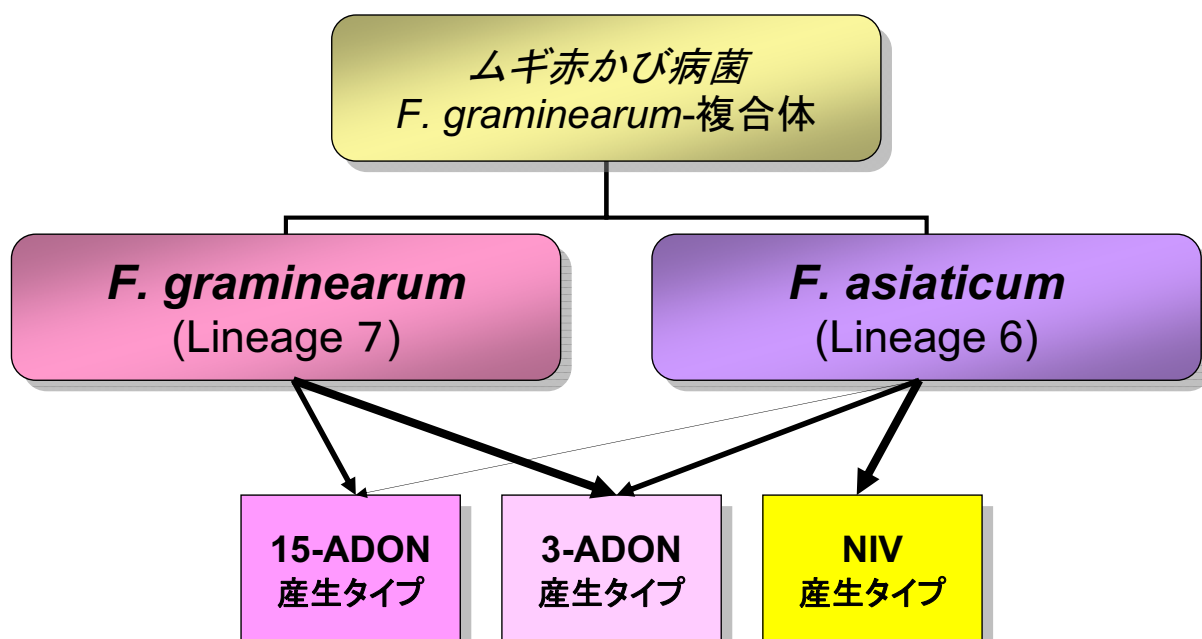
- ムギ、トウモロコシ等の病原菌(赤かび病菌)が産生  
DON産生菌 (*F. graminearum*, *F. culmorum*)  
NIV産生菌 (*F. graminearum*, *F. crookwellence*, *F. poae*)
- 主に温帯, 亜寒帯で発生する  
DONは世界的に汚染  
わが国ではDONとNIVの共汚染

