

平成 27 年度食品安全確保総合調査
「フモニシンに係る食品健康影響評価に
関する調査」

中間取りまとめ報告書（案）

1	目次	
2	I. 背景	4
3	1. 経緯	4
4	2. 現行規制等	4
5	(1) 国内規制等	4
6	(2) 諸外国等の規制又はガイドライン値	4
7	II. 評価対象物質の概要	6
8	1. 名称、分子式、分子量、構造式	6
9	(1) フモニシン B1(FB1)	6
10	(2) フモニシン B2(FB2)	7
11	(3) フモニシン B3(FB3)	7
12	① 化学名	7
13	② 分子式	8
14	③ 分子量	8
15	④ 構造式	8
16	2. 物理化学的特性	8
17	3. 産生生物	8
18	III. 安全性に係る知見の概要	9
19	1. 実験動物等における体内動態	9
20	(1) 吸収、分布、代謝、排泄	9
21	① 吸収	9
22	② 分布	10
23	③ 排泄	10
24	(2) 酵素及び他の生化学的パラメータへの影響	12
25	(3) 実験動物等における体内動態のまとめ	13
26	2. 実験動物等における毒性	14
27	(1) 急性毒性	14
28	① マウス	14
29	② ラット	14
30	③ ウサギ	14
31	④ ブタ	15
32	(2) 亜急性毒性	17
33	<精製フモニシン B1 (FB1)を用いた知見>	17
34	① マウス	17

1	② ラット	19
2	③ ウサギ	20
3	④ ブタ	21
4	<培養物等を用いた知見>	21
5	① マウス	21
6	② ラット	22
7	③ ウサギ	22
8	④ ブタ	23
9	⑤ ウマ	25
10	⑥ その他	25
11	(3) 慢性毒性・発がん性	26
12	(4) 生殖発生毒性	28
13	① マウス	28
14	② ラット	29
15	③ ウサギ	31
16	④ ブタ	31
17	⑤ <i>in vitro</i>	32
18	(5) 遺伝毒性	33
19	(6) 神経毒性	37
20	① マウス	37
21	② ラット	38
22	③ ウサギ	39
23	④ ブタ	39
24	⑤ ウマ	39
25	⑥ <i>in vitro</i> 試験	39
26	(7) その他 (免疫毒性等)	40
27	① マウス	40
28	② ラット	41
29	③ ブタ	42
30	④ ウズラ	44
31	⑤ <i>in vitro</i> 試験	45
32	(8) 毒性発現の機序	46
33	① 細胞内への取り込み	46
34	② 細胞内の毒性発現	46
35	③ 脳血液関門の通過	47
36	④ 胎盤の通過	47

1	(9) 毒性試験のまとめ	48
2	3. ヒトにおける知見	49
3	(1) 各国におけるばく露量	49
4	① 日本.....	49
5	② 中国.....	49
6	③ EU 諸国.....	49
7	④ フランス.....	50
8	⑤ イタリア.....	50
9	⑥ オランダ.....	50
10	⑦ スペイン.....	51
11	⑧ タンザニア.....	51
12	⑨ 南アフリカ共和国.....	51
13	⑩ グアテマラ.....	51
14	⑪ ブラジル.....	52
15	⑫ アメリカ合衆国.....	52
16	(2) 疫学研究.....	52
17	① 成長への影響.....	52
18	② 神経管閉鎖不全(NTD).....	52
19	③ 食道がん.....	53
20	(3) ヒトにおける知見のまとめ.....	54
21	4. 諸外国における評価.....	55
22	(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)	55
23	(2) 国際がん研究機関 (IARC)	55
24	(3) 欧州食品安全機関 (EFSA)	55
25	(4) オランダ.....	56
26	(5) ノルウェー.....	56
27	5. ばく露評価.....	56
28	(1) 日本における汚染実態	56
29	(2) 日本におけるばく露量の推定	60
30	(3) 加工・調理による影響	63
31	IV. 食品健康影響評価.....	64
32	<付記> マスクドフモニシンまたはモディファイドフモニシンについて.....	65
33	<略称>	73
34	<参考文献>	76

35

36

フモニシン

I. 背景

1. 経緯

食品安全委員会は、リスク管理機関から依頼を受けて食品健康影響評価を行うほか、自らの判断で食品健康影響評価を行う役割を有している。この自ら行う評価の候補案件については、国民の健康への影響が大きいと考えられるもの、危害要因等の把握の必要性が高いもの、評価ニーズが特に高いと判断されるものの中から、食品健康影響評価の優先度が高いと考えられるものを企画専門調査会が選定し、国民からの意見・情報の募集などを行った上で、食品安全委員会が決定している。

2015年3月に食品安全委員会では、「フモニシン」を自ら食品健康影響評価を行う案件として決定し、評価対象はフモニシン B1(FB1)、B2(FB2)及び B3(FB3)としてかび毒・自然毒等専門調査会で調査審議を行うこととされた。

2. 現行規制等

(1) 国内規制等

国内では基準値等は設定されていない。

(2) 諸外国等の規制又はガイドライン値

コーデックス委員会では、ヒト食品に用いる農産物中のフモニシンの最大基準値として表1の値を設定している(参照1)。

表1 コーデックス委員会で設定されたフモニシンの最大基準値

農産物	FB1 及び FB2 の総量(µg/kg)
トウモロコシ/トウモロコシ粒(未加工)	5000
トウモロコシ/粉、ひき割り粉	2000

また、EUではFB1及びFB2の総量として表2に示した基準値が設定されている(参照2, 参照3)。

1
2
3

表 2 EU におけるフモニシンの基準値

農産物	FB1 及び FB2 の総量(µg/kg)
未加工トウモロコシ	4000
直接消費用トウモロコシ及び加工品(トウモロコシが主原料の朝食用シリアル・スナック、加工食品及び乳幼児用トウモロコシ加工食品を除く)	1000
トウモロコシが主原料の朝食用シリアル・スナック	800
トウモロコシが主原料の加工食品・乳幼児用トウモロコシ加工食品	200
直接消費用以外の 500 µm より大きい製粉画分	1400
直接消費用以外の 500 µm 以下の製粉画分	2000

4
5
6
7
8

米国では、ヒト食品用のトウモロコシ及びその製品の FB1、FB2 及び FB3 の総量について、表 3 に示した最大基準値を示している(参照 4)。

表 3 米国 FDA ガイダンスによるトウモロコシ及び加工品中のフモニシンの最大基準値

製品	FB1、FB2 及び FB3 の総量
胚芽を除去したトウモロコシ粉製品	2 ppm
ポップコーン用の清浄トウモロコシ	3 ppm
全部または部分的に胚芽を除去したトウモロコシ粉製品	3 ppm
乾燥トウモロコシブラン	4 ppm
マサ(トルティーヤなどの生地)用清浄トウモロコシ	4 ppm

9
10

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

II. 評価対象物質の概要

1. 名称、分子式、分子量、構造式

フモニシンは、現在までにフモニシン A、B、C 及び P 群の少なくとも 15 種のフモニシンがこれまで報告されており、他の少数の代謝物も同定されているが、天然の存在は確認されていない。これらは 4 つの主要カテゴリーに分類されている。FA1、FA2、FA3、FAK1、FB1、FB2、FB3、FB4、FC1、FC2、FC3、FC4、FP1、FP2 及び FP3 の 15 種である。FB2、FB3 及び FB4 は、FB1 にある水酸基が少ない点で FB1 と異なる。FA1、FA2 及び FA3 は FB1、FB2 及び FB3 と類似しているが、N-アセチル化体である。FAK1 は FA1 と類似しているが、15-ケト修飾体である。FCs は FBs と似ているが、アミノ基に隣接するメチル基がない。FPs は FBs のアミノ基の代わりに 3-ヒドロキシピリジニウム基を有している(参照 5)。そのうち安全性が問題となるのは B 群のうちの B1(FB1)、B1(FB2) 及び B3(FB3)である。これらは世界中のトウモロコシから高頻度、高濃度に検出され、そのうち FB1 が最も多く、FB2、FB3 と続く。FB2 が FB1 の 15~35%といわれ、FB2+FB3 は FB1 の約 30%である(参照 6)。

(1) フモニシン B1 (FB1)

① 化学名

CAS (No. 116355-83-0)

和名: 1,2,3-プロパントリカルボキシル酸, 1,1'-[1-(12-アミノ-4,9,11-トリヒドロキシ-2-メチルトリデシル)-2-(1-メチルペンチル)-1,2-エタンジイル]エステル

英名: 1,2,3-propanetricarboxylic acid, 1,1'-[1-(12-amino-4,9,11-trihydroxy-2-methyltridecyl)-2-(1-methylpentyl)-1,2-ethanediyl]ester

② 分子式

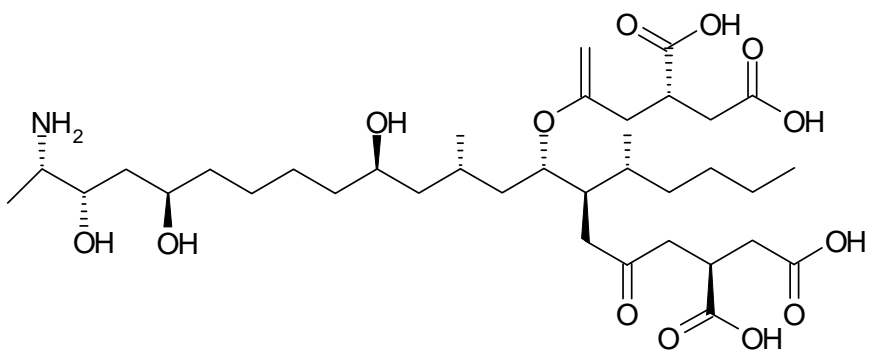
C₃₄H₅₉NO₁₅

③ 分子量

721.83

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

④ 構造式



(2) フモニシン B2 (FB2)

① 化学名

CAS (No. 116355-84-1)

和名: 1,2,3-プロパントリカルボキシル酸, 1,1'-[1-(12-アミノ-9,11-ジヒドロキシ-2-メチルトリデシル)-2-(1-メチルペンチル)-1,2-エタンジイル]エステル

英名: 1,2,3-Propanetricarboxylic acid, 1,1[1-(12-amino-9,11-dihydroxy-2-methyltridecyl)-2-(1-methylpentyl)-1,2-ethane-diyl]ester

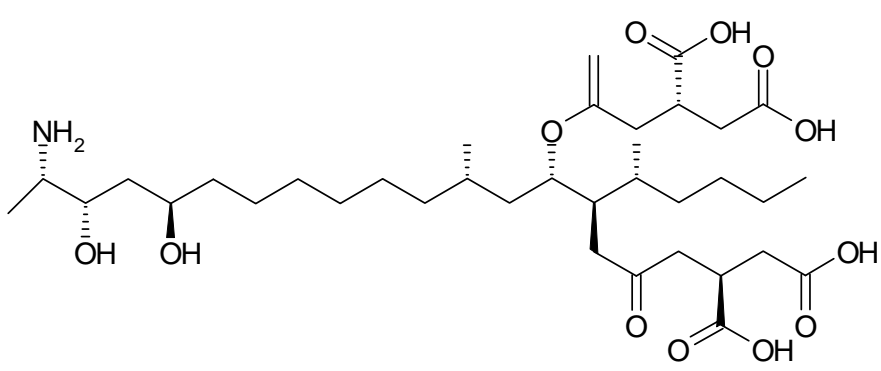
② 分子式

$C_{34}H_{59}NO_{14}$

③ 分子量

705.83

④ 構造式



(3) フモニシン B3 (FB3)

① 化学名

CAS (No. 136379-59-4)

1 和名: 1,2,3-プロパントリカルボキシル酸, 1,1'-[1-(12-アミノ-4,11-ジヒドロキシ
2 -2-メチルトリデシル)-2-(1-メチルペンチル)-1,2-エタンジイル]エステル
3 英名: 1,2,3-Propanetricarboxylic acid, 1,1[1-(12-amino-4,11-dihydroxy-
4 2-methyltridecyl)-2-(1-methylpentyl)-1,2-ethane-diyl]ester
5

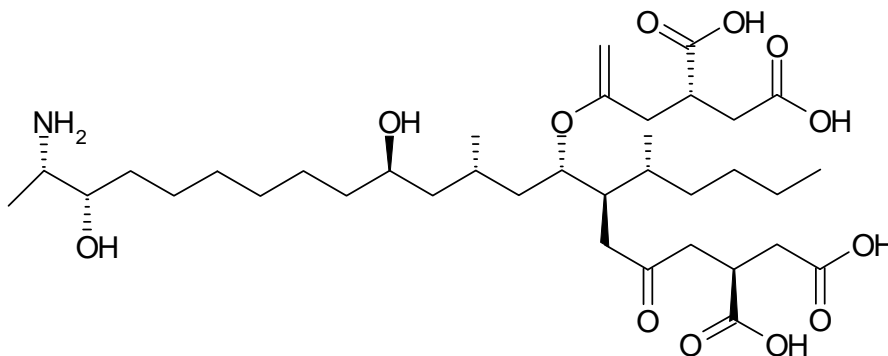
6 ② 分子式

7 $C_{34}H_{59}NO_{14}$
8

9 ③ 分子量

10 705.83
11

12 ④ 構造式



(参照 7、参照 8)

24 2. 物理化学的特性

25 フモニシン B1(FB1、参照 6)

26 性状 ; 白色吸湿性の粉末

27 融点 : 不明

28 溶解性 : 水に可溶(20 g/L), メタノール, アセトニトリル-水に可溶。

29 水/オクタノール分配係数(log P) : 1.84

30 安定性: 25°C でアセトニトリル-水(1:1)に安定, 25°C のメタノール中で不安定で、
31 メチルエステルを形成。-18°C のメタノール及び 78°C の pH 4.8~9 の緩衝
32 液で安定。
33

34 3. 産生物

35 FB1 は、1988 年に最初に発見された。発見当時産生菌は *Fusarium moniliforme* と報
36 告されていたが、現在では *F. verticillioides*、*F. proliferatum* 及び *F. subglutinans* が主な

1 産生菌と定義されている。このため 1970 年代までのトウモロコシの疾病報告ではカビの
2 種類は混同され明確ではないと考えられる[1998 年 8 月の国際 *Fusarium* ワークショップ
3 において、従来の *Fusarium moniliforme* Sheldon と呼ばれていたカビ種が *Fusarium*
4 *verticillioides* (Sacc.) Nirenberg と命名することが正式に認められた(参照 5)]。これまでに
5 世界各地域で、*F. verticillioides*、*F. proliferatum*、*F. anthophilum*、*F. beomiforme*、*F.*
6 *dlamini*、*F. globosum*、*F. napiforme*、*F. nygamai*、*F. oxysporum*、*F. polyphialidicum*、
7 *F. subglutinans* 及び *F. thapsinum* が産生菌として報告されている(参照 6)。これらの
8 *Fusarium* 属カビは、小麦等の汚染菌で DON を産生する *F. graminearum* と異なり自家稔
9 性を持たず、有性世代(テロオモルフ)*Gibberella fujikuroi* の無性世代(アナモルフ)で、他
10 の類縁菌と交配して有性世代を獲得する。上記のフモニシンを産生する *Fusarium* 属の中
11 で、*F. verticillioides*、*F. proliferatum* 及び *F. subglutinans* が主要な産生菌である。*F.*
12 *verticillioides* はほぼ全ての菌株がフモニシンを産生するが、*F. proliferatum* は菌株間の
13 産生能の差が大きい。*F. subglutinans* の産生能は他の 2 種より低い(参照 9, 参照 6)。
14 *Fusarium* 属カビ以外では、*Altenaria alternata* もフモニシン B の産生が報告されている。
15 また、最近 *Aspergillus niger* による FB2 の産生が報告されている(参照 8)。

16 *F. verticillioides* 及び *F. proliferatum* は、世界中のトウモロコシに一般的なカビ種であ
17 り、小麦等の有名な疾病フザリウム赤カビ病(*Fusarium head brright*)と同様に重要な穀類
18 の疾病であるトウモロコシ穂腐れ病(*Fusarium ear rot*)の病原菌である。この穂腐れ病と
19 フモニシン蓄積には高い相関がみられる。これらの *Fusarium* 属カビは、トウモロコシ寄
20 生菌であると同時に土壤腐生菌であり、健全に見えるトウモロコシにも存在が認められる。
21 感染経路はトウモロコシ残渣(根、茎等)及び切株に生息し、大気または雨により分生子が
22 飛散しトウモロコシの毛に感染する、または昆虫や鳥によっても感染する(参照 9)。フモ
23 ニシン産生菌は圃場カビであり、穀類の貯蔵中では発生しないが、保管条件が不適切な場
24 合、存在しているフモニシンが増加する。これらのカビは水分活性 0.90 以上で比較的広い
25 温度範囲で生育する。トウモロコシの穀粒形成期(開花期)の気候(比較的高温で湿潤性)によ
26 り感染率が増加する(参照 1)。

27

28

29 Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

30 1. 実験動物等における体内動態

31 (1) 吸収、分布、代謝、排泄

32 ① 吸収

33 8 週齢の離乳去勢ブタ(ハンガリアンラージホワイト)に、*F. verticillioides* MRC 826 の
34 培養物を 10 日間混餌投与した。FB1 は飼料中に 45 mg/kg の濃度で含まれていた。LC-MS
35 で分析したところ、FB1 の吸収率は 3.9%であった。糞中における代謝物は、部分的に加
36 水分分解されたものであった。(参照 10)

1 雄性 Wistar ラットに 10 mg/kg 体重の用量で FB1 を経口投与した場合、血漿中には 3.5%
2 が認められ、Tmax が 1.02 時間で、Cmax は 0.18 µg/mL であった。半減期は、血漿で 3.15
3 時間、肝で 4.07 時間、腎で 7.07 時間であった。FB1 は腎と肝に分布していた。代表的な
4 AUCtissue/AUCplasma は、2.03 及び 29.9 であったことから、肝より腎に分布している
5 と考えられた。(参照 11)

6 精製 FB1(純度>98.95%)が 10 ng/mL の濃度で含まれる溶液について、ヒト皮膚を用い
7 たフランツ型拡散セルを用いて、経皮吸収性が調査された。その結果、FB1 は経皮吸収性
8 が見られなかった。(参照 12)

9 8 週齢の離乳去勢ブタに、*F. verticillioides* MRC 826 の培養物が混餌投与された(FB1:
10 45 mg/kg、FB2: 8.6 mg/kg、FB3: 4.6 mg/kg)。投与期間は 10 日で、10 日間の休薬期間
11 が設定された。FB1 の総吸収率は 4%であった。腸内容物において、FB1 はそれぞれ 1%
12 及び 3.9%が、アミノペントールや部分加水分解 FB1 に変換されていた。これらは肝や腎
13 に分布しており、筋肉や脂肪には無視しうる程度であった。(参照 13)

14 15 ② 分布

16 3~4 週齢の雄性 Sprague-Dawley ラットに、*F. verticillioides* MRC 826 の培養物を混
17 餌投与した。FB1、FB2、FB3 はそれぞれ 100、0.45、0.10 の比で含まれていた。総 FB
18 濃度として 1.1、13.5 及び 88.6 µg/g が含まれる飼料を 10 日間混餌投与した。その結果、
19 腎や肝への分布とともにスフィンガニン(Sa)の上昇が認められた。また、肝より腎への FB1
20 の分布が多かった。(参照 14)

21 10~14 週のヨークシャー去勢ブタに 0.50 mg/kg 体重の ¹⁴C-FB1 を経口投与、または
22 0.40 mg/kg 体重を経静脈内投与した後、放射線活性が検索された(実験 I)。また、10~12
23 週のヨークシャー去勢ブタに ¹⁴C-FB1 を 3.0 mg/kg の濃度で含まれる飼料を 1~11 日間、
24 2.0 mg/kg の飼料を 12~24 日間混餌投与した。その後 9 日間回復期間を設定した(実験 II)。
25 実験 I の結果、単回静脈内投与 72 時間後には、胆汁中に 70.8%、尿中に 16.2%、糞中に
26 1.5%が排泄された。単回経口投与 72 時間後では、尿中に 0.80%、糞中に 89.8%が排泄さ
27 れた。実験 II の結果においては、FB1 は肝、腎、胆汁に見られたが、いずれも 24 日がピ
28 ークであった。(参照 15)

29 30 ③ 排泄

31 *F. proliferatum* M-5991 の培養物から得られた純度 95%以上の ¹⁴C-FB1、¹⁴C-HFB1 (加
32 水分解 FB1)、¹⁴C-FB1-果糖結合物が、雌雄 F344/N ラットに、0.69 µmol/kg 体重の用量
33 で強制経口投与された。その結果、尿中への排泄は、¹⁴C-FB1 及び ¹⁴C-FB1-果糖結合物は
34 それぞれ 0.5%及び 4.4%であり、性差はなかった。¹⁴C-HFB1 については、雌で 17.3%、
35 雄で 12.8%と雌の方が有意に多かった。4 時間後の胆汁への排泄は、平均 1.4%であり、3
36 種で差はなかった。9.25 時間後にも少量が排泄されていた。(参照 16)

1 雄性 Fischer 344/NHsd ラットを用いて、FB1、HFB1 及び FB1-果糖結合物の排泄が検
2 索された。0.69、6.93 及び 69.3 $\mu\text{mol/kg}$ 体重をそれぞれ強制経口投与した。尿及び糞に
3 おける未代謝の FB1 及び HFB1、そして加水分解された HFB1 が分析された。糞中への
4 排泄は、FB1、HFB1 及び FB1-果糖結合物のそれぞれで 101、76 及び 50%であった。一
5 方、尿への排泄は、FB1、HFB1 及び FB1-果糖結合物のそれぞれで 2.7、5.0 及び 5.3%で
6 あった。(参照 17)

7 *F. moniliforme* 由来の精製 FB1(純度 \sim 98%)が、5 週齢の雄性 F344 ラットに、0、10 及
8 び 25 mg/kg 体重の用量で強制単回経口投与された。また、0、1.0 及び 2.5 mg/kg 体重/
9 日の用量で 5 週間にわたって強制連続経口投与された。単回及び連続投与のいずれにおい
10 ても、用量依存的に FB1 の尿及び糞への排泄量が増加した。単回投与において、尿中の
11 Sa/スフィンゴシン(So)比は、高用量投与群で 7 日目に、低用量投与群では 5 日目に増加し
12 たものの、血清 Sa/So 比の変化は少なかった。連続投与においては、尿中の Sa/So 比は 2
13 週で高値となったが、血清においては変化しなかった。一方、尿中における Sa の 1-リン
14 酸化合物(SaP)/So の 1-リン酸化合物(SoP)比は、Sa/So 比の 10 倍にもなった。(参照 18)

15 雄性 Fischer 344 ラットを用いたモンモリロン粘土のカビ毒吸着性の試験において、25
16 mg/kg 体重の FB1 単回強制経口投与群では、モンモリロン粘土の事前摂取の有無に関わら
17 ず、投与 12 時間後に尿中の排泄がピークとなった。(参照 19)

18 50 日齢の雄性ニュージーランドウサギを用いた精製 FB1(純度 $>$ 95%)の 31.5 mg/kg 体重
19 の強制単回経口投与試験において、糞中への FB1 の排泄は投与後 24 時間がピークであっ
20 たことから、腸肝循環が示唆された。尿中への排泄は少なく、12 時間後がピークであった。
21 このことから FB1 の主たる排泄経路は糞であると考えられた。(参照 20)

22 精製 FB1(純度 $>$ 95%)が 45 日齢の雄性 Wistar ラットに、5 及び 10 mg/kg 体重/日の 21
23 日間連続投与と、5 mg/kg 体重/日の単回投与が設定された。連続投与において、Sa/So 比
24 は尿や肝の方が血清よりも高値であった。単回投与においては、尿中 Sa/So 比は投与後 72
25 時間にピークとなった。(参照 21)

26 8 週齢の交雑種(ランドレース \times ラージホワイト \times デュロック)離乳去勢ブタに、*F.*
27 *verticillioides* (MRC826)の培養物(FB1 と FB2 が含まれる)を 5 mg FB1/kg 体重の用量で
28 強制単回経口投与された。FB1 は血漿中に投与後 30 分 \sim 36 時間の間に検出された。ピー
29 クは投与後 2 時間で、平均濃度は 282 $\mu\text{g/mL}$ であった。尿中へは、投与後 75 分 \sim 41 時間
30 の間に 0.93%しか検出されず、ピークは 561 $\mu\text{g/mL}$ であった。糞中に 76.5%の FB1 が検
31 出され、ピークは投与後 8 \sim 24 時間後であった。(参照 22)

32 20 \sim 43 ヶ月齢の雌性ベルベットモンキーに、FB1 が静脈内投与(1.6 mg/kg 体重)または
33 強制経口投与(8 mg/kg 体重)された。静脈内投与された 2 頭では、血漿中の半減期は 40 分
34 であった。FB1 と加水分解物としての用量の 47%が 5 日間にわたって尿と糞に排泄された。
35 強制経口投与された 2 頭では、糞中の排泄が 61%で、尿へは 1.2%であった。(参照 23)グ
36 アテマラの都市部のヒトにおいて、18 ppb \sim 8 ppm の FB1 を含むトウモロコシを原料と

1 する食品を摂取した場合の排泄動態が調査された。1人が3日間FB1含有食品を摂取し、
2 継続的に尿が採取された。別の7名は、24時間ごとに11日間尿サンプルが採取された。
3 3日目には尿へのFB1の排泄はピークとなり、その24時間後にはピーク時の25%となっ
4 た。そして、摂取終了後5日には、FB1は検出されなくなった。総摂取量の1%が尿から
5 排泄された。(参照 24)

6 南アフリカのヒトの毛髪中のフモニシン含量が分析された。FB1は23.5~33.0 µg/kg、
7 FB2は5.7~11.1 µg/kgの濃度で検出されたが、FB3は認められなかった。(参照 25)

8 10名のヒトにトウモロコシ由来の食品を摂取させ、尿中のFB1、FB2、FB3及びHFB1
9 が分析された。その結果、尿中にはFB1のみが検出され、その尿中濃度は摂取開始後直ち
10 にピークとなり、摂取を中止した後すぐに減少した。摂取終了後5日以内には、尿中から
11 FB1は検出されなくなった。8名の平均尿排泄FB1量は、摂取量の0.5%であった。(参照
12 26)

13

14 (2) 酵素及び他の生化学的パラメータへの影響

15 これまでの数多くの研究成果や、それらを総合してJECFA(参照 27、参照 28)や
16 EFSA(参照 29)の意見書にもまとめられているとおり、フモニシンの毒性にスフィンゴ脂
17 質合成経路に重要な役割を担うセラミド合成酵素(スフィンゴイド塩基 *N*-アシルトラン
18 スフェラーゼ)の阻害が大きく関与していることが明らかとなっている。また、フモニシン
19 のセラミド合成阻害は、化学構造がスフィンゴ脂質と類似していることによるもので、阻
20 害により、Sa、SaP、そして1-デオキシスフィンガニンが、マウスへの精製FB1の26週
21 間の混餌投与後の肝で増加していることが報告されている。(参照 30)。これらの影響を図
22 1に示した。

23 このようにフモニシンの酵素阻害作用により、Saなどのスフィンゴイド塩基類が増加す
24 るが、その反面、最終産物のセラミド類が枯渇することになるため(参照 31、参照 32)、
25 脂質代謝全般に影響を及ぼす可能性が考えられる。(参照 33)

26 フモニシンによる毒性には、ニジマスにおいてニトロソ化合物をイニシエーション処置
27 に用いた場合の発がんプロモーション作用(参照 34)、発がん試験におけるがん発生(参照
28 35)、神経管欠損(NTD)(参照 36)などが動物において報告されている。また、腫瘍壊死因
29 子α(TNFα)のノックアウトマウスを用いた研究では、*F. verticillioides*の培養物を混餌投
30 与すると肝のSaが野生型と比較して有意に上昇し、それと同様に肝細胞のアポトーシス
31 と増殖が同時に増加していたことから、フモニシン毒性発現にTNFαが関与する可能性が
32 示唆されている。(参照 37)。

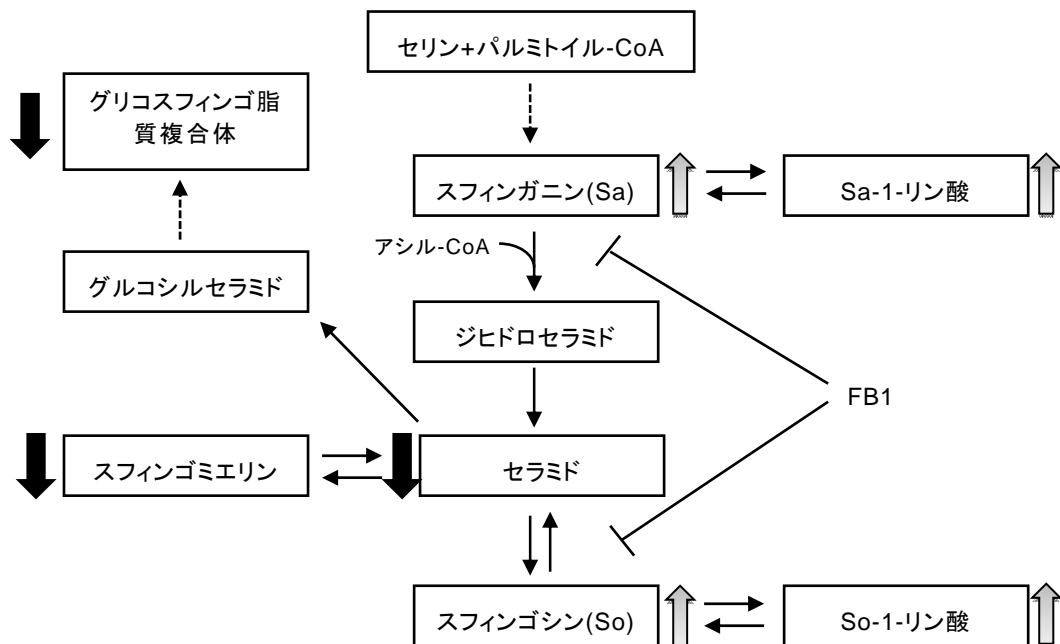
33 JECFAの意見書では、フモニシンばく露による細胞死と細胞増殖に影響すると考えら
34 れるのは、スフィンゴ脂質代謝への影響であるが、その生化学的特徴は、

- 35 ① 遊離スフィンゴイド塩基とその1-リン酸塩の増加
- 36 ② 複合スフィンゴ脂質の変化

1 ③ セラミド及びセラミド 1-リン酸合成の低下

2 であるとしている(参照 28)。

3 また、フモニシンの発がん性について、スフィンゴ脂質代謝への影響が関連する可能性
4 が示唆される報告がある。セラミド合成酵素を欠損したマウスを 7~9 ヶ月飼育したとこ
5 ろ、3 匹中 2 匹に悪性肝細胞がんが自然発生したという研究で(参照 38)、セラミド欠乏に
6 よる肝がん発生の可能性を示唆している。CYP1B1 はエストロゲン感受性組織や肝がん
7 細胞に分布することが知られており、マイクロ RNA のひとつである miR-27b は CYP1B1
8 の転写後発現調節に関与する。培養ヒト肝がん細胞である HepG2 細胞に FB1 をばく露し
9 たところ、miR-27b の発現が有意に抑制されたが、CYP1B1 の mRNA 及びタンパク質は
10 増加したことが報告されており、FB1 によるマイクロ RNA への作用により、CYP1B1 を
11 介した発がんへの影響があるかもしれない。(参照 39)



33 図 1 フモニシン B1 (FB1)によるセラミド合成阻害作用
34 (阻害により増加するものを↑、低下するものを↓で示した)
35 (参照 40 の Fig.2 を抜粋した)

36 (3) 実験動物等における体内動態のまとめ

37 フモニシンが経口摂取された場合、FB1 を用いたブタによる知見では、吸収率は 4%程
38 度と体内への移行は少ない。吸収されたフモニシンは肝や腎に分布し、ヒトを用いた研究
39 では、摂取後 3 日目には尿への排泄がピークとなり、5 日後には検出されなくなったよう

1 に、比較的早期に排泄される。排泄経路としては、糞が多くを占め尿からの排泄は少ない。
2 吸収されたフモニシンは、セラミド合成酵素を阻害する。

4 2. 実験動物等における毒性

5 (1) 急性毒性

6 FB1 による急性毒性試験を表 4 にまとめた。精製 FB1 の単回投与による致死を示す研
7 究はなかった。以下に、マウス、ラット、ウサギ及びブタにおいて認められた精製 FB1
8 の単回投与による影響を示した。

10 ① マウス

11 雄性 Swiss NIH マウスに、25 mg/kg 体重の用量で FB1 を単回経口投与したところ、2
12 時間以内に小腸及び腎臓の遊離 Sa 及び Sa/So 比を有意に増加させ、肝臓中の遊離 Sa を増
13 加させた。この傾向は 24 時間まで持続した(参照 41)。

14 雄性 BALB/c マウスに、精製 FB1 をの 25 mg/kg 体重の用量で単回経口投与したところ、
15 肝傷害を誘発することが認められ、処置 4~8 時間後にサイトカインシグナル伝達経路に
16 関与する遺伝子の誘導を起こした(参照 42)。

18 ② ラット

19 雄性 Fischer 344 ラットにおいて、精製 FB1(純度 98%以上)の 10 または 25 mg/kg 体重
20 の単回経口投与が、尿中の Sa/So 比及び SaP/SoP 比を、対照と比べ有意に増加させ、その
21 影響が少なくとも投与 10 日後(最終試験期間)まで継続することを報告した(参照 18)。

22 精製 FB1(純度 98%以上)を 0、5、50、500 µg/kg 体重で単回強制経口投与された雄性
23 Wistar ラットにおいて、肝臓の細胞アポトーシス数の有意な増加が、5 µg/kg 体重投与の
24 24 時間後に認められた。50 及び 500 µg/kg 体重投与群において、肝臓におけるアポトー
25 シス細胞数が処置後 4~48 時間まで有意に増加した。以上のことから、雄性 Wistar ラッ
26 ト肝臓におけるアポトーシスに対する単回投与による無毒性量(NOAEL)は 5 µg/kg 未満で
27 あった(参照 43)。しかしながら、JECFA はこれらの結果については、雄ラットの他の研
28 究で誘発されたアポトーシスを増加させた用量と比較し説明不能として、評価には使用さ
29 れなかった(参照 28)。

