

かび毒・自然毒等専門調査会

第38回会合議事録

1. 日時 平成28年3月24日（木） 10：01～11：58

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

- (1) フモニシンの食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

宮崎座長、合田専門委員、小西専門委員、杉山専門委員、
鈴木専門委員、豊福専門委員、長島専門委員

（専門参考人）

新井専門参考人、渋谷専門参考人、吉成専門参考人

（食品安全委員会委員）

佐藤委員長、山添委員、熊谷委員、吉田委員

（説明者）

一般財団法人日本食品分析センター

伊佐川部長、中村主任

（事務局）

姫田事務局長、東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、
田中課長補佐、大快係員、小山技術参与

5. 配布資料

資料1 セラミドの代謝と機能ーセラミド合成阻害物質フモニシンB1の予測作用ー
（新井専門参考人説明資料）

資料2 平成27年度「フモニシンに係る食品健康影響評価に関する調査」調査報告書
（一般財団法人日本食品分析センター）

資料3 フモニシンの食品健康影響評価の進捗状況と今後の進め方（案）

参考資料 フモニシン評価書（骨子案）

6. 議事内容

○宮崎座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第38回「かび毒・自然毒等専門調査会」を開催いたします。

本日は7名の専門委員に御出席いただいております。欠席の専門委員は、荒川専門委員、川原専門委員、久米田専門委員、矢部専門委員、山崎専門委員、渡辺専門委員の6名でございます。

本日は専門参考人として、3名の先生方に御出席いただいております。

東京大学大学院薬学系研究科衛生化学教室教授の新井洋由専門参考人。

東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門教授の渋谷淳専門参考人。

国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第四室主任研究官の吉成知也専門参考人です。

3人の専門参考人の先生方、よろしく願いいたします。

さらに食品安全委員会からは、4名の委員に御出席をいただいております。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元の資料でございます「第38回食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会 議事次第」を御覧いただきたいと思っております。

それでは、議事に入ります前に、事務局より本日の資料の確認をお願いします。

○田中課長補佐 配付資料の確認の前に、事務局の体制についてですけれども、1月より新たに大快係員がかび毒・自然毒等を担当させていただいております。

○大快係員 大快です。よろしく願いいたします。

○田中課長補佐 それでは、配布資料の確認をさせていただきます。

本日の配付資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿のほかに4点でございます。

以上の資料を用意しております。不足の資料等はございませんでしょうか。

なお、これまでの評価書及び今般御報告いただく調査事業によって収集した文献、こちらにつきましては、評価書はお席後ろの机上にファイルを、調査事業によって収集した文献はそちらに一部積んでおりますけれども、タブレットにも用意しております。必要に応じて、適宜御覧いただけますようお願いいたします。

また、傍聴の方に申し上げますが、専門委員のお手元にあるものにつきましては、著作権の関係と大部になりますことなどから、傍聴の方にはお配りしていないものがございます。調査審議中に引用されたもののうち閲覧可能なものにつきましては、調査会終了後、事務局で閲覧できるようにしておりますので、傍聴の方で必要とされる場合は、この会議終了後に事務局までお申し出いただければと思います。

以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、事務局から、平成15年10月2日食品安全委員会決定の「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づいて、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告をお願いします。

○田中課長補佐 それでは、本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する

事項について御報告します。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2の(1)に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

委員の皆様から提出いただきました確認書につきまして、相違はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、本日の審議に入る前に、前回の専門調査会での審議内容についておさらいをしたいと思います。

前回の専門調査会では、フモニシンの遺伝毒性の知見について事務局から説明が行われました。若干の審議をいただきまして、毒性発現機序について、特に血液脳関門あるいは胎盤を通過するかどうかということとセラミド合成と毒性との関連について事務局から知見の説明をいただいて、若干の御議論をいただきました。審議の結果、今後その他の毒性に関する知見を確認した上で引き続き、遺伝毒性等について、この調査会で審議を行うということを確認していただきました。

フモニシンの汚染実態調査の結果とばく露ばく露量の推定について事務局から説明していただきまして、審議の結果、日本におけるフモニシンばく露ばく露量推定については厚生労働科学研究の結果を用いることが確認されました。

以上が前回の専門調査会のおさらいとなります。

それでは、早速、議事(1)を開始したいと思います。本日は専門参考人よりフモニシンの毒性に関する知見について御紹介をいただきたいと思います。

東京大学大学院薬学系研究科衛生化学教室教授の新井洋由専門参考人より「セラミドの代謝と機能—セラミド合成阻害物質フモニシンB1の予測作用—」という題目で御講義をいただきたいと思います。

フモニシンB1は豚の肺水腫、馬の白質脳症、ヒトの神経管閉鎖障害の原因物質とされており、これらの毒性にはフモニシンB1によるセラミド合成酵素阻害作用が関与していると考えられております。今回はこのようなフモニシンB1の毒性機序についての理解を深めるために、新井専門参考人にセラミドを含むスフィンゴ脂質の生合成及び代謝経路、生物学的役割、その異常による細胞への毒性メカニズム等について御講演をいただきたいと思っております。

それでは、新井専門参考人、よろしくお願ひいたします。

○新井専門参考人 どうも御紹介をありがとうございます。東京大学薬学部の衛生化学教室の新井と申します。専門は脂質研究ですけれども、正直に言いまして、あまりセラミド

関係の脂質はそれほど詳しくないのですが、脂質生物学者の立場から、フモニシンの予測作用というものを今日は少しディスカッションしたいと思います。

(PP)

これはフモニシンの構造式です。

(PP)

御存じのように、セラミドの合成というのはPalmitoyl CoAとL-Serineの縮合から始まりまして、そこにもう一個、このアミノ基に飽和脂肪酸が結合して最終的にセラミドが合成できるわけです。セラミドの一番大きなほかの脂質との違いは見ていただくとわかりますように、2本の脂肪酸がついているのですけれども、どちらも飽和脂肪酸、ここで二重結合が1回入るのですが、比較的根元のほうといいますか、そちらのほうについているということで、基本的には飽和脂肪酸が2本ついているというのが、セラミドからできる脂質の大きな特徴になります。

(PP)

フモニシンはここの脂肪酸のアシル化酵素の阻害剤ということで見つけ出されたものですが、実際にこの資料を配った後に御質問がありまして、ドーズレスポンスとか、そういうのが検討されているのかというのが御質問にありました。

(PP)

配付資料にはありませんけれども、その後に調べてみましたところ、1990年くらいの論文ですが、フモニシンのスフィンゴリピッドに対する阻害効果ということで、こちらはヘパトサイトを使った培養細胞でのスフィンゴ脂質の合成がドーズディペンデントに阻害される。比較的早く阻害されるのですけれども、こちらは肝臓のマイクロソームフラクションを使って酵素アッセイで確かに先ほど示した酵素のステップがドーズディペンデントに阻害されているということで、この酵素の阻害剤であるということが1990年くらいに確認されています。

(PP)

これも皆さん御存じのように、セラミドというのはまだ脂質全体の中から見ると中間体でして、セラミドからはスフィンゴミエリン、スフィンゴグリコリピッド、スフィンゴシン1-リン酸といったものが主に産生されるということはよく知られていますので、このセラミドの合成阻害の結果に起こることとしては、スフィンゴミエリン、スフィンゴグリコリピッドあるいはスフィンゴシン1-リン酸の産生の低下が予想されるわけですが、全部低下する可能性はありますが、過去の知見から、それぞれの脂質がなくなるといいますか、少し低下するとどうということが起こるかを少し調べてみました。

(PP)