# *F. graminearum*のトキシン産生性 “従来の考え”



DONとNIVはそれぞれ異なる菌株によって作られる！

# *F. graminearum*-複合体のトキシン産生性 “最近の考え(分子系統分類学)”



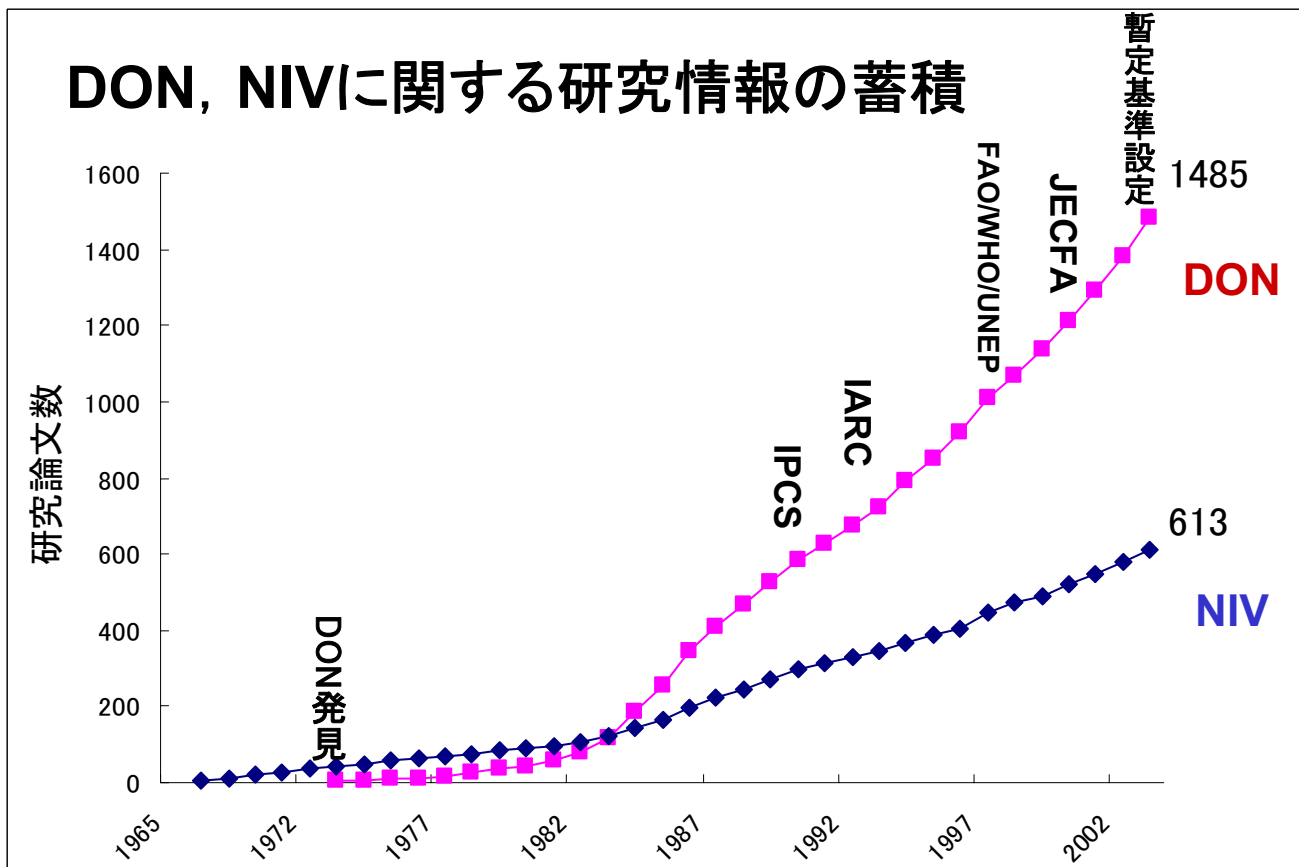
# 世界的に規制されているかび毒 —発見の背景—

かび毒名	発表年	研究者	国名
パツリン	1949	Woodward & Singh	アメリカ
アフラトキシンB1	1965	Asao <i>et al.</i>	アメリカ
オクラトキシンA	1965	Van der Merwe <i>et al.</i>	南アフリカ
ゼアラレノン	1966	Urry <i>et al.</i>	アメリカ
T-2トキシン	1968	Bamburg <i>et al.</i>	アメリカ
ニバレノール	1969	Tatsuno <i>et al.</i>	日本
デオキシニバレノール	1973	Yoshizawa & Morooka	日本
フモニシンB1	1988	Bezuidenhout <i>et al.</i>	南アフリカ

## DONの変遷

- 1972 デオキシニバレノール(DON)単離
- 1973 DON構造決定
- 1990 国際化学物質安全性計画(IPCS)EHC 第105号
- 1993 国際がん研究機関(IARC)モノグラフ第56巻
- 1999 第3回FAO/WHO/UNEP 国際会議(チュニス)
- 2001 第56回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会
- 2001 WHO/IPCS/FAO食品添加物シリーズ第47号
- 2002 厚生労働省医薬局(食発第0521001号)  
「小麦のデオキシニバレノールに係る暫定的な基準値の設定」

## DON, NIVに関する研究情報の蓄積



食品安全委員会 かび毒・自然毒等専門委員会 芳澤  
2009/5/1

9

## 2. DON, NIVの毒性評価

- 体内動態
- 実験動物等における毒性
- 発がん性, 遺伝毒性等
- ヒトにおける知見
- 耐容量

食品安全委員会 かび毒・自然毒等専門委員会 芳澤  
2009/5/1

10

# 体内動態に関する知見

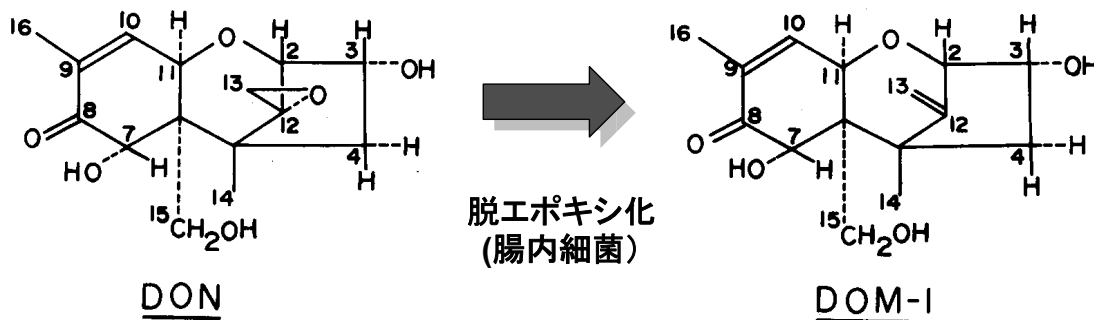
## [DON]

- 経口投与時の吸収量(バイオアベイラビリティ):  
ブタ(55%)やラット(約25%),  
ウシや羊(7.5%)。
- ラット(経口)では腎臓, 血清,  
肝臓中に多く分布。
- 体内で主に脱エポキシ体及  
びグルクロニド抱合体に代  
謝され, 糞及び尿中に排泄。
- ブタ(経口)ではほとんど代  
謝されず, 約95%がDONの  
まま排泄。