30 高用量の精製 FB1(純度 98%以上)が 1.0、2.15、4.64、10.0、46.4 mg/kg 体重の用量で
31 雄性 Fischer 344 ラットに強制経口投与されたが、死亡例は認められなかった。高用量
32 (21.5 及び 46.4 mg/kg 体重)では、食餌摂取量減少や歩行障害が認められた(参照 44)。

34 ③ ウサギ

35 精製 FB1(純度 95%以上)が、ニュージーランドホワイト雄性ウサギに 31.5mg/kg 体重の
36 用量で、強制経口投与された。その結果、死亡例はなかったが、体重及び肝重量抑制、血

1 液化学的異常、尿タンパク質異常、肝及び腎のうっ血、変性などの異常が認められた(参照
2 20)。

3

4 ④ ブタ

5 精製 FB1 を 5 mg/kg 体重の用量で単回経口投与された雄性去勢離乳ブタは、肺水腫を
6 発生しなかったが、肝、肺、腎にうっ血が認められ、Sa 及び Sa/So 比が上昇した(参照 22)。

7 しかしながら、対照群が設定されておらず、データの信頼性に問題があった。

表4 フモニシンの急性毒性

動物種	化合物 (純度)	試験 期間	1群 匹数	用量 (mg/kg 体重)	投与 経路	影響	LOAEL (mg/kg 体重)	NOAEL (mg/kg 体重)	参考文献
雄 Swiss NIH マウス、8 週齢	精製 FB1 (>95%)	単回	4	25 (0 時間を 対照)	強制 経口	処置 2 時間後に遊離 Sa、 Sa/So 比増加 (小腸, 肝, 腎)	25	<25	参照 41
雌 BALB/c マウス 7 週齢、約 20 g	精製 FB1 (>90%)	単回	4	0、25	強制 経口	処置 4~8 時間後にサイトカ インシグナル伝達経路に関与 する遺伝子の誘導 (肝)	25	<25	参照 42
雄 F344 ラット、 5 週齢、100 g	精製 FB1 (>98%)	単回、10 日間観察	3~6	0、10、25	強制 経口	尿中の Sa/So 比及び Sa 1-リ ン酸と So 1 リン酸比の増加	10	<10	参照 18
雄 Wistar ラッ ト、~230 g	精製 FB1 (Sigma 98%)	単回	6	0、5、50、500 µg/kg 体重	強制 経口	肝臓の細胞壊死 肝臓における細胞アポトーシ ス数増加	5 µg/kg 体重 5 µg/kg 体重	<5 µg/kg 体重 <5 µg/kg 体重	参照 43
雄 Fischer 344 ラ ット、90~110 g	精製 FB1 (>98%)	単回、7 日 間観察	5	0、1.0、2.15、 4.64、10.0、 21.5、46.4	強制 経口	飼料摂取量減少、歩行障害 死亡	21.5 —	10.0 46.4	参照 44
雄 ウサギ、50 日 齢、1.7 kg	精製 FB1 (>95%)	単回	12	31.5	強制 経口	体重、肝重量抑制、血液化学 的異常、尿タンパク質異常、 肝及び腎のうっ血、変性	31.5	<31.5	参照 20
雄去勢離乳ブタ、8 週齢、25 kg	精製 FB1 (Sigma)	単回	4	5 (対照なし)	強制 経口	肺水腫の開始を示す挙動及び 臨床徴候、血漿及び尿の Sa 及び Sa/So 比はそれぞれ投与 後 12 及び 48 時間が最高値	5	<5	参照 22

1 (2) 亜急性毒性

2 <精製フモニシン B1 (FB1) を用いた知見>

3 ① マウス

4 雌性 B6C3F1/Nctr マウス(6 週齢、対照群 16 匹、処置群 8 匹)に、精製(>97%)FB1、FB2、
5 FB3、HFB1、*N*-(アセチル)FB1、フモニシン P1(FP1)、*N*-(カルボキシメチル)FB1 を低
6 濃度、中濃度及び高濃度含有する食餌で 28 日間飼養された。食餌中の含量は、FB1 につ
7 いては、14、72 及び 143 $\mu\text{mol/kg}$ 、FB2 については、12、58 及び 116 $\mu\text{mol/kg}$ 、FB3 に
8 ついては、16、78 及び 156 $\mu\text{mol/kg}$ 、HFB1 については、13、65 及び 131 $\mu\text{mol/kg}$ 、*N*-(ア
9 セチル)FB1 については、12、59、119 $\mu\text{mol/kg}$ 、FP1 については、14、70 及び 140 $\mu\text{mol/kg}$ 、
10 *N*-(カルボキシメチル)FB1 については、18、88 及び 177 $\mu\text{mol/kg}$ であった。フモニシン
11 類が食餌中で安定であることが、試験終了時に確認された。どの処置群も、平均の体重増
12 加量(0.59 g/日)や飼料摂取量(3.9 g/日)に、対照群と差は認められなかった。毒性を示した
13 唯一のフモニシン誘導体が FB1 で、中及び高用量群(食餌の分析と著者らのデータから計
14 算し、FB1 の 72 及び 143 $\mu\text{mol/kg}$ は 11.5 及び 22.9 mg/kg 体重/日相当であった)の血
15 清中のコレステロール、アルカリホスファターゼ(ALP)及び総胆汁酸の有意な上昇と肝臓
16 中セラミドの有意な減少を起し、高用量群で肝臓重量の有意な減少を起した。肝臓重
17 量は中間用量群でも減少したが、有意ではなかった。Sa/So 比は、低用量群(FB1 14 $\mu\text{mol/kg}$ 、
18 食餌で 2.2 mg/kg 体重/日相当)を含む全ての投与群で有意に増加した。組織学的検査から、
19 肝臓だけが影響を受け、主な影響は、中及び高用量群での小葉中心性の肝細胞アポトーシ
20 ス増加であった。アポトーシスの割合は、対照群、低用量群、中間用量群及び高用量群で
21 1.8、1.8、7.9 及び 17.5/2000 肝細胞であった。その他の中間及び高用量群で認められた
22 変化は、肝細胞の肥大と空胞化、クッパー細胞過形成及びマクロファージ色素沈着であっ
23 た。著者らは、FB1 だけが肝毒性を誘発し、FB1 の肝毒性が肝臓発がんに関連するため、
24 ヒトのリスク評価は FB1 含量だけに基づいてよいと結論した(参照 31)。

25 雌雄 BALB/c マウス(5 匹/群)に、2.25 mg/kg 体重/日の用量で FB1 を 5 日間皮下投与し
26 た。その結果、両性の動物において体重増加抑制が見られ、雌の方が顕著であった。肝重
27 量は、雌雄で増加したが雌の方が顕著であった。また、腎については、雌のみで重量が増
28 加した。また、雌においては脾臓及び胸腺の比体重が大きく減少したが、雄では影響はな
29 かった。血液学的検査においても性差が見られ、赤血球数は雄でのみ増加し、白血球数は
30 雌でのみ増加した。(参照 45)

31 SV129 系を背景に持つ雌性のペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α (PPAR α)欠損マウ
32 ス及び対照として野生型マウス(各群 5 匹)が、精製 FB1(純度>98%)または *F. verticillioides*
33 (MRC826)培養材料のいずれかで調製した FB1 を 0 または 300 mg/kg の濃度で含む食餌(0、
34 45 mg/kg 体重/日相当)で、7 日間飼養された。別の群はペルオキシソーム増殖因子
35 WY-14,643 を投与された(500 mg/kg 食餌)。この研究の目的は、FB1 がマウスでペルオキ
36 ソーム増殖活性の有無を検索し、細胞増殖を制御する遺伝子に及ぼす影響について、精製

1 した FB1 と *F. verticillioides* 培養物由来 FB1 と比較することであった。その結果、精製
2 FB1 も *F. verticillioides* 培養材料のどちらも、ペルオキシソーム増殖を誘発しなかった。精
3 製 FB1 または培養材料を投与したマウスに認められた組織病理影響とスフィンゴ脂質へ
4 の影響は、定性的(標的器官、所見の種類)にも定量的(重度の程度)にも同程度であった。さ
5 らに、細胞増殖を制御する遺伝子に対する発現プロファイル、シグナル伝達及びグルタチ
6 オン代謝も、精製 FB1 と培養材料について類似していた(参照 46)。

7 雄性 BALB/c マウス(5 匹/群)に、0、0.25、0.75、2.25 及び 6.75 mg/kg 体重/日の用量で
8 5 日間 FB1(純度 98%)を連続皮下投与した。腎臓の絶対及び比重量がすべての群で減少し
9 たが、体重及び摂餌または飲水量に有意な差がなかった。一方、用量依存的な遊離 Sa と
10 So の蓄積が肝臓及び腎臓(Sa は肝の 10 倍)で認められたが脳にはなかった。総リン脂質は
11 肝でのみ増加し、セラミド量は肝、腎、脳のいずれも変化がなかった。肝及び腎において
12 は、Sa を含むスフィンゴ脂質が増加したが、So を含むスフィンゴ脂質への影響は見られ
13 なかった。肝においては、Sa の蓄積とアポトーシス、肝症との間に相関が見られた。(参
14 照 47)

15 雄性のトランスジェニック p53+/-マウス (p53 欠損アレルのヘテロ接合マウス)と野生
16 型 p53+/+マウス(各群 40 匹、5~7 週齢)を導入後 1 週にそれぞれ 4 群に分け、FB1(純度
17 97%)を 0、5、50、150 mg/kg 食餌の用量で 26 週間混餌投与された。26 週間の投与期間
18 の平均体重に基づき、トランスジェニック/野生型マウスに対する FB1 ばく露量は、0、
19 5、50 及び 150 mg/kg 食餌を給餌されたマウスにつきそれぞれ、0/0、0.39/0.37、3.87/3.88
20 及び 12.2/12.6 mg/kg 体重/日であった。試験中に処置に関係した死亡はなく、剖検時にど
21 の用量群でも明らかな異常は認められなかった。高用量群のトランスジェニックマウスに
22 おいて、最終の平均体重が有意に低かった。野生型においては、有意な平均最終体重の差
23 は認められなかった。野生型またはトランスジェニックマウスの肝臓比重量に有意な処置
24 に関連する変化はみられなかった。腎臓比重量が高用量群のトランスジェニックマウスで
25 有意に増加し、脾臓比重量が高用量群の野生型及びトランスジェニックマウスで増加した。
26 トランスジェニックマウス及び野生型における血液学的変化は、軽度で高用量群に限られ
27 ていた。野生型とトランスジェニックマウス両方において、低用量群における肝臓の組織
28 学的異常は認められなかった。全ての投与レベルで、野生種とトランスジェニックマウス
29 ともに、対照より巨核肝細胞の発生頻度増加が、用量に依存して認められた。トランスジ
30 ェニックマウスにおいて、アポトーシスと局所的壊死の増加が、中間及び高用量群で対照
31 と比較し、統計的に有意であった。野生型マウスにおいて、高用量群でのアポトーシス増
32 加は有意であったが、局所性壊死は、中間用量群だけで有意に増加した。高用量ばく露さ
33 れた野生型とトランスジェニックマウスの肝臓は、結節性の外観を示していた。顕微鏡観
34 察により、巨核肝細胞からなる直径の異なる明らかな小結節が認められた。肝臓及び腎臓
35 中の Sa、SaP 及びデオキシ Sa レベルが、野生種とトランスジェニックマウスへの FB1
36 処置により上昇した。この変化は、中間及び高用量群で明らかまたは有意であった。著者

1 らは、FB1 が、野生型マウス及びトランスジェニックマウスに肝毒性を示し、トランスジ
2 ェニックマウス中の p53 遺伝子のヘテロ接合性は、FB1 ばく露による毒性作用に対し最
3 小限または影響がないと結論した。また、ベンチマークドーズ(BMD)を巨核肝細胞の発現
4 を指標として計算すると BMDL₁₀ は 0.15 mg/kg 体重/日であった。著者らはマウスで報告
5 された 0.2 mg/kg 体重/日の無影響量 (NOEL)と同レベルである(後述、参照 48)と考察し
6 ている。(参照 49)

7 雌雄 Swiss マウス(1 群雄 5 匹及び雌 5 匹)4 群を、①対照群、②精製デオキシニバレノ
8 ール(DON)45 µg/kg 体重/日、③精製 FB1 110 µg/kg 体重/日、④DON 及び FB1 併用群と
9 し、7 日間強制経口投与により各物質が投与された。その結果、すべての群で死亡や異常
10 な症状は認められなかった。FB1 及び併用群において、雌で有意な体重減少が認められ、
11 脂質代謝、腎のろ過機能などへの影響が見られた。(参照 50)

12 *F. moniliforme*(MRC 826)の培養物から抽出、精製した FB1(純度>98%、HPLC にて測
13 定)を、0、1、3、9、27 及び 81 ppm の濃度で添加し、13 週間にわたって雌雄 B6C3F1 マ
14 ウスに混餌投与した。FB1 の平均投与量(雄または雌)はそれぞれ、0 または 0、0.30 また
15 は 0.31、0.84 または 1.00、2.44 または 3.03、7.38 または 9.71 及び 23.1 または 28.9 mg/kg
16 体重であった。その結果、雌の 27 及び 81 ppm 投与群において、肝症と肝毒性を示唆する
17 血清生化学値[アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランス
18 フェラーゼ(AST)、ALP、乳酸脱水素酵素(LDH)、コレステロール、タンパク質、総ビリ
19 ルビン)の異常が認められた。したがって、NOEL は 27 ppm と考えられた。(参照 48)

20 FB1(純度不明)を雌雄 B6C3F1 マウスに、0、1、5、15、35 及び 75 mg/kg 体重の用量
21 で 14 間連続強制経口投与した。その結果、性差のある結果はなかった。影響があったの
22 は、肝、骨髄、副腎及び腎であった。肝では、肝細胞の単細胞壊死、有糸分裂像、核の大
23 小異同と血清 ALT の上昇が見られた。腎では、雄で血液のイオン輸送の減少と尿素態窒素
24 の上昇が認められた。雌では 15 mg/kg 体重以上に、雄では 35 mg/kg 体重以上において、
25 副腎皮質の空胞化が見られた。骨髄細胞の数には影響がなかったが、空胞化した骨髄細胞
26 とリンパ球が雌において認められた。(参照 51)

27 雌性マウス(系統不明、体重 25~30 g)に FB1 を 150 mg/kg の濃度で含む飼料を 16 週間
28 混餌投与した。組織学的に有意な軽度~中等度の胃粘膜の萎縮が見られ、壁細胞数は有意
29 に減少した。また、胃粘膜の高さと有糸分裂像は有意に減少し、胃腺の増殖活性は有意に
30 低かった。(参照 52)

31

32 ② ラット

33 雄性Sprague-Dawleyラット(1群2匹)に、FB1を0.5, 1.0, 2.0 mg/kg体重の用量で5日間腹
34 腔内投与し、最終投与の60~90分後に屠殺、剖検した。肝臓及び腎臓の組織観察を行うと
35 共に、代表的な肝臓と腎臓について、フモニシンやその代謝物、そしてスフィンゴ脂質量
36 が分析された。その結果、軽度~中等度のアポトーシス、有糸分裂像等が認められ、用量

1 相関性は明確ではなかった。一方、腎臓中のFB1は用量依存的に増加していた(4~10
2 nmol/g組織)が、肝臓中のFB1濃度は腎臓中よりも12~20倍低かった。Sa及びSaP、So及
3 びSoPは用量に関係なく上昇し、セラミド含有量は低下していた。また、*N*-アシル化FB1
4 が検出された。(参照 53)

5 雌雄Sprague-Dawleyラット(1群10匹)に、精製FB1(純度98%)を5, 15, 25 mg/kg体重の
6 用量で14日間強制経口投与した。その結果、15及び25 mg/kg体重の投与群において、対照
7 群との比体重に減少傾向がみられたが、臓器重量、血液学的検査値等に影響はなかった。
8 (参照 54)

9 *F. moniliforme*(MRC 826)の培養物から抽出、精製したFB1(純度>98%、HPLCにて測
10 定)を、0、1、3、9、27及び81 ppmの濃度で添加し、13週間にわたって雌雄Fischer 344
11 ラットに混餌投与した。FB1の平均投与量(雄または雌)はそれぞれ、0または0、0.07ま
12 たは0.08、0.21または0.24、0.62または0.73、1.92または2.15及び5.66または6.35 mg/kg
13 体重であった。その結果、腎症は雄の0.62 mg/kg体重以上の投与群で、雌では最高用量
14 の投与群に見られた。肝毒性は認められなかった。雄の0.62 mg/kg体重投与群及び雌の
15 最高投与群において、腎症は髄質外帯にて明瞭であった。したがって、NOELは3 ppm(雄
16 の腎症を指標として0.21 mg/kg体重/日)と考えられた。(参照 48)

17 FB1(純度不明)を雄性Sprague-Dawleyラットに、0、1、5、15、35及び75 mg/kg体
18 重の用量で11日間連続強制経口投与した。尿の浸透圧(5~75 mg/kg体重)、腎スライスにお
19 ける有機イオン輸送(5~75 mg/kg体重)が減少した。尿タンパク質の排泄(15~75 mg/kg
20 体重)及びLDH(5~75 mg/kg体重)、*N*-acetyl- β -D-glucosaminidase(NAG)(5~75 mg/kg
21 体重)及び γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(GGT)(15~75 mg/kg体重)が増加した。組
22 織学的には、尿細管上皮の壊死が1及び5 mg/kg体重においても認められ、15~75 mg/kg
23 体重で明らかであった。血清ALT及びGGTは75 mg/kg体重においてのみ上昇した。肝
24 細胞の有糸分裂像の増加が35~75 mg/kg体重の投与群で認められ、肝の単細胞壊死が15
25 ~75 mg/kg体重の投与群で増加した。(参照 55)

26 FB1(純度不明)を雌性Sprague-Dawleyラットに、0、1、5、15、35及び75 mg/kg体
27 重の用量で11日間連続強制経口投与した。5~75 mg/kg体重投与群において、腎の形態学
28 的变化が見られ、尿浸透圧と尿中酵素(NAG、GGT)が変化した。5 mg/kg体重から骨髓細
29 胞の空胞化が見られた。肝では重量の減少、血清ALTの上昇と組織学的変化が、15 mg/kg
30 体重以上で認められた。血清コレステロールは、5 mg/kg体重から上昇していた。(参照 56)

31

32 ③ ウサギ

33 妊娠ニュージーランドホワイトウサギに、精製したFB1(純度92.3%)を0.00、0.25、0.50、
34 1.00、1.25及び1.75 mg/kg体重の用量で、妊娠3~19日に強制経口投与した。妊娠20
35 日または29日に屠殺、剖検し、胎子及び母獣の検査を行ったところ、妊娠11~22日齢の
36 間にいずれの投与群においても1匹ないしは数匹の母獣が死亡した。肝臓及び腎臓のアポ

1 トーシスを含む変性が認められた。1.75 mg/kg 体重/日の用量群において死亡した 1 例で
2 は、海馬の白質に中程度の白質脳軟化症、わずかな出血が見られた。(参照 57)

4 ④ ブタ

5 1 匹のブタに FB1(純度不明)を 0.4 mg/kg 体重/日になるよう 4 日間静脈内投与した。他
6 の 1 匹には 0.174 mg/kg 体重/日を 7 日間投与し、1 匹に FB2(純度不明)を 0.3 mg/kg 体重
7 /日の用量で 5 日間投与し、対照の 1 匹には溶媒を 7 日間投与した。0.4 mg FB1/kg 体重/
8 日投与動物は、5 日目に死亡した。0.174 mg FB1/kg 体重/日投与動物では、肺水腫は認め
9 られなかった。0.3 mg FB2/kg 体重/日投与動物においても肺水腫は見られなかった。(参
10 照 58)

11 去勢雄及び未経産ヨークシャーブタに、精製 FB1(純度>98%)を 0、0.1、1.0 及び 10 mg/kg
12 の濃度で含む飼料を 8 週間混餌投与した。その結果、雄の影響が大きく、1.0 mg/kg 混餌
13 投与群で 8%、10.0 mg/kg 混餌投与群で 11%の体重増加抑制が見られた。2 週間後には、雄
14 の 1.0 及び 10.0 mg/kg 混餌投与群でコレステロールが増加し、両性ともに最終投与後には
15 1.0 mg/kg 混餌投与群で上昇した。血清中の肝由来酵素(AST)は 2 週目のみで変化した。両
16 性ともに遊離 Sa/So 比が 10.0 mg/kg 混餌投与群で増加した。(参照 59)

17 <培養物等を用いた知見>

18 ① マウス

19 雌 BALB/c マウス(1 群 24 匹)に、FB1 と FB2 の総量として、0、50、150 mg/kg の濃
20 度で食餌中に含まれるように *F. verticillioides*(MRC 826)培養材料から調製された食餌が、
21 41 または 42 日間投与された(HPLC により 0、7.5、22.5 mg/kg 体重/日相当)。試験食餌
22 での 6 日後、一部に *Trypanosoma cruzi* を 1000 個腹腔内投与された(接種 0 日)。フモニ
23 シンが混餌投与され *T.cruzi* による接種のないサテライト対照群が、35 日目に屠殺された
24 (フモニシン 41 日間給餌)。 *T.cruzi* 接種群は、0、14、26 及び 36 日目に屠殺された。36
25 日後(42 日間給餌)、 *T.cruzi* 接種群において成育、飼料摂取量、肝臓や腎臓の相対重量に若
26 干の影響が認められた。フモニシン処置されたマウスには、軽度であるが明らかな肝細胞
27 のアポトーシスと赤血球大小不同症が認められ、 *T.cruzi* 接種と未接種マウスの両方で同等
28 で、肝臓における Sa/So 比も同等の用量依存性増加が認められた。フモニシン投与/*T.cruzi*
29 接種マウスによる腹腔マクロファージによる一酸化窒素(NO)産生がフモニシン未投与
30 /*T.cruzi* 接種マウスと比較して有意に増加し、後者では、フモニシン投与/*T.cruzi* 接種マウ
31 スで認められた 2 週後に NO 産生増加が起こった。フモニシン投与/*T.cruzi* 接種マウスで、
32 26 日後に血液中の虫体の有意な減少も認められ、並行して心筋における仮性嚢胞が減少
33 した。フモニシンを含む食餌の摂取により、マクロファージによる NO 産生を変調させる
34 ことによって、 *T.cruzi* に対する宿主抵抗性が増加すると結論された(参照 60)。
35
36

1 ② ラット

2 雄性 Wistar ラットに *F. verticillioides* (M 7075)を感染させた培養物から得られた FB1
3 を 0(対照)または 100 ppm の濃度で 12 週間混餌投与した。90 日間の総 FB1 摂取量は、810
4 mg/kg 体重であった。90 日目において、摂餌量、体重、体重増加の減少が見られ、組織学
5 的検査では、肝臓で血管周囲の組織球の浸潤とクッパー細胞の増加、腎臓では尿細管上皮
6 の壊死とアポトーシス、小腸において有糸分裂像の増加とリンパ球浸潤が見られた。血清
7 ALP の有意な上昇と、中性脂肪の減少が認められた。(参照 61)

8 39 匹の雌性 Wistar ラットを 3 群に分け、*F. verticillioides* (M286)のコーングリッツ培
9 養物から調製された FB1 を 0.2(対照)、10、20 mg/kg の濃度で混餌投与された。食餌中の
10 FB1 濃度が ELISA で測定され、HPLC により確認された。35 日の投与期間終了時、FB1
11 の 10 及び 20 mg/kg 混餌投与群で、対照と比較して最終体重と相対体重増加量が有意に少
12 なかった。一日の体重増加量と一日飼料摂取量に用量依存性はなかったが、飼料変換率は
13 高用量群で有意に増加した。糞の化学組成分析により、FB1 の 10 及び 20 mg/kg 混餌投与
14 群において、栄養成分消化率の低下を示す証拠が認められた。10 mg/kg 以上の FB1 が、
15 栄養成分利用率と成長能力に悪影響を示すと結論された(参照 62)。

16

17 ③ ウサギ

18 異種交配(New Zealand×Chinchilla、35 日齢、0.76 kg)雄ウサギ(1 群 12 匹)に、試験
19 食餌中に FB1 濃度 0.13(対照)、5、7.5 及び 10 mg/kg(ELISA による測定)になるように、
20 *F. verticillioides*(MRC826)と所定ウサギ飼料を混合して調製した飼料を 196 日間投与し
21 た。FB1 の一日ばく露量は 0.005(対照)、0.199、0.292 及び 0.373 mg/kg 体重相当と報
22 告された。FB2 及び FB3 濃度は無視できるものでほとんどの試料で検出されなかったと
23 報告された。心臓及び副腎以外の内臓臓器の比重量には FB1 投与による有意な影響があっ
24 た。10 mg/kg の混餌群では肝及び脾臓重量が有意に減少した。腎及び精巣重量は、用量依
25 存的に増加した。組織学的検査においても、FB1 を 5 mg/kg 以上含む食餌を投与されたウ
26 サギにおいて、肝臓、腎臓、精巣、胃、小腸に用量依存性の影響が認められた。(参照 63)

27 また、上記の実験で、別途検索された血液学的及び血清学的検査において、84 日目に評
28 価された血液学的パラメータへの影響は少なく、7.5 mg/kg 以上の食餌投与群で、ヘマト
29 クリット値及び赤血球濃度の減少及び白血球の増加がみられた。リンパ球に有意な増加が
30 みられた(5 mg/kg 以上)が、用量依存性はなかった。血清中総タンパク質(5 mg/kg 以上)、
31 血清アルブミン(5 mg/kg 以上)及びアルブミン/グロブリン比(5 mg/kg 以上)の減少、並びに
32 血清中グロブリン(7.5 mg/kg 以上)、AST(10 mg/kg)及び ALP(5 mg/kg 以上)の増加も有意
33 であった。(参照 64)

34 雑種の雄ウサギ(22~24 週齢、1 群 10 匹)に、*F. verticillioides* MRC 826 を接種された
35 トウモロコシにより調製された食餌が投与された。食餌は、ELISA により FB1 を 0.35(対
36 照)、12.3 及び 24.56 mg/kg 含むように、汚染トウモロコシを所定の基礎食餌と混合して

1 調製され、5 週間ウサギに混餌投与された。最終的な体重と体重増に有意差はなかったが、
2 24.56 mg/kg 混餌飼料を摂取したウサギにおいて、乾燥物摂取量減少と飼料変換率の有意
3 な増加が認められた。測定された血液学的パラメータにはいずれも差はなかった。12.3
4 mg/kg 混餌投与群においてのみ、血清中アルブミン/グロブリン比の増加が統計的に有意で
5 あった。ALT と AST に影響はなかった。(参照 65)。

6 雑種成熟雌性ウサギ(1 群 8 匹、1.65~2 kg)に、食餌中のフモニシン濃度を 0、5、10
7 mg/kg (ELISA による測定)になるように、*F. verticillioides*(MRC 286)培養物が混餌投与
8 された。ウサギは 2 週間飼養され、交配後さらに 4 週間飼養された。対照動物は試験中
9 に体重増はみられず、2 つの投与群では実際に体重が減少した。両投与群の最終体重は対
10 照群より有意に低かった。乾燥物摂取量もフモニシン処置群で有意に減少し、10 mg/kg
11 投与群は、対照群の 50%の乾燥物摂取量であった。給餌 6 週間目に、妊娠雌において多く
12 の有意な血液学的パラメータ変化が認められた。これらには、ヘマトクリット値減少(10
13 mg/kg)、ヘモグロビン減少(5 mg/kg 以上)、赤血球減少(10 mg/kg)、白血球増加(5 mg/kg 以
14 上)、リンパ球減少(5 mg/kg)及び好中球増加(5 mg/kg)があった。血清の化学的变化は、総
15 タンパク質(5 mg/kg 以上)とアルブミン(10mg/kg)の減少、及び ALT と AST(5 mg/kg 以
16 上)活性の低下があった。ALP 活性は 10.0 mg/kg 投与群で有意に増加した。血清中の電解
17 質(PO_3^- 、 Cl^- 、 HCO_3^-)とクレアチニンも、対照群と有意差が認められたが、この変化に用
18 量依存性はなかった。5 mg/kg 食餌が胎子の適切な発育と発生に負の影響を及ぼすと結論
19 した(参照 66)。

20

21 ④ ブタ

22 4 週齢の離乳雌ブタに、*F. verticillioides* の培養物から得られた液体(FB1: 530.85 mg/L、
23 FB2: 133.30 mg/L、FB3: 35.60 mg/L 含有)を FB1 の投与量として、2.8 $\mu\text{mol/kg}$ 体重/
24 日となるよう 14 日間連続強制経口投与した。別に対照群及び同量の HFB1 投与群が設定
25 された。その結果、FB1 投与群では、肝の病理組織学的異常や小腸絨毛の短縮化が見られ、
26 血漿アルブミン、総タンパク質、中性脂肪、コレステロール、フィブリノーゲン、GGT 値
27 に有意差が認められた。また、肝や腸管におけるサイトカイン mRNA の発現にも影響が
28 あった。(参照 67)

29 異種交配したブタ(1 群雌雄 2 匹、7 週齢、平均 15 kg)に、フモニシン(FB1 と FB2)を
30 総量で 10 mg/kg または 30 mg/kg 含む *F. verticillioides*(MRC 826)培養物から調製された
31 食餌が、28 日間投与された。この研究は、フモニシンとアフラトキシン B1(AFB1)に複合
32 汚染された食餌の相互影響を測定するために行われた。フモニシンのみの食餌摂取による
33 影響だけをこのレビューでは要約する。高及び低用量食餌中の濃度は、それぞれ FB1(26
34 及び 8 mg/kg)及び FB2(8 及び 3 mg/kg)で、蛍光検出 HPLC で測定された。飼料摂取量、
35 体重増加量、血液学的及び生化学的パラメータに統計的に有意な差が、対照と比較し主に
36 30 mg/kg 投与群に認められ、30 mg/kg 投与群の 1 匹が肺水腫で死亡した。病理変化は、

1 30 mg/kg 投与群でのみ認められた。10 mg/kg のフモニシン飼料がブタには安全と結論さ
2 れた(参照 68)。JECFA の推定では、NOAEL は、フモニシン(FB1 と FB2)を 10 mg/kg 含
3 む食餌で、0.4 mg/kg 体重/日に相当していた。(参照 28)

4 24 頭の雄性離乳ブタに *Fusarium verticillioides*(MRC 286)から得られた FB1 が 5.0、
5 10.0、15.0 及び 0.2(対照) mg/kg 含まれる飼料が 6 ヶ月間混餌投与された。動物への FB1
6 の平均 1 日投与量は、6.0、11.5、17.0 及び 0.2(対照) mg/kg 体重であった。性成熟期ブ
7 タにおいて、一日乾燥物摂取量と飼料変換率が有意に増加し(5 mg/kg 以上)、一日体重増
8 加量が減少し(10 mg/kg 以上)、性成熟期体重(10 mg/kg 以上)と性成熟年齢(5mg/kg 以上)
9 が増加した。5 mg/kg 体重/日以上で FB1 を含有する食餌が、ブタの発育と能力に悪影響
10 を及ぼすと結論された。(参照 69)

11 上記と同様の試験において、最終屠殺後に脳及び下垂体のアセチルコリンエステラーゼ
12 (AChE)活性が検索された。その結果、5 mg/kg FB1 含有飼料は、脳及び下垂体の AChE
13 活性に有意な影響を及ぼすことが示唆された。(参照 70)

14 3 週齢の雄性ヨークシャー雑種離乳ブタに 6 日間、FB1 を含む *F. verticillioides*(NRRL
15 34281)培養抽出液、または FB1 純品(純度>95%)を 0.5 mg/kg 体重/日の用量で強制経口投
16 与した。培養抽出物中の FB1 レベルは、TLC により定量された。投与された培養抽出物
17 中の FB2 と FB3 レベルは報告がなかった。フモニシン投与最終日に、ブタに病原性
18 *Escherichia coli* 菌株が接種され、24 時間後に屠殺された。体重増加量、臨床症状、行動、
19 剖検または鏡検による肝臓その他の組織において、処置に関係する有意な影響はみられな
20 かった。血漿の生化学分析で処置に関係する変化は認められなかった。*E.coli* 接種 24 時間
21 後の腸の検査から、FB1 を含む培養物または純品のいずれも処置でも、回腸、盲腸及び結
22 腸においてバクテリアのコロニー形成の有意な増加がみられた。コロニー形成と腸外器官
23 への転移の程度は、FB1 純品より FB1 含有培養物を投与されたブタのほうが大きかった
24 ことから、FB1 が感染性疾患の素因になると結論した(参照 71)。

25 雄の離乳去勢ブタ(1 群 5 匹)に、*F. moniliforme* 培養物から調製された FB1 を含む食餌
26 が最長 20 週間まで投与された。第 1 の試験では、FB1 として 0、10、20 及び 40 ppm の
27 濃度で 4 週間混餌投与された。第 2 の試験においては、FB1 として 0、1、5 及び 10 ppm
28 の濃度で 8 週間混餌投与され、第 3 の試験では、第 2 と同じ濃度段階の飼料を 20 週間混
29 餌投与された。第 1 の試験の 4 週において、FB1 の 20 及び 40 ppm 混餌投与群では、経
30 時的及び用量依存的に AST レベルが有意に上昇した。5 ppm 以上の投与群で血清中の
31 Sa/So 比が有意に増加した。CT 像、剖検、組織像から、10~40 ppm の 4 週間混餌投与で、
32 軽度~重度の肺水腫、2~20 週の 1~10 ppm の投与群で不可逆性の肺線維化が生じた。(参
33 照 72)