まず最初に、先にスフィンゴグリコリピッドのほうについてお話しします。ここにセラミドがありまして、セラミドに糖鎖がつく反応がスフィンゴグリコリピッドの合成系でありまして、まず大きく2つに分かれていまして、セラミドにガラクトースがつく反応がこ

これらの酵素でして、これらの最終産物はスルファタイドというものが糖脂質の一つとして知られています。

(PP)

スルファタイドというのは次のスライドにありますように、このセラミドにガラクトースがついて、この糖のところに硫酸基がつくという、硫酸基を持つということで非常にマイナスチャージの高い脂質として知られていますけれども、こういったものがまず合成されるわけですが、スライドに書いてありますように、スルファタイドはミエリンに多いということが知られています。ガラクトースセラミドとスルファタイドは（それぞれミエリン鞘における総脂質の23%及び4%と）このくらいの割合で脳に多いということです。

(PP)

しかも、ガラクトシルセラミド合成酵素のノックアウトマウスのフェノタイプとしては神経系の異常が実際に多いわけですが、ミエリンの空胞化や軸索の膨化というような異常が知られています。ただし、これは完全にノックアウトマウスですので、完全にこれができない状況ですから、これがフモニシンの投与によって起こるかということは、私も予測はできません。脳に届くかという問題もあります。

(PP)

もう一つの糖脂質の合成系としては、グルコースがつく経路があります。グルコースがセラミドについて、そこからグルコシドセラミドというところから、さらに糖が2個ついたり、3個ついたりして、こういったさまざまな糖脂質ができてくるわけです。

(PP)

こちらの糖脂質のスタートラインはグルコシドセラミドができるところですが、このグルコシルセラミド合成酵素のノックアウトマウスでは完全に子供は生まれてこない。胎児の10日くらいのところで死んでしまうということで、こちらの糖脂質のどれかは必要なのだろうということがわかっていますけれども、この酵素が生まれてからコンディショナルにノックアウトとした論文も少し探したのですが、あまりいい論文が見つからなくて、少なくとも胎児の時期にこちらの糖脂質が全くできないと胎児は成長できないということは知られています。

(PP)

文献的には、今これは全部の酵素のノックアウトマウスはない状態ですが、これはこの酵素ですね。ここは正常で、ここまではできるのですが、このGM2/GD2合成酵素がないような状態ですと、生まれて見かけ上は正常に発育もするということが知られていますが、精子形成不全やテストステロンが低いとか、脾臓の増殖反応が悪いとか、神経、脊髄変性とか、そういったことが知られていて、神経系、メカニズムはよくわかっていないのですが、精子形成などに多少異常がこちらの糖脂質がないと起こるということも知られています。

(PP)

これも後で追加した資料で、お配りした資料にはありませんけれども、こちらの2つのノックアウトマウスも報告されていまして、ここがないと、こちらの糖脂質はできるわけですが、ここからこちらができないとなると、見かけ上は正常なのですが、てんかんのようなフェノタイプ異常を示すとか、あるいはこちらの酵素はここより以降ができないようなマウスでは、見かけ上はあまり大きな変化はなくて、こちらの糖脂質で、こちらの糖脂質の役割をしているのではないかということが、論文上はディスカッションされています。

完全にセラミドから糖脂質ができないと、かなりシビアな異常は出ますけれども、それがある程度低下したときにどういう異常が出るかということとはあまりわかりませんが、我々の感覚的には、例えば半分減っても糖脂質によりフェノタイプは見えにくいかなという感覚を持っています。フモニシンが神経系に行くかどうかという問題もありますので、フモニシンの投与によって、こういうフェノタイプが出るかというのは、知見もあまりないようです。

(PP)

今はスフィンゴ脂質のない状況ではどういうことが起こるかというお話をしたのですが、次にスフィンゴミエリンについてお話をさせていただきます。

(PP)

スフィンゴミエリンは先ほどのセラミドからホスファチジルコリンのコリン部分がセラミドに移るとスフィンゴミエリンが合成されるわけですが、このスフィンゴミエリンはどのような特徴があるかを次にお話しします。

(PP)

先ほど言いましたように、スフィンゴミエリンはほかのリン脂質と違って飽和脂肪酸、本当は不飽和ですが、性質的にはかなり飽和に近い脂肪酸を持っているというのが大きな特徴で、例えば同じコリン骨格、リン酸とコリンを持っているようなリン脂質でもグリセロール骨格のホスファチジルコリンという、これは細胞膜のメジャーなリン脂質ですが、これは脂肪酸が2本ついています、必ずではないのですが、かなり多くのホスファチジルコリンには不飽和脂肪酸が必ずついています。

これは実際にマウスの肝臓のホスファチジルコリンの脂肪酸の組み合わせをMSで分析したものですけれども、見ていただくとわかりますように、1本は飽和脂肪酸ですが、もう一本は不飽和脂肪酸を持っているホスファチジルコリンが圧倒的に多い。少しだけ両方とも飽和のホスファチジルコリンがありますけれども、不飽和脂肪酸を持っているのがホスファチジルコリンの特徴で、一方、スフィンゴミエリンはここのところは同じですが、2本とも飽和脂肪酸であるというのが大きな特徴です。

(PP)

では、飽和脂肪酸を持つリン脂質はどのような特徴があるかといいますと、実は細胞膜、できているのはバイレイヤーでできているのは御存じだと思いますけれども、この中に飽

和脂肪酸を持つリン脂質と不飽和脂肪酸を持つリン脂質が同時に存在すると、飽和脂肪酸を持つリン脂質と特にスフィンゴ脂質、スフィンゴミエリンはコレステロールと非常にアフィニティーが高いということが言われています。

実際に私たちもスフィンゴミエリンの合成を抑制するとコレステロールの量も減りますし、コレステロールの量を抑制するとスフィンゴミエリンも減るといって見えていますので、確かにスフィンゴミエリンとコレステロールは、1対1かどうかはわかりませんが、比較的コンプレックスをつくって細胞膜に存在すると。しかも、そのスフィンゴミエリンとコレステロールのコンプレックスというのは、不飽和脂肪酸を持つほかのリン脂質とは違う層に存在しているといっているので、最近はこのドメインのことをラフトとか言われています。

これはインターネットからとってきたものですが、バイレイヤーの中にこういったラフトが、塊があるようなものが生体膜の実際の構造ではないかと言われています。この構造は必ずしも安定的な構造ではなくて、すぐに分かれて、またすぐ次のラフトとくっついたりということで、非常にトランジェントな構造体なのですが、飽和脂肪酸を持つリン脂質はこういったラフト構造をつくりやすいということが物理化学的にも示されています。

(PP)

では、そのラフトにはどういうものが集まってくるかと言いますと、先ほど言いましたように、スフィンゴミエリンとコレステロールがまずラフトを構成するわけですが、そこにはほかにどういうものが集まっているかという、先ほど言いましたように糖脂質も飽和脂肪酸からできていますので、糖脂質もこのラフトに集まっているということが知られていますし、例えばこちらにあるようなc-SrcとかスモールGタンパクとかは、このタンパクの中でパルミトイル化修飾を受ける。タンパクにパルミチン酸がつくのですが、パルミチン酸はシグナル伝達とか、がん化で重要な分子ですが、こういったパルミトイル化修飾されたタンパクもマイクロドメインに集まってくるということも実験的に示されています。

(PP)