## [NIV]

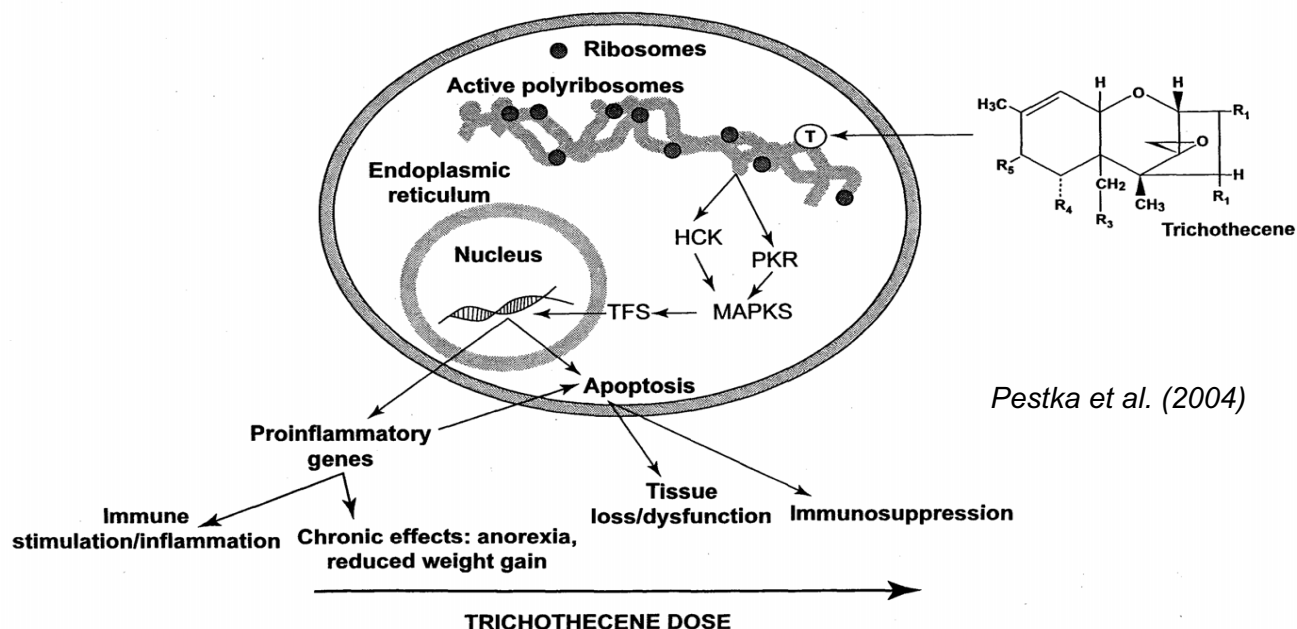
- かなりの部分が小腸から  
吸収されるが, 血中濃度  
は低い(ブタ, 経口)。
- 脱エポキシ体に代謝され  
て, 糞中に排泄(ラット,  
経口)。
- ただし, ブタの場合, 数日  
程度の短期間の摂取で  
は代謝されないが, 1週  
間暴露されると, 腸内で  
脱エポキシ化が可能とな  
る。

## 生体内変換: 脱エポキシ化 グルクロニド抱合



Yoshizawa et al. (1983)

# 毒性作用: 消化器障害, 造血障害, 免疫抑制, 成長抑制, 生殖毒性



## 毒性評価

	DON	NIV
急性毒性 (LD <sub>50</sub> , mg/kg 体重)	46 (マウス、経口) 嘔吐、食欲抑制	19.5 (マウス、経口) 下痢、肺及び消化器の充血
短期毒性	摂餌量及び体重増加量の減少 (ブタ、経口)	摂餌量及び体重増加量の減少、免疫毒性、血液毒性(マウス、経口)
長期毒性	成長抑制、免疫抑制、胸腺・脾臓等への影響、血液学的変化等 (マウス、ブタ、経口)	摂餌量及び体重増加量の減少、肝重量の減少、赤血球や白血球数の減少(マウス、経口)

## DONの毒性: 無作用量 (JECFA 2001より抜粋)

動物種	試験期間 (日)	動物数 /群	飼料中濃度 (mg/kg)	投与経路	摂取量/日 (mg/kg 体重/日)	作用	最少作用量 (mg/kg 体重/日)	無作用量 (mg/kg 体重/日)
マウス B6C3F1 ♀ 離乳後	56	8	0.5, 2, 5, 10, 25	飼料	0.07 - 3.5	体重増加率減少, 肝・腎重量の減少	0.28 0.7	0.07 0.28
マウス B6C3F1	730	50	1, 5, 10	飼料	♂: 0.1-1.1 ♀: 0.1-1.4	体重増加率減少, 腫瘍発生率低下	0.5	0.1
ラット Sprague-Dawley 離乳後	60 68	25♂ 25♀		飼料	0.25 - 1.0	摂餌量・体重増加率減少; 空腸・脾臓のFジシン取込み率減少	♀0.25 ♂1.0	♂0.50 ♀1.0/♂0.5
ブタ ♀、去勢 ♂	95	7-11	0.7, 1.7, 3.5	飼料、自然汚染(含ZEN)	0.04 - 0.2	摂餌量・体重増加率減少, 肝重量増加, 血清中アルブミン減少	0.1	0.04
仔ウシ 去勢	84	18	0.9, 3.7, 6.4, 9.2	飼料+汚染オオムギ*	0.01 - 0.10	評価項目への影響なし		>0.1