34 6 週齢雄の離乳去勢ブタ(1 群 6 匹)に、*F. graminearum* DSM-4528 及び *F. verticillioides*
35 M-3125 培養物から調製された DON(3 mg/kg)及び FB1(6 mg/kg)、そして、両者を含む食
36 餌が 5 週間にわたって混餌投与された。4 及び 16 日目には、免疫反応を確認するためにオ

1 ボアルブミンが皮下投与された。DON 及び FB1 とともに、肝、肺及び腎に影響を及ぼし、
2 血漿抗オボアルブミン IgG 抗体レベルとリンパ球増殖が減少した。DON のみではインタ
3 ーロイキン-8(IL-8)が減少、FB のみでは IL-1 β 及び IL-6 が減少した。IL-12 及びマクロ
4 ファージ炎症タンパク質-1 β (MIP-1 β)の mRNA レベルは、両かび毒の併用群のみで減少し
5 た。(参照 73)

6

7 ⑤ ウマ

8 1~12 ヶ月齢のポニー(雌雄または去勢馬)の 4 頭に、FB1 が<1~22 ppm 含まれる自然
9 汚染コーンが 7~140 日間混餌投与された。別の 5 頭には、FB1 が 8 ppm 含まれる自然汚
10 染コーンが 180 日間混餌投与された。その結果、FB1 を 22 ppm の混餌動物で、225 日目
11 に白質脳症により死亡した。FB1 の 8 ppm 混餌投与動物においては、症状等に異常はな
12 かったもの、病理組織学的検査で中等度の脳病変が認められた。(参照 74)

13

14 ⑥ その他

15 ドバンアヒル(7 日齢)に、*F. verticillioides*(NRRL3428)培養抽出物(FB1: 54%、FB2: 28%、
16 FB3: 39%)から一部精製した FB1 を 0、2、8、32、128 mg/kg 含有する飼料を 77 日間強
17 制経口投与した。FB1 の 128 mg/kg 混餌投与群の 7~63 日及び 32 mg/kg 投与群の 28~
18 63 日の間に有意な体重増加抑制が認められた。相対器官重量に有意な影響をを起こした最小
19 用量は 32mg/kg 混餌投与群で、肝臓と脾臓に影響が認められた。32 mg/kg 以上で、ALP
20 活性が有意に上昇した。Sa/So 比が、血清、肝臓及び腎臓において 8 mg/kg 以上の混餌投
21 与群で有意に増加した(参照 75)。

22 雄性 BUT 9 系統の七面鳥(8 日齢)に、フモニシン(FB1+FB2)を 0、5、10 及び 20 mg/kg
23 含む汚染コーンから調製した飼料が 63 日間投与された。体重増加、血清生化学、肝臓や
24 腎臓における肉眼的病変や組織学的病変における影響は認められなかった(参照 76)。

25 *F. verticillioides*(M-1325)培養物から得た FB1、FB2 及び FB3 を、8~41 日齢のブロイ
26 ラーに 50 mg/kg(FB1: 57.3、FB2: 18.5、FB3: 6.0 mg/kg)及び 200 mg/kg(FB1: 201.0、
27 FB2: 64.9、FB3: 21.0 mg/kg)の濃度で 41 日間混餌投与した(1 群 12 羽)。その結果、体重、
28 体重増加は低値、心臓の比重量は高値であった。肝臓比重量は、200 mg/kg 混餌投与群で
29 増加した。病理組織学的には、胆管の空胞変性と細胞増殖であった。(参照 77)

30

31 以上のようにマウス、ラット、ウサギ、ブタ及び鳥に関する短期毒性の報告がある。
32 JECFA や EFSA における暫定最大 1 日耐容摂取量(PMTDI)の根拠のひとつとしている結
33 果は、精製 FB1 の 13 週にわたる混餌投与試験で認められたラットにおける雄の腎症を元
34 に設定された NOEL である 0.2 mg/kg 体重/日であり(参照 48)、それ以降近年においても、
35 この値を下回る報告はなかった。

1 なお、p53のトランスジェニックマウスを用いた26週間の混餌投与試験においては、
2 肝細胞における巨核細胞の出現を指標した場合に、BMDL₁₀として0.15 mg/kg 体重/日と
3 計算された報告があるものの、著者らは上述した0.2 mg/kg 体重/日のNOELと同レベル
4 であると考察している。(参照 49)

6 (3) 慢性毒性・発がん性

7 発がん性については、2001年に発表されたNTPのFB1による発がん性試験(参照 35)
8 以降には、実験動物を用いた発がん性試験または慢性毒性試験の結果はなかった。以下に
9 NTPの報告と、IARCの評価をまとめた。

10 NTPの2年間(105週)の精製FB1(純度>96%)を用いた発がん性試験においては、雌雄
11 F344/NラットとB6C3F1マウスが用いられている。まず、ラット試験については、混餌
12 投与量は雄で5、15、50及び150 ppm(雌では100 ppmが上限)であり、体重当たり
13 に換算したFB1の投与量は雄で0.25、0.76、2.5及び7.5 mg/kg 体重で、雌では0.31、0.91、
14 3.0及び6.1 mg/kg 体重であった。尿中Sa/So比の上昇が26週まで、雄では15~150 ppm
15 混餌投与群で、雌では50及び100 ppm混餌投与群で見られた。2年では、腎のSa/Soが
16 雄では50及び150 ppm混餌投与群で、雌では50及び100 ppm混餌投与群で認められた。
17 また、26週まで雄の50及び150 ppm混餌投与群、雌の100 ppm混餌投与群において、
18 腎尿細管上皮の細胞増殖が増加していた。2年後の検査では、雄においてのみ、すべての
19 混餌群で尿細管上皮の過形成が見られ、50及び150 ppm混餌投与群で腺腫及び癌が認め
20 られた。一方、マウス試験においては、混餌投与量は雄で5、15、80及び150 ppm、雌で
21 は5、15、50及び80 ppmであり、体重当たり換算したFB1の投与量は雄で0.6、1.7、
22 9.7及び17.1 mg/kg 体重で、雌では0.7、2.1、7.1及び12.4 mg/kg 体重であった。2年
23 において、雌の50及び80 ppm混餌投与群で肝比重量及び体重が増加した。雄では、すべて
24 の混餌群で肝の過形成が見られたものの、腫瘍性変化はなかった。雌では、50及び80 ppm
25 混餌投与群で肝過形成及びアポトーシスが認められ、肝の腺腫はすべての群で、癌は50
26 及び150 ppm混餌投与群で認められた。(参照 35、参照 78)

27 NTPのラット試験で得られた腎病変を病理組織学的に詳細に検索した結果、雄の15
28 ppm混餌投与群以上においては、近位尿細管の喪失と再生が2年間にわたって続いていた。
29 (参照 79)

30 なお、過去において実施されたラットを用いた発がん性試験において、基礎飼料中のタ
31 ンパク質含有量に差があり、これが臓器特異的な毒性試験による差の原因となっている可
32 能性があることが示唆されている。(参照 80) ラットにおいて加齢性に生じる慢性腎症は、
33 尿細管の壊死と再生を繰り返すが、飼料中のタンパク質量が関連していることが知られて
34 いる。

35 国際がん研究機関(IARC)においては、2002年にFB1の発がん性に関して以下の結論に
36 達した。(参照 6)

- 1 ・フモニシンの発がん性について、ヒトにおける証拠は不十分である。
- 2 ・FB1 の発がん性について、十分な実験動物における証拠がある。
- 3 ・総合評価；FB1 はヒトに対し発がん性があるかもしれない(グループ 2B)。

4 その後、近年の IARC によるかび毒のリスク評価とマネジメントに関する文献において
5 も、グループ 2B の結論は変わっていない。(参照 81)

6
7 これらの他には、以下のような発表がある。

8 ニジマスを用いた研究では、FB1 の 34 週間の単独混餌投与(0、3.2、23 及び 104 ppm)
9 においては、発がん性は見られなかった。イニシエーション処置として、アフラトキシン
10 B1 または *N*-methyl-*N'*-nitro-nitrosoguanidine を投与した後に FB1 を混餌投与した場合
11 は、肝に発がんプロモーション作用が認められた。(参照 34)

12 10 日齢の雌性 F344/N ラットに diethylnitrosamine を 15 mg/kg 体重の用量で腹腔内投
13 与してイニシエーション処置を行い、4 週齢で 20 匹ずつを 4 群に分け[対照、25 ppm FB1-
14 グルコース結合物(ただし、~8 ppm のフリーの FB1 を含む)、8 及び 25 ppm FB1 混餌投
15 与群]、9 及び 12 週でそれぞれ 4 及び 5 匹ずつの動物を途中屠殺し、20 週齢で残る動物を
16 屠殺した。8 及び 25 ppm FB1 混餌投与群は、対照群及び FB1-グルコース結合物と比較し
17 て、9 及び 20 週で ALT 活性は有意に大きく、肝の内因性プロスタグランジン E2 産生は
18 20 週齢で有意に大きく、血漿コレステロールは有意に低かった。胎盤性グルタチオン S-
19 トランスフェラーゼ(GSTP)陽性及び GGT 陽性の肝細胞巢が、25 ppm の FB1 混餌投与群
20 で 20 週齢においてのみ認められた。(参照 82)

21 雄性 Fischer 344 ラットを用いて、3 週の精製 FB1(純度 92-95%、250 mg/kg 混餌投与)
22 処置、2 週の回復期間の後、30 週まで基礎飼料または 0.05%フェノバルビタール(PB)の混
23 餌投与群を設定し、GSTP 陽性肝細胞巢を検索した。試験開始後 10 週においては、FB1
24 単独及び PB 混餌投与群のいずれも GSTP 陽性細胞数は増加した。しかし、30 週では FB1
25 単独投与群では対照群と同等に減少したものの、PB 混餌投与群では 10 週よりも GSTP 陽
26 性細胞巢は増加した。また、週齢の低い動物の方が感受性が高かった。(参照 83)

27 雄性 Fischer344 ラットを用いて、25 週の精製 FB1(純度 92~95%)の混餌投与(最初 250
28 mg/kg、その後は 100 mg/kg)を行い、その後基礎飼料に戻して 50 週飼育した。
29 2-acetylaminofluorene(2-AAF)の影響、FB1 の処置期間の影響(5 または 25 週)が検索され
30 た。その結果、FB1 の長期投与によりオバールセルの増殖、肝腺腫及び胆管線維腫が発生
31 した。2-AAF 処置により GSTP 陽性細胞の大きさを増したが、有意差はなかった。(参照 84)

32 雄性 Fischer ラットを用いて、25 週の精製 FB1(純度 92~95%、250 mg/kg)の混餌投与
33 を行い、5 週まで毎週一部の動物を屠殺し、mRNA の発現を検索した。その結果、3~5
34 週において、 α -fetoprotein、hepatocyte growth factor (HGF)、transforming growth factor
35 alpha (TGF- α)、そして、特に TGF- β 1 及び c-myc の mRNA の発現が増加した。(参照 85)

36

1 (4) 生殖発生毒性

2 ① マウス

3 近親交配により妊娠させた LN/Bc マウス(1群 10匹)に、FB1 が妊娠 7.5 日目及び 8.5
4 日目に、0、5、10、15、20 mg/kg 体重/日の用量で腹腔内投与され、妊娠 17.5 日目に胎
5 子を検査したところ、全ての投与群に NTDs(神経管閉鎖不全、特に脳ヘルニア、外脳症)を
6 持つ胎子が認められた(5 mg/kg 体重/日投与群の 5%～、20 mg/kg 体重/日投与群の 79%ま
7 まで)。NTDs(20%の発生頻度)は、FB1 20 mg/kg 体重/日を妊娠 7.5 日目と 8.5 日目に強制経
8 口投与した場合でも誘発された。Sa の有意な増加が、妊娠 7.5 及び 8.5 日目に 20 mg/kg
9 体重/日投与された母親から、妊娠 10.5 日目に採取された胎盤及び胎芽中に認められた。
10 Sa の有意な増加は、母胎の肝臓と腎臓にも認められた。^[3H]葉酸を用いた試験から、FB1
11 処置(腹腔内投与 20 mg/kg 体重/日)が胎芽における葉酸吸収を阻害し、葉酸補給により
12 NTDs 誘発を一部抑制することが認められた(50～79%)。ガングリオシド(シアル酸を含む
13 スフィンゴ糖脂質)GM1 の補給(妊娠 6.5～9.5 日)により、胎盤及び胎芽の^[3H]葉酸の蓄積
14 能が回復し、NTD 発生頻度において葉酸単独よりも効果があった(GM1 なしで 79%、GM1
15 有り 5%)。免疫組織化学により、GM1 及び葉酸と結合したタンパク質が、卵黄嚢膜中に
16 共存し、GM1 が脂質ラフトの機能を回復させることが示唆され、スフィンゴ脂質代謝の攪
17 乱が NTDs の原因であることが確認された(参照 36)。

18 精製 FB1(純度 98%)が、妊娠 CD-1 マウスに 0、12.5、25、50 及び 100 mg/kg 体重の用
19 量で、妊娠 7～15 日目に強制経口投与された。胎子の吸収の増加と生存子数の減少は、100
20 mg/kg 体重投与群においてのみ明らかであった。25 mg/kg 体重以上の投与群において、
21 出生子に水頭症が出現した。また、25 mg/kg 体重以上の投与群において、胎子ではなく母
22 獣の肝の Sa/So 比が上昇した。胎子の Sa/So 比に変化がなかったことから、次世代への影
23 響は、母獣の肝毒性に起因するものと考察された。(参照 86)

24 *F. moniliforme* (M-1325)培養物を粗精製し、FB1 濃度が 40%のもの(他のフモニシン等
25 は含まない)を、妊娠 7～15 日目の妊娠 CD1 マウスに 0、12.5、25、50、100 mg/kg 体重/
26 日を強制経口投与した。妊娠 18 日目に検査したところ、50 及び 100 mg/kg 体重投与群に
27 において、母獣の死亡率が上昇し、25 mg/kg 体重以上の投与群において、用量依存的に母獣
28 の体重増加、1 腹当たりの生存胎子数、胎子の平均体重が減少した。また、胚吸収もすべ
29 ての用量で用量依存的に増加した。最低用量以外の投与群において、用量依存的に指骨及
30 び胸骨の骨化不全、短縮及び湾曲肋骨、水頭症が明らかであった。最高用量では、口蓋裂
31 も見られた。結論として、これらの異常は母獣の肝毒性に起因するとされた。(参照 87)

32 妊娠 7.5～8.5 日の SWV 及び LM/Bc マウスに、FB1 が 20 mg/kg 体重/日の用量で腹腔
33 内投与された。別の群には、SaP 受容体のアゴニストである FTY720 が 10 mg/kg 体重/
34 日の用量で、妊娠 6.5～8.5 日に強制経口された。また、マウスの系統に特異的な胚性線維
35 芽細胞(MEF)及び無血清マウス胚(SFME)神経前駆細胞が、FB1(40 μM で 24 時間)で処置
36 された。その結果、FTY720 はいずれのマウスの系統でも NTD を発生させた。SaP 及び

1 リン酸化 FTY720 は、脳ヘルニアを発生した妊娠 9.5 日の胚子において上昇した。SFME
2 及び MEF 細胞において、FB1 ばく露により SaP が増加し、また、FB1 による NTD 発生
3 に感受性のある LM/Bc 系由来の MEF の方が、SaP レベルは高かった。(参照 88)

4 雌性 LM/Bc マウスに、交尾前 5 週から葉酸充足または葉酸欠乏食を給餌し、妊娠 7 及
5 び 8 日に 0、2.5、10 mg/kg 体重/日の FB1 を腹腔内投与し、妊娠 16 日に胎子を検査した。
6 その結果、用量依存性の NTD が葉酸充足群に認められ、発生率は低用量では 13 匹中 3 匹、
7 高用量では 11 匹中 10 匹であった。一方、葉酸欠乏食の場合では、母体の赤血球の葉酸レ
8 ベルが 80%に減少していたが、NTD は葉酸充足の場合よりも低かった(4/11 匹)。ただ、胚
9 の子宮内での致死は検索されていなかったことから、NTD 発生率との正確な関連性は疑わ
10 しかった。(参照 89)

11 妊娠 LM/Bc マウスに、FB1 純品から調製された HFB1 が投与された。母親(1 群 10 匹)
12 に、HFB1 を 2.5、5、10、20 mg/kg 体重/日で妊娠 7 及び 8 日目に腹腔内投与された。陽
13 性対照として、妊娠 7 及び 8 日目に FB1 を 10 mg/kg 体重/日投与された。雌マウスの半
14 数を妊娠 9 日目に屠殺し、残りが妊娠 16 日目に屠殺された。FB1 処置群(10 mg/kg 体重、
15 陽性対照)では、有意な肝臓病変が認められた陽性対照母親は 1 匹だけであったが、よく知
16 られた FB1 の影響と一致していた。妊娠 16 日目までに、FB1 投与群の肝臓病変は最小限
17 と判定された。HFB1 処置による肝臓病変は、妊娠 9 日と 16 日に認められなかった。NTD
18 を持つ胎子は、対照にも HFB1 処置群にも認められなかった。一方、FB1 投与群の全てに
19 (n=10)NTD が認められた。この他に、FB1 投与群には、HFB1 処置群と比較し、有意な
20 初期胎子死亡数増加と平均胎子重量減少が認められた。妊娠 16 日目において、産子あた
21 り初期再吸収数、産子の後期死亡数、産子の肝臓死や生存胎子重量と胎盤重量に、陰性対
22 照と HFB1 処置群との間に有意差はなかった。FB1 投与群と比較し、妊娠 9 日目の母親肝
23 臓におけるセラミド合成酵素阻害の指標となるスフィンゴ脂質代謝物の増加は、HFB1 処
24 置群では少なかった。その影響は、5 mg/kg 体重以上で用量依存性があったが、20 mg/kg
25 体重/日群でのみ有意($P<0.05$)であった。総複合スフィンゴ脂質レベルは、HFB1 処置マウ
26 スの肝臓で減少しなかったが、FB1 投与群の肝臓では 80~90%減少した。これらの結果か
27 ら、HFB1 は *in vivo* で親化合物より毒性が低く、それらは NTDs に対する有意なリスク
28 要因ではないとの証拠が得られたと結論した(参照 32)。

29

30 ② ラット

31 雌雄ラット(CRL:CD-BR 系統)を交尾させ、妊娠したラットについて、妊娠 3~16 日に、
32 精製 FB1(純度 98%)を 0、1.875、3.75、7.5、15 mg/kg 体重の用量で連続強制経口投与し
33 た。妊娠 17 及び 20 日に屠殺し、検査したところ、用量依存的な摂餌量の減少、体重増加
34 抑制が認められた。妊娠 17 日目の胎子体重は対照と同程度であったが、20 日目では 15
35 mg/kg 体重において雌の体重と頭殿長が有意に減少した。また、催奇形性は認められなか

1 った。母獣の肝、腎、血清における Sa/So 比は用量依存的に上昇したが、母獣の脳、胎子
2 の肝、腎、脳においては Sa/So 比に FB1 投与の影響はなかった。(参照 90)

3 雌雄ラット(CRL:CD-BR 系統)を交尾させ、妊娠したラットについて、妊娠 3~16 日に、
4 精製 FB1(純度 98%)を 0、6.25、12.5、25、50 mg/kg 体重の用量で連続強制経口投与した。
5 妊娠 17 及び 20 日に屠殺し、検査したところ、50 mg/kg 体重において母獣及び胎子に毒
6 性影響は認められたものの、すべてにおいて催奇形性は見られなかった。17 日目について
7 Sa/So 比を求めたところ、母獣の肝、腎、血清、脳に用量相関性の上昇が認められたもの
8 の、胎子の肝、腎、脳には影響がなかった。このことから、FB1 は胎盤を通過しないこと
9 が示唆されたとしている。(参照 91)

10 *F. moniliforme*(MRC 826)培養物を FB1 濃度として 0、1、10、55 ppm を含む飼料を雌
11 雄 Sprague-Dawley ラットに交尾前、妊娠後、そして泌乳期にわたって混餌投与した。そ
12 の結果、雄では 10 ppm 以上の混餌投与群で、雌では 55 ppm の混餌投与群で腎症が認め
13 られた。雄、母獣、そして妊娠 15 日目の胎子、生後 21 日の間の母獣と子において、繁殖
14 への影響はなかった。子の体重増加が 10 及び 55 ppm 混餌投与群でわずかに減少した。
15 55 ppm 混餌投与群の妊娠 15 日目で、母獣の肝の Sa/So 比が増加した。一方、¹⁴C ラベル
16 した FB1 を妊娠 15 日目に 2 匹の母獣に経静脈内投与したところ、1 時間後には 98%が母
17 獣の血液から消失し、胎子には無視し得るレベルしか検出されなかった。(参照 92)

18 雌性 Wistar ラットの交尾前 1 ヶ月から基礎飼料またはメチル欠乏食を給餌し、4 µg/kg
19 体重の用量で精製 FB1 を毎日強制経口投与する処置を加えた(基礎飼料給餌群、メチル欠
20 乏飼料給餌群、FB1 投与群及びメチル欠乏食と FB1 投与の併用群の 4 群)。これは、PMTDI
21 の 2 倍量である。その後交尾させ妊娠 20 日目で屠殺し、母獣と胎子が調査された。その
22 結果、メチル欠乏食処置により、胎子体重と体長が減少したが、FB1 による影響はなかつ
23 たら。胎子の肝における葉酸とビタミン B12 は、メチル欠乏食処置により減少し、併用群で
24 も減少したが、FB1 単独では影響がなかった。葉酸受容体の転写活性については、FB1 の
25 有無に関わらずメチル欠乏食により亢進したが、併用群ではその影響が低かったため、低
26 用量の FB1 は、この亢進効果を抑制する可能性が示唆された。(参照 93)

27 妊娠した Sprague-Dawley ラット(体重 200~210 g、3 ヶ月齢)に、*F. verticillioides*
28 (MRC826) 培養物から調製したフモニシン 150 mg/kg を含む食餌と対照食餌を妊娠 6~15
29 日目に、ニンニク抽出物またはキャベツ抽出物のいずれかを合わせて投与され、6 つの処
30 置群(1 群 10 匹)に分けられた。ニンニク抽出物対照群には、同じ食餌でフモニシンを添加
31 しない食餌が投与された(食餌のフモニシン含量は蛍光 HPLC で分析されたが、FB1、FB2
32 及び FB3 のレベルには言及がなかった)。妊娠 20 日に屠殺された。ラットは屠殺 5 日前に
33 混餌投与が中止されたのに、体重及び飼料摂取量減少に基づく母胎毒性の明らかな証拠が
34 認められた。胎子毒性も、死亡胎子数、生存胎子数、胎子重量及び骨格異常により明らか
35 であった。ニンニクの処置及び小程度ではあるがキャベツの処置は、母胎と胎子毒性の両
36 方に対して有意な防護効果が認められた。フモニシンの胎子毒性が母胎毒性による二次的

1 なもので、胎子において Sa/So 比に有意な増加がないことから、フモニシンは胎盤を通過
2 せず二次的に作用したかもしれないと結論した。(参照 94)

3 4 ③ ウサギ

5 異種交配(New Zealand×Chinchilla、49日齢)雄ウサギ(1群12匹)が、FB1が0.13(対
6 照)、5、7.5、10 mg/kgの濃度となるよう(ELISAにて測定)に、*F. verticillioides*(MRC 826)
7 培養物が175日間混餌投与された。最終週に雌ウサギと交尾させ、受精率を調査した。7.5
8 及び10 mg/kg混餌投与群において、性成熟は9~12日間遅延した。性成熟時の体重、精
9 子濃度及び1射精当たりの精子数は、FB1投与による影響を受けなかった。精子の活動性、
10 運動能、生存精子数は、FB1の濃度依存的に減少した。精子細胞の異常は、最高用量が最
11 も高値であった。7.5及び10 mg/kg混餌投与群において、胚死は有意に増加し、精巢の品
12 質検査値に影響があったことから、LOAELは7.5 mg/kgとされた。(参照 95)

13 上記と同じ混餌投与量で、28週間混餌投与した試験では、7.5 mg/kg混餌投与群におい
14 ては、精巢重量が対照及び5 mg/kg混餌投与群より有意に高く、精巢上体重量もFB1処
15 置により増加した。精巢中及び精巢上体の精子貯留数は、FB1の濃度依存的に減少した。
16 1日当たりの精子生産能は、FB1の5、7.5、10 mg/kgの混餌投与群で、それぞれ67、59
17 及び36%に低下した。(参照 96)

18 19 ④ ブタ

20 8~9週齢の離乳雄ブタ(ラージホワイト)に、FB1が0.2(対照)、5.0、10.0及び15.0 mg/kg
21 の濃度で含まれる(ELISAで測定)飼料を6ヵ月間給餌した。5 mg/kg以上の混餌投与群で
22 は、精巢及び精巢上体の精子貯留と1日当たりの精子生産能が有意に低下した。対照と比
23 較して、10 mg/kg以上の混餌投与群では、精子貯留が70%まで低下した。対照及び5 mg/kg
24 混餌投与群の1日精子生産能は、10 mg/kg以上の混餌投与群より有意に多かった。(参照
25 97)

26 雄の離乳ブタ(ラージホワイト、8~9週齢)に、*F. verticillioides*(MRC 286)培養物から
27 調製されたFB1を0.2(対照)、5、10、15 mg/kg含む(ELISAで測定)飼料(1群6匹)が、6
28 ヵ月間混餌投与された。その結果、精巢及び精巢上体比重量と精巢容積に影響はなかった。
29 精子量と精子の形態学的異常以外については、濃度依存的に精液の品質が低下した。
30 15mg/kg混餌投与群において、1射精当たりの精子濃度、総精子数、運動性精子数は、そ
31 れぞれ83.3%、79.1%及び59.6%と減少した。結論として、繁殖能維持のため、離乳後の
32 ブタに5 mg/kgの濃度を超えるFB1が含まれる飼料を給餌すべきではないとされた。(参
33 照 98)

1 ⑤ *in vitro*

2 ICR マウスの胚(妊娠 9 日目、体節 4~5)が *in vitro* で培養され、葉酸の存在の有無にお
3 いて、精製 FB1 が 0、1、2、3、5、7、15、25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で 26 時間ばく露
4 された。また、別の群(体節 3~4)に FB1 を 50 $\mu\text{mol/L}$ で 2 時間ばく露させ、葉酸の有無
5 において FB1 不含培地で 24 時間培養された。その結果、葉酸添加の有無に関わらず、対
6 照培地における胚成育は正常(体節 19.6、20.8)で、26 時間後に異常は認められなかった。
7 FB1 ばく露により、2 $\mu\text{mol/L}$ 以上の全ての FB1 投与群で NTD(神経管閉鎖不全、特に脳
8 ヘルニア)及び成育遅延が用量に依存して有意に増加した。葉酸の添加は、NTD 数と成育
9 遅延を有意に減少させたが、ばく露された胚における Sa 蓄積を減少させなかった。一方、
10 胚を葉酸含有/不含培地中で FB1 を短期ばく露(2 時間)させる実験において、短期ばく露に
11 より NTD(67%)、顔面欠陥(83%)及び成育遅延を誘発したが、葉酸処置により有意に低減
12 された。短期ばく露試験において、対照、FB1 単独処置及び FB1 処置後葉酸添加処置に
13 おける体節発生数は、それぞれ 20.8、18.3 及び 18.5 であった。(参照 99)

14 屠殺した雌ブタの卵巢の卵胞から顆粒膜細胞を採取し、血清加培地で 2 日間培養後、1
15 または 2 日間血清非添加培地で FB1 を添加して培養した。その結果、卵胞刺激ホルモン
16 (FSH)とインシュリン様成長因子 1 (IGF-1)の存在下で、FB1 の 14 μM の添加で細胞増殖
17 が有意に阻害され、プロジェステロン産生が有意に増加したもののエストラジオール産生
18 に影響はなかった。(参照 100)

19 精製 FB1 を雄馬から採取した精液にばく露した試験が行われた。その結果、FB1 が 25
20 μM までの濃度では、2 時間ばく露において新鮮精子の生存率に影響はなかった。一方、
21 凍結サンプルの 1 例においてのみ精子のクロマチン構造が、 $2.5 \times 10^{-5} \mu\text{M}$ までの FB1 ば
22 く露で損傷したが、活性酸素種(ROS)の発生は見られなかった。別の凍結サンプルで、 2.5
23 $\times 10^{-4} \mu\text{M}$ までの FB1 ばく露で ROS の発生が見られたが、これは精液成分が除かれたた
24 めと考えられた。7.5 及び 15 μM の FB1 ばく露で総運動率及び前進運動率が減少した。(参
25 照 101)

26

27 過去には、フモニシンに関する生殖毒性や発生毒性の懸念はほとんどなかった。これは、
28 *in vivo* の動物モデルを用いた胎子毒性が、母体への毒性の二次的なものに起因し、フモニ
29 シンが胎盤を通過する証拠がなかったためであった。フモニシンの発生毒性についての懸
30 念の大部分は、FB1 が *in vitro* 培養細胞において、受容体の阻害作用や高親和性葉酸輸送
31 体による葉酸輸送工程を攪乱するとの報告が発端となっている。輸送体は、細胞膜に存在
32 するスフィンゴ脂質の多い脂質中に認められている。従って、フモニシンによるセラミド
33 生合成阻害は、葉酸の充足性と関連すると考えられ、葉酸欠乏食事が NTD リスク増加と
34 相関している(参照 28)。しかし、葉酸欠乏と NTD の関連性が疑われる報告があり、フモ
35 ニシンによる葉酸への影響と NTD 発生との関連性はさらなる研究が必要であろうと考え
36 られる。

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

(5) 遺伝毒性

in vitro 遺伝毒性試験については、以前にサルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験はいくつか実施されており、代謝活性化の有無を問わず、FB1、FB2 及び FB3 において陰性の結果が得られている(参照 102、参照 103、参照 104、参照 105)。また、ラット初代肝細胞を用いた FB1 の不定期 DNA 合成試験では、陰性結果が得られている(参照 106)。しかし、ラット初代肝細胞を用いた染色体異常試験(参照 105)、ヒトリンパ球を用いた染色体異常(参照 107)、姉妹染色体交換及び小核試験(参照 107)、ヒト HepG2 細胞を用いた *in vitro* 小核試験(参照 104)では、いずれも陽性結果が得られている。

一方、細胞周期を調節する遺伝子である p53 が正常な C6 グリオーマ細胞と、p53 遺伝子が欠損した MEF 細胞における *in vitro* 試験で、FB1 のばく露によりいずれの細胞においても DNA 付加体生成[8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン(8-OH-dG)]が認められ、マロンジアルデヒド(MDA)の生成が認められた。このことから、FB1 が脂質の過酸化を通して酸化ストレスによる DNA 損傷を及ぼしている可能性が示唆された。また、p53 遺伝子が正常な C6 細胞ではアポトーシス及び細胞周期の乱れが認められた(参照 108)。

Bhas 42 細胞を用いた形質転換試験が行われている。精製 FB1 を用いた場合、濃度依存性のプロモーション作用が見られたものの、イニシエーション作用は認められなかった(参照 109)。また、精製 FB1 について、10~1000 µg/mL の濃度を最長 4 週間にわたって BALB/3T3 細胞へばく露した形質転換試験においても、陰性であった(参照 110)。

ヒト大腸癌由来 Caco-2 細胞を用いて種々のカビ毒による、MDA 産生、タンパク質及び DNA 合成抑制、DNA メチル化、DNA 断片化、そして、細胞生存率が検索された。FB1(精製品)は 10 µM の濃度で、単独でも MDA の増加、タンパク質及び DNA 合成を抑制し、DNA のメチル化及び断片化を起こした(参照 111)。DNA メチル化に関しては、FB1(精製品)のラットの腎(NRK-52E)及び肝(Clone 9)細胞を用いた研究で、肝細胞においては c-myc 遺伝子のプロモーター領域のメチル化が生じた。一方、両細胞ともに VHL 遺伝子がメチル化した(参照 112)。また、ウマの精子を用いた試験では、FB1(精製品)は 1 頭の動物から得られた精子の ROS 産生を増加させたが、もう 1 頭では有意ではなかった(参照 101)。

in vivo 遺伝毒性試験では、雄性 Wistar ラットを用いたコメットアッセイが 2 報報告されている。雄性 Wistar ラットに精製 FB1(純度 98%)を 2 または 7 日間、0.5 mg/kg 体重/日腹腔内投与した場合、腎臓においては 2 及び 7 日のいずれも、肝では 7 日において、有意な DNA 損傷の増加が確認された。Sa/So 比は 2 日以降、カタラーゼ活性、カルボニル化タンパク質(PC)及び MDA 濃度への影響は 7 日で有意に増加した(参照 113)。別の実験では、精製 FB1(純度 98%)を雄性 Wistar ラットに 5, 50, 500 µg/kg 体重の用量で強制単回経口投与し、投与後 4, 24 及び 48 時間に屠殺し、肝を用いてコメットアッセイを行うとともに、組織学的検索及び酸化ストレスマーカー(MDA)を検索した。その結果、用量依存性

1 に DNA 損傷は増加し、また、出現時間も用量が大きいほど早かった。一方、アポトーシ
2 ス細胞の数も DNA 損傷の傾向と一致していたものの、酸化ストレス関連の値には影響が
3 なかった。DNA 損傷の前にアポトーシスが生じていることから、FB1 が誘発するアポト
4 ーシスは DNA 損傷に起因するものではなく、低用量において有糸分裂像が見られている
5 ことから、FB1 の発癌メカニズムには DNA 複製の増加が起因している可能性を示してい
6 る(参照 43)。なお、コメットアッセイでは、細胞死が多い場合、遊離した DNA により偽
7 陽性となることが知られている。

8 雄性 Wistar ラットに精製 FB1(純度 98%)を 200 ng/kg 体重及び 50 µg/kg 体重の用量で
9 5 日間経口投与した場合、肝では MDA 及び PC に影響はなかったものの、腎では MDA が
10 有意に増加したことが報告している(参照 114)。上記コメットアッセイの結果と一致して
11 おり、腎において酸化ストレスに対する感受性が高い可能性を示唆している。

