

IV. 食品健康影響評価 (構成案)

- オクラトキシンの概要

OTA は *Aspergillus* 属及び *Penicillium* 属の数種の菌によって産生され、穀類、コーヒー、カカオ、ワイン等様々な食品における OTA 汚染が報告されている。

- 体内動態 (半減期を含む) のまとめ

OTA は消化器官から吸収後、多くの動物種においては、血液を経由して主に腎臓に分布する。OTA の血中半減期は、マウスでは 1~1.5 日、ラットでは 2~2.5 日、ブタで 3~5 日、マカク及びサバンナモンキーでは約 20 日並びにヒトでは約 35 日との報告がある。

- 亜急性毒性試験のまとめ

OTA は全ての実験動物種で部位特異的な腎毒性が認められた。腎臓髓質外層外帯の近位尿細管 (S3) に限局的に、巨大核細胞及び肥大した細胞が用量依存的に特異的にみられ、尿細管の萎縮及び組織破壊も観察された。

- 発がん試験のまとめ

げっ歯類において、OTA の高用量投与で投与量依存的に腎臓髓質外帯に腎細胞腺腫及び腎細胞癌が発生した。NOAEL は、ラットでは 0.021 mg/kg 体重 (週 5 回投与)、マウスでは 0.15 mg/kg 体重であった。また、BMDL₁₀ は 16.1 µg/kg 体重/日であった。

- 遺伝毒性試験のまとめ

Ames 試験では代謝活性化の有無にかかわらずほとんどが陰性であり、トランスジェニックマウスを用いた *in vivo* 突然変異試験、酵母細胞を用いた SOS 試験及び哺乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験の結果のほとんども陰性であった。コメットアッセイ、不定期 DNA 合成の結果はほとんどが陽性であった。

- OTA の発がんメカニズムに関する知見のまとめ

in vivo で OTA が DNA と共有結合して DNA 付加体を形成する直接的な証拠についての明確な報告はなく、OTA が遺伝毒性発がん物質であるとする根拠は確認されなかった。OTA の非遺伝毒性発がん物質としてのメカニズムについて、酸化ストレス、細胞周期の破たん、細胞増殖とアポトーシスの変化、MAP キナーゼ等のシグナル伝達の変化、ミトコンドリアの機能低下、タンパク合成阻害等エピジェネティックなメカニズムが報告されている。

- ヒトへの影響に関する知見のまとめ

OTA のヒトへの暴露と BEN の腎症及び関連した泌尿器系腫瘍との相関が示唆されていたが、近年、OTA よりもアリストロキア酸が原因であるとの報告がなされている。げっ歯類において OTA が腎毒性及び腎臓発がんの原因を示す明らかな科学的証拠があるのに対し、ヒトの腎障害あるいは泌尿器系腫瘍への OTA の影響は、利用できる疫学的証拠からは不明であった。

- OTA に関する知見（非発がん毒性、発がん性）を踏まえた評価

- 非発がん毒性の知見を根拠とした TDI の算出
- 発がん性の知見を根拠とした TDI の算出

- 日本の曝露状況に関する知見のまとめ

世界的に認められているのと同様に日本においても穀物、ワイン、ココア、コーヒーを含む様々な食品に OTA 汚染が認められた。しかし、日本人の平均的な食品摂取量から推計した現状における OTA の曝露量は今回設定した TDI を下回っていた。

- まとめ

- 今後の課題

- OTA の遺伝毒性に関する科学的データ（OTA-DNA adduct の検出など）
- OTA のバイオマーカーによる我が国の曝露評価（血液中の OTA および代謝物での測定）
- OTA 起因腎癌の疫学的データの収集

● OTAに係る各試算結果

<非発がん毒性を指標とした場合の TDI>

TDI 16 ng/kg 体重/日

(TDI 設定根拠)	亜急性毒性試験
(動物種)	ブタ
(期間)	90 日
(投与方法)	混餌 経口投与
(LOAEL 設定根拠所見)	腎近位尿細管の機能及び形態変化
(LOAEL)	8 µg/kg 体重/日
(不確実係数)	500 (種差 10、個体差 10、LOAEL 使用 5)

<発がん性を指標とした場合の TDI>

TDI 16 ng/kg 体重/日

(TDI 設定根拠)	慢性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌 経口投与
(設定根拠所見)	腎尿細管細胞の腺腫及び細胞癌の発生
(BMDL ₁₀)	16 µg/kg 体重/日
(不確実係数)	1,000 (種差 10、個体差 10、発がん性 10)