後でお話をしますが、もう一つは、GPIアンカー型のタンパクというのがラフトに集まってくるということが知られています。これも後で詳しく説明します。

全部の膜タンパクではないのですが、ある種の膜タンパクはこのラフトに集積しやすい。受容体あるいは接着分子とか、実際に私も接着タンパクを含むマイクロドメインをとってきますと、スフィンゴミエリンが多いということも実際に見えていますので、ある種の膜タンパクは集合しやすい。実はこの受容体の膜タンパクは次の下流の細胞内のシグナルを伝えやすくするために、受容体と下流の分子が会合しやすいようにマイクロドメインが使われている。ですから、スフィンゴミエリンの合成が遅くなりますと、このマイクロドメインの量が少なくなる可能性は大いにあると思います。

先ほど言いましたように、ある種の膜タンパクはマイクロドメインに集まりやすいというお話をしましたが、実際に我々は膜タンパクを見て、この膜タンパクがマイクロドメインに集まりやすいかというのは、まだ予測はできない状況なのですけれども、一般的に飽和脂肪酸を持つリン脂質は不飽和脂肪酸を持つリン脂質よりも少し長いといいますか、伸びているわけですから長く見えるわけなのですけれども、少し膜の厚さが厚くなると言われています。

実際にそうなのですけれども、膜タンパクの疎水性部分は膜に貫通するわけですが、大体普通は α ヘリックスが23個か24個くらいで、 α ヘリックスを大体3回か4回巻きながら膜を貫通するわけなのですけれども、その疎水性のアミノ酸がもう少し多いタンパクがたまにあるのですが、そういったタンパクは膜の厚い部分に集まりやすいのではないかということで、そういったことでこのラフトに集まりやすい膜タンパクというのは、疎水性部分が長そうなものがどうも集まってきそうだと。逆に言うと、ラフトに集めるためには疎水性部分のアミノ酸の数を多くして、ここに集めようとしているという可能性が考えられます。なかなか予測はできないのですけれども、そういうことが一応言われています。

(PP)

もう一つ、これは私たちの実験的にもそうなのですけれども、普通は膜タンパクで、刺激を受けていないと普通のラフトドメインにないのですが、刺激を受けるとこれが直接パルミトイル化されたりして、それがラフトドメインに集まってきて、お互いに二量体化しやすくなって、二量体化すると、例えばお互いにリン酸化して、カイネースのリン酸化シグナルを次に伝えるとか、あるいは先ほど言いましたように、パルミトイル化されたRasとか、そういったスモールGタンパクのようにシグナルを伝えていくというようなことも言われています。

具体的にちょっとだけ。こういったシグナルの伝達には、ラフト構造がエッセンシャルではないのだけれども、効率を上げるのに必要だと。私たちの経験上では、Toll-like レセプターとかIgE受容体などが刺激を受けたときに、こういったラフト構造に集まって二量体化して下流にシグナルを伝えるというようなことが知られています。

(PP)

これはプリントにはお配りしていない我々の最近出ているデータなのですけれども、1つの例としてお話しします。例えばDNAウイルスが感染すると細胞質にDNAが出てくるわけですが、細胞質のDNAは基本的には毒なわけで、細胞がそれを排除するために最終的にはインターフェロンとか炎症性サイトカインを出して、このウイルス攻撃に対して防御するようなメカニズムがあります。

この細胞質のDNAを認識するタンパクとしてSTINGというタンパクが知られていて、このSTINGというタンパクは通常は小胞体膜にあるのですが、ウイルス由来のDNAなどが細胞質に増えると、これに結合することによって活性化されて、ゴルジ体に移ってくるとパルミトイル化を受ける。パルミトイル化をなぜ受けなくてはいけないかという、

実はゴルジ体における脂質ラフトがあって、この脂質ラフトでパルミトイル化されたSTINGが凝集することが、次のインターフェロン応答とかを起こすのにエッセンシャルだということがわかってきたのです。

(PP)

たまに我々が使う技術としては、先ほど言いましたように、スフィンゴミエリンは長い飽和脂肪酸からできているスフィンゴミエリンで、これがラフトをつくっているわけですが、ここにC6セラミドという片方の脂肪酸の炭素数が6個だけしか持たないセラミドを細胞にかけて加えますと、これもスフィンゴミエリン合成酵素によって炭素数の少ないスフィンゴミエリンが合成される。炭素数の少ないスフィンゴミエリンが合成され、これがラフトに入ると、長い飽和脂肪酸同士が集まっているラフトの構造を壊しているということが知られていて、C6セラミドはスフィンゴミエリンのラフトを抑制する試薬として、我々は実験的によく使います。

こういうのをかけてみるとどういうことが起こるかということ、先ほど言いましたように、dsDNAが細胞質にふえるとインターフェロン等、細胞でメッセンジャーが上がってくるわけですが、そこにD体のC6セラミドを加えておくと、その反応が一気に落ちるということで、ラフト構造がないとSTINGの活性化が起こらない。

これはD体とL体をよくコントロールに使うのですが、L体はスフィンゴミエリンに合成されないので、要するにC6セラミドそのものの作用ではなくて、炭素数の短いスフィンゴミエリンを合成することによって、ラフトを壊すことによって、こういった膜タンパクのシグナルが実際に行かなくなるということも私たちの実際の経験上しています。

(PP)

ということで、飽和脂肪酸を持ったスフィンゴミエリンとコレステロールのコンプレックスがないと、ある種の膜タンパクのシグナル伝達は悪くなるだろうと。あるいはこちらの下流へのシグナル伝達が悪くなるだろうということが予想されます。

次にもう一つお話ししたいのは、GPIアンカータンパクということで、皆さんはGPIアンカータンパクという名前は聞かれたことがあると思います。

(PP)

具体的に申しますと、ホスファチジルイノシトールというリン脂質の水酸基に、イノシトールですから、もともとこれ自身も糖を持っているわけですが、さらにそこに糖鎖が何個か結合した後、ある種のタンパクと共有結合をした。本当は可溶性のタンパクなのですが、糖鎖を介してホスファチジルイノシトールに結合した形で膜に出ているタンパクが幾つかあることが知られています。

(PP)

後でお話ししますが、このようなタンパクをGPIアンカータンパク。この2本の脂肪酸の疎水性によって、このタンパクが膜に係留されているわけですが、こういったタンパクがあるのですが、実はこのGPIアンカータンパクは、ホスファチジルコリンは

二重結合の多い脂肪酸鎖を持っていて、もともと実はホスファチジルイノシトールそのものは、これは肝臓のホスファチジルイノシトールを見たものですが、実は18:0という飽和脂肪酸と20:4というアラキドン酸のこの組み合わせの脂肪酸がホスファチジルイノシトールではほとんどだということがよく知られていて、非常に特徴的な脂肪酸鎖を持っているのです。

(PP)

このホスファチジルイノシトールが原料となって、先ほど言いましたGPIアンカータンパクがつくられますが、その作られるステップはかなり解明されていて、小胞体にあるホスファチジルイノシトールから糖鎖がついて、タンパクがついて、最終的にはこれが細胞表面に出てきて、このラフトに埋まるのですけれども、この過程で見ると、ホスファチジルイノシトールは先ほど言いましたように1本の脂肪酸鎖はアラキドン酸ですが、途中でこの脂肪酸鎖が飽和脂肪酸に全部置きかわります。ですから、GPIアンカー型のタンパクのホスファチジルイノシトール部分の脂肪酸鎖は全部、飽和脂肪酸ということになります。

この飽和脂肪酸の性質を使って、最終的には細胞膜まで来ると飽和脂肪酸であるがゆえに、このGPI型のアンカータンパクはラフトに集積するということが知られています。ラフトに集積することによって、このGPIタンパク部分がいろいろな機能を担っているということで、GPIアンカータンパクのホスファチジルイノシトール部分は飽和脂肪酸鎖であるという大きな特徴があります。