12 雌雄 BALB/c マウスを用いた *in vivo* 小核試験が行われた。精製 FB1 を 0.1、1、10 mg/kg
13 体重の用量で単回または複数回腹腔内投与したところ、複数回投与で血球細胞に毒性兆候
14 は見られたものの、いずれの処置においても小核の有意な増加は認められなかった(参照
15 115)。

16 雄性 F344 ラットを用いた FB1 の短期肝発癌試験において、FB1 の単独 3 週間混餌投与
17 (250 mg/kg)は肝 GSTP 陽性細胞巢を増加させた。また、その後 30 週間の PB を用いたプ
18 ロモーティング処置により、GSTP 陽性細胞巢は増大したが、プロモーターがない場合、
19 対照と同レベルまで GSTP 陽性細胞巢は減少した(参照 83)。

20
21 以上のように、サルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験の結果は陰性である。一方、*in*
22 *vitro* の細胞を用いた染色体異常試験は陽性の結果があるものの、*in vivo* の小核試験では
23 陰性の結果が得られており、染色体異常誘起性については、*in vitro* と *in vivo* の結果が一
24 致していない。また、形質転換試験においては、プロモーション活性のみ陽性であり、FB1
25 の DNA 付加体(アダクト)に関する知見はなかった。したがって、FB1 が発がんイニシエ
26 ーション活性を有する証拠はなく、プロモーション作用を有すると考えられる。プロモー
27 ション作用機序としては、ROS の発生、脂質過酸化などの活性酸素に起因するとするもの、
28 DNA のメチル化や断片化に起因するとするものなどいくつかのメカニズムが存在するこ
29 とを示唆する報告があり、今後の研究成果が待たれる。

30 フモニシンの *in vitro* 遺伝毒性試験結果を表 5 に、*in vivo* 遺伝毒性試験結果を表 6 にま
31 とめた。

32

1
2

表 5 フモニシンの *in vitro* 遺伝毒性試験結果

評価項目	試験系	濃度	結果	参考文献
復帰突然変異	<i>Salmonella</i> TA97a, TA98, TA100, TA102	FB1, FB2, FB3(精製品) ; 1, 5, 10 mg/plate(代謝活性化の有無)	陰性	参照 102
復帰突然変異	<i>Salmonella</i> マイクロゾームアッセイ TA100	FB1(精製品90%) ; 100 µg/plate(代謝活性化有)	陰性	参照 103
復帰突然変異	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537	FB1(精製品) ; 25~200 µg/ml (HepG2-由来酵素S9ミックスを用いた代謝活性化の有無)	陰性	参照 104
復帰突然変異 DNA 修復	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100及び <i>E.coli</i> Q37を用いたSOSと <i>E.coli</i> を用いたDNA修復	FB1(精製品98%) ; 0.7~500 µg/plate(代謝活性化の有無)、5~500 µg/ml、0.7~500 µg/ml	いずれも陰性	参照 105
染色体異常	初代肝細胞(雌性 F344 ラット由来)	FB1(精製品 98%) ; 0.7~500 µg/ml	陽性 ^a	参照 105
染色体異常 姉妹染色体交換 小核	ヒトリンパ球	FB1、FB2、FB3(精製品) ; 1~10 µg/ml	いずれも陽性 (FB1のみ) ^b	参照 107
小核	ヒト由来 HepG2 細胞	FB1(精製品) ; 5~200 µg/ml	陽性 ^c	参照 104
小核	ブタ腎由来 PK15 細胞	FB1(由来不明) ; 0.05~5 µg/ml	陽性 ^d	参照 116
不定期 DNA 合成	ラット初代肝細胞	FB1(精製品) ; 0.5~250 µM	陰性	参照 106
マロンジアルデヒド、8-OH-dG、DNA 断片化	C6 グリオーマ細胞 (正常な p53)、マウス胎芽 MEF 細胞(p53 欠損)	FB1(精製品>98%) ; C6 細胞 : 3~36 µmol/L MEF 細胞 : 3~18 µmol/L	いずれも有意な増加	参照 108

形質転換(イニシエーションとプロモーション)	Bhas 42 細胞	FB1(精製品) ; 0.5~20 µg/ml 3 日間 (イニシエーション) 0.5~20 µg/ml 3 日間、その後 0.5~10 µg/ml で 11 日間培養 (プロモーション)	イニシエーション ; 陰性 プロモーション ; 陽性	参照 109
形質転換	BALB/3T3 細胞	FB1(精製品) ; 10~1000 µg/mL の濃度	陰性	参照 110
マロンジアルデヒド産生、タンパク質及びDNA合成抑制、DNAメチル化、DNA断片化	Caco-2 細胞	FB1(精製品) ; 10 µM	陽性	参照 111

- 1 8-OH-dG : 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン、S9 : 9000×g ラット肝臓上澄み
- 2 a : 小核は増加しなかったものの、染色体異常は 10 µg/ml で陰性対照の 7 倍まで増加した。しかし、EFSA
- 3 の意見書(参照 7)では、試験方法に問題があるとして、このデータは採用されていない。
- 4 b : 染色体異常は 10 µg/g のみ、姉妹染色体交換及び小核は 10 及び 5 µg/g で認められた。
- 5 c : FB1 は培養細胞に染色体誘発作用があることが示唆された。
- 6 d : FB1 の由来について言及がないため、評価の根拠とはできない。

7
8

表 6 フモニシンの *in vivo* 遺伝毒性試験結果

評価項目	試験系	濃度	結果	参照文献
DNA 損傷 (コメットアッセイ)	雄性 Wistar ラット	FB1(精製品98%) ; 腹腔内投与 (0.5 mg/kg 体重/日、2 または 7 日間)	陽性 ^a	参照 113
肝臓における DNA 損傷 (コメットアッセイ)	雄性 Wistar ラット	FB1(精製品 98%) ; 強制単回経 口投与(5, 50, 500 µg/kg 体重)	陽性	参照 43
小核	雌雄 BALB/c マウス	FB1(精製品) ; 単回または複数 回の腹腔内投与	陰性	参照 115
GSTP 陽性細胞 巢の誘導	雄性 F344 ラット	イニシエーション:FB1(精製品 92~95%) 250 mg/kg の 3 週間 混餌投与	陽性 ^b	参照 83

		プロモーション相：フェノバル ビタール 500 mg/kg を含む食 餌を 30 週間		
--	--	---	--	--

1 GSTP+：胎盤グルタチオン S-トランスフェラーゼ陽性、ID50：中央阻害用量

2 a：腎臓において 2 及び 7 日のいずれも、肝では 7 日において、有意な DNA 損傷の増加が確認された。

3 Sa/So 比は 2 日以降、カタラーゼ活性、カルボニル化タンパク質及びマロンアルデヒド濃度への影響
4 は 7 日で有意に増加した。

5 b：FB1(250 mg/kg)による 3 週間混餌投与により、肝臓に GSTP 陽性細胞巢が誘発された。FB1 によ
6 るイニシエーションは肝毒性に関係していた。その後のプロモート処置(食餌中 0.05%フェノバルビ
7 タール、30 週間)により、GSTP 陽性細胞巢の増殖が刺激された。プロモート処置がない場合、GSTP
8 陽性細胞巢は対照と同レベルに減少した。

9

10 (6) 神経毒性

11 ① マウス

12 雌性 BALB/c マウス(7~8 週齢、1 群 5 匹)の側脳室内または皮下に、生理食塩水で溶解
13 した FB1(純度 98%)が総量 0、10、100 µg 用量で浸透圧ポンプにより 7 日間にわたって注
14 入(0.5 µL/h)された。処置終了の 1 日後、未固定またはパラホルムアルデヒド固定後の脳
15 を取り出した。側脳室投与では、高用量(100 µg)の FB1 処置マウスでのみ体重増加量が減
16 少した。脳の重量は全ての処置群で変わらなかった。FB1 の 100 µg 側脳室ばく露では、
17 処置中に症状が悪化し、マウスは不安定な足取りや振せんなどの運動障害を発生した。処
18 置期間の最後では四肢の痙攣が起こった。これらのマウスにおいて、大脳皮質の神経変性
19 が認められ、海馬の星状膠細胞が活性化された。HPLC による分析で、側脳室に FB1 を投
20 与されたマウスの全ての脳領域に遊離 Sa の蓄積及び 100 µg FB1 投与後の大脳皮質中の遊
21 離 So 増加が確認された。遊離 So は、延髄で有意ではないが増加傾向が認められた。皮質
22 中のスフィンゴミエリンと複合スフィンゴ脂質の濃度は変化がなかった。FB1 の側脳室投
23 与は、リアルタイム PCR で分析したとき、両投与群で、TNFα、IL-1β、IL-6 及び IFN-γ
24 の発現を誘発した。FB1 の 100 µg 皮下投与により、大脳皮質にのみ Sa 蓄積がやや誘発さ
25 れ、IL-1β 発現が増加した。FB1 の側脳室注入が、マウス脳において原発性のセラミド生
26 合成の阻害、星状膠細胞の刺激及び炎症誘発性サイトカインの上方制御が同時に起こるこ
27 とにより神経変性を誘発し、脳における FB1 利用能の相対的欠損が、マウスに神経毒性を
28 示すか示さないかに関与すると結論した(参照 117)。

29 FB1 とエンドトキシン(リポ多糖、LPS)の複合作用を 7~8 週齢の雌性 BALB/c マウスを
30 用いて検索した。1 群 5 匹(対照、FB1 群及び LPS 群)または 1 群 9 匹(FB1 と LPS の併用
31 群)を設定し、処置開始時に LPS(3 mg/kg 体重)またはリン酸緩衝生理食塩液が腹腔内注射
32 された後、FB1(純度 98%、2.25 mg/kg 体重)が、単回(LPS 注射 2 時間後)または 3 日 3 回
33 (LPS 投与 6、24、48 時間後)皮下注射された。対照群は、それぞれの経路でリン酸緩衝生

1 理食塩液が投与された。マウスは単回投与 4 時間後または反復投与 24 時間後に断頭され
2 た。血液が採取され ALT 及び AST が分析された。肝臓と脳について、遊離 So と Sa、サ
3 イトカインの遺伝子発現及び肝細胞増殖が分析された。血液-脳関門の透過性を評価するた
4 めに、試料採取(n=4)の 1 時間前に、フルオレセインナトリウム(0.5%を 200 μ L)または同
5 容量のリン酸緩衝生理食塩液が注射された。肝臓において、FB1 注射により単回/反復処置
6 群の両方で Sa レベルが、増加したが、So は単回投与でのみ増加した。LPS は、Sa レベ
7 ルには影響しなかったが、So レベルは増加させた。循環 ALT は、単回投与後 LPS 単独で
8 増加したが、反復投与では、FB1 が ALT 及び AST を誘発し、LPS 処置で低減された。TNF α 、
9 インターフェロン(IFN)- γ 及び IL-18 の発現が単回注射後増加したが、反復処置ではそれ
10 はみられなかった。LPS は、単回/反復処置群の両方において、TNF α と IL-18 の発現を増
11 加させ IFN- γ には影響しなかった。LPS は、FB1 の TNF α 、IL-18 単回投与への影響のみ
12 を低減させ、IFN- γ については反復処置後のみ軽減した。脳において、TNF α 、IFN- γ 、IL-18、
13 IL-6 及び IL-12 の発現について、FB1 単回投与による影響は認められなかったが、LPS
14 は全てを増加させた。FB1 の反復処置により、Sa の蓄積が増加し、LPS 処置により亢進
15 された。FB1 は、LPS で誘発される IFN- γ 及び IL-18 発現を減少させ、IL-6 及び IL-12
16 の発現を亢進させた。(参照 118)。

17

18 ② ラット

19 2 匹の妊娠ラットに、妊娠 8 日から分娩まで、FB1 が 0 または 6.2 mg/kg 体重/日の用量
20 で強制経口投与された。処置母親につき 4 週齢の産子 5 匹が屠殺され、脳の体性感覚皮質
21 の 400 μ m 厚の横断切片を用いて電気生理学的に記録された。刺激の強度反応曲線(入力-
22 出力曲線)の測定で反応が安定したとき、2T 刺激強度(100 Hz、4 \times 5 点、15 秒感覚)におい
23 て、長期間増感作用が高頻度の刺激により誘発された。誘起応答は、強縮刺激の前と 30
24 分後の単回刺激を用いて試験され、入力-出力曲線が作成された。誘起応答の各要素の平均
25 の待機時間とピーク間強度が測定された。その結果、基本的な学習現象として認められる
26 長期増感作用の誘起が、71~121%増感されると報告した(データは示されていない)。対照
27 ラットにおいて、2T 刺激において誘起される電場電位の強度が、強縮刺激により 0.612~
28 0.836 mV 増加した。処置母親の産子における 2T 刺激での誘起電場電位の強度は、長期の
29 増感誘導の前後で有意に高くなると報告された。著者らは、この基本的な神経細胞の興奮
30 性が FB1 により誘発され、それが、学習及び記憶工程の変化に由来すると結論した。(参
31 照 119)。

32 同じ FB1 のばく露条件による実験において、応答各要素の平均待機時間とピーク間強度
33 について、発作活性がてんかんモデルとして 4-アミノピリジン(4-AP)(50 μ mol/L、対照値
34 の記録)による誘発後に測定された。FB1 処置妊娠ラットの産子からの切片において、比
35 較的長期の発作性でてんかん発作活性が認められた。50 μ mol/L の 4-AP 溶液中での自然発
36 症てんかん発作の待機時間と強度が有意に増加し、頻度は減少した。待機時間が増加する

1 が、感受性も増加すると考察した(参照 120)。

3 ③ ウサギ

4 妊娠ニュージーランドホワイトウサギに、精製した FB1(純度 92.3%)を 0.00、0.25、0.50、
5 1.00、1.25 及び 1.75 mg/kg 体重の用量で、妊娠 3~19 日に強制経口投与した実験で、1.75
6 mg/kg 体重/日の用量群において妊娠 12 日に死亡した 1 例では、海馬に中程度の白質脳症、
7 多発性局所性血管周囲出血及び浮腫が見られた。(参照 57)

9 ④ ブタ

10 雄性ラージホワイト離乳ブタに、*F. verticillioides*(MRC 286)の培養物を用いて混餌飼料
11 を調製し、FB1 が 0.2、5.0、10.0 及び 15.0 mg/kg の濃度で含む(ELISA キットで測定)飼
12 料を 6 ヶ月間混餌投与した(他のカビ毒は 0.2 mg/kg の検出限界未満)。その結果、5.0 mg/kg
13 以上の混餌投与群において、脳の一部と下垂体の AChE 活性への有意な影響が認められた。
14 また、橋、扁桃核、視床下部、延髄の AChE 活性の濃度依存的な影響が見られた。(参照 70)
15 しかし、JECFA は、食餌中用量が不正確で、報告された用量も一致せずまた明確な用量
16 反応関係もないため、これらの AChE 活性への影響が、FB1 ばく露によるものではない
17 と結論している。(参照 28)

19 ⑤ ウマ

20 17 頭の雌性または雄性ウマに 0.00、0.01、0.05、0.10、0.20 mg の精製 FB1 が静脈内
21 投与された。神経学的異常について検査したところ、0.00 及び 0.01 mg 投与群では、神経
22 学的な異常は認められなかったが、それ以上の投与動物においては、後肢の運動失調、前
23 肢交替遅延、舌の緊張と動作減少が見られた。0.05 mg 以上の FB1 投与動物の神経学的異
24 常の値をプールしたところ、中等度の臨床兆候(平均 6.3 日)が重度の兆候(平均 8.9 日)より
25 も早期に出現した。神経学的異常を示したウマでは、脳脊髄液タンパク質、アルブミン、
26 IgG 濃度が高く、アルブミン比が増加した。FB1 の NOEL は 0.01 mg/kg 体重と結論した。
27 (参照 121)

29 ⑥ *in vitro* 試験

30 FB1 ばく露による神経毒性作用が、ヒトの神経膠芽腫(U-118MG)を用いて試験された。
31 精製 FB1 は U-118MG 細胞において、脂質過酸化及び ROS の産生を増加させ、10 または
32 100 $\mu\text{mol/L}$ 投与レベルで 48~144 時間培養後有意な影響を及ぼすことが認められた。こ
33 れらの影響はグルタチオンレベル及び細胞生存率の減少を伴っていた。カスパーゼ 3-様
34 プロテアーゼ活性とヌクレオソーム間の DNA 断片化が増加したことにより、アポトーシス
35 の徴候が認められた。従って、FB1 により誘発される神経毒性には、酸化ストレスとアポ
36 トーシスが関与している可能性がある。(参照 122)。

1 マウス GT1-7 視床下部細胞、ラット C6 神経節芽細胞腫細胞、ヒト U-118MG 神経節芽
2 細胞腫細胞及びヒト SH-SY5Y 神経芽細胞腫細胞の 4 つの細胞株を用いて、FB1 を 0.1～
3 100 μM で 0～144 時間ばく露した。カスパーゼ 3 様プロテアーゼ活性は SHY-SY5Y 株以
4 外のすべての細胞株で 48～144 時間において増加し、核内の DNA 断片化がすべての細胞
5 株で生じた。このことは FB1 によるアポトーシス誘導はカスパーゼの活性化によることを
6 示唆している。しかし、p53、アポトーシス誘発または抗アポトーシス Bcl-2 ファミリー(Bax、
7 Bcl-2、Bcl-XL、Mcl-1)の発現には、FB1 は影響しなかった。細胞株による感受性は、
8 U-118MG > GT1-7 > C6 > SH-SY5Y 細胞の順に高かったことから、神経節細胞の感受性が
9 高いことが示唆された。(参照 123)

10 マウスミクログリア細胞(BV-2)及び神経芽細胞腫由来細胞(N2A)株、初代培養のアスト
11 ログリア及び皮質ニューロンを用いて FB1 の影響が調べられた。BV-2 及び N2A 細胞、新
12 生子及び出生後の BALB/c マウスの神経組織細胞が、4 日(BV-2 及び N2A)、4 及び 8 日(ア
13 ストロサイト及びニューロン)間、FB1 にばく露された。25 μM の FB1 は BV-2 細胞の生
14 存率を減少させた。一方、50 μM の FB1 は、BV-2 と初代アストロサイトの両方に対して
15 壊死作用を示した(8 日のみ)。チミジンの取り込みを調べたところ、2.5 μM の FB1 が BV-2
16 細胞の増殖を抑制していることが示された。フローサイトメトリーによる DNA 解析によ
17 り、抑制作用は細胞周期の停止によるものでないことが示された。ミトコンドリアの活性
18 は、BV-2 細胞において用量依存的に減少したが、アストロサイトでは 25 μM では上昇し
19 たものの 50 μM ではそうではなかった。BV-2 細胞とアストロサイトにおいて、TNF α と
20 IL-1 β の発現は、リアルタイム PCR による分析で、6 または 24 時間で低下した。すべて
21 の細胞において、遊離 Sa の蓄積と遊離 So の減少が認められた。これらの結果から、FB1
22 による神経組織への毒性は、アストロサイトやグリア細胞の機能低下の二次的影響として
23 発現するかもしれないと考察された。(参照 124)

24

25 フモニシンはウマで白質脳症との関連が報告されて以来、神経毒性について検索されて
26 きた。ウサギでは血管周囲の出血、浮腫とともに白質脳症が再現されており、マウスでは
27 脳内のスフィンゴ脂質代謝が FB1 投与により影響を受けたことが示されている。*in vitro*
28 試験では、FB1 による酸化ストレスやアポトーシス誘導が確認されている。

29

30 (7) その他(免疫毒性等)

31 ① マウス

32 BALB/c マウスの免疫系に及ぼす FB1 の影響を調査し、性特異性があるかどうか判断す
33 るために、雌雄 BALB/c マウス(7～8 週齢の平均体重 20 g、1 群 5 匹、1 週間馴化)に、FB1
34 を 2.25 mg/kg 体重/日(エンドトキシンフリー、純度 100%)を、5 日間毎日皮下注射した。
35 その結果、FB1 処置は両性マウスに有意な体重増の低下を起し、雌マウスのみ脾臓及び
36 胸腺比重量の減少を誘発したが、雄に影響はなかった。また、雌で脾臓の細胞密度及びリ

1 ンパ球増殖速度を低下させた。さらに、雌においてフィトヘマグルチニン P (PHA-P)が誘発
2 する T-リンパ細胞増殖及び LPS 誘発性の B-リンパ細胞増殖が減少した。また、雌マウス
3 の脾臓細胞に、IL-2 の mRNA 発現の低下が認められた。これらの変化は、TNF α や IL-1 β
4 の mRNA 発現が変化していない状態で起こった。フェノタイプ解析から、FB1 処置が雌マ
5 ウスの脾臓においてのみ T-リンパ球群の相対的増加を引き起こしていることが示された。
6 対照的に、FB1 は、雌マウス胸腺において、未成熟 CD4+/CD8+二重陽性 T 細胞群を劇的
7 に減少させた。FB1 処置された雄マウスの胸腺細胞には明らかな変化はなかった。これら
8 の結果から、FB1 による免疫抑制作用は雌の感受性が高いことが示唆された(参照 45)。

9

10 ② ラット

11 1 群 6 匹の 6~8 週齢雄性 Wistar ラットに、0(対照)または精製 FB1 の 100 ppm 含まれ
12 る飼料が 12 週間混餌投与された。90 日目の総 FB1 摂取量は、810 mg/kg 体重であった。
13 FB1 の混餌投与により、体重及び体重増加が抑制された。病理組織学的には、肝の血管周
14 囲への組織球の浸潤、クッパー細胞の増加が見られ、腎では尿細管上皮細胞の壊死とアポ
15 トーシス、小腸では有糸分裂像の増加とリンパ球浸潤が認められた。血清 ALP 活性が、
16 FB1 投与ラットで有意に上昇し、トリグリセライド濃度は対照と比べ減少した。処置動物か
17 ら分離した脾細胞培養に FB1 を終濃度で 10 μ M 添加した実験では、脾臓単核細胞の有糸
18 分裂誘発因子による増殖に有意な影響を与えなかった。一方、対照と比較し、処置された
19 培養細胞により放出される IL-4 レベルが増加し IL-10 レベルは減少した。また、腹膜マク
20 ロファージにより放出される過酸化水素(H₂O₂)が減少し、腹膜細胞全体から産生されるス
21 ーパーオキシドアニオンレベルに変化は認められなかった。(参照 61)

22 同じ著者らによる AFB1 との相互作用を調べるための研究では、40 ppb の AFB1 単独、
23 40 ppb の AFB1 と 100ppm の FB1 の併用混餌投与群を設定し、90 日間混餌投与した。併
24 用群では体重が対照群よりも低値であった。脾の単核細胞のマイトジェン刺激に対する反
25 応性は AFB1 単独群が高かった。in vitro の実験では、AFB1 単独及び併用群の増殖は低
26 値であった。AFB1 を投与された群では対照と比較して、IL-2 は低レベル、IL-4 は高レベ
27 ル、IL-10 は同等であった。AFB1 と FB1 を前培養で添加した脾細胞においては、IL-4 は
28 高レベル、IL-10 は低レベル、IL-2 は同等であった。AFB1 を混餌投与された動物では、
29 腹腔内マクロファージの H₂O₂ 放出量は低かったが、併用群では高レベルであった。両毒
30 素を前培養で添加した場合は、H₂O₂ 放出量は低かった。(参照 125)

31 雌雄 Sprague-Dawley ラット(1 群 10 匹)に、精製 FB1(純度 98%)を 5、15、25 mg/kg
32 体重の用量で 14 日間強制経口投与し、ヒツジ赤血球への IgM 反応性が、10⁶ 当たりの脾
33 単核白血球及び脾臓当たりのプラーク形成細胞数(PFC)により比較した。雄において、い
34 ずれの値も用量反応性に直線的な減少が見られたが、雌では影響はなかった。さらに雄ラ
35 ット(10 ラット/群)に FB1 を 0、1、5、15 mg/kg 体重の用量で 14 日間強制経口投与した
36 試験では、血清 IgG の増加傾向が用量依存性に見られ、Listeria monocytogenes の感染

1 24 時間時の脾において、菌数の用量相関性の増加が認められた。臓器重量、血液学、マイ
2 トジェン誘発性リンパ球刺激、カルシウム動員、白血球及び T リンパ球サブセットの数、
3 ナチュラルキラー細胞活性及び食作用には影響がなかった。(参照 54)

4 5 ③ ブタ

6 24 匹の 5 週齢の子ブタ(雑種、去勢)を 4 群に分け、対照、DON 単独(2.8 mg/kg)、FB
7 単独(FB1 4.1、FB2 1.8 mg/kg)及び併用(DON 6.5、FB1 4.5、FB2 2.0 mg/kg)飼料を 35
8 日間混餌投与した。汚染飼料投与動物においては、空腸の萎縮、絨毛の融合、絨毛高さの
9 減少、細胞増殖が認められ、杯細胞やリンパ球が減少していた。空回腸におけるリアルタ
10 イム PCR で分析した TNF α 、IL-1 β 、IFN- γ 、IL-6、IL-10 は、有意に発現上昇した。加え
11 て、E カドヘリンやオクルディンの発現は低下した。(参照 126)

12 腸の免疫反応に及ぼす FB1 の影響を検索するため、17 匹の 3 週齢の離乳した健常な雄ヨ
13 ークシャーブタに、FB1 を 0(8 匹)または精製 FB1(Promec)の 0.5 mg/kg 体重/日(9 匹)の
14 用量で 7 日間強制経口投与した。投与期間終了後に剖検し、回腸試料について、逆転写ポリ
15 メラーゼ連鎖反応(RT-PCR)により 5 種の炎症性サイトカイン mRNA の発現が分析された。
16 対照と FB1 処置群との間に、IL-1 β 、IL-6、IL-12 または TNF α の mRNA レベルに差は認
17 められなかった。対照的に、FB1 処置は、IL-8 の mRNA 発現に有意な転写抑制を示した。
18 IL-8 発現に及ぼす FB1 の影響は、ブタ腸上皮細胞系 IPEC-1 でも試験された。FB1 は、
19 mRNA とタンパク質両方のレベルにおいて IL-8 発現を用量に依存して減少させた。FB1
20 が IL-8 レベルを減少させることによって腸の免疫反応を変化させると結論した(参照 127)。

21 初期の平均体重が 7.3 \pm 0.4 g である 2 群 6 匹の離乳雑種子ブタに、精製 FB1(純度>98%)
22 が 0、1.5 mg/kg 体重/日の用量で 7 日間強制経口投与された。試験終了時に動物は屠殺さ
23 れ、血液が採取され、脾臓及び腸間膜リンパ節組織とともに、*in vitro* 刺激されたサイト
24 カインの mRNA 発現が測定された。PHA による刺激後、ブタ血液細胞は、IFN- γ 及び IL-4
25 mRNA を発現し、FB1 ばく露ブタ組織においてサイトカイン発現パターンを変化させ、対
26 照群より IL-4 発現が低下し、IFN- γ が上昇した(参照 128)。

27 *F. verticilloides* NRRL 34281 の培養物から粗抽出物を調製し(FB1: 54%、FB2: 8%、
28 FB3: 9%)、FB1 として 1 mg/kg 体重となるようリン酸緩衝生理食塩液で溶解した液を離
29 乳後 1 週のブタに 10 日間経口投与するとともに、一部の動物に F4⁺の腸内毒素原性大腸
30 菌を投与した。臨床症状には異常は認められなかったが、小腸内 IL-12p40 の発現減少、
31 腸管抗原提示細胞(APC)の不調、MHC-II の発現抑制、T 細胞の刺激応答低下が見られた。
32 これらは、FB1 が APC の成熟過程を阻害していることを示したと結論された。(参照 129)

33 *F. graminearum* DSM-4528 と *F. verticillioides* M-3125 の培養物(DON 3 mg/kg、FB1:
34 6mg/kg 含有)を 5 週齢の去勢ブタに 5 週間にわたって混餌投与し、4 及び 16 日にオボアル
35 ブミンを皮下投与して免疫応答を検索した。併用群においては、肝の病理組織学的異常が
36 最も重篤であった。また、IL-8、IL-1 β 、IL-6、MIP-1 β の mRNA 発現が併用群の脾臓で

1 有意に減少した。このことから、DON と FB1 の免疫系への複合効果が示唆された。(参照
2 73)

3 *F. verticilloides*(NRRL34281)の培養物(FB1: 54%、FB2: 8%、FB3: 9%)を、子ブタに
4 FB1 として 0.5 mg/kg 体重の用量で 7 日間強制経口投与した。また、一部には投与 1 日後
5 から毒素非産生 A 型の *Pasteurella multocida* を 13 日間経気管内投与した。培養物やパ
6 スツレラ投与は、体重増加、臨床症状、肺には影響せず、気管支肺胞洗浄液細胞にわずか
7 な影響及ぼした。IL-8、IL-18、IFN- γ の mRNA 発現がカビ毒投与により増加し、パスツ
8 レラ投与では TNF α が増加した。カビ毒とパスツレラの併用の場合は、成長遅延、咳、気
9 管支肺胞洗浄液細胞、マクロファージ、リンパ球数が増加した。肺の傷害は併用の場合
10 明らかで、亜急性間質性肺炎の像を呈した。TNF α 、IFN- γ 、IL-8 の mRNA 発現が増加し
11 た。(参照 130)

12 1 群 5 匹の雌または去勢された雄子ブタ(4 週齢、1 週間馴化)に、対照飼料(トウモロコシ
13 -大豆ミール食餌)または *F. verticillioides* (MRRL34281)培養物(FB1: 8 mg/kg 含有、前半
14 0.99、後半 1.49 mg/kg 体重/日相当)のいずれかが 28 日間投与された。粗抽出物には、FB1:
15 54%、FB2: 8%及び FB3: 9%が含まれていた。7 日目と 21 日目に、*Mycoplasma agalactiae*
16 ワクチンにより皮下免疫注射された。FB1 汚染された飼料摂取により、雄の体重増加量が
17 有意に減少し、雌ではその影響はなかった。体重増加量低下は飼料摂取量減少によるもの
18 ではなかった。統計的有意に高いレベルのクレアチニンが、全ての処置動物で認められた。
19 *M. galactiae* に特異的な抗体生成が、雌雄で増加したが、28 日目では特異的抗体生成の増
20 加は、対照群より有意に少なく、雌では対照群と比較して特異的抗体生成に有意差はなか
21 った。雄ブタにおいて、IL-10 の有意な低下が認められ、他の T ヘルパー細胞タイプ 2(Th2)
22 サイトカイン発現の減少も認められたが、有意ではなかった。FB1 がブタにおいて免疫抑
23 制作用を示し、影響の程度が性に強く依存し雄が雌より感受性が高いと結論した(参照
24 131)。

25 豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルス(PRRSV)と FB1 汚染の関連を検索するため、1 群 5 匹
26 の雌雄離乳雑種ブタを 5 群に分け、A 群: 陰性対照群、B 群: 12 ppm FB1 ばく露群(0 日目
27 ~)、C 群: PRRSV 感染群(8 日目)、D 群: 併用群(FB1, PRRSV とともに 0 日目~)、E 群: 併
28 用群(FB1 0 日目, PRRSV 8 日目)とした。D 及び E 群では、体重増加抑制が認められた。
29 肺の肉眼的観察においては、B 群において赤色すりガラス様変化(1.4%)、C 群においてび
30 まん性すりガラス様変化(9.42%)、D 群ではびまん性すりガラス様変化(5.41%)及び赤色す
31 りガラス様変化(1.63%)、E 群ではびまん性すりガラス様変化(5.91%)及び赤色すりガラス
32 様変化(3.50%)が認められた。病理組織学的検査では、肺胞壁の肥厚と単核細胞浸潤、血管
33 変化など間質性肺炎の特徴を有していた。D 群では中等度のびまん性間質性肺炎を呈した。
34 E 群は重篤な間質性肺炎を示した。B、D 及び E 群では、肝細胞が多核または二核となっ
35 たものなどが観察され、カビ毒の特徴を示した。これらの結果から、FB1 と PRRSV のブ
36 タにおける相加的作用が示され、E 群が肺に最も重篤な組織学的影響を及ぼすことが明ら

1 かととなった。(参照 132)

2 *F. moniliforme* 培養物を、離乳去勢子ブタに FB1 を 0、1、5、10 mg/kg(1 回目の実験、
3 3~4 ヶ月間、1 群 5 匹)含む飼料または 0、100 mg/匹を 8 日間(2 回目の実験、対照群 6 匹、
4 処置群 14 匹)でばく露させた。免疫反応を測定するために、Aujeszkzy 病(仮性狂犬病)に
5 対する不活化ワクチンが接種された。*in vitro* 免疫反応が、PHA-P、コンカナバリン A、
6 LPS(非特異的免疫反応)と Aujeszkzy 病のウイルス不活化懸濁液(特異的免疫反応)により
7 誘発されるリンパ球刺激試験により測定された。B 細胞が関与する液性免疫反応(特異的抗
8 体力価など)が、ウイルス中和試験で測定された。試験された免疫パラメータは、各群間で
9 有意差は認められなかった。FB1 が極めて高用量(7~8 mg/kg 体重/日、8 日間)または低用
10 量でも長期間(0.04、0.2、0.4 mg/kg 体重/日、3~4 ヶ月)投与された場合、液性免疫反応ま
11 たは細胞の特異的及び非特異的免疫反応に有意な影響は及ぼさないと結論された。(参照
12 133)