食品安全委員会 かび毒・自然毒等専門委員会 芳澤  
2009/5/1

15

## NIVの毒性: 最少毒性量 (EU/SCF, 厚労省)

動物種	試験期間	投与経路	根拠となる作用	最少毒性量 mg/kg体重/日	文献
マウス	2年	飼料	成長遅延, 白血球減少	0.7	Ohtsubo et al. (1989) EU/SCF (2000)
マウス	1年	飼料	成長遅延, 白血球減少	0.7	Ryu et al. (1988) EU/SCF (2000)
マウス	全妊娠期間	飼料	子宮内(胎仔)成長遅延	1.4	Ito et al. (1988) EU/SCF (2000)
マウス	妊娠7-15日目	胃管法	子宮内(胎仔)成長遅延	5	Ito et al. (1988) EU/SCF (2000)
雌雄 ラット, F344	90日	飼料(0, 6.25, 25, 100 mg/kg)	白血球減少(雌ラット)	0.4	Takahashi et al. (2008) Kubosaki et al. (2008)

食品安全委員会 かび毒・自然毒等専門委員会 芳澤  
2009/5/1

16



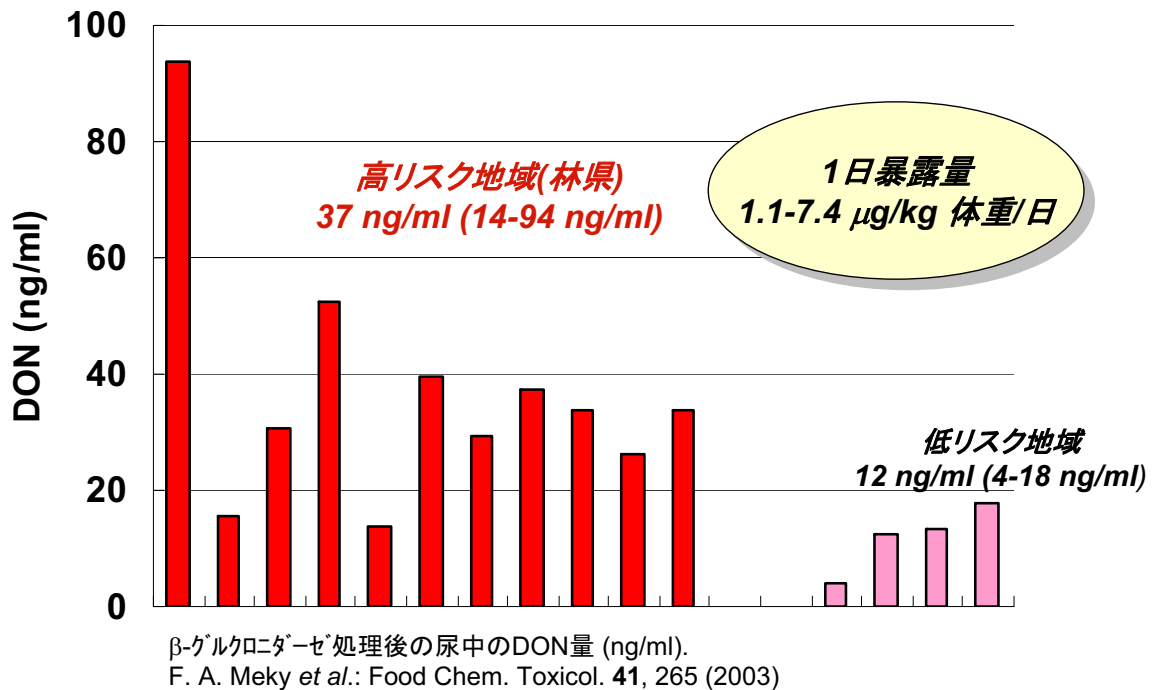
## 発がん性等の評価

	DON	NIV	評価機関
発がん性	グループ3 (ヒトに対する発がん性に関して分類できない)		IARC(1993)
遺伝毒性	突然変異(陰性), 染色体異常(陽性, 不明確)	既存データからは適切に評価できない	DON: JECFA(2001)
繁殖毒性	マウス催奇形性	マウス胚毒性, 催奇形性の根拠なし	
免疫毒性	宿主抵抗性の抑制, 抗体応答の抑制, IgA腎症(マウス)	免疫毒性, 血液毒性, IgA腎症(マウス)	NIV: EU/SCF(2000)