(PP)

そのためにGPIアンカータンパクそのものはセラミドとか、そういうものは全く関係ないのでけれども、これがラフトに集まるということで、GPIアンカータンパクに対してラフトが形成しにくくなるとファンクションを落とす可能性が十分考えられます。これまでに知られているGPIアンカータンパク質を調べてみますと20種類くらいあるのですけれども、データベースを見ると80種類くらいあるのではないかと予測されていますが、実際はきちんと同定されているのはここに書いているようなものです。例えばアセチルコリンエステラーゼとかアルカリホスファターゼとか、後でお話ししますが、DAFとかいうタンパクがあります。

(PP)

これとフモニシンの毒性関係で何かつながるものがあるかを調べてみますと、1つだけフモニシンの毒性としては葉酸欠乏になることが知られているのですが、実は葉酸を取り込むための受容体はまさに、この図はとってきた雑誌の図で余りいい図ではないのですが、葉酸にまず結合するタンパクが細胞膜にあるのですが、FOLRといいます、このタンパクは実はGPIアンカータンパクであるということが知られています。

したがって、もしスフィンゴミエリンの合成がフモニシンによって抑制された場合には、ラフトの形成が悪くなって、そこに存在すべき葉酸の受容体がきちんと局在する

は機能できなくなっていて葉酸欠乏になる可能性はあり得るかなと思います。

(PP)

ほかには例えば先ほど言いましたように、アルカリホスファターゼがあります。

(PP)

アルカリホスファターゼはここに書いてありますように、実はGPIアンカーをつくれないうことで完全にアルカリホスファターゼがGPIにならずに細胞の外に出てきてしまうというマウスのフェノタイプですから、これだけでフモニシンの結果を説明することはできないと思いますが、アルカリホスファターゼが減ると、てんかんになるような症状も報告されています。基本的にはビタミンB6の欠乏が引き起こすようですけども、というようにも知られています。

もう一個、非常にこれは有名な話で、夜に寝ていると、おしっこに行くとおしっこが赤くなる発作性夜間血色素尿症というのが知られています。これはどういう病気かといいますと、赤血球が補体でやられて溶血してしまう病気なのですけれども、我々の全ての細胞は細胞表面に補体が攻撃しないようにDAFというタンパクを発現していて、このDAFがあると補体が活性化せず、細胞膜に穴を開けない。

我々は全てそういうタンパクを細胞表面に持っていて補体の無秩序な攻撃からは抑えられるようになっていのですけれども、このDAFというタンパクが合成できないと、タンパクが合成できないというかGPI型にできないと、DAFがなくなって補体が赤血球にアタックして溶血してしまっって、なぜ夜なのかはわかりませんが、朝おしっこを見ると赤くなっているということが起こることで、この2つは典型的なGPIアンカー型のタンパクができないときの症状として知られている病気です。

このような状況は余りないかもしれませんが、これは完全にDAFがないとか、アルカリホスファターゼが細胞表面にないという状況ですので、完全にこのような状況が起こるといことは余り考えられないかもしれません。

(PP)

いずれにしても、スフィンゴリピッドというのはラフトを形成することによって、さまざまなタンパクのシグナルとかGPIタンパクの集積を阻害することによって脂質合成にかかわっていますので、それを阻害することによって、フモニシンの毒性がもしかしたら説明できるかなと思います。

(PP)

もう一個、最後にスフィンゴシン1-リン酸という生理活性脂質の話をしてします。これも御存じのようにセラミドを原料として脂肪酸が1個切り出されて、リン酸がついて、スフィンゴシン1-リン酸というリン脂質になって、これが非常に強いプロスタグランジンのような生理活性脂質だということが最近わかってすごく進歩しています。

(PP)

実際にスフィンゴシン1-リン酸に対する7回膜貫通受容体、Gタンパクですけども、こ

れが何種類か、ここだと5種類ですが、最近もう少しふえているかもしれませんが、こういったスフィンゴシン1-リン酸は生理活性を持つ脂質であって、さまざまなGタンパクをカップルして、ここに書いてありますようなさまざまな生理機能を持っている。細胞レベルでいいますと、運動制御、アクチン骨格の制御とかいうことと、個体レベルになりますと、リンパ球の二次リンパ球からの移出過程に必須である。

(PP)

これは非常によく言われていて、時間の関係で詳しく説明しませんが、リンパ管から出ていく過程にスフィンゴシン1-リン酸が使われているということで、逆に言うと、スフィンゴシン1-リン酸の受容体の阻害剤は免疫抑制剤として、今、開発されているような状況です。

(PP)

しかしながら、このスフィンゴシン1-リン酸は非常に生理活性が強いのですが、注意しなくてはいけないのは、スフィンゴミエリンとかセラミドあるいは糖脂質に比べて、実際にできるスフィンゴシン1-リン酸の量は1,000分の1とか10,000分の1とか、さらにもうちょっと少ない非常にわずかしかなさけないわけです。そういうときにセラミド合成をある程度抑制して、完全に抑制したら、もちろんスフィンゴシン1-リン酸はできないわけです。

(PP)

例えば半分抑制したときにスフィンゴシン1-リン酸のほうに影響があるかといいますと、例えば1つの例としまして、これもスライドにはありませんけれども、新たにつけ加えてきましたが、よく知られている例としては、スタチンというのがHMG-CoAレダクターゼの阻害剤でコレステロール合成を抑制するということが知られていますけれども、スタチンに副作用が比較的少ないのは、実はこのHMG-CoAレダクターゼの下流でできてくるものはコレステロールだけではなくて、ユビキノロンとか、ヘムとか、ドリコールとか、こういったもっとほかの脂質あるいはヘムのようなものにもならなくてはいけないので、ここが完全に抑制されたら、こちらのほうもできなくなってしまうので、すごい毒性が出るはずですが、現実的にはこういった毒性が余り言われていない。

それはなぜかと言うと、このそれぞれの原料の脂質の量がこちらに使われる量はほんのわずかにあればいい。コレステロールは非常に大量に必要なのですが、これの1,000分の1以下でこの原料は十分であるということで、こちらに移行させる酵素はこの基質に対するアフィニティーが非常に高い。アフィニティーが高いというのは、非常に量が減っても、まず優先的にこちらに使われてしまう。

(PP)

その後、残ったものという言い方は変ですが、コレステロールができるので、スタチンが例えば半分、メバロン酸をつくることを抑制したとしても、こちらの合成にはほとんど影響がなくて、コレステロールの量が半分になるだけというようなことが知られ

ていますので、スフィンゴシン1-リン酸についても実際に使っているセラミドとか、スフィンゴミエリンの量のほんのわずかな部分が生理活性脂質としてなっているということから、このセラミド合成酵素の阻害は、完全に阻害をすればだめですけれども、ある程度抑えたくらいではスフィンゴシン1-リン酸の量はそれほど変わらないだろうと我々は考えています。

実際にスフィンゴシン1-リン酸は血中で測れる量が実際に存在しているのですが、フモニシンを投与したときに血中のスフィンゴシン1-リン酸を測ったという論文を探したのですが、それが見つからなくてあれですけれども、実際は一番簡単にスフィンゴシン1-リン酸経路に対して毒性を調べるには、フモニシンを投与した血中からスフィンゴシン1-リン酸を測ってみればいだろうと。恐らくはここには影響していないだろうと考えます。

(PP)

これはお話ししませんけれども、文献を調べてみますと、血液脳関門とか血液胎盤関門の通りはよくわかっていないのが現実のようで、これに関しては私の知見からは、あまりコメントできませんので、お話を避けさせていただきます。