13 サルモネラ菌感染における慢性的フモニシンばく露がラージホワイト種離乳ブタに及ぼ
14 す影響が調査された。食餌中に 11.8 ppm という中程度のフモニシン汚染(約 130ppm 含有
15 している自然汚染されたトウモロコシを使用、FB1 ; 8.6ppm+FB2 ; 3.2ppm)がある飼料
16 を 63 日間摂取することで、Sa/So 比は変化するが、死亡や病理学的変化は認められなかつ
17 た。一方、サルモネラ菌を 5×10^4 CFU 接種しても死亡や臨床症状に変化はなかった。フ
18 モニシンはマイトジェン(PMA 及びイオノマイシン)刺激による白血球の増殖に影響を与
19 えなかったが、サルモネラ接種 7 日後において、特異的サルモネラ抗原(LPS)刺激による、
20 サルモネラ菌特異的な白血球の増殖能を抑制した。しかしながら、サルモネラ接種個体
21 におけるサルモネラのトランスロケーションまたは血清転換に、フモニシンの摂取は影響を
22 与えなかった。サルモネラの接種が糞便細菌叢のプロファイルに影響を与えなかったが、
23 フモニシンの中濃度のばく露は消化細菌叢のバランスに一時的に影響を与えた。フモニシ
24 ン及びサルモネラを同時に感染させた場合、急速かつ明瞭に細菌叢プロファイルが変化し
25 た。したがって、これらの試験条件下において、自然汚染された飼料における平均的なフ
26 モニシン濃度での曝露はブタの健康に影響を及ぼさなかったが、消化細菌叢のバランスに
27 対して影響を与え、さらにサルモネラの感染によってこの現象に対してより強い影響を与
28 えた。(参照 134)

29

30 ④ ウズラ

31 孵化後 1 日のウズラを 4 群に分け、CX: 対照群、FX 群: 200 ppm FB1 含有 *F.*
32 *verticillioides* (M-1325)培養物混餌投与群、MX: 100 ppm モニリフォルミン(M)含有 *F.*
33 *fujikuroi* (M-1214)培養物混餌投与群、FM: FB1 と M の併用群を設定し、35 日間給餌し
34 た。FX 群では羽毛の乱れと成長不良が見られ、MX 群では FX 群より成長が遅延し、貧羽
35 と摂餌及び摂水量の減少が認められた。FM 群は、FX 群や MX 群と同程度であった。総
36 死亡率は、FX、MX、FM 群でそれぞれ 12.38、7.62、20.95%であった。ほとんどの期間

1 において、3 つの処置群の体重は対照群よりも低く、血清タンパク質、アルブミン、コレス
2 テロール、AST、LDH、クレアチニンキナーゼ値は高値であった。細胞性免疫反応は、対
3 照群と MX で同レベルであったが、FB1 が含まれる FX と FM 群においては皮膚厚みが徐々
4 に肥厚し、単核炎症細胞反応は対照及び MX と比較すると低レベルであった。(参照 135)

5 6 ⑤ *in vitro* 試験

7 精製した FB1(核磁気共鳴と HPLC により純度>98%)がリンパ球増殖に及ぼす影響につ
8 いて、ヒト及びブタのリンパ細胞を用いて、AFB1、DON 及びニバレノール(NIV)ととも
9 に調査された。ヒトとブタの末梢血単核細胞及びブタの脾臓細胞が培養され、PMA とイ
10 オノマイシンにより刺激され、0.001~1,000 µg/ml(対数間隔)の濃度範囲の各カビ毒と 72
11 時間共培養され、その 24 時間前に[メチル-³H]チミジンでラベルされた。その結果、AFB1、
12 DON 及び NIV の濃度増加により、両方の種と細胞種において、細胞分裂誘発因子刺激後
13 の[メチル-³H]チミジンの細胞増殖が影響を受けた。比較的濃度のカビ毒(0.1 µg/ml 以下)
14 は細胞増殖を亢進させ、ブタ細胞よりもヒト細胞で顕著であったが、高濃度(1~10 µg/ml)
15 のカビ毒は、2 つのリンパ細胞種及び 2 つの種において用量に依存する増加を誘発した。
16 NIV が、両方の種及び両方の細胞種において最も作用の強いカビ毒で、50%阻害濃度(IC50)
17 は、0.05 µg/ml(ブタ脾臓細胞)、0.09 µg/ml(ブタ末梢血単核細胞)及び 0.08 µg/ml(ヒト末
18 梢血単核細胞)であった。FB1 が最も作用が弱く、IC50 は 13.5 µg/ml(ブタ脾臓細胞)、650
19 µg/ml(ブタ末梢血単核細胞)及び 163 µg/ml(ヒト末梢血単核細胞)であった(参照 136)。

20 Caco-2 細胞と HT29-MTX 細胞を用いて、FB1 やその他のカビ毒による粘液分泌に及ぼ
21 す影響を検索した。粘液分泌の指標として、ムチン様糖タンパク質分泌に関する遺伝子で
22 ある MUC5AC 及び MUC5B の mRNA 発現を調べたところ、カビ毒は単独または複合で、
23 MUC5AC、MUC5B mRNA やタンパク質、ムチン様糖タンパク質に有意な影響を及ぼし
24 た。このことは、小腸粘膜の透過性や、カビ毒ばく露に対する感受性が亢進する可能性を
25 示唆している。(参照 137)

26 ヒトリンパ芽球様細胞の Jurkat T 細胞に対する、FB1 とゼアラレノン(ZEA)(いずれも
27 精製物)の影響が調べられた。FB1 は用量依存的に細胞増殖を誘導したが、ZEA はアポト
28 ーシスを誘導することにより、低濃度でも細胞増殖抑制作用が認められた。FB1 で前培養
29 した細胞は、IL-2 と IFN-γ の mRNA は対照と同レベルであったが、ZEA 処置では転写が
30 減少した。併用ばく露の場合は、細胞増殖や IFN-γ mRNA 発現は ZEA 単独よりもさらに
31 抑制された。(参照 138)

32 健常者及び食道癌と乳癌患者の循環系から採取しリンパ球及び好中球に及ぼす形態学的
33 影響を測定し比較するために、これらのリンパ球と好中球が、FB1 とオクラトキシン
34 A(OTA、Sigma)と共培養された。培養は事前に決定された IC50(白血球の 50%生存/死亡
35 量)値の濃度で、リンパ球について 25 µg/ml(FB1)で 2 時間、好中球について 50
36 µg/mL(OTA)で 23 時間のばく露された。FB1 と OTA 両方とも、健常者とがん患者の循環

1 器から採取されたリンパ球及び好中球の生存数を用量に依存して減少させ、好中球には遮
2 断された細胞膜、細胞質小器官への損傷及び核内整合性の消失が認められたが、これらの
3 影響は数値化されなかった。FB1 と OTA が、ヒト特にがん患者において、免疫監視機構
4 を損傷させることによって免疫抑制作用を示すと推定した(参照 133)。

5 FB1 ばく露による免疫毒性作用について、ヒト末梢血単核細胞から分化した樹状細胞を
6 用いて試験された。多くのサイトカイン及びケモカインの mRNA レベルとタンパク質レベ
7 ルが、FB1(Sigma)の 100 $\mu\text{mol/L}$ 、LPS の 10 ng/ml または 2 つの組合せで 6 または 24 時
8 間ばく露された後、樹状細胞で分析された。FB1 によるばく露は、IFN- γ 及び CXCL9 発
9 現の増加を誘発した。FB1 は、LPS が誘発する IL-6、IL-1 β 、CCL3 及び CCL54 の発現
10 を阻害した。他の試験されたサイトカイン類(TNF α 、IL-12、IL-18 及び IL-23)は、樹状
11 細胞において FB1 により影響を受けなかった。(参照 134)

12

13 (8) 毒性発現の機序

14 フモニシンは家畜及び実験動物でいくつかの毒性が知られているが、セラミド合成阻害
15 が主とした毒性機序であることが示唆されている。それらについて概要をまとめた。

16

17 ① 細胞内への取り込み

18 FB1 は細胞膜を通過することが確かめられている。精製 FB1(純度>98%)を 8 または 16
19 μM の濃度で 24 時間ヒト食道癌細胞(SNO)にばく露させ、FB1 抗体を用いて細胞内取り込
20 みを電子顕微鏡で検索したところ、細胞質、核、ミトコンドリア及び細胞膜において陽性
21 シグナルが見られた。(参照 139)

22

23 ② 細胞内の毒性発現

24 FB1 のセラミド合成阻害は古くから知られている。セラミドの生合成には、Sa と So を
25 介した経路があり、これらの化学構造が、フモニシンと似ていることから、競合拮抗作用
26 によりセラミド合成酵素であるスフィンガニン(スフィンゴシン)-*N*-アシル転移酵素の阻
27 害を引き起こすと考えられている。実験動物にフモニシンを投与すると、セラミド合成酵
28 素阻害作用により、急激に Sa 及び So の濃度が上昇する。このうち、特に Sa 濃度が高値
29 となるため、Sa/So 比が高値となることが、肝臓、腎臓、血清、尿で報告されている。血
30 清中の Sa 濃度は、FB1 のばく露指標となることが家畜等において示されているが、ヒト
31 では有用とはされていない。(参照 140、参照 137、参照 11、参照 141) また、12 日齢
32 の雄ラットへの FB1 の投与では、脳内における Sa/So 比の上昇が報告されている。(参照
33 142)

34 このような FB1 によるスフィンゴ脂質代謝への影響が、細胞毒性、アポトーシス、細胞
35 増殖、そして発がん性に関連すると考えられている。(参照 11、参照 140)。スフィンゴ脂
36 質代謝異常がどのように細胞に作用するかは明らかではなかったものの、ラットの初代星

1 状膠細胞、ヒト神経芽細胞腫(SH-SY5Y)、ラット脳組織から単離したミトコンドリアを用
2 いた実験の結果、FB1 は電子伝達系酵素複合体 I を阻害することが示された。著者らは、
3 FB1 の標的はミトコンドリアであり、ミトコンドリアの機能不全により、ミトコンドリア
4 膜の脱分極、細胞内 ROS の産生、細胞内カルシウムホメオスタシス不全が生じるもの
5 と考えた(参照 143)。

6 実験動物等において、NTD に起因する発達障害が報告されている。NTD は、葉酸欠乏
7 により生じることが知られており、フモニシンの葉酸欠乏への関与という観点で研究がな
8 されている(参照 28)。フモニシンの作用により、セラミドから合成されるスフィンゴ脂質
9 が低下すると、葉酸レセプターが関与する葉酸の細胞内取り込みが阻害される。葉酸レセ
10 プターが発現している Caco-2 細胞を、精製 FB1 を最高濃度 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で処置し、
11 葉酸の細胞内取り込みが調べられた。その結果、メチオニン合成に関わる 5-メチルテトラ
12 ヒドロ葉酸の取り込みが濃度依存的及びばく露時間依存的に阻害された。FB1 処理により
13 細胞のスフィンゴ脂質量は明らかに減少していたことから、FB1 がスフィンゴ脂質の合成
14 を阻害することにより、葉酸の取り込みが抑制される可能性が示唆されている(参照 141、
15 参照 142)。

16

17 ③ 脳血液関門の通過

18 12 日齢の Sprague Dawley 雄ラットに、精製 FB1(純度>91%、FB2 は含まず)が、0.8
19 及び 8 mg/kg 体重の用量で皮下投与された。投与後 24 時間までの間に経時的に脳組織が
20 採取され(各タイムポイントにつきラット 3~4 匹)、FB1 と Sa 並びに So レベルが測定さ
21 れた。その結果、FB1 の 8 mg/kg 体重投与の場合、脳内に FB1 が検出され(血漿中のおよ
22 そ 1/50)、いずれの投与用量においても、脳内 Sa 及び Sa/So 比ともに増加した。このこと
23 から、FB1 は脳血液関門を微量ながら通過し、スフィンゴ脂質代謝に影響を及ぼすことが
24 示唆された(参照 142)。

25

26 ④ 胎盤の通過

27 2001 年の JECFA の評価においては、ウシでは胎盤を通過せず高用量投与した後でも乳
28 中に FB1 は検出されないとも結論された(参照 28)。また、生殖影響(胎児毒性、骨格組織
29 及び軟質組織の奇形)が母胎毒性による二次的なもので、 ^{14}C ラベル化 FB1 が経口投与後に
30 胎盤を通過しないと結論された。それ以降、マウスモデルを用い、強制経口(妊娠 7.5 日及
31 び 8.5 日目)または腹腔内(約 20 mg/kg 体重/日)のいずれかで投与された場合、FB1 が *in*
32 *vivo* で NTD を誘発するかどうか確認された。 ^{14}C ラベル化 FB1 は、生体形成初期(妊娠
33 10.5 日)に腹腔内投与された場合、胎芽に侵入することが認められ(ただし、未公表データ)、
34 これは胎芽中のスフィンガニンレベル上昇により確認された(参照 31)。また、近年では、
35 FB1 とスフィンゴ塩基受容体アゴニスト FTY720 を妊娠マウスに投与する実験が行われて
36 いるが、この報告においても FB1 や FTY720 投与により NTD は発現しているが、FTY720

1 が胎児中で検出された結果はあるものの、FB1 のデータはなかった(参照 88)。

2 このように胎児組織に FB1 が移行することを示したデータは未発表データのみであり、
3 胎子のスフィンガニンの上昇や NTD の発生というエビデンスはあるものの、胎盤通過の
4 如何については不明なところが多い。

5
6 以上をまとめると、母体に吸収された FB1 が胎子に検出されることを証明した知見はほ
7 とんど見当たらないため、胎盤通過の如何は不明であるが、脳血液関門を通過することを
8 示した報告が 1 報ある。体内に吸収された場合は、細胞膜を通過し、セラミド合成阻害作
9 用を発現し、葉酸レセプターによる 5-メチルテトラヒドロ葉酸産生が抑制される可能性が
10 考えられる。また、ROS の産生やミトコンドリア呼吸阻害により、細胞死を誘起するとい
11 う報告がある。

12 (9) 毒性試験のまとめ

13 フモニシンによる急性毒性については、単回強制経口投与で致死を示した結果はなかつ
14 た。NOAEL としてはラットにおける精製 FB1 の用量である 46.4 mg/kg 体重が最も高値
15 であり(参照 40)、ブタでは 5 mg/kg 体重の用量で臓器にうっ血が認められている(参照 20)。
16 亜急性毒性については、いくつかの種の報告があるが、ラットを用いた 13 週の混餌投与
17 試験の NOAEL が 0.2 mg/kg 体重/日という報告がある(参照 45)。この値は、JECFA や
18 EFSA が PMTDI の根拠としているものであるが、近年の研究においてもこれを下回るも
19 のはなかった。

20
21 発がん性については、2001 年に発表された NTP における精製 FB1 を用いた研究で、ラ
22 ットでは雄においてのみ腎に腫瘍発生が認められ、マウスでは雌においてのみ肝に腫瘍性
23 病変が認められた(参照 35、参照 74)。また、肝の GSTP 陽性細胞巢の形態計測を指標と
24 して短期発がん試験がいくつか行われており、GSTP 陽性細胞巢の数や大きさの増加が報
25 告されている(参照 82、参照 79、参照 80)。

26 生殖発生毒性としては、NTD に起因する異常が、マウスの母体への FB1 投与により認
27 められている。培養細胞を用いた報告で、FB1 が葉酸の取り込みを阻害することが明らか
28 となっているが、FB1 が胎盤を通過することを示した報告はまだないことから、葉酸不足
29 と NTD 発生に関連についてはさらに研究が必要であると思われる。

30 遺伝毒性については、染色体異常試験において陽性結果があるものの、サルモネラ菌を
31 用いた復帰突然変異試験の結果は陰性である。また、*in vivo* 小核試験においても陰性の結
32 果が得られている。加えて、フモニシンが DNA 付加体を形成したという報告はなく、形
33 質転換試験でもプロモーション活性のみが陽性であった。

34 神経毒性に関連する知見としては、FB1 投与により、ウサギでは血管周囲の出血、浮腫
35 や白質脳症が認められた。また、ラットにおいては、FB1 の皮下投与により脳内にも検出
36 されたことから、脳血液関門を通過することが示唆された。

1 この他、免疫毒性については、FB1 投与により、炎症性サイトカインの遺伝子発現への
2 影響が、マウス、ラット、ブタで報告されていた。

3 実験動物を用いた毒性に関する知見のうち、NOAEL の最低値は亜急性毒性試験の 0.2
4 mg/kg 体重/日であり、発がん性が認められるものの、遺伝毒性を有する証拠に乏しい。

7 3. ヒトにおける知見

8 (1) 各国におけるばく露量

9 ① 日本

10 2004 年から 2010 年にかけて、種々の食品中の FB1、FB2 及び FB3 が分析され、フモ
11 ニシン類として摂取量が年齢別に推定された。その結果、95 パーセントイルの一日当たり
12 フモニシンのばく露量は、1～6 歳で 7.2～10.2 ng/kg 体重/日、7～14 歳で 1.2～4.6 ng/kg
13 体重/日であり、それ以上の年齢では計算が困難であった。また、99 パーセントイルのば
14 く露量は、JECFA で設定されている PMTDI の最大 10%程度であった。(参照 144)

16 ② 中国

17 中国の 3 つの地域における 209 の食品検体(コーン 108、米 29、小麦粉 16、植物油 39、
18 ピーナッツ 17)の FB1 とアフラトキシン B1 が分析された。およそ 58%の淮安市のコーン
19 検体の FB1 レベルは 2000 µg/kg を超えていた。この地域のばく露量は、中央値で 460 µg/
20 日であり、ヒト体重を 60 kg とすると 7.6 µg/kg 体重/日であった。(参照 145)

22 ③ EU 諸国

23 SCOOP タスクとして、EU 加盟国における食品中のフモニシン汚染、ばく露量評価が行
24 われ、2003 年に発表された。オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、オ
25 ランダ、ノルウェー、スウェーデン、イギリスの 9 カ国の FB1 の発生が調査され、FB2
26 はオーストリア、フランス、イタリア、ノルウェー、スウェーデン、イギリスの 6 カ国、
27 FB3 はイギリスについて調査された。5112 検体のデータが報告された。コーンやシリア
28 ル、小麦、米などの汚染濃度から算出された消費者の平均ばく露量は、FB1 では 0.12 ng/kg
29 体重/日(ノルウェー)～516.7 ng/kg 体重/日(イタリア)であった。FB1 と FB2 の合計平均ば
30 く露量は、0.5 ng/kg 体重/日(ノルウェー)～538.7 ng/kg 体重/日(イタリア)であった。ノル
31 ウェーの 6 ヶ月齢の幼児がポリッジ(オートミールに牛乳か水を加えた粥)を摂取すること
32 によりばく露される FB1 と FB2 の合計平均ばく露量は、860 ng/kg 体重/日であった。(参
33 照 146)

34 2014 年の EFSA の意見書においては、遊離フモニシンだけでなく、加熱調理などで生
35 成するモディファイドフモニシンが、親化合物の 60%の混入があるとされている。したが
36 って、フモニシンの汚染実態調査で得られた値を 1.6 倍したものが、フモニシンとモディ

1 ファイドフモニシンの合計ばく露量と推定されるが、ヨーロッパ諸国におけるフモニシ
2 の慢性食事性ばく露量を考慮した場合、フモニシンのグループ PMTDI である 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体
3 重/日と比較すると、1~10 歳の小児のばく露量が PMTDI を超えると見積もられている。
4 (参照 29)

5

6 ④ フランス

7 2005 年に報告された第一回のトータルダイエットスタディにおいては、種々のカビ毒に
8 加えて食事中の FB1 が測定された。FB1 のばく露量平均としては、成人で 14 ng/kg 体重
9 /日、子供で 46 ng/kg 体重/日と見積もられ、95 パーセンタイル値は、成人で 64 ng/kg 体
10 重/日、子供で 175 ng/kg 体重/日、ベジタリアンで 290 ng/kg 体重/日であった。(参照 147)

11 2011 年に報告された第二回のトータルダイエットスタディにおいては、ビスケットやシ
12 リアルバーなどに最も多く FB1 及び FB2 が検出されており(それぞれ 35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 及び 75
13 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、次いで朝食用のシリアル(それぞれ 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 及び 1.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$)であった。ヒトの FB1
14 ばく露量としての下限平均は、成人で 7.45 ng/kg 体重/日、子供では 15.4 ng/kg 体重/日
15 であったとされている。95 パーセンタイルでは、それぞれ 22.9 及び 50.4 ng/kg 体重/日であ
16 った。一方、上限平均は、成人で 29.0 ng/kg 体重/日、子供では 44.6 ng/kg 体重/日であ
17 った。95 パーセンタイルでは、それぞれ 65.6 及び 106.4 ng/kg 体重/日であった。FB2 につ
18 いては、下限平均は、成人で 2.44 ng/kg 体重/日、子供では 6.48 ng/kg 体重/日であった。
19 95 パーセンタイルでは、それぞれ 10.1 及び 23.8 ng/kg 体重/日であった。一方、上限平均
20 は、成人で 15.8 ng/kg 体重/日、子供では 30.4 ng/kg 体重/日であった。95 パーセンタイ
21 ルでは、それぞれ 42.2 及び 83.3 ng/kg 体重/日であった。(参照 148)

22

23 ⑤ イタリア

24 グルテンに感作性を有するセリアック病成人患者のフモニシン(FB1、FB2、FB3)ばく露
25 量が調査された。その結果、患者群では $0.395 \pm 0.049 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、対照群では $0.029 \pm$
26 $0.006 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であり、セリアック病患者のフモニシンばく露量が多いことが明らか
27 となった。食事習慣をみると、セリアック病患者では、高脂肪食、甘い菓子、ソフトドリ
28 ングを摂取する傾向にあり、野菜、鉄、カルシウム、葉酸の摂取量が少なかった。(参照 149)

29 2014 年に発表された研究では、南イタリアの 52 名から 2011 年に得られた尿サンプル
30 中の各種カビ毒とともに FB1 が分析された。尿中の FB1 濃度から推定された FB1 の摂取
31 量は、平均 0.053 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日(最高 0.338 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、ブタの排泄率をもとにした場
32 合)または 0.274 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日(1.759 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、ヒトの排泄率をもとにした場合)であ
33 った。(参照 150)

34

35 ⑥ オランダ

36 2003 年に発表された FB1 のリスクに関する報告では、FB1 の主なばく露源は小麦(73%)

1 であり、99 パーセントイルの生涯平均摂取量は、最悪でも 0.38 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と見積もら
2 れたことから、健康リスクとしては低いと結論された。(参照 151)

3

4 ⑦ スペイン

5 2007 年に発表された研究では、2001～2003 年にスペインで収穫された一般的なトウモ
6 ロコシと有機栽培されたトウモロコシの計 30 検体ずつについて、FB1 と FB2 が分析され
7 た。スペインにおいては、平均体重 70 kg の成人が 1 年間に 1.6 kg のトウモロコシ摂取す
8 ることから、FB1 と FB2 の合計ばく露量は 3.8 ng/kg 体重/日と見積もられた。(参照 152)

9

10 ⑧ タンザニア

11 コーン摂取に由来する 6～8 ヶ月齢の幼児への FB1 及び FB2 のばく露量が調べられた。
12 254 人の幼児のコーン摂取量は、226 人(89%)で 2.37～158 g/日(平均 43 g/日)であったが、
13 残る 4%では 100 g/日を超えていた。2005 年～2006 年にかけてのフモニシン汚染量から
14 見積もられたフモニシンばく露量は、中央値では 0.47、97 パーセントイルでは 10.77 $\mu\text{g}/\text{kg}$
15 体重/日であった。(参照 153)

16 北タンザニアの 6 ヶ月齢未満の乳児における母乳由来の FB1 ばく露量が求められた。
17 131 サンプルのうち 44.3%に 6.57～471.05 ng/mL の FB1 汚染が認められ、乳児の FB1
18 ばく露量は、0.78～64.93 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日(中央値: 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)と見積もられた。(参照
19 154)

20

21 ⑨ 南アフリカ共和国

22 カビの汚染がないトウモロコシの消費量から算出されたフモニシンの推定一日摂取量
23 (PDI)は、ビザナ(2000 年)において 5.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、センテーンにおいては 6.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$
24 体重/日(2000 年)、4.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日(1997 年)であった。(参照 155)

25 2010 年に発表された報告では、個人の消費量に基づく平均フモニシンばく露量は、ビザ
26 ナにおいて 4.1 \pm 7.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、センテーンにおいて 3.9 \pm 7.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。
27 (参照 156)

28 日常食と 2 日間清浄なトウモロコシで作られたポリッジを給与したセンテーンの 22 名
29 の女性における FB1 のばく露量は、それぞれ 4.84 (2.87–8.14) $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日及び 1.87
30 (1.40–2.51) $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。(参照 157)

31

32 ⑩ グアテマラ

33 2004 年に収穫されたコーン中の FB1、FB2、FB3 が分析された(n=236)。女性のコーン
34 摂取量データから計算したアルカリ処理したフモニシンばく露量(加水分解フモニシンを
35 フモニシンと同じとみなして計算)は、都会で 3.5、高地で 11.1、田園地方で 15.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$
36 体重/日であった(平均 3.55 \pm 0.39 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)。(参照 158)

1 2014年に発表された研究では、3つの地域の女性から尿サンプルが集められ、トウモロ
2 コシとともに、FB1、FB2、FB3が分析された(計1240名)。ヒトへのばく露量が計算され、
3 最も高レベルのばく露がある地域では、およそ5 µg/kg 体重/日であった(図から読み取っ
4 た値)。(参照 159)

6 ⑪ ブラジル

7 サンパウロ大学の39名から2011年6月～2012年3月に集められた食品サンプルを分
8 析し、FB1濃度が求められた。FB1濃度と食品摂取量から、FB1ばく露量が見積もられ、
9 トウモロコシを原料とする食品からのFB1ばく露量の平均は63.3 ± 57.9 ng/kg 体重/日
10 であるとされた。(参照 160)

12 ⑫ アメリカ合衆国

13 南カリフォルニアにおいて集められたアルカリ処理したコーン製品(トルティーヤなど)
14 のFB1、FB2及びFB3が分析され、総フモニシンレベルの中央値は、231 ng/g(2.8～1863
15 ng/g)であった。ばく露量は見積もられていないが、1000 ng/gを超える食品を摂取する場
16 合、体重60 kgのヒトではこれを1日当たり120 g(乾燥重量)摂取するとWHOのPMTDI
17 となると報告されている。(参照 161)

19 (2) 疫学研究

20 成長遅延、神経管閉鎖不全、食道がんに関する研究があり、それぞれについてまとめた。

22 ① 成長への影響

23 タンザニアのフモニシン汚染が知られている地域において、191人中131人の幼児が摂
24 取したトウモロコシにフモニシンが検出された。FB1、FB2、FB3の合計ばく露量は、0.003
25 ～28.838 µg/kg 体重/日(中央値: 0.48 µg/kg 体重/日、90パーセンタイル値: 3.99 µg/kg 体
26 重/日)であった。26人は2 µg/kg 体重/日を超えていた。12ヵ月齢において、2 µg/kg 体重
27 /日を超えてばく露された幼児は、体長が1.3 cm 短く、体重が328 g 有意に軽かった。こ
28 のことから、フモニシンばく露が成長遅延に関連することが明らかであった。(参照 162)

30 ② 神経管閉鎖不全(NTD)

31 南テキサス地方において、1989年にトウモロコシのフモニシン汚染と同時期にウマの白
32 質脳症、ブタの肺水腫が発生した。キャメロン郡において1990～1991年に妊娠したメキ
33 シコ系アメリカ人女性におけるNTDの発生率は10000出産当たり27と、1986～1989年
34 の10000出産当たり15よりも高かった(無脳症の発生率が倍となっていた)。そこで、1990
35 年5月～1991年4月に集められた16検体のコーンミール中のフモニシン(FB1とFB2)
36 レベルを分析したところ1.22 ppmと、1995～1997年の南テキサス地方におけるコーン食

1 品中の汚染量の 2～3 倍の量であった。メキシコ系アメリカ人は、トルティーヤ由来のコ
2 ーンを毎日 90 g 摂取し、カナダの成人が 17 g と比較すると多いことから、フモニシンば
3 く露量も多い。(参照 163)

4 1990～1991 年の南テキサス地方の NTD の発生について、フモニシン汚染との関連性が
5 さらにケースコントロールスタディにより調査された。フモニシンばく露の指標として、
6 Sa/So 比と妊娠時期付近のトルティーヤ摂取量が用いられた。トルティーヤを中程度に摂
7 取する群は低摂取群と比較して、NTD 発生のオッズ比が 2.4 と高値であったが、多量に摂
8 取する群ではリスクは増加しなかった(オッズ比: 0.8)。Sa/So 比においては、0.35 を超え
9 る高ばく露群を除いて、Sa/So の比の値の増加に応じて NTD の発生が増加した。高レベ
10 ル群では胎児死亡が生じたためであろうと考えられた。(参照 164)

11 南テキサス地方における 1995～2000 年の NTD 発生に関するケースコントロールスタ
12 ディの結果から、葉酸不足が新しいリスク要因として挙げられ、葉酸不足の原因として、
13 肥満などの生活習慣やフモニシン食品汚染などの環境要因が考えられた。(参照 165)

14 トルティーヤ摂取とフモニシンばく露の関連については、メキシコ人女性を対象にした
15 研究がある。75 検体の尿中 FB1 とコーン摂取には強い相関があり、低摂取群と比較する
16 と高摂取群では FB1 レベルに 3 倍の差があった。(参照 166)

17

18 以上のように、南テキサス地方の NTD 発生と Sa/So 比を指標としたフモニシンばく露
19 や葉酸との関連が、ケースコントロールスタディにより示されたが、FB1 などのフモニシ
20 ンばく露量との関連を示したケースコントロールスタディやコホート研究の結果はなかつ
21 た。

22

23 ③ 食道がん

24 中国における食道がんの高リスク地域(臨県)と低リスク地域(商丘)において、1989 年に
25 集められた 47 検体のコーン中の FB1 と FB2 が分析された。フモニシンが検出された検体
26 においては、高リスク地域での平均レベルは FB1 が 872 ng/g で FB2 が 448 ng/g であつ
27 たのに対し、低リスク地域では FB1 は 890 ng/g で FB2 は 330 ng/g であった。フモニシ
28 ンの陽性率は高リスク地域で 48%と、低リスク地域(25%)のおよそ 2 倍の発生率であった。
29 (参照 167)

30 中国の臨県における 5.25 年間の食道扁平上皮癌の 639 症例について、185 例の対照を
31 用いてケースコントロールスタディが実施された。フモニシン汚染の指標として、血清中
32 の Sa、So、Sa/So 比が用いられたが、それらと食道扁平上皮癌には相関はなかった。(参
33 照 168)

34 中国の臨県では、発酵したトウモロコシで作られるパンの摂取が胃がん死に関連してい
35 ると言われていたが、臨県において集められたコーン製品について、フモニシンが他のカ
36 ビ毒とともに分析された。その結果、FB1、FB2、FB3 がそれぞれ 19、25、6%の割合で

1 検出された(0.5 µg/g 以上)。しかし、いずれのカビ毒も 10 µg/g を下回っていたことから、
2 胃がんとの関連は考えにくいと結論された。(参照 169)

3 1976～1989 年において、南アフリカの食道がんの高発生地域と低発生地域から、自家
4 製トウモロコシの検体が集められた。両地域で異なっていたのは、1989 年の検体での *F.*
5 *moniliforme* の汚染率で、肉眼的に清浄なトウモロコシにおいては高発生地域では 41.2%、
6 低発生地域では 8.9%、肉眼的に汚染されたトウモロコシにおいては高発生地域では 61.7%、
7 低発生地域では 21.4%であった。FB1 と FB2 のレベルについては有意に高発生地域のも
8 のが多かった。(参照 170)

9 南アフリカのビザナは食道がんの発生が比較的 low、センテーンでは高発生地域である
10 が、それぞれにおけるフモニシンのばく露量は、いずれの年齢においても後者が多く、成
11 人では 3.43±0.15 µg/kg 体重/日及び 8.67±0.18 µg/kg 体重/日であった。(参照 171)

12

13 以上のようにいくつかの報告があるものの、フモニシンの摂取量と食道がんの発生を比
14 較したケースコントロールスタディやコホート研究の結果はなかった。

15

16 (3) ヒトにおける知見のまとめ

17 フモニシンのヒトへのばく露としては、主にトウモロコシを原料とする食品由来が多く、
18 中国、タンザニア、南アフリカ共和国、グアマテラでは、一部の地域で WHO において
19 PMTDI とされている 2 µg/kg 体重/日を超える報告があった。ヨーロッパ諸国においては、
20 2 µg/kg 体重/日を超える報告は見当たらず、日本人では、PMTDI の 10%程度と見積もら
21 れている。

22 ヒトのフモニシンばく露による影響として、成長遅延、NTD の発生、食道がんとの関連
23 に関するいくつかの報告があった。成長遅延については、PMTDI を超えた汚染食品を摂
24 取した幼児の身長と体重に成長遅延が認められたという報告が 1 報あった。NTD につい
25 ては、南テキサス地方の NTD 発生と Sa/So 比を指標としたフモニシンばく露や葉酸との
26 関連が、ケースコントロールスタディにより示されたが、FB1 などのフモニシンばく露量
27 との関連を示したケースコントロールスタディやコホート研究の結果はなかった。食道が
28 んとの関連に関しては、中国や南アフリカ共和国において、食道がんの高発生地域とフモ
29 ニシン摂取の関連が報告されたが、フモニシンの摂取量と食道がんの発生を比較したケー
30 スコントロールスタディやコホート研究の結果はなかった。

31 このことから、PMTDI を超えるフモニシンのばく露があった場合は幼児に成長遅延の
32 可能性があるものの、NTD や食道がんとの関連については、明確な研究結果に乏しく、今
33 後の成果を待つ必要があると考えられた。

34

1 4. 諸外国における評価

2 (1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)

3 JECFA は、2001 年にフモニシンを評価し、げっ歯類における 90 日試験の結果から、
4 雄ラットにおける腎毒性(腎尿細管癌)についての NOEL 0.20 mg/kg 体重と安全係数 100
5 を用い、フモニシンのグループ PMTDI を 2 µg/kg 体重/日に設定した。この時点における
6 各国のばく露量は全てこの PMTDI を下回っていた(参照 27)。