## ヒトにおける知見

- 悪心, 嘔吐, 胃腸不調, めまい, 下痢及び頭痛を含む急性中毒症がアジアで頻発。食用穀物中のDONに起因する。(JECFA, 2001)
- ヒトへの影響に関するNIVのデータはない。(EU/SCF, 2000)

# ヒトのDON暴露: 尿中のバイオマーカー (中国河南省林県: 食道がん高発地域)



食品安全委員会 かび毒・自然毒等専門委員会 芳澤  
2009/5/1

19

## 耐容量の比較

	DON	NIV
(1) 耐容摂取量 ①PTDI等 (µg/kg 体重/日)	1.0 (PTDI) (暫定耐容一日摂取量) [JECFA, 2001]	0.7 (t-TDI) (暫定的な耐容一日摂取量) [EU/SCF, 2000]
②PTDI等の 根拠	マウス長期毒性試験(2年間) 免疫抑制、成長抑制、生殖毒性 無作用量=100 µg/kg 体重/日 (安全係数、100)	マウス長期毒性試験(1年間及び2年間) 成長抑制及び白血球減少 最少毒性量=700 µg/kg 体重/日 (安全係数、1000)
(2) 参照データ		ラット90日間反復投与毒性試験 血液毒性及び免疫毒性 最少毒性量= 400 µg/kg 体重/日 [厚生労働省(平成16-18年度)食品の 安心・安全確保推進研究事業]