(PP)

以上、要するにまとめてみますと、セラミドの合成阻害は恐らくはスフィンゴシン1-リン酸のほうには影響はないだろうと。スフィンゴミエリンとスフィンゴグリコリピッドには影響するでしょうけれども、スフィンゴグリコリピッドが半分くらいになっても、特に大きなフェノタイプは見えないのではないかと、これまでの糖脂質の研究から見ると、考えています。

一方、スフィンゴミエリンのほうはリピッドラフトを形成するというので、このラフト形成がある程度阻害されると、さまざまなシグナリング反応とか、GPIアンカータンパクの機能が阻害されると考えますので、この影響が一番大きいのではないかと、サイエンティフィックな証拠はありませんけれども、そういうふうには私は予想をしています。

発表は以上です。

○宮崎座長 新井先生、どうもありがとうございました。

新井先生からセラミドの代謝と機能ということで、セラミド合成の機序等を御説明いただいた後、フモニシンによってセラミド合成が阻害されたときにどういう影響が出るかというところの想定までお話しいただきました。

それでは、ただいまの新井先生の御説明について御質問等がありましたら、よろしくお願いたします。いかがでしょうか。

吉成先生。

○吉成専門参考人 セラミド系の影響としましては、脳に影響があると最初にお話をされたのですが、実際に後のほうの話を聞くと、セラミド合成は全身に重要と考えてよろしいのでしょうか。

○新井専門参考人 もちろんそうだと思います。脳にフェノタイプが出やすいのは、糖脂

質の合成系を抑制すると、脳にもともと糖脂質が多いということもあるのですけれども、そちらの解析が多いということと、フェノタイプが脳に出やすいのですが、逆に言うと、全身的にはあまり出ていない可能性もあります。フモニシンが脳に達していれば、糖脂質の合成を阻害することによって何らかの影響が出る可能性はあり得ますけれども、例えば神経管閉鎖障害のような話は、文献的に幾ら調べても糖脂質の合成ができないということでは、そういうフェノタイプが出たという論文は1個も見つからなかったのです。ですから、神経管閉鎖障害は糖脂質の合成では余り説明ができないのではないかと私は思いました。

○宮崎座長 そのほかにいかがでしょうか。

合田先生。

○合田専門委員 そうすると、スフィンゴミエリンのほうの合成を抑制するから、神経管閉鎖障害が出るという具合に考えるほうが普通なのですか。これは昔から気になっていたところなのです。

○新井専門参考人 そこは結局、何の文献もないです。我々も実際に何も実験をやっていないので本当のところは予想できないのですけれども、その可能性のほうが強いかかと、神経管が閉鎖するときに接着因子とか、いろいろなシグナルが必要だということが知られていますので、それは別にスフィンゴシン1-リン酸ではなくて、恐らく膜受容体を介した、あるいは膜接着タンパクを介した反応が起きていると思うので、そちらのほうメインではないかと思いました。

○宮崎座長 そのほかにいかがでしょうか。

今の神経管閉鎖不全については葉酸の関与が大きいということで、妊婦さんに葉酸欠乏にならないようにということで多くの国で小麦粉などに葉酸を添加するのが義務づけられたりしていますけれども、先ほどの先生のお話でFOLR1というGPIアンカータンパク質が葉酸の取り込みに関与しているということで、馬の脳の病変とか豚の肺水腫とはまた違うメカニズムで、ヒトの場合にはフモニシンの影響が出てくる可能性ということがあるという理解でよろしいでしょうか。

○新井専門参考人 葉酸取り込みに関しては、もしかしたら同じようなメカニズムで効いているのではないかと思いますけれども、文献をいろいろ調べたのですが、葉酸の取り込みのメカニズムは先ほど書きましたように、こういうふうに図にあったのですが、これでどうやって取り込めるのだろうというような印象を持たれるかもしれないのですが、別の例としまして、Toll-likeレセプターでは、LPSが細胞のToll-likeレセプター4を刺激するときには、本来はLPSがまずCD14というGPIアンカータンパクに結合して、そこからToll-likeレセプターにトランスファーされて、それでやっとToll-likeレセプターが活性化されるということが非常によく知られているのですが、この例で言うと、これが先ほど言いました葉酸受容体タンパクです。それ以外に葉酸トランスポーターというの、また別に知られています。

ただ、こういう図にはどの文献を見てもまだなっていないで、これに結合しただけだと、どうやって絶対に葉酸は中に取り込めるわけではないので、トランスポーターとこれがカップルした状態で中に入っているのではないかと。それが恐らくラフトという構造を使っているのではないかと。昔は横紋筋融解というスタチンのコレステロール阻害合成も葉酸の取り込みがおかしくなるのが原因ではないかと言われていた時期もあって、そこが確定したのか、不確定なのかはわかりませんが、コレステロール合成阻害をすることによっても葉酸の取り込みが悪くなることは知られていて、そういうことで考えると、ラフト構造がスフィンゴミエリン側からもコレステロールからも葉酸の取り込みには非常に重要なのではないかと思われます。

○宮崎座長 ありがとうございます。

そのほかにいかがでしょうか。熊谷先生。

○熊谷委員 詳しい御説明をいただきまして、どうもありがとうございます。スフィンゴシン1-リン酸と同じような生理機能はスフィンガニン1-リン酸でもあるのでしょうか。

○新井専門参考人 恐らくそれはないと思います。生理活性があるというような話も出てくるのですが、かなりスフィンゴシン1-リン酸の構造に選択性があるって、逆に言うと、ウィークアゴニストで逆にアンタゴニストとして働いているという可能性はありますけれども、それ自身に強い活性とか、あるいは別の活性とかがあるというのは余り、たまに文献的にぽつりと出てくるのですが、決して長続きしているような正しい説のものはないと思います。

○熊谷委員 ありがとうございます。

○宮崎座長 そのほかにいかがでしょうか。

すみません、私からも一つ。馬では脳の病変が出るということで、今、先生がおっしゃったように脳へ行けば、その可能性はあるというお話でしたけれども、豚のほうは肺水腫という病変が出てくるわけですが、その辺とこのセラミドの合成阻害との何か関連ということで、何かつながりといいますか。

○新井専門参考人 全く答えがなくて、我々が調べると、ついノックアウトマウスにフェノタイプが見えるかという調べ方になってしまうのですが、なかなか肺水腫というような文献が出てきてなくて、それは本当はコンディショナルなノックアウトマウスにして、生まれてからノックアウトにしたらどうなるかをきちんと調べる必要があるのではないかと思います。まだそこまでちゃんとしたマウスがどのくらい作られているのかはわかりませんが、文献的にはこの酵素をノックアウトすると肺水腫になったというのはまだなくて、私自身もメカニズムはあまり予想はできません。

○宮崎座長 先生のスライドでもお示しいただきましたが、ノックアウトマウスではどちらかというと神経系、てんかんとかも出ていましたが、そういう障害はあるけれども、肺に何か障害が出るという、ノックアウトマウスではそういう病変は出てこないということですね。

○新井専門参考人 糖脂質の場合は、恐らく来ていないのだと思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。

そのほかに先生方からいかがでしょうか。杉山先生。

○杉山専門委員 新井先生に1点教えていただきたいのですが、このフモニシンの毒性につきましては、先生の御説明ですと、ミエリンの合成の障害が恐らく生体のシグナル伝達に影響を与えているのではないかという御推察をされたかと思えます。その上で1点御質問をさせていただきたいのですが、その中であえて今、御説明された中で遺伝毒性ということに限り注目した場合、この毒性は先生が途中で御説明された、座長の宮崎先生からも御説明がありましたけれども、FOLR1という、こちらのタンパク質の機能障害というものは最終的には遺伝毒性となる可能性があるという推測はあり得るということでしょうか。葉酸の代謝を見ていると、核酸合成に関与すると考えられますので、その推測というものはあり得るという理解でよろしいですか。