7 JECFA は、2011 年にフモニシンの再評価を行った。2011 年評価において、精製 FB1
8 と培養材料を用いたげっ歯類における実験データについての用量-反応分析が行われた。フ
9 モニシンばく露に対し最も鋭敏な器官は、雄マウスの肝臓及び雄ラットの腎臓であった。
10 精製 FB1 の毒性エンドポイントを雄マウスの巨核肝細胞とみなし、最小 BMDL₁₀ が 165
11 µg/kg 体重/日であった。この BMDL₁₀ 値と安全係数 100 を用い、PMTDI 2 µg/kg 体重/日
12 が求められた。一方、培養材料を用いた実験では、最小 BMDL₁₀ は雄ラットにおける腎毒
13 性の 17 µg/kg 体重/日であったが、培養物に他の汚染物質が含まれていた可能性を考慮し、
14 指針値設定には用いないこととした。食事からのばく露量と上記 PMTDI との比較では、
15 総フモニシンについて、平均摂取者 $0.087 \times 10^{-3} \sim 14.14$ µg/kg 体重/日、高摂取者で最大 44.8
16 µg/kg 体重/日となり、地域によっては(特にトウモロコシを主食とし汚染リスクの高い地
17 域)PMTDI を超過するリスクがあると指摘した。JECFA は、2011 年の評価で飼料中のフ
18 モニシンについても考察し、飼料から動物製品へのフモニシン移行量は無視でき、ヒトの
19 健康懸念はないとみなした(参照 28)。

20

21 (2) 国際がん研究機関 (IARC)

22 IARC は、1993 年に *Fusarium moniliforme* 由来カビ毒として FB1、FB2 及びフザリ
23 ン C について評価を行った。*F. moniliforme* 培養物がラットに前腫瘍性の肝毒性を示すこ
24 とから、実験動物において十分な発がん性エビデンスがあるとし、一方 FB1 についてはデ
25 ータが限られているとした。総合評価は *Fusarium moniliforme* 由来カビ毒をグループ 2B
26 に分類した(参照 172)。

27 IARC は、2002 年に FB1 を再評価した。発がん性について、雄ラットの胆管癌及び肝
28 細胞癌誘発並びに腎尿細管癌の誘発、雌マウスにおける肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻
29 度増加をエビデンスとして採用した。また、FB1 が処置動物の肝臓及び腎臓でアポトーシ
30 ス増加と細胞増殖誘発し、ウマ白質脳軟化症及びブタ肺水腫におけるスフィンゴ脂質代謝
31 の攪乱と心血管系への影響を考察した。この評価において、FB1 が誘発するスフィンゴ脂
32 質代謝、リン脂質及び脂肪酸代謝への攪乱影響について詳述している。以上に基づき、FB1
33 をグループ 2B に分類している(参照 6)。

34

35 (3) 欧州食品安全機関 (EFSA)

36 EFSA の前身である SCF が 2000 年に FB1 について意見書を提出している。SCF は、

1 ラットの亜慢性毒性試験及びラットの長期発がん性試験に基づく NOAEL と安全係数 100
2 を用い、耐容一日摂取量(TDI)を 2 µg/kg 体重/日と設定した(参照 7)。さらに SCF は 2002
3 年に JECFA 評価を受けて、この TDI をグループ TDI として修正した(参照 173)。

4 EFSA としては、2005 年に「飼料中の望ましくない汚染物質」としてフモニシンについ
5 て意見書を作成している。この中で、各種動物(家畜動物、ウサギ、家禽類及び魚)につい
6 て NOAEL を推定している。一方で飼料汚染からのヒトへのばく露影響に有意な寄与はな
7 くないとしている。関連して、EFSA は、2012 年にフモニシン分解酵素(FUMzyme®、フモニ
8 シンエステラーゼ)の評価(参照 174)、さらに、2014 年に、マスクド型と結合型のカビ毒
9 を合わせ修飾されたカビ毒(modified mycotoxins)を定義し、フモニシンを含む各種のカビ
10 毒について意見書を作成している。修飾型フモニシンについて、EFSA は親化合物のばく
11 露量に修飾型が 60%追加寄与すると仮定して評価を実施している。この評価において、乳
12 児や子供について PMTDI を超える可能性がある懸念を指摘している。(参照 29)

14 (4) オランダ

15 オランダ RIVM は 2003 年に FB1 のリスク評価を行い、FB1 摂取量への主要寄与因子
16 が小麦である(73%)とし、オランダ人の 99 パーセントイルばく露量が最悪シナリオで 0.38
17 µg/kg 体重/日と推定し、健康への懸念がないと結論している。(参照 151)

19 (5) ノルウェー

20 ノルウェーは、2010 年にフモニシンを含むカビ毒全体について評価をしている。その
21 中で、フモニシン産生菌の *F. vawrticillioides* がノルウェーの穀類で検出されたことがない
22 としている。(参照 175)

24 5. ばく露評価

25 (1) 日本における汚染実態

26 日本における汚染実態については、厚生労働科学研究の「カビ毒を含む食品の安全性に
27 関する研究」において、平成 16 年度～21 年度にかけて市販食品中の FB1、FB2 及び FB3
28 が調査された。実態調査では、6 年間にわたり全国のスーパーマーケット等で購入した市
29 販食品 22 食品目 1226 試料を対象とし、LC-MS により FB1、FB2 及び FB3 を測定した。
30 汚染実態調査結果を表 7 に示した。

31 コーングリッツは 63 検体を測定し、全てにおいてフモニシンが検出した。その汚染濃
32 度は調査試料の中で最も高く、FB1、FB2 及び FB3 の平均値はそれぞれ 196.5、62.4、36.4
33 µg/kg、最大値はそれぞれ 1928.7、731.4、369.0 µg/kg であった。

34 次にコーンスナックの汚染率が 86.7%と高く、FB1、FB2 及び FB3 の平均値はそれぞれ
35 86.5、25.0、14.5 µg/kg、最大値はそれぞれ 1673.0、597.0、281.0 µg/kg と汚染濃度も高
36 いものであった。

1 3 番目に汚染率が高い試料はポップコーンで、汚染率は 74.7%であった。FB1、FB2 及
2 び FB3 の平均値はそれぞれ 43.3、10.1、6.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、最大値はそれぞれ 354.0、94.0、64.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$
3 であった。

4 また、とうもろこし製品でもコーンフレークやコーンスープは比較的汚染が少なく、汚
5 染濃度も低かった。

6 米からは 6 年間通じてフモニシンは検出されなかったが、雑穀米では汚染濃度は低いも
7 のの、46.8%と高い汚染率であった。大豆の汚染率は 16.7%で、平均濃度は 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で
8 あった。

9 FB1、FB2 及び FB3 の汚染分布をみた場合、アスパラガス(水煮)は FB2 のみが検出さ
10 れ、乾燥イチジクでは FB1 と FB3 が同等の濃度であった。それ以外で検出したの食品は
11 FB1>FB2>FB3 の濃度順であった。

12 コーンスープ(ペースト・液)、押し麦、そば麺、そば粉及び小麦粉ではフモニシン汚染
13 は認められなかった。

14

1

2

表7 平成16年度から平成21年度までのフモニシン汚染実態調査結果

食品目	試料件数	汚染試料		B1			B2			B3		
		件数	汚染率(%)	A v (ng/g)		最大値 (ng/g)	A v (ng/g)		最大値 (ng/g)	A v (ng/g)		最大値 (ng/g)
				L.b.	U.b.		L.b.	U.b.		L.b.	U.b.	
生トウモロコシ	61	1	1.6	0.0	0.0	2.1			N.D.			N.D.
コーンク ^レ リッツ	63	63	100.0	196.5	196.5	1928.7	62.4	62.4	731.4.	36.4	36.5	369.0
ポップコーン	79	59	74.7	43.3	43.3	354.0	10.1	10.2	94.0	6.3	6.3	64.0
スイートコーン	126	4	3.2	0.4	0.5	36.0	0.1	0.2	15.0	0.0	0.0	trace
スイートコーン (缶詰・汁)	22	1	4.5	0.0	0.0	trace			N.D.			N.D.
コーンフレーク	121	52	43.0	6.3	7.5	103.0	0.2	0.3	18.9	0.0	0.1	trace
コーンスープ (ペースト・液)	70	0	0.0									
コーンスープ (粉末)	59	8	13.6	0.8	1.4	26.5	0.0	0.1	trace	0.0	0.1	trace
コーンスターチ	45	17	37.8	1.9	2.3	62.7	1.1	1.5	16.7	0.2	0.4	7.1
コーンスナック	120	104	86.7	86.5	86.5	1673.0	25.0	25.0	597.0	14.5	14.5	281.0
ビール	70	33	47.1	4.7	4.7	77.0	0.3	0.4	12.9	0.3	0.4	9.7
米(コメ)	51	0	0.0									
大豆	84	14	16.7	0.6	0.7	8.5	0.1	0.2	4.8			N.D.
大豆加工品	18	5	27.8	0.9	1.0	8.0	0.2	0.3	4.0	0.0	0.1	trace
雑穀米	62	29	46.8	3.2	3.4	32.3	0.5	0.6	9.3	0.5	0.7	11.6
アスパラガス (生)	40	2	5.0	0.1	0.1	2.8	0.1	0.1	2.4			N.D.
アスパラガス (水煮)	10	1	10.0			N.D.	0.3	0.3	2.5			N.D.
押し麦	40	0	0.0									
そば麺	50	0	0.0									
そば粉	15	0	0.0									
乾燥	10	4	40.0	4.4	4.4	26.5	0.3	0.3	2.6	3.0	3.0	22.5

イジク												
小麦粉	10	0	0.0									

1 L.b. : LOD を 0 として計算

2 U.b.. : LOD を LOD の値として計算

3

4 本事業による汚染実態調査として、全国のスーパーマーケット等で購入した市販食品 9
5 食品目 200 試料を対象とした調査を行った。試料中の FB1、FB2 及び FB3 について、
6 LC-MS/MS を用いて測定し調査結果を得た。得られた調査結果を表 8 に示した。

7 シリアル・グラノーラについては、フモニシン汚染率が 28%と比較的高かったが、検出
8 濃度は最大値でも FB1、FB2 及び FB3 各々で 8、2 及び 1 ng/g と低かった。それ以外の
9 食品の汚染率は 0~12%と低く、検出濃度も最も高くても玄米の FB1 で 3ng/g と低いもの
10 であった。なお、小麦粉全粒粉、ブドウ果汁、コーヒーではフモニシン汚染は認められな
11 かった。

12 FB1、FB2 及び FB3 の汚染分布については、レーズンで FB2 のみが定量下限濃度で検
13 出され、フモニシンが検出した他の食品では FB1>FB2>FB3 の濃度順であった。

14

1
2
3

表 8 本事業でのフモニシン汚染実態調査結果

食品目	試料件数	汚染試料		FB1			FB2			FB3		
		件数	汚染率(%)	Av (ng/g)		最大値 (ng/g)	Av (ng/g)		最大値 (ng/g)	Av (ng/g)		最大値 (ng/g)
				L.b.	U.b.		L.b.	U.b.		L.b.	U.b.	
コーンスープ	25	2	8	0.20	1.12	3	0.00	1.00	N.D.	0.00	1.00	N.D.
小麦粉 全粒粉	25	0	0	0.00	1.00	N.D.	0.00	1.00	N.D.	0.00	1.00	N.D.
玄米	25	2	8	0.16	1.08	3	0.00	1.00	N.D.	0.00	1.00	N.D.
ブドウ果汁	25	0	0	0.00	1.00	N.D.	0.00	1.00	N.D.	0.00	1.00	N.D.
ワイン	25	3	12	0.20	1.08	2	0.00	1.00	N.D.	0.00	1.00	N.D.
レースン	25	2	8	0.00	1.00	N.D.	0.08	1.00	1	0.00	1.00	N.D.
コーヒー (液体)	16	0	0	0.00	1.00	N.D.	0.00	1.00	N.D.	0.00	1.00	N.D.
コーヒー (粉末)	9	0	0	0.00	10.00	N.D.	0.00	10.00	N.D.	0.00	10.00	N.D.
シリアル・ グラノーラ	25	7	28	0.76	1.48	8	0.12	1.04	2	0.04	1.00	1

4 L.b.: LOD 未満は 0 として計算

5 U.b.: LOD 未満は LOQ として計算

6

7 (2) 日本におけるばく露量の推定

8 日本におけるばく露量評価については、厚生労働科学研究の「カビ毒を含む食品の安全
9 性に関する研究」での汚染実態調査の結果から推定が行われた。

10 汚染実態調査の結果から、フモニシン含有試料が少ない食品を除いた 8 種類の食品摂
11 取の有無について、平成 19 年度食品摂取頻度・摂取量調査結果を用いて調査した。その
12 結果、摂取量の存在したコーンスナック、コーンフレーク、雑穀米、ビール及びポップコ
13 ーンについて、4 つのシナリオでモンテカルロシミュレーションを行い、フモニシンのば
14 く露量評価を行った。

15 ばく露量評価結果を表 9 に示した。年齢区別のばく露量分布では、1 才から 6 才まで
16 の群で体重 1 kg 当たり一日ばく露量が最も高く、年齢が上がるにつれてそれは低下した。
17 また、「規制なし」のシナリオの場合の方がばく露量は高く、「規制あり」のシナリオの場
18 合より概ね 10%程度ばく露量が大きかった。1 才から 6 才までの群の 99 パーセンタイル

1 値では、「規制なし」のシナリオの場合で 191.56ng/kg 体重/日となり、「規制あり」のシナ
2 リオの場合でも 170.29 ng/kg 体重/日となった。7 才以上の群では、99 パーセンタイル値
3 は、いずれも 100 ng/kg 体重/日以下であった。これらのばく露量は、JECFA の PMTDI 2
4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日を下まわった。
5

表9 我が国のフモニシンばく露評価(ng/kg/day)

シナリオ	90%タイル	95%タイル	97.5%タイル	99%タイル	99.5%タイル	99.8%タイル	99.9%タイル
1-6 才規制なし：upper bound	0.05	10.21	54.54	191.56	376.93	782.16	1251.47
1-6 才規制なし：lower bound	0.00	7.20	52.79	190.49	377.26	785.69	1254.14
1-6 才規制 1 μ g&4 μ g：upper bound	0.04	6.84	45.70	170.29	329.74	647.46	974.00
1-6 才規制 1 μ g&4 μ g：lower bound	0.00	7.08	51.33	179.39	341.91	661.99	992.60
7-14 才規制なし：upper bound	0.00	4.55	27.31	100.31	201.54	425.37	684.53
7-14 才規制なし：lower bound	0.00	1.22	26.96	100.60	202.29	427.66	688.91
7-14 才規制 1 μ g&4 μ g：upper bound	0.00	4.50	26.78	95.34	184.14	361.25	549.05
7-14 才規制 1 μ g&4 μ g：lower bound	0.00	1.18	26.28	95.27	184.03	360.91	544.40
15-19 才規制なし：upper bound	0.00	0.00	4.86	41.75	99.61	230.71	386.41
15-19 才規制なし：lower bound	0.00	0.00	2.62	41.41	99.52	230.81	386.41
15-19 才規制 1 μ g&4 μ g：upper bound	0.00	0.00	4.80	40.52	94.06	207.30	326.82
15-19 才規制 1 μ g&4 μ g：lower bound	0.00	0.00	2.58	40.15	93.95	207.19	326.64
20 才以上規制なし：upper bound	0.00	0.00	0.02	5.26	18.99	64.27	122.44
20 才以上規制なし：lower bound	0.00	0.00	0.02	5.31	19.16	64.14	122.38
20 才以上規制 1 μ g&4 μ g：upper bound	0.00	0.00	0.02	5.28	19.17	64.17	122.92
20 才以上規制 1 μ g&4 μ g：lower bound	0.00	0.00	0.02	5.33	19.16	64.14	122.59

2

シナリオ：・定量(検出)限度未満は定量(検出)限度の二分の一の一様分布と仮定し(upper-bound)、規制なしとする。

3

- ・ 定量(検出)限度未満は定量(検出)限度の二分の一の一様分布と仮定し(upper-bound)、規制の基準値は加工食品の場合は 1000ng/kg、未加工品の場合は 4000ng/kg とする。

4

5

- ・ 定量(検出)限度未満はゼロと仮定し(lower-bound)、規制なしとする。

6

- ・ 定量(検出)限度未満はゼロと仮定し(lower-bound)、基準値は加工食品の場合は 1000ng/kg、未加工品の場合は 4000ng/kg とする。

1 (3) 加工・調理による影響

2 種々の食品加工によるフモニシン汚染程度に及ぼす影響が研究されてきた。トウモロコ
3 シの選別かすは、粒全体より高濃度でフモニシンに汚染されており、選別かすの分離及び
4 除去は、貯蔵中のフモニシン量を減らすには有効な手法である。湿式製粉中にトウモロコ
5 シを水溶液に浸漬するとフモニシンが抽出され、トウモロコシ製品のフモニシン濃度を低
6 減するには有効である。フモニシンは熱安定性が非常に高く、150°C 以上を超える温度帯
7 でのみ有意に低減される。乾式製粉は、異なるトウモロコシの組成物へのフモニシン分散
8 を引き起こす。湿式製粉では、いくらかのフモニシンが浸漬水に抽出される。発酵の過程
9 ではフモニシンの減衰はほとんど見られない。アルカリ調理及び加熱(ニシュタマリゼーシ
10 ョン)は、加水分解物の生成を起こすが、フモニシンに汚染されたトウモロコシを完全に無
11 毒化しない。各々の加工工程で、多くの要因がフモニシンの挙動に影響する。また、加工
12 中にフモニシンの転換によって、毒性のある化合物が生成する可能性もある。(参照 176、
13 参照 177)

14 フモニシンの加熱処理において説明される主要な反応は、メイラード様反応を経て再編
15 成される還元糖が関与している。主な生成物は、N-カルボキシメチル(NCM)-フモニシン
16 と N-デオキシフラクトシル(NDF)-フモニシンである。その他に、2つのカルバリル酸分子
17 の開裂により生成する加水分解型が、アルカリ処理によって通常得られる。150~200 度
18 以上での加熱加工(焼成、フライ、ロースト、押し出し成型)は、調理製品中で測定され
19 たフモニシン濃度を低減することが昨今認識されている。

20 また、フモニシンから他の化合物(例:アルカリ調理でのフモニシン加水分解物)への
21 変換及びトウモロコシ及び他のレシピ成分にある糖、タンパク質及び他の化合物へのフモ
22 ニシンへの結合がおそらく起こっている。調理中に減少するフモニシンの濃度の程度は、
23 温度、調理または加工時間、pH、水分量及びレシピ(とりわけ糖の種類と量)による。(参
24 照 178)

25 フモニシンの抽出特性に関する新たな研究によって、選別、洗浄、押し出し形成を含む
26 熱加工、製粉、発酵及びアルカリ処理中のフモニシン消長について、更なる知見が得られ
27 ている。選別及び洗浄中のフモニシンレベルの減少は初期汚染レベルによる。湿式製粉工
28 程でのフモニシンの減衰は、浸漬水中での毒素の溶解度に一部起因する。更なる研究にお
29 いては、加熱食品でのフモニシンの消長や反応を調査するのと同様に、この工程中での結
30 合型フモニシンの分析が必要とされている。乾式製粉製品では毒素の分布は、プラントで
31 の製粉計画により、一般的な様々な画分分布パターンに類似する。アルカリ処理により、
32 食品マトリクスの種々の成分との結合にも関与する可能性のあるフモニシンの加水分解物
33 が生成される。(参照 8)

34 最近、EU でフモニシンを分解する飼料添加物の酵素エステラーゼ(FUMzyme®)が
35 EFSA により評価された。この評価において、加水分解フモニシンについても遺伝毒性試
36 験と短期毒性試験のデータもレビューされている。結論として、有効性と安全性が許容さ

1 れるとしている。(参照 174)

2 なお、カビの生えたトウモロコシが一部地域ではビール製造に利用され、フモニシンが
3 水溶性であるために、ビールから高濃度検出されることがある。(参照 175)

4

5

6 **IV. 食品健康影響評価**

7

1
2 <付記> マスクドフモニシンまたはモディファイドフモニシンについて

3
4 1. マスクドマイコトキシシンまたはモディファイドマイコトキシシンの定義

5 カビ毒のゼアラレノンの配糖体は、一般的に用いられる分析手法では検出されないが、
6 動物の消化管内で加水分解を受けると ZEN として検出されるようになる。この ZEN 配
7 糖体を、Gareis らが「マスクドマイコトキシシン」と呼んだ。その後、ILSI (International
8 Life Science Institute)が、「マスクドマイコトキシシン」の定義を「植物中で構造が変化す
9 るため、一般的な分析手法では検出できないマイコトキシシン」としたように、植物体
10 において生成されるものに限定した(参照 179)。付表 1 に経緯をまとめた。

11
12 付表 1 マスクドマイコトキシシンまたはモディファイドマイコトキシシンの定義の経緯

1990 年初め Gareis 他	一般的に用いられる分析手法では穀物等から検出されないが、動物の消化管内でゼアラレノンに変換されるゼアラレノン配糖体を「マスクドマイコトキシシン」と呼んだ。
2011 年 ILSI	「構造が植物中で変化するために、一般的に用いられる分析手法では検出できないかび毒誘導体」と定義
2013 年 Berthiller ら	「マスクドマイコトキシシン」は、専らかび毒の植物代謝物のために使用されるべきとしている。
2014 年 Rychlik ら	「モディファイドマイコトキシシン」として 4 つの階層水準がある体系的な定義付けを提案。EFSA2014 の意見書も「モディファイドフモニシン」を採用している。

13 Rychlik ら(参照 179)より作成

14
15 「マスクドマイコトキシシン」は、植物がカビに感染した際の生体防御の結果として産
16 生される場合があり、また、カビそのものから産生される場合もある。しかし、これら
17 だけではなく、動物やヒトの代謝や加熱加工過程などにおいて生成するものは含まれて
18 いなかった。また、分析技術の進歩によって、一部のマスクドマイコトキシシンは検出で
19 きるようになったこともあり、「マスクド」という定義よりも、マイコトキシシン構造を修
20 飾したものという観点で、「モディファイドマイコトキシシン」という定義が提唱され、
21 Rychlik ら(参照 179)は、「モディファイドマイコトキシシン」を 4 つの階層水準に分類し
22 て提案している(付表 2)。この分類においては、デンプンやタンパク質に結合するフモニ
23 シンは、「モディファイド」とはされておらずマトリクス結合型として分類されている。
24 一方、EFSA(参照 29)では、共有結合や非共有結合も含め構造変化が生じたマイコト
25 キシシンは全て「モディファイドマイコトキシシン」としており、デンプンやタンパク質に
26 結合するマトリクス結合型のマイコトキシシンも含まれている。

1 上述したとおり、「マスクドマイコトキシン」は分析技術上の問題で分類されたもので
 2 あるため、化学的性状に基づく定義である「モディファイドマイコトキシン」が妥当で
 3 ありと考えられる。本書では、Rychlik らの定義のようにマトリクス結合型を別途に分
 4 類するのではなく、EFSA の定義に従い遊離型以外の全てのマイコトキシンを「モディ
 5 ファイド」として、記載することとした。

6
 7 付表 2 モディファイドマイコトキシンの定義

第 1 水準	第 2 水準	第 3 水準	第 4 水準	フモニシンの例
遊離型マイコトキシン				フモニシン B ₁ , B ₂ , B ₃
マトリクス結合型マイコトキシン	複合体, 物理的に分解または補足されたもの			
	共有結合型			タンパク質やデンプンに結合したフモニシン、脂肪酸エステル
モディファイドマイコトキシン	生物学的修飾	官能基化(第 I 相代謝)		
		抱合型(第 II 相代謝)	植物による抱合 (ILSI ではマスクドと定義)	
			動物による抱合	
			菌による抱合	
	化学的修飾	異なる修飾		
		加熱生成		N-カルボキシメチル FB ₁ 等
		非加熱生成		加水分解フモニシン

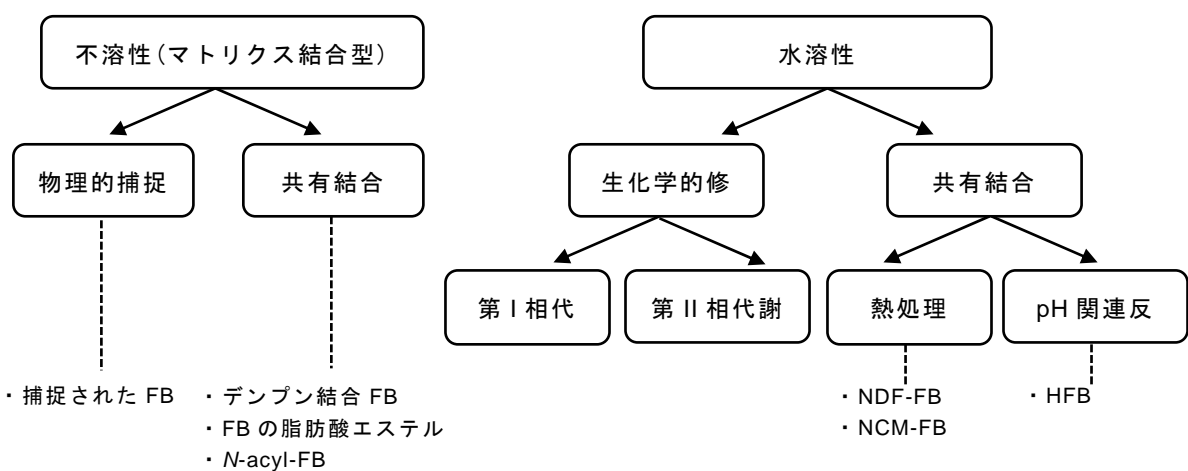
8 Note: Rychlik ら(参照 179)の分類に例を一部追記した。N-acyl-FB₁は FB₁を投与したラットでも生
 9 成されることが報告されている(参照 53)。

10
 11 2. モディファイドフモニシンの生成

12 植物中で生成されるモディファイドフモニシンとしては、フモニシンの脂肪酸エステ
 13 ルなどがあり(参照 180)、これは、食品加工過程における加熱過程などによっても生じ
 14 る。コーンフレークやコーンチップからはタンパク質と共有結合した FB₁ が検出される
 15 ことが知られているが、これはタンパク質がフモニシンの化学構造のトリカルボン酸の

側鎖に結合するもので、デンプンも同様に共有結合することが知られている(参照 181)。メイラード反応型の結合体である *N*-(carboxymethyl)fumonisin B1 (NCM-FB1)や *N*-(1-deoxy-D-fructos-1-yl)fumonisin B1 (NDF-FB1)が生じることも知られている(参照 179、参照 178)。

また、アルカリ処理や腸管の細菌叢により生成される、HFB1がある(参照 179)。これは、FB1の2つのトリカルボン酸の側鎖が解離したものであり、トルティーヤなどトウモロコシ粉を用いてアルカリ処理して製造する食品からも生成する。付図1にモディファイドフモニシンの生成について、EFSAの意見書に示された要約図を示した。



付図1 主要なモディファイドフモニシンの生成(参照 29)

FB: fumonisin, HFB: hydrolyzed fumonisin, NDF-FB:

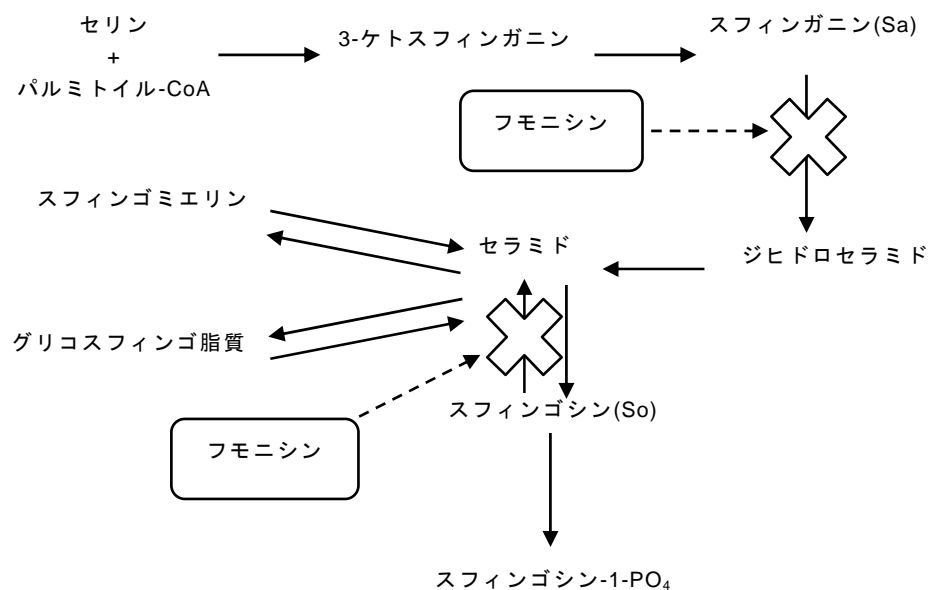
N-(1-deoxy-D-fructos-1-yl)fumonisin, NCM-FB: *N*-(carboxymethyl)fumonisin

3. 毒性に関する知見

モディファイドフモニシンのうち、加水分解物である HFB については実験動物を用いた知見が散見されるものの、化学修飾を受けたフモニシンについては、非常に限られたデータがあるのみである。

(1) HFB の毒性知見

雄の Spague-Dawley ラットの肝臓スライスを用いた研究において、フザリウムカビ培養物から分離した FB1、FB2、FB3、FB4、FC4、*N*-アセチル化 FB1(FA1)、HFB1、HFB2、HFB3 と TA トキシンのセラミド合成阻害能を検索したところ、HFB1、HFB2、HFB3 のセラミド合成阻害能は、FA1 以外の他のカビ毒の 30~40%であった(FA1 は阻害せず)。FB のスフィンゴ脂質合成経路阻害経路を付図 2 に示した(参照 182)。



付図2 スフィンゴ脂質の生合成と異化作用(参照 182 の文献から転載)

F. moniliforme の培養物を 5% 添加した飼料(CM)、アルカリ処理したものを 5% 添加した飼料(NX)、5% 添加となるように培養物を抽出したものを添加した飼料(WE)、そして 10% になるようトウモロコシを添加した飼料(SC)を 10 匹ずつの雄 Sprague-Dawley ラットに 4 週間にわたって混餌投与した。それぞれに含まれる FB1 量は、CM 及び WE 食で、それぞれ 71 ppm(98.5 nmol/g)及び 8 ppm(11.1 nmol/g)であり、FB2 は痕跡程度であった。HFB1 の含量は、NX 食で 58 ppm(143 nmol/g)であったが、FB1 若しくは FB2 は検出されなかった。その結果、肝及び腎中の So、Sa、Sa/So 比は、NX 食でも上昇したが、その値は、CM 食と WE 食の中間程度であった。また、体重増加、ほとんどの血清生化学値、肝、腎の重量及び病理所見の程度は、SC 食(対照)≤WE 食<NX 食<CM 食の順であった(参照 183、参照 184)。

精製した FB1 及び FB2 を 10%KOH 中で 12 時間煮沸して得られた HFB1 及び HFB2 を雄性 Fischer ラットに 500 mg/kg 及び 1000 mg/kg の濃度で 21 日間混餌し、その後 2-アセチルアミノフルオレンの 3 日連続投与と肝部分切除を行い、その後 14 日後に屠殺し、GGT 陽性細胞巢の数をカウントした(肝短期発癌モデル)。その結果、FB1、FB2、FB3 には GGT 陽性細胞巢の形成が認められたものの、HFB1 及び HFB2 においては、ほとんど見られなかった。また、HFB1 及び HFB2 投与群では、体重増加抑制作用も見られなかった(参照 185)。

精製した HFB1 (部分的に水酸化された FB や FB1 を含まない)を B6C3F1 雌性マウスに 13, 65 及び 131 $\mu\text{mol/kg}$ の濃度になるよう混餌し、28 日間混餌投与した。血清総胆汁

1 酸、コレステロール、ALP は、FB1 投与群のみ有意に増加し、肝重量、肝比重量につい
2 ても FB1 投与群において減少した。肝セラミドの減少、Sa/So 比の増加も FB1 投与群で
3 明らかで、病理組織学的には肝細胞のアポトーシス、中心性肥大、肝細胞質の空胞化、
4 クッパー細胞の過形成、マクロファージの顆粒沈着も FB1 投与群で用量依存性に見られ
5 たものの、HFB1 投与群ではこれらの変化は認められなかった(参照 31)。

6 FB1 及び HFB1 を 6 匹ずつの子ブタに 2.8 $\mu\text{mol/kg}$ 体重の用量で 2 週間にわたって強
7 制経口したところ、FB1 では組織学的、血清生化学的及び肝の炎症性サイトカインを指
8 標とした肝毒性が見られた。小腸においても絨毛の高さが減少し、炎症性サイトカイン
9 の変化も認められ、血清及び肝の Sa/So 比の上昇が顕著であった。一方、HFB1 につい
10 ては、肝毒性は認められなかったが、小腸絨毛高さの減少程度は FB1 よりもマイルドで
11 あり、小腸の炎症性サイトカインの mRNA 発現パターンが FB1 と比較して変化した。
12 血清及び肝の Sa/So 比については、対照と同レベルであった。著者らは、FB1 ばく露対
13 策として、加水分解する戦略の有効性を示唆している(参照 67)。

14 高精製した FB1、HFB1 [トリカルバミル酸(TCA)の 2 本の側鎖の両者及び片方のみが
15 分解したもの]を、雄性 Sprague-Dawley ラット(1 群 4 匹)にそれぞれ混餌投与し(13.9
16 $\mu\text{mol/kg}$)、0, 7, 14 及び 21 に糞尿をサンプリングした後、22 日に屠殺し、Sa/So が測定
17 された。その結果、糞中の排泄については、FB1 混餌群では部分分解した HFB1 が主に
18 検出され、部分分解 HFB1 混餌群ではそれらと HFB1 が認められた。HFB1 混餌群では
19 HFB1 のみが検出された。尿においては、FB1 混餌群においてのみ FB1 が検出されたの
20 みであった。一方、Sa/So 比については、FB1 混餌群のみが 7 日以降上昇し、加水分解
21 物では変化はなかった(参照 186)。