食品安全委員会 かび毒・自然毒等専門委員会 芳澤  
2009/5/1

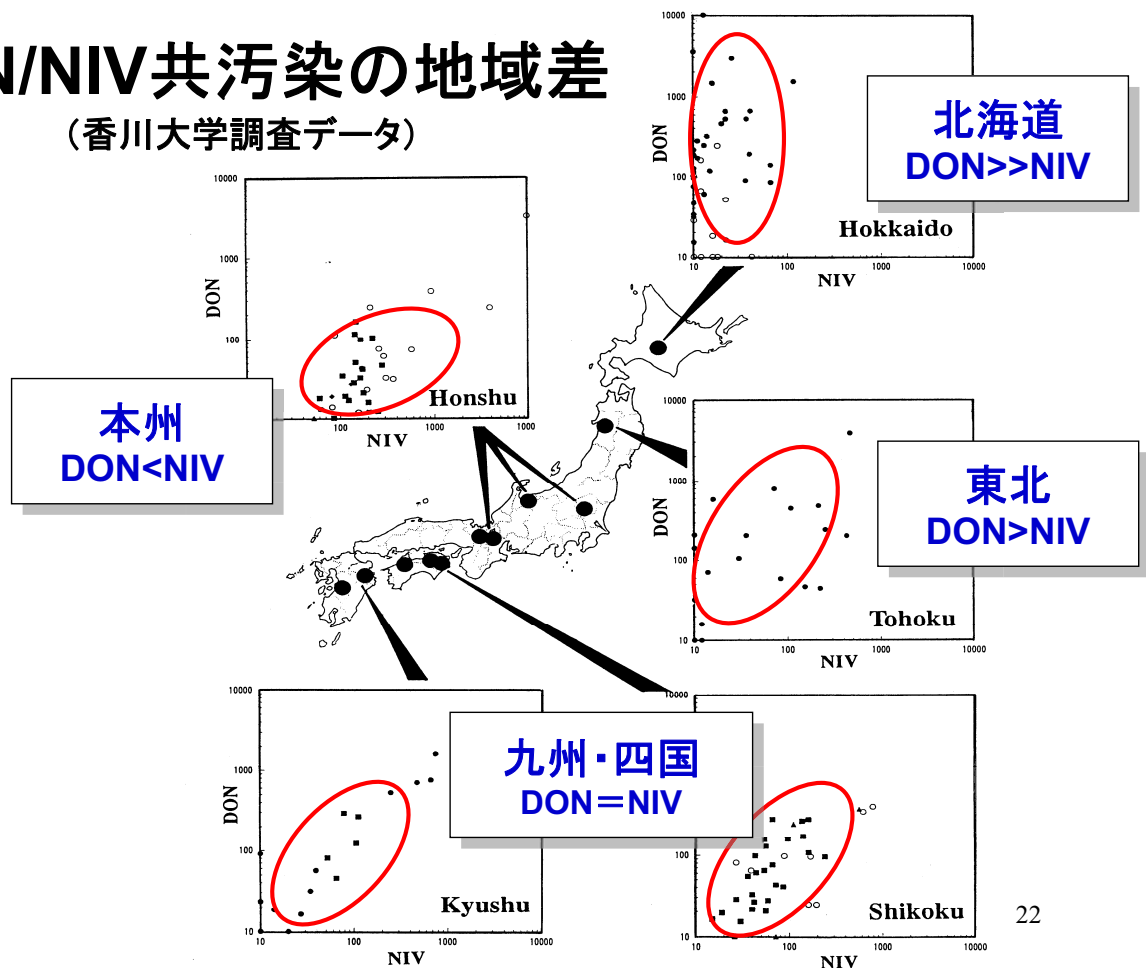
20

### 3. DON, NIVの汚染実態

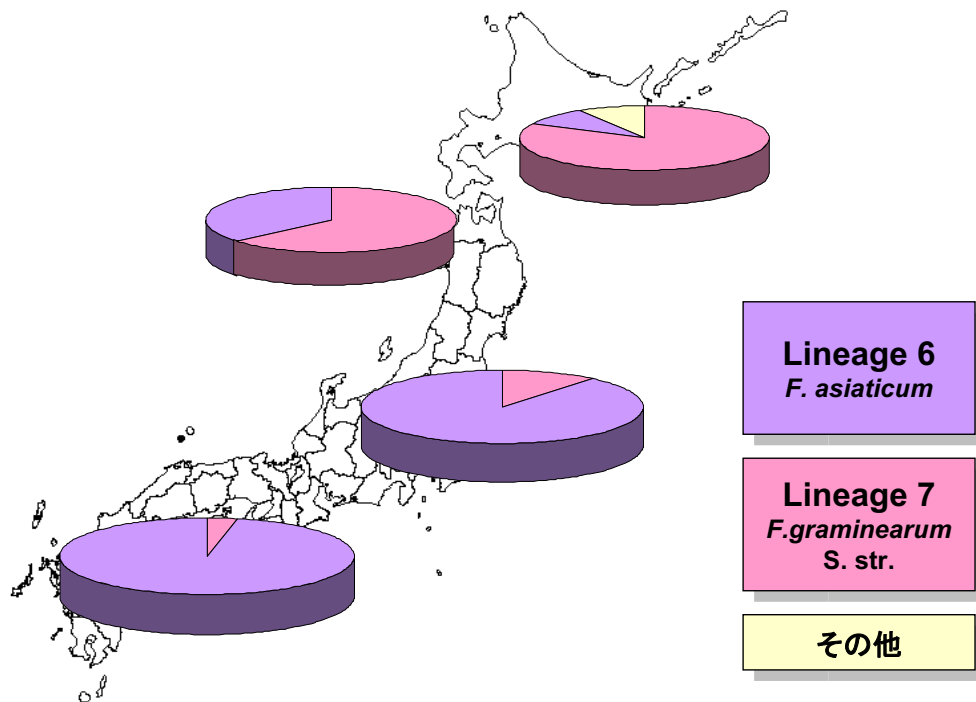
- わが国の状況
- DONの暴露評価
- 規制の現状

### DON/NIV共汚染の地域差

(香川大学調査データ)



# 日本における *F. graminearum*-complex の分布 (須賀, 2006)



食品安全委員会 かび毒・自然毒等専門委員会 芳澤  
2009/5/1

23

## 国産麦類のDON汚染実地調査 (平成14-19年度、農林水産省)

品目	年度	試料 点数	定量限界 (mg/kg)	定量限界未満 の点数 (%)	最高値 (mg/kg)	平均値① (mg/kg)	平均値② (mg/kg)	平均値③ (mg/kg)
小麦	14	199	0.05	118 (59)	2.1	0.16	-	-
	15	213	0.05	136 (64)	0.58	0.067	-	-
	16	226	0.05	145 (64)	0.93	0.044	-	-
	17	200	0.010	128 (64)	0.23	0.015	0.019	-
	18	100	0.010	16 (16)	0.88	-	-	0.13
	19	100	0.009	43 (43)	0.29	-	-	0.023
大麦	14	50	0.05	28 (56)	4.8	0.26	-	-
	15	54	0.05	34 (63)	3.7	0.29	-	-
	16	56	0.05	23 (41)	1.8	0.24	-	-
	17	50	0.010	23 (46)	0.46	-	-	0.060
	18	10	0.010	0 (0)	2.5	-	-	0.55
	19	10	0.007	3 (30)	0.32	-	-	0.064

平均値の算出法(GEMS/Food): 定量限界未満の試料数が60%を超えていたものは、平均値①及び②を、60%以下であったものは平均値③により算出。  
 平均値①: <LOQを「0」として算出  
 平均値②: <LODをLODとし、LOD>~<LOQをLOQとして算出  
 平均値③: <LOQをLOQx1/2として算出