○新井専門参考人 遺伝毒性というのは、具体的にはどういうことでしょうか。

○杉山専門委員 今ここでその説明をするのはなかなか難しいのですが、やはり遺伝情報に対しての影響というのが漠とした説明としては一応あり得ると思えますが、この核酸合成ということに関して影響があるものは、変異原性とはまた別の話になると考えますが、遺伝毒性の一つの解釈としてDNAに影響を与える因子と定義した場合には作用メカニズムとして、FOLR1の受容体を介した毒性発現機序は一応、机上ではあり得るという推測はしてもよろしいのでしょうか。先生のお考えを少しお聞きしたいです。

○新井専門参考人 一応可能だとは思いますが。核酸合成が一番盛んなのは生殖器とB細胞とか、あるいは上皮系細胞だと思いますけれども、生殖系、遺伝毒性ですから子孫に影響が出ないという意味ではないので、そこも関門を通過するかどうか、精子まで伝わっているのか、あるいは胎盤とかに伝わっているのかというのは私どももわかりませんが、葉酸が吸収できなければ、核酸合成に対して影響を及ぼすのは予測されることだと思います。

○宮崎座長 山添先生。

○山添委員 新井先生、質問は、スフィンゴミエリンの胎児期から発達、合成能の変化はどこかに情報はあるのですか。それとも、まだそこまではわかっていないのですか。

○新井専門参考人 スフィンゴミエリンを合成する酵素が実は2種類ありまして、形質膜で合成する酵素とゴルジ体で合成する酵素のSMS1、SMS2というのがあります。ゴルジ体で合成する酵素をノックアウトすると完全に生まれてこないのですが、形質膜の合成酵素を阻害するとある程度普通に生まれてきて、しかもインシュリン抵抗性にならないということが言われていて、薬のターゲットになり得るのではないかという話もあるのですが、それはいい面だけが本当にあるのかはわかりませんが、形質膜でのラフトの形性が悪くなって、いろいろなシグナルの伝達が悪くなっていて、結果的に見かけ上はいいというような、さまざまなシグナル伝達が悪くなる可能性はあるのですが、スフィンゴ

ミエリンの合成酵素が胎児から大人になるに従って、どういう変化をしているかは、今はわかりません。

○山添委員 どうもありがとうございます。要は、もし合成能力が小さければ、阻害に最も感受性が高いかなと思ったものですから、お伺いをしました。

○新井専門参考人 そうです。

○宮崎座長 ありがとうございます。

そのほかにかがででしょうか。熊谷先生。

○熊谷委員 今日教えていただきました全体像につきまして、動物種差との関連の知見は世の中にあるのでしょうか。種差はないというのでも結構です。

○新井専門参考人 例えばスフィンゴミエリンで言うと、恐らく赤血球だけではないかもしれませんが、羊の赤血球はホスファチジルコリンを分解する酵素があって、全部細胞膜のコリン、リン脂質はスフィンゴミエリンだというようなことが羊ではわかっていて、馬とか、ほかのものはわかりませんが、羊ではなかったかな。たしか羊だと思いますけれども、赤血球に関しての話で、ほかの形質膜がどうなっているかはわかりませんが、そういうケースはあって、ホスファチジルコリンとスフィンゴミエリンは比較的コリンの構造を持っているので細胞膜の重要な構成要素なのですが、非常にそういうケースでスフィンゴミエリンが形質膜に多い種とか普通。少ないケースは、今は思いつかないです。ですから、哺乳類であっても少し違う可能性はあると思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。

私がさっき質問した豚の肺の病変ということも、もしかしたら、そういう動物種の違いというのは、可能性はあるかもしれないということですね。

○新井専門参考人 そうです。

○宮崎座長 ありがとうございます。

その他はかがででしょうか。よろしいでしょうか。

御質問がなければ、新井先生、どうもありがとうございました。

○新井専門参考人 どうもありがとうございました。

○宮崎座長 それでは、引き続いて、フモニシンの調査事業の報告に移りたいと思います。フモニシンについては、平成27年度食品安全確保総合調査において情報の収集、翻訳及び汚染実態調査を実施しております。前回の専門調査会において、事務局より調査事業の中間報告について報告がありましたけれども、その際に先生方からいただいた御意見等を踏まえ、最終的な調査報告書が取りまとまったということでございます。

それでは、調査を担当していただいた財団法人日本食品分析センター微量試験部の伊佐川部長と安全性試験部の中村主任に、今回のフモニシンの調査報告書について概要を御説明していただきたいと思います。よろしくお願いたします。

○伊佐川部長 ありがとうございます。それでは、平成27年度フモニシンに係る食品健康影響評価に関する調査事業の報告をさせていただきます。御説明につきましては、日本

食品分析センターの伊佐川と中村で対応させていただきますので、何とぞよろしくお願いたします。説明に関しましては、お手元の報告書の資料をもとに進めさせていただきますので、よろしくお願いいたします。

報告書をめくっていただきまして、最初のところで概要、調査の目的等がございます。調査の目的でございますけれども、食品安全委員会での自ら評価として、フモニシンに関する食品健康影響評価に資するための調査でございます。その中の調査方法につきまして、概要をお示しいたします。

大きく分けて3つございまして、1点目は、検討会の設置・運営となっております。こちらにつきましては、麻布大学の小西先生、国立医薬品食品衛生研究所の渡辺先生、吉成先生、この3名の先生に検討委員をお願いいたしまして、27年6月、9月、12月に合計3回開催をしております。その中で調査内容に関しまして、御助言、御指導等をいただき、この調査を進めさせていただきました。

2点目でございますけれども、こちらはフモニシンに関する文献等の収集、翻訳、分析、整理でございます。IARC、JECFA等の評価書引用文献及び2011年以降の文献を主に収集いたしまして、要旨を中心に翻訳をいたしました。また、背景、概要、安全性に関する知見の概要につきまして、項目ごとに整理をいたしました。さらに収集した文献等につきましては、エクセルファイルに整理をいたしまして、データベースを作成してございます。文献等につきましては、372本を収集いたしまして、報告書内にもそのリストをお示ししてございます。

3点目でございますけれども、こちらにつきましては、食品の汚染実態調査でございます。国内で市販されておりますコーンスープ、小麦粉全粒粉、玄米、ブドウ果汁、ワイン、レーズン、コーヒー、シリアルグラノーラの8品目につきまして、フモニシンB1、B2及びB3の含有実態調査を行っております。

以上がこの事業の調査の内容の概要になります。

続きまして、フモニシンB1、B2、B3に関する文献等の収集、翻訳、分析、整理ということで進めさせていただきます。

報告書の3ページを御覧いただきまして、評価対象物質についてでございます。フモニシンにつきましては、現在までに少なくとも28種類が報告されております。その中でA群、B群、C群、P群と4種類に分類されております。このフモニシンB群のB1、B2、B3、B4のうちB1、B2及びB3につきましては、世界的にトウモロコシから検出される頻度が高く、特にB1につきましては検出率、汚染濃度も高くなっております。これらのことも踏まえまして、かび毒・自然毒等専門調査会の審議の結果からも、本事業の調査対象はフモニシンB1、B2、B3となっております。

続きまして、産生生物について御説明いたします。報告書の6ページにその記載がございます。フモニシンの産生生物につきましては、主な産生菌としまして、現在では *Fusarium verticillioides*、*F. proliferatum*、*F. subglutinans*が報告されており、主要なフ