22 生殖発生毒性について、マウスとラットの報告がある。妊娠 LM/Bc マウスに、FB1 純
23 品(>95%)とそれより調製された HFB1 が投与された。母親(1 群 10 匹)に、HFB1 を 2.5、
24 5、10、20 mg/kg 体重/日で胎生期 7 及び 8 日目に腹腔内投与された(FB1 は 10 mg/kg
25 体重/日)。雌マウスの半数を胎生期 9 日目に屠殺し、残りが胎生期 16 日目に屠殺された。
26 NTDs を持つ胎子は、HFB1 処置群にも認められなかった。逆に、FB1 処置群では全て
27 の産子(100%)に NTD が認められたが、HFB1 処置群では見られなかった。NTD の他に、
28 HFB1 処置群と比較し、有意な初期胎子死亡数増加と平均胎子重量減少が認められた。
29 母親肝臓におけるセラミド合成酵素阻害は、HFB1 処置群においても認められたものの、
30 FB1 処置群と比較するとその程度は非常に弱かった (参照 32)。一方、妊娠させたラッ
31 ト(Charles River Laboratories, Inc より入手、系統不明)について、1 群を対照、4 群を
32 処置群と分けた(1 群 30~31 匹)。ラットの胎生期 3~16 日に、HFB1 を 0、15、30、60、
33 120 mg/kg 体重/日を強制経口投与した。HFB1 純度は 97.2%であった。胎生期 17 及び
34 20 日に屠殺された 60 及び 120 mg/kg 体重/日投与群において、有意な飼料摂取量減少、
35 20 日目に 30、60 及び 120 mg/kg 体重/日投与群で体重増加量の有意な低下がみられた。
36 妊娠子宮、生殖指標、初期または後期の死亡数に有意な影響は認められなかった。催奇

1 形性または発生影響の指標となる胎子、骨格または軟質組織にいかなる変化もなかった。
2 母親や胎子組織における Sa/So 比に、変化はみられなかった(参照 187)。

3 以上のように加水分解されたフモニシンの毒性は、親化合物の毒性より低い傾向にあ
4 るという報告が多い。

5 しかし、ラット初代肝細胞培養に種々のフモニシンを添加し LDH の放出を指標に細胞
6 毒性を検索した報告では、加水分解フモニシンには親化合物より強い細胞毒性が認めら
7 れている。(参照 185)

8 また、FB1 をアルカリ処理して得られた HFB1 は、試験管内の実験で FB1 と同様にセ
9 ラミド合成を阻害したと報告されている(参照 188)。

10 このように HFB の毒性については、*in vivo* データと *in vitro* データに齟齬があるが、
11 これは HFB が腸管から吸収されにくいなど吸収、代謝、分布、排泄に相違があるのかも
12 もしれない。

13 HFB の動物での毒性が低減することから、フモニシンエステル化酵素(FUMzyme)を
14 ブタの飼料添加物として利用し、FB1 の TCA の 1 つ若しくは 2 つの側鎖を分解しよう
15 とする試みがなされている(参照 174)。この研究の一環として、HFB1 の *in vivo* 毒性研
16 究が行われている。FB1 及び HFB1 をそれぞれ 2 mg/kg 体重及び 1.1 mg/kg 体重(モル
17 数として同等)になるよう 2 週間にわたって子ブタに連続強制経口投与したところ、試験
18 期間を通していずれも低濃度で(<15 ng/mL 血漿、<50 ng/kg 組織)、蓄積性は見られなか
19 った。

21 (2) 化学修飾を受けたフモニシンの毒性知見

22 精製した FA1 は、(1)で述べたように、雄の Spague-Dawley ラットの肝臓スライスを用
23 いた研究において、セラミド合成抑制作用を示していない(参照 182)。また、FB1 及
24 び FB2 のアセチル化体である FA1 は、ラット肝短期発癌モデルにおいて GGT 陽性細胞
25 巣の形成は見られていない(参照 185)。

26 一方、精製 FA1 を用いた研究では、FA1 は 1 年の冷蔵保存後に *O*-アセチル化 FB1 が
27 生成するが、この *O*-アセチル化 FB1 を含む FA1 はラット肝スライスを用いた研究で
28 Sa/So 比が上昇し、*O*-アセチル化 FB1 を除去すると減少し、セラミド合成において異な
29 る影響を有していることが報告されている(参照 189)。

30 果糖と 80°C で 48 時間反応させた高精製及び粗製 FB1(果糖-FB1)を用いた研究がある
31 (未反応 FB1 は 5%未満)。F344 ラットにジエチルニトロソアミンを用いてイニシエーシ
32 ョン処置を行い、FB1 と果糖-FB1 をそれぞれ 69.3 μmol/kg の濃度で含む飼料を 4 週間
33 混餌投与した。その結果、血清コレステロール、血漿 ALT 活性、内因性肝プロスタグラ
34 ンジン産生が FB1 給餌群で有意に増加し、GSTP 及び GGT 陽性肝細胞巣が認められたも
35 のの、果糖-FB1 給餌群ではこのような影響は認められなかった(参照 190)。グルコース
36 と FB1 を 80°C で 48 時間反応させたものを、生後 10 日齢でジエチルニトロソアミンの

1 腹腔内投与にてイニシエーション処置したラット 20 匹に、離乳後から 25 ppm になるよ
2 う添加した飼料を給与し、9、12 及び 20 週齢で順次屠殺した。対照群として設定した 8
3 または 25 ppm FB1 混餌飼料投与群では、9 及び 20 週齢で ALT の増加、20 週齢でプロ
4 スタグランジン E2 の増加、血漿コレステロールの減少が基礎飼料投与群及びグルコース
5 処理した FB1 混餌群と比較して有意に認められた。20 週齢において、GSTP 及び GGT
6 陽性肝細胞巢は、25 ppm FB1 混餌群においてのみ認められた(参照 82)。このように、
7 糖と FB1 の反応物は、ラット二段階発癌モデルにおいて、FB1 のような影響が消失して
8 いることが示されている。

9 一方、雄性 F344 ラット(1 群 6 匹)に、精製 FB1、HFB1 及び FB1-果糖結合物を、0.69、
10 6.93 及び 69.3 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 体重の用量で強制経口投与し、尿及び糞中の濃度を分析した(12、
11 24、48、72 及び 96 時間後)。その結果、FB1-果糖結合物は最も高率に吸収されているこ
12 とが明らかとなった(参照 17)。精製した(純度 95%以上) ^{14}C -FB1、 ^{14}C -HFB1 及び ^{14}C -
13 FB1-果糖結合物を 0.69 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 体重の用量で雌雄 F344 ラット(各 3 匹)に強制経口投与
14 したところ、尿中への排泄は HFB1>FB1-果糖結合物> FB1 の順に多かった。

15 精製した NCM-FB1 を B6C3F1 雌性マウスに 14、70 及び 140 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ の濃度になる
16 よう混餌し、28 日間混餌投与した。その結果、血清総胆汁酸、コレステロール、ALP、
17 肝セラミド、Sa/So 比、病理組織学的検査のいずれにおいても、NCM-FB1 投与群では異
18 常は認められなかった(参照 31)。

19 高精製した NDF-FB1 を、雄性 Sprague-Dawley ラット(1 群 4 匹)に混餌投与し(13.9
20 $\mu\text{mol}/\text{kg}$)、0、7、14 及び 21 に糞尿をサンプリングした後 22 日に屠殺し、Sa/So を測定し
21 た研究では、糞中には FB1 と NDF-FB1 が認められ、尿においては NDF-FB1 が検出さ
22 れたのみであった。一方、Sa/So 比については変化がなかった(参照 186)。

23 近年、脂肪酸でエステル化されたフモニシンが報告されている。*N*-Linoleyl、*N*-Oleyl、
24 *N*-Palmitoyl 及び *N*-Stearyl FB1 及び HFB1 などのアシル化フモニシンを分析法を確立
25 し、市販のトルティーヤチップで検出されたことが報告された。(参照 191)

26 雄性 F344 ラット(1 群 2 匹)に 0、0.5、1.0 及び 2.0 mg/kg 体重の用量で FB1 を、1.0 mg/kg
27 体重の用量で HFB1 を 5 日間連続腹腔内投与した。モル投与量としては、それぞれ 0.69、
28 1.38 及び 2.77 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 体重、2.47 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 体重の投与となる。最終投与日の翌日に動
29 物を屠殺し、肝及び腎中のフモニシン類を分析した。その結果、肝及び腎のいずれにお
30 いても *N*-アシル化 FB1 が最大 0.4 nmol/g または *N*-アシル化 HFB1 が最大 2.7 nmol/g
31 の濃度で検出された。この時の FB1 及び HFB1 濃度はそれぞれ最大 10 及び 1.7 nmol/g
32 であった(参照 53)。また、Harrer ら(参照 192)は、細胞内で FB1 や HFB1 がセラミド
33 合成酵素によりアシル化されることを示しているが、精製した FB1 (純度 99%)を用いて、
34 HFB1 (純度 99%)及び種々の長さの側鎖を有する脂肪酸結合 FB1 (純度 98%)を用いて
35 Hep3B、Hek 及びヒト線維芽細胞における LDH 放出を指標として細胞毒性を検索した。
36 20 μM の添加後 8 時間培養した結果、FB1 は細胞毒性を示さなかったものの、C16:0、

1 C18:0 及び C24:1 アシル化 FB1 はいずれの細胞に対しても同程度の細胞毒性を示した。
2 著者らは、*in vitro*において FB1 が細胞毒性を示さない事実と、*in vivo*における毒性と
3 の相違に着目し、アシル化 FB1 の *in vivo*における影響を検索する必要があると述べて
4 いる。

5

6 4. 諸外国における評価

7 モディファイドフモニシンに関する記載があるのは、EFSA の 2014 年の意見書に限ら
8 れる(参照 29)。EFSA では、共有結合したものも、そうでないものも含めて「モディフ
9 アイド」と定義している。トウモロコシ等でのいくつかのモディファイドフモニシンの
10 データから、親化合物の 60%のモディファイドフモニシンの混入があるとされている。
11 したがって、フモニシンの汚染実態調査で得られた値を 1.6 倍したものが、フモニシン
12 とモディファイドフモニシンの合計ばく露量と推定されるが、ヨーロッパ諸国における
13 フモニシンの慢性食事性ばく露量を考慮した場合、フモニシンのグループ PMTDI であ
14 る 2 µg/kg 体重/日と比較すると、1~10 歳の小児のばく露量が PMTDI を超えると見積
15 もられている。

16

1

2 <略称>

略称	名称
4AP	4-アミノピリジン
8-OH-dG	8-ヒドロキシ-2'-デオキシングアノシン
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
AFB1	アフラトキシン B1
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスアミナーゼ
APC	腸管抗原提示細胞
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度曲線下面積
BMD	ベンチマークドーズ
CD	分化クラスター、分化抗原群(CD の後ろに数値を用いることで、個々の細胞表面抗原名として用いられる。各 CD 抗原発現の組合せ、その他の解析等によって、細胞の分類や機能等解析等が行われる。)
Cmax	最高血中濃度
DNA	デオキシリボ核酸
DON	デオキシニバレノール
EFSA	欧州食品安全機関
ELISA	酵素免疫測定法
FA1	N-アセチル化 FB1
FB1	フモニシン B1
FB2	フモニシン B2
FB3	フモニシン B3
FSH	卵胞刺激ホルモン
FP1	フモニシン P1
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))
GSTP	胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
H ₂ O ₂	過酸化水素
HFB1	加水分解フモニシン B1
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IC50	50%阻害濃度
IFN	インターフェロン

IGF	インシュリン様成長因子
IL	インターロイキン
ILSI	国際がん研究機関
Ig	免疫グロブリン
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LDH	乳酸脱水素酵素
LC	液体クロマトグラフ
LPS	リポポリサッカライド
MDA	マロンジアルデヒド
MEF	胚性線維芽細胞
MHC	主要組織適合性複合体
MIP	マクロファージ炎症タンパク質
mRNA	メッセンジャーRNA(リボ核酸)
MS	質量分析計
NAG	N-acetylc-β-D-glucosaminidase
NCM-FB1	N-(carboxymethyl)fumonisin B1
NDF-FB1	N-(1-deoxy-D-fructos-1-yl)fumonisin B1
NIV	ニバレノール
NO	一酸化窒素
NOAEL	無毒性量
NOEL	無影響量
NTD	神経管閉鎖不全
OTA	オクラトキシン A
PB	フェノバルビタール
PC	カルボニル化タンパク質
PHA	フィトヘマグルチニン
PMA	ホルボールミリステート酢酸
PMTDI	暫定最大 1 日耐容摂取量
PPAR	ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体
PRRSV	豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルス
RNA	リボ核酸
ROS	活性酸素種
RT-PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
Sa	スフィンガニン
SaP	スフィンガニンの 1-リン酸化合物

SFME	無血清マウス胚
So	スフィンゴシン
SoP	スフィンゴシンの 1-リン酸化合物
TCA	トリカルバミル酸
TDI	耐容一日摂取量
TGF	transforming growth factor
TLC	薄層クロマトグラフィー
Tmax	最高血中濃度到達時間
TNF	腫瘍壊死因子
ZEN	ゼアラレノン

1

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

<参照文献>

1. (CCCF), C.C.o.C.i.F. Discussion paper on proposed draft maximum levels for fumonisins in maize and maize-products and associated sampling plans. 2012. #347
2. EFSA. Evaluation of the increase of risk for public health related to a possible temporary derogation from the maximum level of deoxynivalenol, zearalenone and fumonisins for maize and maize products. EFSA Journal, 2014. 12(5): 3699. #355
3. EU. Amending Regulation (EC) No 1881/2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs as regards Fusarium toxins in maize and maize products. EC No 1126/2007, 2007. #358
4. Association, N.G.a.F. FDA Mycotoxin Regulatory Guidance. 2011. #49
5. EHC. Environmental Health Criteria 219: fumonisin B1, International Programme on Chemical Safety (IPCS; UNEP, ILO and WHO). Eds. W.H.O. Marasas, J.D. Miller, Riley, R.T. and A. Visconti. WHO, Geneva, 2000: 150. #337
6. IARC. Fumonisin B1. IARC [International Agency for Research on Cancer] Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, 2001. 82. #60
7. SCF. Opinion of the Scientific Committee on Food on Fusarium toxins. Part 3: Fumonisin B1 (FB1). Expressed on 17 October 2000. Available at http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html, 2000. #339
8. FAO/WHO. FAO/WHO–World Health Organization. Evaluation of Certain Food Addit Contam. Series 65. FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series 966, p70-94, 2011. #350
9. No.139, T.F.R. Mycotoxins: Risks in Plant, Animal, and Human Systems. 2003. #15
10. Fodor, J., et al. Absorption, distribution and elimination of fumonisin B(1) metabolites in weaned piglets. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess, 2008. 25(1): 88-96. #63
11. Voss, K.A., G.W. Smith and W.M. Haschek. Fumonisins: toxicokinetics, mechanism of action and toxicity. Anim Feed Sci Technol, 2007. 137(3-4): 299-325. #67
12. Boonen, J., S.V. Malysheva, L. Taevernier, J. Diana Di Mavungu, S. De Saeger and B. De Spiegeleer. Human skin penetration of selected model mycotoxins. Toxicology, 2012. 301(1-3): 21-32. #71
13. Szabó-Fodor, J., L. Kametler, R. Pósa, R. Mamet, V. Rajli, J. Bauer, P. Horn, F. Kovács and M. Kovács. Kinetics of fumonisin B 1 in pigs and persistence in tissues after ingestion of a diet containing a high fumonisin concentration. Cereal Res Commun, 2008. 36(Supplement 6): 331-336. #74
14. Riley, R.T. and K.A. Voss. Differential sensitivity of rat kidney and liver to

- 1 fumonisin toxicity: organ-specific differences in toxin accumulation and sphingoid
2 base metabolism. *Toxicol Sci*, 2006. 92(1): 335-45. #58
- 3 15. Prelusky, D.B., H.L. Trenholm, B.A. Rotter, J.D. Miller, M.E. Savard, J.M. Yeung
4 and P.M. Scott. Biological fate of fumonisin B1 in food-producing animals. *Adv Exp*
5 *Med Biol*, 1996. 392: 265-78. #69
- 6 16. Dantzer, W.R., J. Hopper, K. Mullin, S. Hendrich and P.A. Murphy. Excretion of
7 (14)C-fumonisin B(1), (14)C-hydrolyzed fumonisin B(1), and (14)C-fumonisin
8 B(1)-fructose in rats. *J Agric Food Chem*, 1999. 47(10): 4291-6. #1
- 9 17. Hopmans, E.C., C.C. Hauck, S. Hendrich and P.A. Murphy. Excretion of fumonisin
10 B1, hydrolyzed fumonisin B1, and the fumonisin B1-fructose adduct in rats. *J Agric*
11 *Food Chem*, 1997. 46(7): 2618-2625. #2
- 12 18. Cai, Q., L. Tang and J.S. Wang. Validation of fumonisin biomarkers in F344 rats.
13 *Toxicol Appl Pharmacol*, 2007. 225(1): 28-39. #53
- 14 19. Mitchell, N.J., et al. Calcium montmorillonite clay reduces AFB1 and FB1
15 biomarkers in rats exposed to single and co-exposures of aflatoxin and fumonisin. *J*
16 *Appl Toxicol*, 2014. 34(7): 795-804. #73
- 17 20. Orsi, R.B., P. Dilkin, J.G. Xavier, S. Aquino, L.O. Rocha and B. Correa. Acute
18 toxicity of a single gavage dose of fumonisin B1 in rabbits. *Chem Biol Interact*, 2009.
19 179(2-3): 351-5. #54
- 20 21. Direito, G.M., A.P. Almeida, S. Aquino, T.A. dos Reis, C.R. Pozzi and B. Correa.
21 Evaluation of sphingolipids in Wistar rats treated to prolonged and single oral
22 doses of fumonisin b(1). *Int J Mol Sci*, 2009. 10(1): 50-61. #57
- 23 22. Dilkin, P., G. Direito, M.M. Simas, C.A. Mallmann and B. Correa. Toxicokinetics
24 and toxicological effects of single oral dose of fumonisin B1 containing *Fusarium*
25 *verticillioides* culture material in weaned piglets. *Chem Biol Interact*, 2010. 185(3):
26 157-62. #62
- 27 23. Shephard, G.S., P.G. Thiel, E.W. Sydenham, J.F. Alberts and M.E. Cawood.
28 Distribution and excretion of a single dose of the mycotoxin fumonisin B1 in a
29 non-human primate. *Toxicol*, 1994. 32(6): 735-41. #70
- 30 24. Riley, R.T. The kinetics of urinary fumonisin excretion in humans consuming maize
31 based foods. *Toxicologist*, 2010. 114(Suppl 1): 308-309. #64
- 32 25. Sewram, V., N. Mshicileli, G.S. Shephard and W.F. Marasas. Fumonisin mycotoxins
33 in human hair. *Biomarkers*, 2003. 8(2): 110-8. #65
- 34 26. Riley, R.T., et al. The kinetics of urinary fumonisin B1 excretion in humans
35 consuming maize-based diets. *Mol Nutr Food Res*, 2012. 56(9): 1445-55. #72
- 36 27. JECFA. Fumonisin.

- 1 [http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?che](http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=2038)
2 [mID=2038](http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=2038), 2001. #346
- 3 28. FAO/WHO. Fumonisin (addendum) in Safety evaluation of certain food additives
4 and contaminants. WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 65, 2012: 325-527. #359
- 5 29. EFSA. Scientific opinion on the risks for human and animal health related to the
6 presence of modified forms of certain mycotoxins in food and feed. EFSA Journal,
7 2014. 12(12): 3916. #344
- 8 30. Zitomer, N.C., et al. Ceramide synthase inhibition by fumonisin B1 causes
9 accumulation of 1-deoxysphinganine: a novel category of bioactive
10 1-deoxysphingoid bases and 1-deoxydihydroceramides biosynthesized by
11 mammalian cell lines and animals. J Biol Chem, 2009. 284(8): 4786-95. #102
- 12 31. Howard, P.C., L.H. Couch, R.E. Patton, R.M. Eppley, D.R. Doerge, M.I. Churchwell,
13 M.M. Marques and C.V. Okerberg. Comparison of the toxicity of several fumonisin
14 derivatives in a 28-day feeding study with female B6C3F(1) mice. Toxicol Appl
15 Pharmacol, 2002. 185(3): 153-65. #77
- 16 32. Voss, K.A., R.T. Riley, M.E. Snook and J.G. Waes. Reproductive and sphingolipid
17 metabolic effects of fumonisin B(1) and its alkaline hydrolysis product in LM/Bc
18 mice: hydrolyzed fumonisin B(1) did not cause neural tube defects. Toxicol Sci, 2009.
19 112(2): 459-67. #84
- 20 33. Burger, H.M., S. Abel, P.W. Snijman, S. Swanevelder and W.C. Gelderblom. Altered
21 lipid parameters in hepatic subcellular membrane fractions induced by fumonisin
22 B1. Lipids, 2007. 42(3): 249-61. #93
- 23 34. Carlson, D.B., D.E. Williams, J.M. Spitsbergen, P.F. Ross, C.W. Bacon, F.I. Meredith
24 and R.T. Riley. Fumonisin B1 promotes aflatoxin B1 and
25 N-methyl-N'-nitro-nitrosoguanidine-initiated liver tumors in rainbow trout. Toxicol
26 Appl Pharmacol, 2001. 172(1): 29-36. #80
- 27 35. NTP. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of
28 fumonisin B1 (CAS No.116355-83-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies).
29 Research Triangle Park, NC, USA, Department of Health and Human Services,
30 Public Health Service, National Institutes of Health, National Toxicology Program
31 (NTP Technical Report 496; NIH Publication No.
32 01-3955; http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr496.pdf), 2001. #103
- 33 36. Gelineau-van Waes, J., L. Starr, J. Maddox, F. Aleman, K.A. Voss, J. Wilberding and
34 R.T. Riley. Maternal fumonisin exposure and risk for neural tube defects:
35 mechanisms in an in vivo mouse model. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2005.
36 73(7): 487-97. #55

- 1 37. Voss, K.A., R. Riley, C. Dunn and J. Christopher Corton. The role of tumor necrosis
2 factor alpha and the peroxisome proliferator-activated receptor alpha in
3 modulating the effects of fumonisin in mouse liver. *Toxicology*, 2006. 222(3): 165-74.
4 #101
- 5 38. Imgrund, S., D. Hartmann, H. Farwanah, M. Eckhardt, R. Sandhoff, J. Degen, V.
6 Gieselmann, K. Sandhoff and K. Willecke. Adult ceramide synthase 2
7 (CERS2)-deficient mice exhibit myelin sheath defects, cerebellar degeneration, and
8 hepatocarcinomas. *J Biol Chem*, 2009. 284(48): 33549-33560. #96
- 9 39. Chuturgoon, A.A., A. Phulukdaree and D. Moodley. Fumonisin B(1) modulates
10 expression of human cytochrome P450 1b1 in human hepatoma (Hepg2) cells by
11 repressing Mir-27b. *Toxicol Lett*, 2014. 227(1): 50-5. #125
- 12 40. Muller, S., W. Dekant and A. Mally. Fumonisin B1 and the kidney: modes of action
13 for renal tumor formation by fumonisin B1 in rodents. *Food Chem Toxicol*, 2012.
14 50(10): 3833-46. #199
- 15 41. Enongene, E.N., R.P. Sharma, N. Bhandari, J.D. Miller, F.I. Meredith, K.A. Voss
16 and R.T. Riley. Persistence and reversibility of the elevation in free sphingoid bases
17 induced by fumonisin inhibition of ceramide synthase. *Toxicol Sci*, 2002. 67(2):
18 173-81. #128
- 19 42. Bhandari, N. and R.P. Sharma. Fumonisin B(1)-induced alterations in cytokine
20 expression and apoptosis signaling genes in mouse liver and kidney after an acute
21 exposure. *Toxicology*, 2002. 172(2): 81-92. #129
- 22 43. Domijan, A., D. Zeljezic, M. Peraica, G. Kovacevic, G. Gregorovic, Z. Krstanac, K.
23 Horvatin and M. Kalafatic. Early toxic effects of fumonisin B1 in rat liver. *Hum Exp*
24 *Toxicol*, 2008. 27(12): 895-900. #127
- 25 44. McKean, C., L. Tang, M. Tang, M. Billam, Z. Wang, C.W. Theodorakis, R.J. Kendall
26 and J.S. Wang. Comparative acute and combinative toxicity of aflatoxin B1 and
27 fumonisin B1 in animals and human cells. *Food Chem Toxicol*, 2006. 44(6): 868-76.
28 #130
- 29 45. Johnson, V.J. and R.P. Sharma. Gender-dependent immunosuppression following
30 subacute exposure to fumonisin B1. *Int Immunopharmacol*, 2001. 1(11): 2023-34.
31 #136
- 32 46. Voss, K.A., J. Liu, S.P. Anderson, C. Dunn, J.D. Miller, J.R. Owen, R.T. Riley, C.W.
33 Bacon and J.C. Corton. Toxic effects of fumonisin in mouse liver are independent of
34 the peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Toxicol Sci*, 2006. 89(1):
35 108-19. #141
- 36 47. Tsunoda, M., R.P. Sharma and R.T. Riley. Early fumonisin B1 toxicity in relation to

- 1 disrupted sphingolipid metabolism in male BALB/c mice. *J Biochem Mol Toxicol*,
2 1998. 12(5): 281-9. #142
- 3 48. Voss, K.A., W.J. Chamberlain, C.W. Bacon, R.A. Herbert, D.B. Walters and W.P.
4 Norred. Subchronic feeding study of the mycotoxin fumonisin B1 in B6C3F1 mice
5 and Fischer 344 rats. *Fundam Appl Toxicol*, 1995. 24(1): 102-10. #162
- 6 49. Bondy, G., et al. Effects of long term exposure to the mycotoxin fumonisin B1 in p53
7 heterozygous and p53 homozygous transgenic mice. *Food Chem Toxicol*, 2012.
8 50(10): 3604-13. #144
- 9 50. Kouadio, J.H., S. Moukha, K. Brou and D. Gnakri. Lipid metabolism disorders,
10 lymphocytes cells death, and renal toxicity induced by very low levels of
11 deoxynivalenol and fumonisin b1 alone or in combination following 7 days oral
12 administration to mice. *Toxicol Int*, 2013. 20(3): 218-23. #145
- 13 51. Bondy, G.S., C.A. Suzuki, S.M. Fernie, C.L. Armstrong, S.L. Hierlihy, M.E. Savard
14 and M.G. Barker. Toxicity of fumonisin B1 to B6C3F1 mice: a 14-day gavage study.
15 *Food Chem Toxicol*, 1997. 35(10-11): 981-9. #167
- 16 52. Alizadeh, A.M., F. Mohammadghasemi, K. Zendehtdel, Z. Kamyabi-Moghaddam, A.
17 Tavassoli, F. Amini-Najafi and A. Khosravi. Apoptotic and proliferative activity of
18 mouse gastric mucosa following oral administration of fumonisin B1. *Iran J Basic
19 Med Sci*, 2015. 18(1): 8-13. #176
- 20 53. Harrer, H., H.U. Humpf and K.A. Voss. In vivo formation of N-acyl-fumonisin B1.
21 *Mycotoxin Res*, 2015. 31(1): 33-40. #11
- 22 54. Tryphonas, H., G. Bondy, J.D. Miller, F. Lacroix, M. Hodgen, P. McGuire, S. Fernie,
23 D. Miller and S. Hayward. Effects of fumonisin B1 on the immune system of
24 sprague-dawley rats following a 14-day oral (gavage) exposure. *Fundam Appl
25 Toxicol*, 1997. 39(1): 53-9. #139
- 26 55. Bondy, G., M. Barker, R. Mueller, S. Fernie, J.D. Miller, C. Armstrong, S.L. Hierlihy,
27 P. Rowsell and C. Suzuki. Fumonisin B1 toxicity in male Sprague-Dawley rats. *Adv
28 Exp Med Biol*, 1996. 392: 251-64. #166
- 29 56. Bondy, G.S., C.A. Suzuki, R.W. Mueller, S.M. Fernie, C.L. Armstrong, S.L. Hierlihy,
30 M.E. Savard and M.G. Barker. Gavage administration of the fungal toxin fumonisin
31 B1 to female Sprague-Dawley rats. *J Toxicol Environ Health A*, 1998. 53(2): 135-51.
32 #168
- 33 57. Bucci, T.J., D.K. Hansen and J.B. LaBorde. Leukoencephalomalacia and
34 hemorrhage in the brain of rabbits gavaged with mycotoxin fumonisin B1. *Nat
35 Toxins*, 1996. 4(1): 51-2. #135
- 36 58. Harrison, L.R., B.M. Colvin, J.T. Greene, L.E. Newman and J.R. Cole, Jr.

- 1 Pulmonary edema and hydrothorax in swine produced by fumonisin B1, a toxic
2 metabolite of *Fusarium moniliforme*. *J Vet Diagn Invest*, 1990. 2(3): 217-21. #170
- 3 59. Rotter, B.A., B.K. Thompson, D.B. Prelusky, H.L. Trenholm, B. Stewart, J.D. Miller
4 and M.E. Savard. Response of growing swine to dietary exposure to pure fumonisin
5 B1 during an eight-week period: growth and clinical parameters. *Nat Toxins*, 1996.
6 4(1): 42-50. #171
- 7 60. Dresden Osborne, C., G. Pittman Noblet, E.N. Enongene, C.W. Bacon, R.T. Riley
8 and K.A. Voss. Host resistance to *Trypanosoma cruzi* infection is enhanced in mice
9 fed *Fusarium verticillioides* (=F. *moniliforme*) culture material containing
10 fumonisins. *Food Chem Toxicol*, 2002. 40(12): 1789-98. #157
- 11 61. Theumer, M.G., A.G. Lopez, D.T. Masih, S.N. Chulze and H.R. Rubinstein.
12 Immunobiological effects of fumonisin B1 in experimental subchronic mycotoxicoses
13 in rats. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2002. 9(1): 149-55. #137
- 14 62. Gbore, F.A., R.I. Yinusa and B. Salleh. Evaluation of subchronic dietary fumonisin
15 B1 on nutrient digestibility and growth performance of rats. *African J Biotech*,
16 2010. 9(38): 6442-6447. #156
- 17 63. Ewuola, E.O. Organ traits and histopathology of rabbits fed varied levels of dietary
18 fumonisin B(1). *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 2009. 93(6): 726-31. #148
- 19 64. Ewuola, E.O. and G.N. Egbunike. Haematological and serum biochemical response
20 of growing rabbit bucks fed dietary fumonisin B1. *African J Biotech*, 2008. 7(23):
21 4304-4309. #149
- 22 65. Ewuola, E.O., F.A. Gbore, J.T. Ogunlade, R. Bandyopadhyay, J. Niezen and G.N.
23 Egbunike. Physiological response of rabbit bucks to dietary fumonisin: performance,
24 haematology and serum biochemistry. *Mycopathologia*, 2008. 165(2): 99-104. #150
- 25 66. Gbore, F.A. and O. Akele. Growth performance, haematology and serum
26 biochemistry of female rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) fed dietary fumonisin. *Vet*
27 *Arch*, 2010. 80(3): 431-443. #154
- 28 67. Grenier, B., A.P. Bracarense, H.E. Schwartz, C. Trumel, A.M. Cossalter, G.
29 Schatzmayr, M. Kolf-Clauw, W.D. Moll and I.P. Oswald. The low intestinal and
30 hepatic toxicity of hydrolyzed fumonisin B(1) correlates with its inability to alter
31 the metabolism of sphingolipids. *Biochem Pharmacol*, 2012. 83(10): 1465-73. #146
- 32 68. Dilkin, P., P. Zorzete, C.A. Mallmann, J.D. Gomes, C.E. Utiyama, L.L. Oetting and
33 B. Correa. Toxicological effects of chronic low doses of aflatoxin B(1) and fumonisin
34 B(1)-containing *Fusarium moniliforme* culture material in weaned piglets. *Food*
35 *Chem Toxicol*, 2003. 41(10): 1345-53. #147
- 36 69. Gbore, F.A. Growth performance and puberty attainment in growing pigs fed

- 1 dietary fumonisin B(1). *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 2009. 93(6): 761-7. #151
- 2 70. Gbore, F.A. Brain and hypophyseal acetylcholinesterase activity of pubertal boars
3 fed dietary fumonisin B1. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 2010. 94(5): e123-9.
4 #153
- 5 71. Oswald, I.P., C. Desautels, J. Laffitte, S. Fournout, S.Y. Peres, M. Odin, P. Le Bars,
6 J. Le Bars and J.M. Fairbrother. Mycotoxin fumonisin B1 increases intestinal
7 colonization by pathogenic *Escherichia coli* in pigs. *Appl Environ Microbiol*, 2003.
8 69(10): 5870-4. #158
- 9 72. Zomborszky-Kovács, M., F. Kovács, P. Horn, F. Vetési, I. Repa, G. Tornyos and Á.
10 Tóth. Investigations into the time- and dose-dependent effect of fumonisin B1 in
11 order to determine tolerable limit values in pigs. *Livestock Production Science*,
12 2002. 76(3): 251-256. #163
- 13 73. Grenier, B., A.P. Loureiro-Bracarense, J. Lucioli, G.D. Pacheco, A.M. Cossalter, W.D.
14 Moll, G. Schatzmayr and I.P. Oswald. Individual and combined effects of subclinical
15 doses of deoxynivalenol and fumonisins in piglets. *Mol Nutr Food Res*, 2011. 55(5):
16 761-71. #174
- 17 74. Wilson, T.M., P.F. Ross, D.L. Owens, L.G. Rice, S.A. Green, S.J. Jenkins and H.A.
18 Nelson. Experimental reproduction of ELEM. A study to determine the minimum
19 toxic dose in ponies. *Mycopathologia*, 1992. 117(1-2): 115-20. #133
- 20 75. Tran, S.T., A. Auvergne, G. Benard, J.D. Bailly, D. Tardieu, R. Babile and P. Guerre.
21 Chronic effects of fumonisin B1 on ducks. *Poult Sci*, 2005. 84(1): 22-8. #81
- 22 76. Tardieu, D., J.D. Bailly, F. Skiba, J.P. Metayer, F. Grosjean and P. Guerre. Chronic
23 toxicity of fumonisins in turkeys. *Poult Sci*, 2007. 86(9): 1887-93. #160
- 24 77. Tessari, E.N., C.A. Oliveira, A.L. Cardoso, D.R. Ledoux and G.E. Rottinghaus.
25 Effects of aflatoxin B1 and fumonisin B1 on body weight, antibody titres and
26 histology of broiler chicks. *Br Poult Sci*, 2006. 47(3): 357-64. #161
- 27 78. Howard, P.C., R.M. Eppley, M.E. Stack, A. Warbritton, K.A. Voss, R.J. Lorentzen,
28 R.M. Kovach and T.J. Bucci. Fumonisin b1 carcinogenicity in a two-year feeding
29 study using F344 rats and B6C3F1 mice. *Environ Health Perspect*, 2001. 109 Suppl
30 2: 277-82. #188
- 31 79. Hard, G.C., P.C. Howard, R.M. Kovach and T.J. Bucci. Rat kidney pathology
32 induced by chronic exposure to fumonisin B1 includes rare variants of renal tubule
33 tumor. *Toxicol Pathol*, 2001. 29(3): 379-86. #187
- 34 80. Gelderblom, W.C., J.P. Rheeder, N. Leggott, S. Stockenstrom, J. Humphreys, G.S.
35 Shephard and W.F. Marasas. Fumonisin contamination of a corn sample associated
36 with the induction of hepatocarcinogenesis in rats-role of dietary deficiencies. *Food*