# 国産麦類のNIV汚染実地調査

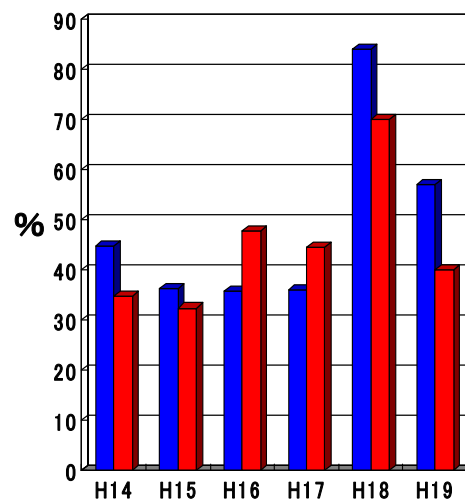
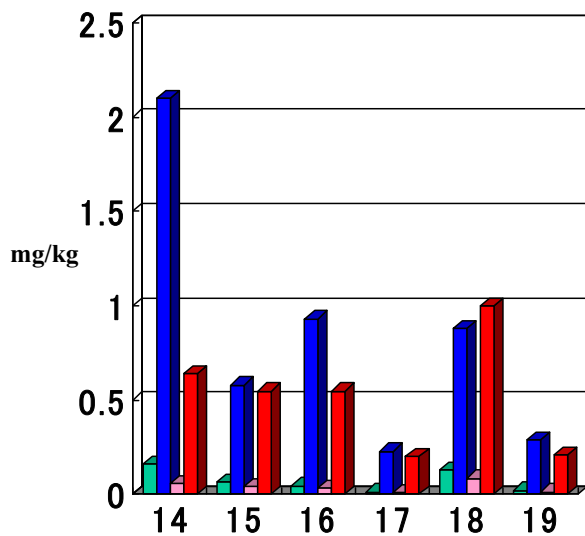
(平成14-19年度、農林水産省)

品目	年度	試料点数	定量限界 (mg/kg)	定量限界未満の点数 (%)	最高値 (mg/kg)	平均値① (mg/kg)	平均値② (mg/kg)	平均値③ (mg/kg)
小麦	14	199	0.05	130 (65)	0.64	0.059	-	-
	15	213	0.05	144 (68)	0.55	0.040	-	-
	16	226	0.024	118 (52)	0.55	0.033	-	-
	17	200	0.006	111 (56)	0.20	-	-	0.010
	18	100	0.007	30 (30)	1.0	-	-	0.087
	19	100	0.006	60 (60)	0.21	-	-	0.013
大麦	14	50	0.05	22 (44)	1.2	0.16	-	-
	15	54	0.05	23 (43)	0.95	0.13	-	-
	16	56	0.024	14 (25)	1.2	0.20	-	-
	17	50	0.006	16 (32)	0.38	-	-	0.042
	18	10	0.007	1 (10)	3.0	-	-	0.58
	19	10	0.004	3 (30)	0.33	-	-	0.051

平均値の算出法 (GEMS/Food): 定量限界未満の試料数が60%を超えていたものは、平均値①及び②を、60%以下であったものは平均値③により算出。  
 平均値①: <LOQを「0」として算出  
 平均値②: <LODをLODとし、LOD>~<LOQをLOQとして算出  
 平均値③: <LOQをLOQx1/2として算出

# 国産小麦のDON/NIV汚染実態

(平成14-19年度、農林水産省)

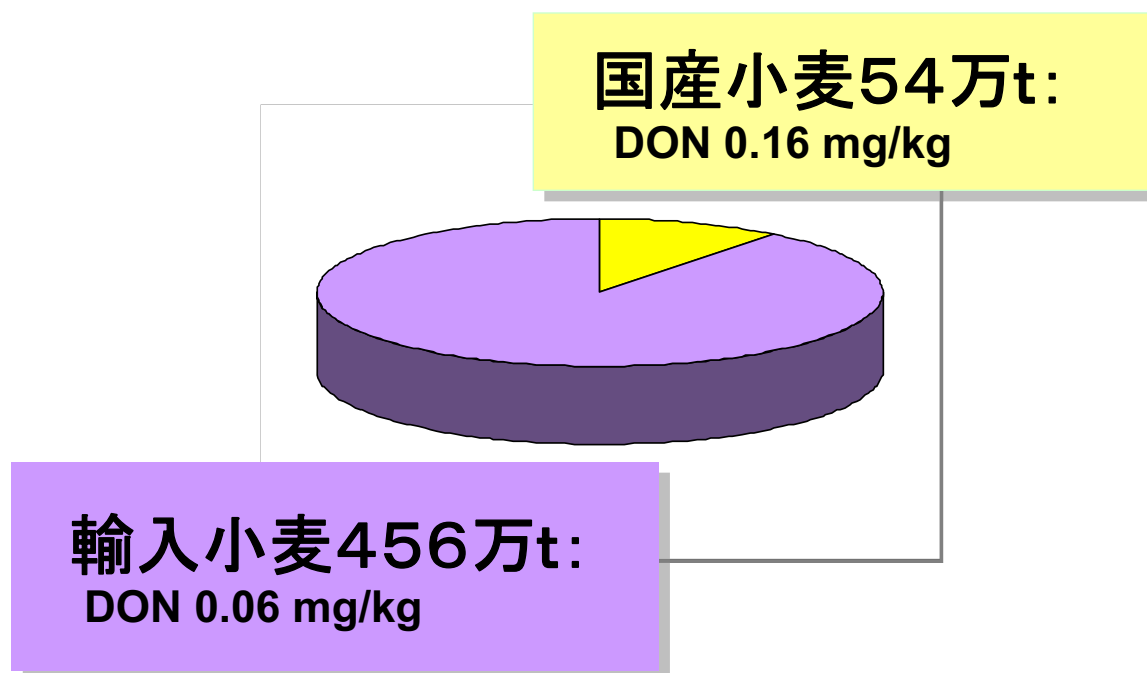


■ DON平均値    ■ DON最高値  
■ NIV平均値    ■ NIV最高値

■ DON検出率    ■ NIV検出率

# 輸入・国産小麦のDON汚染

(平成14年度 厚生労働科学特別研究)