モニシンであるB1、B2、B3の産生能が高いことが知られてございます。近年におきましては、これらのほかの*Aspergillus niger*もフモニシンB2を産生するということが報告がなされております。

F. verticillioides、*F. proliferatum*は、トウモロコシに見られます一般的なフモニシンの産生菌でございます。赤かび病やトウモロコシ穂腐れ病の病原菌であり、寄生菌であると同時に土壌の腐生菌でもございます。したがって、健常に見えるトウモロコシでも見られることがあるということでございます。これらの産生菌については穀類の保存条件が不適切な状態であれば、増殖をして汚染するフモニシンの量が増加するといったような報告がございまして。

○中村主任 続きまして、安全性に係る知見の概要について説明いたします。本件に関しては7ページ以降にございまして、まず初めに「1. 実験動物等における体内動態」について説明いたします。

これは7ページに記載がございまして、フモニシンを動物に経口投与すると体内に吸収され、臓器に分布し、代謝され、対外に排泄されますが、その体内への吸収は少ないことが報告されております。体内に吸収されたフモニシンは主に肝臓や腎臓に分布し、比較的早期に体外に排泄されます。排泄経路といたしましては、糞が多くを占め、尿からの排泄は少ないことが報告されております。なお、この体内動態に関してはラットに加えて、豚について報告がございまして。

9ページの「(2) フモニシンの生化学的パラメータへの影響」について解説いたします。これについては新井先生から詳細な御説明がありましたので、簡単に説明いたします。その概要が次の10ページの図1に概略を図示しております。フモニシンの毒性はセラミド合成酵素の阻害作用が関与していることが示唆されており、セラミドの生合成にはスフィンガニンとスフィンゴシン、図で言うと真ん中の列の上から2つ目がスフィンガニン、一番下がスフィンゴシンになりますが、この酵素を阻害いたします。そうすることで、体内でのスフィンガニンやスフィンゴシンなどが蓄積すると考えられ、このスフィンガニン、スフィンゴシンの量は実験動物におけるフモニシンばく露の指標パラメータとして頻繁に用いられております。その結果、スフィンゴ脂質の生合成が阻害され、脂質代謝全般に影響を及ぼすことで毒性を発現するという可能性が考えられております。

次いで「2. 実験動物等における毒性」について説明いたします。11ページ以降に記載されておりますが、毒性試験として、急性毒性試験、亜急性毒性試験、発がん性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性、神経毒性等について個別に説明いたします。

まず急性毒性ですけれども、13ページを御覧いただきたいのですが、その結果を表に示しております。フモニシンによる急性毒性については単回経口投与で致死を示した結果はありませんでした。急性毒性ですけれども、フモニシンの体内分布と一致して肝臓や腎臓に毒性が発現し、表の一番下になりますが、豚においては肺水腫を示唆する所見が得られております。

続いて、亜急性毒性については14～24ページまで記載されております。亜急性毒性について解説いたしますと、この試験では、マウス、ラットといったげっ歯類に加え、ウサギ、豚、馬等、広範囲の動物において調べられており、精製フモニシンB1ですとか、*Fusarium*属の培養物が投与され、特に餌に混ぜた報告が多く存在しております。

その中で例えば17ページの「⑩ラットを用いた13週間混餌投与試験」を例に挙げますと、この試験によってNOAELが0.2 mg/kg体重/日という報告があり、この値はJECFAやEFSAがPMTDIの根拠としているものであります。毒性としては、フモニシンの体内分布と一致して、主に肝臓や腎臓に毒性が出現しており、加えて、豚の肺水腫の所見が得られており、それに関しては21ページ等に記載されておりますが、その肺水腫の原因として、心臓のうちの左心室の機能不全に起因することが示唆されております。加えて、馬において白質脳症が発症することも亜急性毒性試験について明らかにされております。

慢性毒性・発がん性試験についてですが、これは25ページ、26ページに記載されております。これについては2001年、NTP、National toxicology Programの研究で、ラットでは雄において腎臓にのみ、マウスでは雌において肝臓にのみ腫瘍性病変が認められたとされております。

生殖発生毒性試験ですが、これは34～40ページにかけて表にまとめております。フモニシンにおいては神経管閉鎖不全、NTDとの関連が示唆されておりますが、動物実験においてはLM/Bcという系統のマウスにおいて、母動物にフモニシンB1を投与することにより、神経管閉鎖不全を発症するとの報告がございます。

また、培養細胞等を用いた報告で、フモニシンB1が葉酸の取り込みを阻害すること。*in vitro*で葉酸添加により神経管閉鎖不全の発症が減少することから、フモニシンB1と葉酸の関連が示唆されておりますが、フモニシンB1が胎盤を通過することを示した直接的な報告はまだ存在しないことから、フモニシンB1、葉酸、神経管閉鎖不全の発生の関連については、今後さらに研究が必要であると考えられます。

遺伝毒性については44～48ページに表でまとめられております。遺伝毒性試験については、復帰突然変異試験、染色体異常試験、*in vivo*の小核試験等が行われておりました。まず、サルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験ですが、代謝活性の有無にかかわらず陰性、染色体異常試験においては陽性の結果があるものの、*in vivo*の小核試験においては陽性及び陰性の結果が得られております。加えて、フモニシンがDNA付加体を形成したという報告はありませんでした。なお、少し話が戻りますが、発がん性試験においては肝臓や腎臓で細胞死が発生し、それに続く細胞増殖が長期間継続するということが報告されており、長期間の細胞増殖と発がんの関連が示唆されております。

神経毒性についてですが、これは48～52ページに記載されております。フモニシンと神経毒性の関連ですが、これは馬で白質脳症との関連が報告されて以来、盛んに研究が行われてまいりました。フモニシンB1の投与により、馬と同様、ウサギにおいても血管周囲の出血、浮腫や白質脳症が認められました。また、ラットにおいてフモニシンB1の皮下投与

により脳内にも微量にフモニシンが検出されたことから、血液脳関門を通過することが示唆されております。

最後に、その他の毒性として52～57ページ、特に免疫毒性について記載されております。免疫毒性についてはフモニシンB1の投与により、炎症性サイトカイン等の遺伝子発現への影響がマウス、ラット、豚で報告されております。

毒性試験の結果を総括いたしますと、実験動物を用いた毒性に関する試験のうち、フモニシンB1のNOAELの最低値はラットを用いた実験により、0.2 mg/kg体重/日であり、発がん性試験の結果、発がん性は認められるものの、遺伝毒性を有する証拠には乏しいということが報告されております。これまでの報告はフモニシンB1を中心に研究されているもので、他のフモニシンB2、B3については毒性に関する知見は少数しかありませんでした。

次いで「3. ヒトにおける知見」について説明いたします。ヒトにおける知見は64ページから記載されております。まず初めに、各国におけるばく露ばく露評価について説明いたしますが、ばく露ばく露評価は主に中国、EU諸国、アフリカ、北中南米において報告がございました。

疫学研究の結果を67ページ以降に記載しておりますが、フモニシンのヒトのばく露ばく露としては、主にトウモロコシを原料とする食品を摂取する国に多く存在し、中国、タンザニア、南アフリカ共和国、グアテマラでは、PMTDIとされている2 μg/kg体重/日を超える報告がありました。一方で、ヨーロッパ諸国においては2 μg/kg体重/日を超える報告は確認できませんでした。