- 1 Chem Toxicol, 2004. 42(3): 471-9. #1 すか 78
- 2 81. IARC. Risk assessment and risk management of mycotoxins. IARC Sci Publ,
3 2012(158): 105-117. #340
- 4 82. Liu, H., Y. Lu, J.S. Haynes, J.E. Cunnick, P. Murphy and S. Hendrich. Reaction of
5 fumonisin with glucose prevents promotion of hepatocarcinogenesis in female
6 F344/N rats while maintaining normal hepatic sphinganine/sphingosine ratios. J
7 Agric Food Chem, 2001. 49(8): 4113-21. #12
- 8 83. Gelderblom, W.C., W.F. Marasas, S. Lebepe-Mazur, S. Swanevelder and S. Abel.
9 Cancer initiating properties of fumonisin B1 in a short-term rat liver
10 carcinogenesis assay. Toxicology, 2008. 250(2-3): 89-95. #182
- 11 84. Lemmer, E.R., C.J. Vessey, W.C. Gelderblom, E.G. Shephard, D.J. Van Schalkwyk,
12 R.A. Van Wijk, W.F. Marasas, R.E. Kirsch and L. Hall Pde. Fumonisin B1-induced
13 hepatocellular and cholangiocellular tumors in male Fischer 344 rats: potentiating
14 effects of 2-acetylaminofluorene on oval cell proliferation and neoplastic
15 development in a discontinued feeding study. Carcinogenesis, 2004. 25(7): 1257-64.
16 #183
- 17 85. Lemmer, E.R., et al. Histopathology and gene expression changes in rat liver during
18 feeding of fumonisin B1 a carcinogenic mycotoxin produced by *Fusarium*
19 *moniliforme*. Carcinogenesis, 1999. 20(5): 817-824. #197
- 20 86. Reddy, R.V., G. Johnson, G.E. Rottinghaus, S.W. Casteel and C.S. Reddy.
21 Developmental effects of fumonisin B1 in mice. Mycopathologia, 1996. 134(3): 161-6.
22 #207
- 23 87. Gross, S.M., R.V. Reddy, G.E. Rottinghaus, G. Johnson and C.S. Reddy.
24 Developmental effects of fumonisin B1-containing *Fusarium moniliforme* culture
25 extract in CD1 mice. Mycopathologia, 1994. 128(2): 111-8. #213
- 26 88. Gelineau-van Waes, J., M.A. Rainey, J.R. Maddox, K.A. Voss, A.J. Sachs, N.M.
27 Gardner, J.D. Wilberding and R.T. Riley. Increased sphingoid base-1-phosphates
28 and failure of neural tube closure after exposure to fumonisin or FTY720. Birth
29 Defects Res A Clin Mol Teratol, 2012. 94(10): 790-803. #217
- 30 89. Voss, K.A., R.T. Riley and J. Gelineau-van Waes. Fumonisin B(1) induced neural
31 tube defects were not increased in LM/Bc mice fed folate-deficient diet. Mol Nutr
32 Food Res, 2014. 58(6): 1190-8. #220
- 33 90. Collins, T.F., et al. Effects of fumonisin B1 in pregnant rats. Food Chem Toxicol,
34 1998. 36(5): 397-408. #211
- 35 91. Collins, T.F., et al. Effects of fumonisin B1 in pregnant rats. Part 2. Food Chem
36 Toxicol, 1998. 36(8): 673-85. #212

- 1 92. Voss, K.A., C.W. Bacon, W.P. Norred, R.E. Chapin, W.J. Chamberlain, R.D. Plattner
2 and F.I. Meredith. Studies on the reproductive effects of *Fusarium moniliforme*
3 culture material in rats and the biodistribution of [14C] fumonisin B1 in pregnant
4 rats. *Nat Toxins*, 1996. 4(1): 24-33. #215
- 5 93. Pellanda, H., T. Forges, A. Bressenot, A. Chango, J.P. Bronowicki, J.L. Gueant and
6 F. Namour. Fumonisin FB1 treatment acts synergistically with methyl donor
7 deficiency during rat pregnancy to produce alterations of H3- and H4-histone
8 methylation patterns in fetuses. *Mol Nutr Food Res*, 2012. 56(6): 976-85. #216
- 9 94. Abdel-Wahhab, M.A., A.M. Hassan, H.A. Amer and K.M. Naguib. Prevention of
10 fumonisin-induced maternal and developmental toxicity in rats by certain plant
11 extracts. *J Appl Toxicol*, 2004. 24(6): 469-74. #203
- 12 95. Ewuola, E.O. and G.N. Egbunike. Effects of dietary fumonisin B1 on the onset of
13 puberty, semen quality, fertility rates and testicular morphology in male rabbits.
14 *Reproduction*, 2010. 139(2): 439-45. #204
- 15 96. Ewuola, E.O. and G.N. Egbunike. Gonadal and extra-gonadal sperm reserves and
16 sperm production of pubertal rabbits fed dietary fumonisin B1. *Anim Reprod Sci*,
17 2010. 119(3-4): 282-6. #205
- 18 97. Gbore, F.A. and G.N. Egbunike. Testicular and epididymal sperm reserves and
19 sperm production of pubertal boars fed dietary fumonisin B(1). *Anim Reprod Sci*,
20 2008. 105(3-4): 392-7. #134
- 21 98. Gbore, F.A. Reproductive organ weights and semen quality of pubertal boars fed
22 dietary fumonisin B1. *Animal*, 2009. 3(8): 1133-7. #152
- 23 99. Sadler, T.W., A.H. Merrill, V.L. Stevens, M.C. Sullards, E. Wang and P. Wang.
24 Prevention of fumonisin B1-induced neural tube defects by folic acid. *Teratology*,
25 2002. 66(4): 169-76. #208
- 26 100. Cortinovis, C., F. Caloni, N.B. Schreiber and L.J. Spicer. Effects of fumonisin B1
27 alone and combined with deoxynivalenol or zearalenone on porcine granulosa cell
28 proliferation and steroid production. *Theriogenology*, 2014. 81(8): 1042-9. #219
- 29 101. Minervini, F., G.M. Lacalandra, A. Filannino, A. Garbetta, M. Nicassio, M.E.
30 Dell'aquila and A. Visconti. Toxic effects induced by mycotoxin fumonisin B1 on
31 equine spermatozoa: assessment of viability, sperm chromatin structure stability,
32 ROS production and motility. *Toxicol In Vitro*, 2010. 24(8): 2072-8. #221
- 33 102. Gelderblom, W.C. and S.D. Snyman. Mutagenicity of potentially carcinogenic
34 mycotoxins produced by *Fusarium moniliforme*. *Mycotoxin Res*, 1991. 7(2): 46-52.
35 #229
- 36 103. Park, D.L., S.M. Rua, Jr., C.J. Mirocha, E.S. Abd-Alla and C.Y. Weng. Mutagenic

- 1 potentials of fumonisin contaminated corn following ammonia decontamination
2 procedure. *Mycopathologia*, 1992. 117(1-2): 105-8. #232
- 3 104. Ehrlich, V., F. Darroudi, M. Uhl, H. Steinkellner, M. Zsivkovits and S. Knasmueller.
4 Fumonisin B(1) is genotoxic in human derived hepatoma (HepG2) cells.
5 *Mutagenesis*, 2002. 17(3): 257-60. #224
- 6 105. Knasmüller, S., N. Bresgen, F. Kassie, V. Mersch-Sundermann, W. Gelderblom, E.
7 Zöhrer and P.M. Eckl. Genotoxic effects of three *Fusarium* mycotoxins, fumonisin
8 B1, moniliformin and vomitoxin in bacteria and in primary cultures of rat
9 hepatocytes. *Mutat Res*, 1997. 391(1-2): 39-48. #230
- 10 106. Norred, W.P., R.D. Plattner, R.F. Vesonder, C.W. Bacon and K.A. Voss. Effects of
11 selected secondary metabolites of *Fusarium moniliforme* on unscheduled synthesis
12 of DNA by rat primary hepatocytes. *Food Chem Toxicol*, 1992. 30(3): 233-7. #231
- 13 107. Lerda, D., M. Biaggi Bistoni, N. Peralta, S. Ychari, M. Vazquez and G. Bosio.
14 Fumonisin in foods from Cordoba (Argentina), presence and genotoxicity. *Food*
15 *Chem Toxicol*, 2005. 43(5): 691-8. #226
- 16 108. Mobio, T.A., et al. Comparative study of the toxic effects of fumonisin B1 in rat C6
17 glioma cells and p53-null mouse embryo fibroblasts. *Toxicology*, 2003. 183(1-3):
18 65-75. #227
- 19 109. Sakai, A., C. Suzuki, Y. Masui, A. Kuramashi, K. Takatori and N. Tanaka. The
20 activities of mycotoxins derived from *Fusarium* and related substances in a
21 short-term transformation assay using v-Ha-ras-transfected BALB/3T3 cells (Bhas
22 42 cells). *Mutat Res*, 2007. 630(1-2): 103-11. #184
- 23 110. Sheu, C.W., I. Rodriguez, R.M. Eppley and J.K. Lee. Lack of transforming activity of
24 fumonisin B1 in BALB/3T3 A31-1-1 mouse embryo cells. *Food Chem Toxicol*, 1996.
25 34(8): 751-3. #200
- 26 111. Kouadio, J.H., S.D. Dano, S. Moukha, T.A. Mobio and E.E. Creppy. Effects of
27 combinations of *Fusarium* mycotoxins on the inhibition of macromolecular
28 synthesis, malondialdehyde levels, DNA methylation and fragmentation,
29 and viability in Caco-2 cells. *Toxicol*, 2007. 49(3): 306-317. #225
- 30 112. Demirel, G., B. Alpertunga and S. Ozden. Role of fumonisin B1 on DNA methylation
31 changes in rat kidney and liver cells. *Pharm Biol*, 2015. 53(9): 1302-10. #87
- 32 113. Domijan, A.M., D. Zeljezic, M. Milic and M. Peraica. Fumonisin B(1): oxidative
33 status and DNA damage in rats. *Toxicology*, 2007. 232(3): 163-9. #222
- 34 114. Domijan, A.M., M. Peraica, A.L. Vrdoljak, B. Radic, V. Zlender and R. Fuchs. The
35 involvement of oxidative stress in ochratoxin A and fumonisin B1 toxicity in rats.
36 *Mol Nutr Food Res*, 2007. 51(9): 1147-51. #223

- 1 115. Karuna, R. and B.S. Rao. Lack of micronuclei induction by fumonisin B(1)
2 mycotoxin in BALB/c mice. *Mycotoxin Res*, 2013. 29(1): 9-15. #233
- 3 116. Segvic-Klaric, M.S., S. Pepeljnjak and R. Ruzica. Genotoxicity of fumonisin B1,
4 beauvericin and ochratoxin A in porcine kidney PK15 cells: effects of individual and
5 combined treatment. *Croatica Chemica Acta*, 2008. 81(1): 139-146. #86
- 6 117. Osuchowski, M.F., G.L. Edwards and R.P. Sharma. Fumonisin B1-induced
7 neurodegeneration in mice after intracerebroventricular infusion is concurrent
8 with disruption of sphingolipid metabolism and activation of proinflammatory
9 signaling. *Neurotoxicology*, 2005. 26(2): 211-21. #242
- 10 118. Osuchowski, M.F., Q. He and R.P. Sharma. Endotoxin exposure alters brain and
11 liver effects of fumonisin B1 in BALB/c mice: implication of blood brain barrier.
12 *Food Chem Toxicol*, 2005. 43(9): 1389-97. #243
- 13 119. Banczerowski, P., I. Vilagi, P. Varro, Z. Sofalvy and I. Banczerowski-Pelyhe.
14 Functional pathology of brain development caused by food contaminant fumonisin
15 B-1. *Cereal Res Commun*, 2008. 36(Suppl 3): 1891-1894. #238
- 16 120. Banczerowski-Pelyhe, I., P. Banaszewski, P. Varro and I. Vilagi. Prenatal dietary
17 fumonisin B-1 exposure may modify learning processes in rat offspring. *Cereal Res*
18 *Commun*, 2008. 36(Suppl 3): 1947-1950. #239
- 19 121. Foreman, J.H., P.D. Constable, A.L. Waggoner, M. Levy, R.M. Eppley, G.W. Smith,
20 M.E. Tumbleson and W.M. Haschek. Neurologic abnormalities and cerebrospinal
21 fluid changes in horses administered fumonisin B1 intravenously. *J Vet Intern Med*,
22 2004. 18(2): 223-30. #240
- 23 122. Stockmann-Juvala, H., J. Mikkola, J. Naarala, J. Loikkanen, E. Elovaara and K.
24 Savolainen. Fumonisin B1-induced toxicity and oxidative damage in U-118MG
25 glioblastoma cells. *Toxicology*, 2004. 202(3): 173-83. #236
- 26 123. Stockmann-Juvala, H., J. Naarala, J. Loikkanen, K. Vahakangas and K. Savolainen.
27 Fumonisin B1-induced apoptosis in neuroblastoma, glioblastoma and hypothalamic
28 cell lines. *Toxicology*, 2006. 225(2-3): 234-41. #237
- 29 124. Osuchowski, M.F. and R.P. Sharma. Fumonisin B1 induces necrotic cell death in
30 BV-2 cells and murine cultured astrocytes and is antiproliferative in BV-2 cells
31 while N2A cells and primary cortical neurons are resistant. *Neurotoxicology*, 2005.
32 26(6): 981-92. #241
- 33 125. Theumer, M.G., A.G. Lopez, D.T. Masih, S.N. Chulze and H.R. Rubinstein.
34 Immunobiological effects of AFB1 and AFB1-FB1 mixture in experimental
35 subchronic mycotoxicoses in rats. *Toxicology*, 2003. 186(1-2): 159-70. #138
- 36 126. Bracarense, A.P., J. Lucioli, B. Grenier, G. Drociunas Pacheco, W.D. Moll, G.

- 1 Schatzmayr and I.P. Oswald. Chronic ingestion of deoxynivalenol and fumonisin,
2 alone or in interaction, induces morphological and immunological changes in the
3 intestine of piglets. *Br J Nutr*, 2012. 107(12): 1776-86. #177
- 4 127. Bouhet, S., E. Le Dorze, S. Peres, J.M. Fairbrother and I.P. Oswald. Mycotoxin
5 fumonisin B1 selectively down-regulates the basal IL-8 expression in pig intestine:
6 in vivo and in vitro studies. *Food Chem Toxicol*, 2006. 44(10): 1768-73. #251
- 7 128. Taranu, I., D.E. Marin, S. Bouhet, F. Pascale, J.D. Bailly, J.D. Miller, P. Pinton and
8 I.P. Oswald. Mycotoxin fumonisin B1 alters the cytokine profile and decreases the
9 vaccinal antibody titer in pigs. *Toxicol Sci*, 2005. 84(2): 301-7. #259
- 10 129. Devriendt, B., M. Gallois, F. Verdonck, Y. Wache, D. Bimczok, I.P. Oswald, B.M.
11 Goddeeris and E. Cox. The food contaminant fumonisin B(1) reduces the maturation
12 of porcine CD11R1(+) intestinal antigen presenting cells and antigen-specific
13 immune responses, leading to a prolonged intestinal ETEC infection. *Vet Res*, 2009.
14 40(4): 40. #252
- 15 130. Halloy, D.J., P.G. Gustin, S. Bouhet and I.P. Oswald. Oral exposure to culture
16 material extract containing fumonisins predisposes swine to the development of
17 pneumonitis caused by *Pasteurellamultocida*. *Toxicology*, 2005. 213(1-2): 34-44.
18 #254
- 19 131. Marin, D.E., I. Taranu, F. Pascale, A. Lionide, R. Burlacu, J.D. Bailly and I.P.
20 Oswald. Sex-related differences in the immune response of weanling piglets
21 exposed to low doses of fumonisin extract. *Br J Nutr*, 2006. 95(6): 1185-92. #256
- 22 132. Ramos, C.M., E.M. Martinez, A.C. Carrasco, J.H.L. Puente, F. Quezada, J.T. Perez,
23 I.P. Oswald and S.M. Elvira. Experimental trial of the effect of fumonisin B1 and
24 the PRRS virus in swine. *J Anim Vet Advances*, 2010. 9(9): 1301-1310. #257
- 25 133. Tornyos, G., M. Kovacs, M. Rusvai, P. Horn, J. Fodor and F. Kovacs. Effect of dietary
26 fumonisin B1 on certain immune parameters of weaned pigs. *Acta Vet Hung*, 2003.
27 51(2): 171-9. #260
- 28 134. Burel, C., et al. Effect of low dose of fumonisins on pig health: immune status,
29 intestinal microbiota and sensitivity to *Salmonella*. *Toxins (Basel)*, 2013. 5(4):
30 841-64. #278
- 31 135. Sharma, D., R.K. Asrani, D.R. Ledoux, N. Jindal, G.E. Rottinghaus and V.K. Gupta.
32 Individual and combined effects of fumonisin b1 and moniliformin on
33 clinicopathological and cell-mediated immune response in Japanese quail. *Poult Sci*,
34 2008. 87(6): 1039-51. #258
- 35 136. Taranu, I., D.E. Marina, R. Burlacu, P. Pinton, V. Damian and I.P. Oswald.
36 Comparative aspects of in vitro proliferation of human and porcine lymphocytes

- 1 exposed to mycotoxins. Arch Anim Nutr, 2010. 64(5): 383-93. #92
- 2 137. Wan, L.Y., K.J. Allen, P.C. Turner and H. El-Nezami. Modulation of mucin mRNA
3 (MUC5AC and MUC5B) expression and protein production and secretion in
4 Caco-2/HT29-MTX co-cultures following exposure to individual and combined
5 Fusarium mycotoxins. Toxicol Sci, 2014. 139(1): 83-98. #88
- 6 138. Luongo, D., L. Severino, P. Bergamo, R. De Luna, A. Lucisano and M. Rossi.
7 Interactive effects of fumonisin B1 and alpha-zearalenol on proliferation and
8 cytokine expression in Jurkat T cells. Toxicol In Vitro, 2006. 20(8): 1403-10. #91
- 9 139. Myburg, R.B., N. Needhi and A.A. Chuturgoon. The ultrastructural effects and
10 immunolocalisation of fumonisin B1 on cultured oesophageal cancer cells (SNO). S
11 Afr J Sci, 2009. 105: 217-222. #361
- 12 140. Wang, E., W.P. Norred, C.W. Bacon, R.T. Riley and A.H. Merrill, Jr. Inhibition of
13 sphingolipid biosynthesis by fumonisins. Implications for diseases associated with
14 Fusarium moniliforme. J Biol Chem, 1991. 266(22): 14486-90. #296
- 15 141. Domijan, A.M. Fumonisin B(1): a neurotoxic mycotoxin. Arh Hig Rada Toksikol,
16 2012. 63(4): 531-44. #246
- 17 142. Kwon, O.S., J.A. Sandberg and W. Slikker, Jr. Effects of fumonisin B1 treatment on
18 blood-brain barrier transfer in developing rats. Neurotoxicol Teratol, 1997. 19(2):
19 151-5. #244
- 20 143. Domijan, A.M. and A.Y. Abramov. Fumonisin B1 inhibits mitochondrial respiration
21 and deregulates calcium homeostasis--implication to mechanism of cell toxicity. Int
22 J Biochem Cell Biol, 2011. 43(6): 897-904. #274
- 23 144. Sugita-Konishi, Y., Y. Kamata, T. Sato, T. Yoshinari and S. Saito. Exposure and risk
24 assessment for ochratoxin A and fumonisins in Japan. Food Addit Contam Part A
25 Chem Anal Control Expo Risk Assess, 2013. 30(8): 1392-401. #304
- 26 145. Sun, G., S. Wang, X. Hu, J. Su, Y. Zhang, Y. Xie, H. Zhang, L. Tang and J.S. Wang.
27 Co-contamination of aflatoxin B1 and fumonisin B1 in food and human dietary
28 exposure in three areas of China. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control
29 Expo Risk Assess, 2011. 28(4): 461-70. #326
- 30 146. 3.2.10, T. Collection of occurrence data of Fusarium toxins in food and assessment
31 of dietary intake by the population of EU member states. EU SCOOP, 2001. #301
- 32 147. Leblanc, J.C., A. Tard, J.L. Volatier and P. Verger. Estimated dietary exposure to
33 principal food mycotoxins from the first French Total Diet Study. Food Addit
34 Contam, 2005. 22(7): 652-72. #318
- 35 148. ANSES. Second french total diet study.
36 <http://www.tds-exposure.eu/sites/default/files/WP1/RapportEAT2EN1.pdf>, 2011.

- 1 #302
- 2 149. Dall'Asta, C., A.P. Scarlato, G. Galaverna, F. Brighenti and N. Pellegrini. Dietary
3 exposure to fumonisins and evaluation of nutrient intake in a group of adult celiac
4 patients on a gluten-free diet. *Mol Nutr Food Res*, 2012. 56(4): 632-40. #303
- 5 150. Solfrizzo, M., L. Gambacorta and A. Visconti. Assessment of multi-mycotoxin
6 exposure in southern Italy by urinary multi-biomarker determination. *Toxins*
7 (Basel), 2014. 6(2): 523-38. #309
- 8 151. Bakker, M.I., G.J.A. Speijers, W.E. Paulsch and H.P. van Egmond. Risk assessment
9 of fumonisin B1 in the Netherlands. Bilthoven, the Netherlands, National Institute
10 for Public Health and the Environment (RIVM) (Report No. 310301001), 2003. #333
- 11 152. Ariñoa, A., G. Estopañan, T. Juan and J.M. Herrera. Estimation of dietary intakes
12 of fumonisins B1 and B2 from conventional and organic corn. *Food Control*, 2007.
13 18(9): 1058-1062. #334
- 14 153. Kimanya, M.E., B. De Meulenaer, K. Baert, B. Tiisekwa, J. Van Camp, S.
15 Samapundo, C. Lachat and P. Kolsteren. Exposure of infants to fumonisins in
16 maize-based complementary foods in rural Tanzania. *Mol Nutr Food Res*, 2009.
17 53(5): 667-74. #316
- 18 154. Magoha, H., B. De Meulenaer, M. Kimanya, D. Hipolite, C. Lachat and P. Kolsteren.
19 Fumonisin B1 contamination in breast milk and its exposure in infants under 6
20 months of age in Rombo, Northern Tanzania. *Food Chem Toxicol*, 2014. 74: 112-6.
21 #313
- 22 155. van der Westhuizen, L., G.S. Shephard, J.P. Rheeder, N.I. Somdyala and W.F.
23 Marasas. Sphingoid base levels in humans consuming fumonisin-contaminated
24 maize in rural areas of the former Transkei, South Africa: a cross-sectional study.
25 *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 2008. 25(11):
26 1385-91. #281
- 27 156. van der Westhuizen, L., G.S. Shephard, J.P. Rheeder and H.M. Burger. Individual
28 fumonisin exposure and sphingoid base levels in rural populations consuming
29 maize in South Africa. *Food Chem Toxicol*, 2010. 48(6): 1698-703. #282
- 30 157. van der Westhuizen, L., G.S. Shephard, H.M. Burger, J.P. Rheeder, W.C.
31 Gelderblom, C.P. Wild and Y.Y. Gong. Fumonisin B1 as a urinary biomarker of
32 exposure in a maize intervention study among South African subsistence farmers.
33 *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011. 20(3): 483-9. #59
- 34 158. Torres, O.A., et al. Estimated fumonisin exposure in Guatemala is greatest in
35 consumers of lowland maize. *J Nutr*, 2007. 137(12): 2723-9. #315
- 36 159. Torres, O., et al. Urinary fumonisin B1 and estimated fumonisin intake in women

- 1 from high- and low-exposure communities in Guatemala. *Mol Nutr Food Res*, 2014.
2 58(5): 973-83. #308
- 3 160. Bordin, K., R.E. Rosim, D.V. Neeff, G.E. Rottinghaus and C.A. Oliveira. Assessment
4 of dietary intake of fumonisin B(1) in Sao Paulo, Brazil. *Food Chem*, 2014. 155:
5 174-8. #310
- 6 161. Dvorak, N.J., R.T. Riley, M. Harris and J.A. McGregor. Fumonisin mycotoxin
7 contamination of corn-based foods consumed by potentially pregnant women in
8 southern California. *J Reprod Med*, 2008. 53(9): 672-6. #314
- 9 162. Kimanya, M.E., B. De Meulenaer, D. Roberfroid, C. Lachat and P. Kolsteren.
10 Fumonisin exposure through maize in complementary foods is inversely associated
11 with linear growth of infants in Tanzania. *Mol Nutr Food Res*, 2010. 54(11): 1659-67.
12 #325
- 13 163. Hendricks, K. Fumonisin and neural tube defects in South Texas. *Epidemiology*,
14 1999. 10(2): 198-200. #210
- 15 164. Missmer, S.A., L. Suarez, M. Felkner, E. Wang, A.H. Merrill, Jr., K.J. Rothman and
16 K.A. Hendricks. Exposure to fumonisins and the occurrence of neural tube defects
17 along the Texas-Mexico border. *Environ Health Perspect*, 2006. 114(2): 237-41. #201
- 18 165. Suarez, L., M. Felkner, J.D. Brender, M. Canfield, H. Zhu and K.A. Hendricks.
19 Neural tube defects on the Texas-Mexico border: what we've learned in the 20 years
20 since the Brownsville cluster. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2012. 94(11):
21 882-92. #202
- 22 166. Gong, Y.Y., L. Torres-Sanchez, L. Lopez-Carrillo, J.H. Peng, A.E. Sutcliffe, K.L.
23 White, H.U. Humpf, P.C. Turner and C.P. Wild. Association between tortilla
24 consumption and human urinary fumonisin B1 levels in a Mexican population.
25 *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008. 17(3): 688-94. #324
- 26 167. Yoshizawa, T., A. Yamashita and Y. Luo. Fumonisin occurrence in corn from high-
27 and low-risk areas for human esophageal cancer in China. *Appl Environ Microbiol*,
28 1994. 60(5): 1626-9. #321
- 29 168. Abnet, C.C., et al. Sphingolipids as biomarkers of fumonisin exposure and risk of
30 esophageal squamous cell carcinoma in china. *Cancer Causes Control*, 2001. 12(9):
31 821-8. #322
- 32 169. Groves, F.D., L. Zhang, Y.S. Chang, P.F. Ross, H. Casper, W.P. Norred, W.C. You and
33 J.F. Fraumeni, Jr. Fusarium mycotoxins in corn and corn products in a high-risk
34 area for gastric cancer in Shandong Province, China. *J AOAC Int*, 1999. 82(3):
35 657-62. #329
- 36 170. Rheeder, J.P., W.F.O. Marasas, P.G. Thiel, E.W. Sydenham, G.S. Shephard and D.J.

- 1 van Schalkwyk. *Fusarium moniliforme* and fumonisins in corn in relation to human
2 esophageal cancer in Transkei. *Phytopathology*, 1992. 82(353-357). #331
- 3 171. Shephard, G.S., W.F. Marasas, H.M. Burger, N.I. Somdyala, J.P. Rheeder, L. Van
4 der Westhuizen, P. Gatyeni and D.J. Van Schalkwyk. Exposure assessment for
5 fumonisins in the former Transkei region of South Africa. *Food Addit Contam*, 2007.
6 24(6): 621-9. #335
- 7 172. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. IARC
8 Lyon, France, 1993. 56: 445-466. #338
- 9 173. SCF. Updated opinion of the scientific committee on food on fumonisin B1, B2 and
10 B3. 2003. #342
- 11 174. EFSA. Scientific opinion on the safety and efficacy of fumonisin esterase
12 (FUMzyme) as a technological feed additive for pigs. *EFSA Journal*, 2014. 12(5):
13 3667. #343
- 14 175. Risk assessment of mycotoxins in cereal grain in Norway. Opinion of the Scientific
15 Steering Committee of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety, 2013.
16 #341
- 17 176. Series, W.T.R. Evaluation of certain mycotoxins in food, Fifty-sixth report of the
18 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical
19 Report Series No 906, 2002: 16-26. #336
- 20 177. FAO/WHO. 56th JECFA Summary.
21 <ftp://ftp.fao.org/codex/Meetings/CCFAC/ccfac33/56th%20JECFA%20Summary.pdf>,
22 2001. #352
- 23 178. Humpf, H.U. and K.A. Voss. Effects of thermal food processing on the chemical
24 structure and toxicity of fumonisin mycotoxins. *Mol Nutr Food Res*, 2004. 48(4):
25 255-69. #50
- 26 179. Rychlik, M., H.U. Humpf, D. Marko, S. Dänicke, A. Mally, F. Berthiller, H. Klaffke
27 and N. Lorenz. Proposal of a comprehensive definition of modified and other forms
28 of mycotoxins including “masked” mycotoxins. *Mycotoxin Res*, 2014. 30(4): 197-205.
29 #29
- 30 180. Berthiller, F., et al. Masked mycotoxins: a review. *Mol Nutr Food Res*, 2013. 57(1):
31 165-86. #27
- 32 181. Park, J.W., P.M. Scott, B.P. Lau and D.A. Lewis. Analysis of heat-processed corn
33 foods for fumonisins and bound fumonisins. *Food Addit Contam*, 2004. 21(12):
34 1168-1178. #26
- 35 182. Norred, W.P., R.D. Plattner, M.A. Dombink-Kurtzman, F.I. Meredith and R.T. Riley.
36 Mycotoxin-induced elevation of free sphingoid bases in precision-cut rat liver slices:

- 1 specificity of the response and structure-activity relationships. *Toxicol Appl*
2 *Pharmacol*, 1997. 147(1): 63-70. #7
- 3 183. Voss, K.A., R.T. Riley, C.W. Bacon, F.I. Meredith and W.P. Norred. Toxicity and
4 sphinganine levels are correlated in rats fed fumonisin B(1) (FB(1)) or hydrolyzed
5 FB(1). *Environ Toxicol Pharmacol*, 1998. 5(2): 101-4. #8
- 6 184. Voss, K.A., C.W. Bacon, F.I. Meredith and W.P. Norred. Comparative subchronic
7 toxicity studies of nixtamalized and water-extracted *Fusarium moniliforme* culture
8 material. *Food Chem Toxicol*, 1996. 34(7): 623-32. #172
- 9 185. Gelderblom, W.C., M.E. Cawood, S.D. Snyman, R. Vlegaar and W.F. Marasas.
10 Structure-activity relationships of fumonisins in short-term carcinogenesis and
11 cytotoxicity assays. *Food Chem Toxicol*, 1993. 31(6): 407-14. #169
- 12 186. Hahn, I., et al. Effects of orally administered fumonisin B(1) (FB(1)), partially
13 hydrolysed FB(1), hydrolysed FB(1) and N-(1-deoxy-D-fructos-1-yl) FB(1) on the
14 sphingolipid metabolism in rats. *Food Chem Toxicol*, 2015. 76: 11-8. #283
- 15 187. Collins, T.F., et al. Effects of aminopentol on in utero development in rats. *Food*
16 *Chem Toxicol*, 2006. 44(2): 161-9. #284
- 17 188. Humpf, H.U., E.M. Schmelz, F.I. Meredith, H. Vesper, T.R. Vales, E. Wang, D.S.
18 Menaldino, D.C. Liotta and A.H. Merrill, Jr. Acylation of naturally occurring and
19 synthetic 1-deoxysphinganines by ceramide synthase. Formation of
20 N-palmitoyl-aminopentol produces a toxic metabolite of hydrolyzed fumonisin, AP1,
21 and a new category of ceramide synthase inhibitor. *J Biol Chem*, 1998. 273(30):
22 19060-4. #5
- 23 189. Norred, W.P., R.T. Riley, F.I. Meredith, S.M. Poling and R.D. Plattner. Instability of
24 N-acetylated fumonisin B1 (FA1) and the impact on inhibition of ceramide synthase
25 in rat liver slices. *Food Chem Toxicol*, 2001. 39(11): 1071-8. #3
- 26 190. Lu, Z., W.R. Dantzer, E.C. Hopmans, V. Prisk, J.E. Cunnick, P.A. Murphy and S.
27 Hendrich. Reaction with fructose detoxifies fumonisin B1 while stimulating
28 liver-associated natural killer cell activity in rats. *J Agric Food Chem*, 1997. 45(3):
29 803-809. #4
- 30 191. Park, J.W., P.M. Scott and B.P.Y. Lau. Analysis of N-fatty acyl fumonisins in
31 alkali-processed corn foods. *Fd Sci Biotech*, 2013. 22(Supplement 1): 147-152. #31
- 32 192. Harrer, H., E.L. Laviad, H.U. Humpf and A.H. Futerman. Identification of
33 N-acyl-fumonisin B1 as new cytotoxic metabolites of fumonisin mycotoxins. *Mol*
34 *Nutr Food Res*, 2013. 57(3): 516-22. #104

35
36