食品安全委員会 かび毒・自然毒等専門委員会 芳澤  
2009/5/1

27

## わが国におけるDONの暴露評価 (推定一日摂取量)

DONの暫定耐容一日摂取量: 1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日

年齢層(才)	90%タイル	95%タイル	99%タイル
1-6	0.407	0.703	1.840
7-14	0.288	0.496	1.255
15-19	0.227	0.390	0.960
20以上	0.141	0.242	0.604

厚生労働省 食品の安心・安全確保推進事業 (平成17年度)

推定方法: 小麦及び小麦粉のDON含有量(実態調査)と食品摂取量  
(国民栄養調査)を基に、モンテカルロシミュレーションにより推定

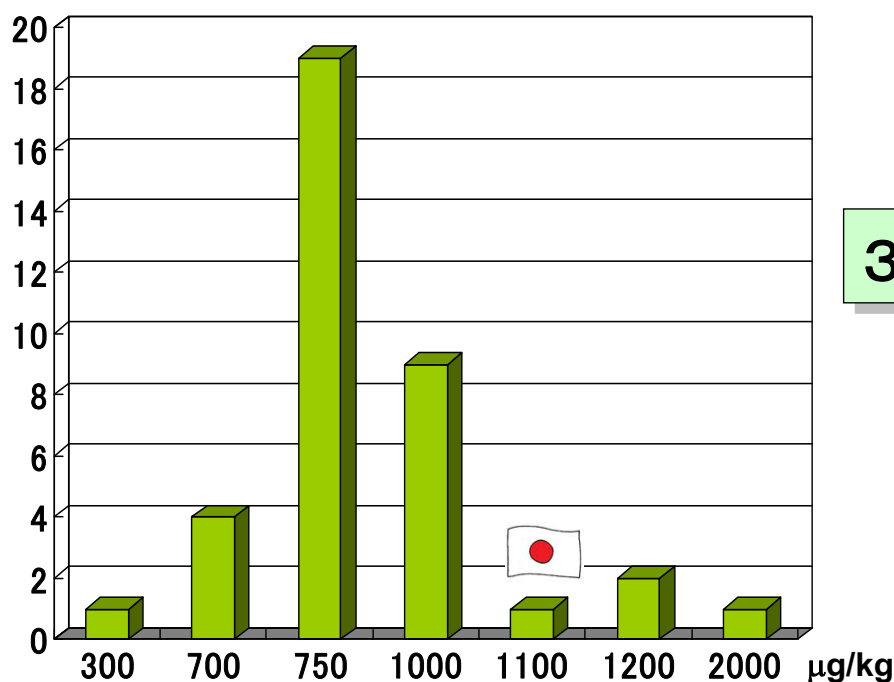
2009/5/1

28

## DONの暫定基準値の設定

無毒性量 (NOAEL)	0.1 mg/kg体重/日	B6C3F1マウス(雌, 雄) 2年間慢性毒性
暫定最大1日耐容摂取量 (PMTDI)	1.0 μg/kg体重/日	安全係数 X100 (JECFA 2001)
平均小麦摂取量	89.8 g/人/日 1.80 g/kg体重/日	国民栄養調査 体重50kg
PMTDIに相当する小麦粉汚染レベル	555 μg/kg	小麦のみが暴露源と仮定
小麦玄麦の汚染レベル	1110 μg/kg	加工による減衰率を50%と推定
暫定基準値	1100 μg/kg	厚生労働省2002

## 穀類又は小麦粉中のDON規制の国際的動向 (FAO, 2004)



37ヶ国

## 食品中のDON規制の現状：日本・米国・EU

	基準値 μg/kg	対象食品
日本	1100	小麦（平成14年5月厚生労働省）
米国	1000	最終小麦製品
EU (2007年10 月施行)	1250	①未加工穀類(デュラム小麦, オート麦, トウモロコシを除く)
	1750	②未加工デュラム小麦及びオート麦
	1750	③未加工トウモロコシ(湿式製粉に仕向けられるものを除く)
	750	④直接食用の穀類, 穀類粉など(下記⑦, ⑧, ⑨を除く)
	750	⑤パスタ(乾燥)
	500	⑥パン, パスティー, ビスケット, シリアルスナック及び朝食用シリアル
	200	⑦乳児用向け穀類加工品
	750	⑧直接食用以外のトウモロコシ粉(> 径500 μm)
	1250	⑨直接食用以外のトウモロコシ粉(≤ 径500 μm)

## 4. JECFA勧告の抜粋(まとめ)

- 食品を共汚染するDON及び他のトリコテセンの複合影響
- DONを基準とした毒性等価係数(TEF)の策定
- DONの遺伝毒性試験, ラットを用いた発がん試験
- 汚染頻発地域におけるヒト疾患の疫学研究
- 食品加工による減衰効果, より正確な情報による暴露評価