フモニシンのばく露ばく露によるヒトへの影響として、成長遅延、神経管閉鎖不全、食道がんとの関連に関する報告が幾つか存在しました。成長遅延については67ページに記載されておりますが、PMTDIを超えた汚染食品の摂取により、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報ございました。神経管閉鎖不全については、アメリカの南テキサス地方において神経管閉鎖不全の発症率とスフィンガニン、スフィンゴシン比を指標としたフモニシンばく露や葉酸欠乏との関連がケースコントロールスタディーにより示されましたが、フモニシンの摂取量とNTDとの関連を示した研究は存在しませんでした。食道がんとの関連に関しても、中国や南アフリカ共和国において報告がありましたが、フモニシンの摂取量と食道がんの発生を比較した研究はありませんでした。このことから、PMTDIを超えるフモニシンばく露があった場合には、幼児に成長遅延の可能性があるので、神経管閉鎖不全や食道がんとの関連については明確なエビデンスに乏しく、今後の研究を待つ必要があると考えております。

最後に70ページに進みまして、「4. 国際機関における評価」を説明いたします。

70ページの(1)で示されているJECFAですが、2001年にラットにおける研究と安全係数を用い、フモニシンB1、B2、B3の総フモニシンのグループPMTDIを2 μg/kg体重/日に設定いたしました。その後、2011年に再評価をいたしました。その結果においてもPMTDIは2 μg/kg体重/日と算出されました。また、ヒトにおいて特にトウモロコシを主

食とし、汚染リスクが高い地域では、PMTDIを超過する可能性があるとは指摘されましたが、ヒトにおける健康懸念はないとみなされております。

国際がん研究機関（IARC）についてですが、1993年、*Fusarium*属の培養物がラットに前腫瘍性の肝毒性を示すことが示されたことから、実験動物において十分な発がん性エビデンスがあるとされました。その後、2002年、フモニシンB1をグループ2B、つまり、ヒトに対して発がん性がある可能性を有するというものに分類しており、2012年、かび毒のリスク評価を行いました。フモニシンがグループ2Bに属するという結論は変わっておりません。

最後はEFSAになりますが、EFSAにおいてもグループTDIを2 μ g/kg体重/日と設定されており、2014年に化学修飾されたかび毒に関して、モディファイドされたかび毒として、モディファイドマイコトシキンという言葉が定義され、それについての意見書を作成しておりますが、これについては後述いたします。

○伊佐川部長 続きまして、「5. ばく露評価」に関する御説明でございます。報告書では71ページからとなっております。

そのうちの「(1) 日本における汚染実態」でございます。日本では厚生労働科学研究及び厚生労働省によります食品中のフモニシン実態調査が行われております。厚生労働科学研究におきましては、平成16～21年度にかけまして、22品目、1,226試料を対象にLC-MS法によりまして、フモニシンB1、B2、B3の分析が行われております。結果表は73ページでございます。

これらの結果では、特にコーングリッツ、ポップコーン、コーンフレーク、コーンスターチ、コーンスナック、ビール、雑穀米、乾燥イチジクの汚染率が高いものとなっております。特にコーングリッツでは、分析いたしました63試料全てからフモニシンが検出されており、汚染率が100%となっております。汚染率は高い順に続きまして、コーンスナック、ポップコーンとなっております。一方、米、液体コーンスープ、押し麦、そばめん、そば粉、小麦粉からはフモニシンは検出されてございません。また、アスパラガス、乾燥イチジク以外のフモニシン濃度はおおむねB1、B2、B3の順で低くなっております。

厚生労働省による調査結果でございますが、こちらは74ページ、75ページに表がございます。これも先ほどの結果と同様でございますが、コーングリッツは高い検出率となっております。2011年以外のところでは100%の検出割合となっております。また、検出濃度は高くはないのですが、ベビーフードからもフモニシンが検出されております。

続きまして、本調査で実施しました調査の報告でございます。そちらが76ページからになります。本事業で実施しました市販食品の実態調査の結果をまとめた表が77ページでございます。コーヒーにつきましては液体と粉末がございましたので、カラムを分けさせていただきます。

本調査では、フモニシンの検出率及び検出濃度は低くなっております。品目別の検出率は最大でもシリアル、グラノーラの28%でございました。また、検出濃度も最大でB1、

B2、B3、おのおの8、2、1ng/gと低い水準でございました。レーズンで*Aspergillus niger*が由来と思われるフモニシンB2のみが検出されたものがございましたが、こちらの濃度も定量下限と同じ濃度ですので、低い水準でございました。

「(2) 日本におけるばく露量の推定」、報告書では78ページからになります。日本のデータといたしましては、厚生労働科学研究での実態調査のデータを用いまして、年齢区分別に4つのシナリオによってばく露量の推定がなされております。結果が79ページの表にございます。この推定によりますと、年齢区分別の分布では、1～6歳までの群のばく露量が最も高く、年齢が上がるごとに低下していております。99パーセントイルの一日ばく露量は最も高い1～6歳群でも170.29～191.56 ng/kg体重/日となっており、JECFAのPMTDIの2 μg/kg 体重/日を下回っております。

最後に「(3) 加工・調理による影響」でございます。こちらの記述は80ページにございます。食品の加工・調理による影響でございますが、トウモロコシのフモニシン濃度の低減策としまして、選別かすの分離除去、湿式製粉中の水溶液への浸漬等が報告されております。フモニシンは熱に対して安定なものということでございますので、加熱時には150～200℃以上での焼成やフライ、ロースト、押し出し成型といった加熱加工でフモニシンの濃度が減少されていることが認識されております。

その他ですが、アルカリ処理によって加水分解物の生成等、フモニシンからほかの化合物への転換や糖タンパクへの結合も考えられ、その減少程度は温度、調理または加工時間、pH、水分量等の種類や量のレシピによるとされております。さらには、加工食品でのフモニシンの消長や反応調査と同様に、工程中の結合型フモニシンの分析も必要ではないかとされております。

○中村主任 最後に、構造変化したフモニシンとして、マスクドフモニシンまたはモディファイドフモニシンという用語が使われますが、それについて説明いたします。この点に関しましては、81ページ以降に付記としてお示しいたしました。

「1. マスクドマイコトキシン又はモディファイドマイコトキシンの定義」ですが、前者のマスクドマイコトキシンは2011年、分析技術上の問題、つまり一般的な分析手法で検出できないかび毒として、マスクドが定義されました。その後、2014年には化学的性状、つまり化学修飾を受けたマイコトキシンとしてモディファイドマイコトキシンというものが定義されております。本報告書では、後者のモディファイドマイコトキシンを用いております。

「2. モディファイドフモニシンの生成」ですが、82ページから記載されております。モディファイドフモニシンは植物中で生成されるのみならず、食品加工過程における加熱やアルカリ処理、または生体内での腸管の細菌叢等により生成されることが報告されております。

モディファイドフモニシンの毒性に関する知見は83ページから記載がございまして、ただし、モディファイドフモニシンの毒性についての文献は数が限られております。その中

で加水分解されたフモニシン、ここではHFBと記載されておりますが、それに関する毒性試験は中でも比較的多く存在しました。その毒性を要約しますと、*in vivo*、生体内では加水分解フモニシンの毒性は親化合物の毒性より低い傾向にありました。

一方で、*in vitro*では加水分解フモニシンが親化合物より強い細胞毒性を持つという報告もあり、*in vivo*と*in vitro*のデータには齟齬がございます。加水分解以外の化学修飾を受けたフモニシンの毒性知見は限られた数しか報告されておりましたが、それについては86ページ以降に記載されております。

最後に88ページ、EFSAにおけるモディファイドフモニシンの評価について説明いたします。繰り返しになりますが、EFSAでは構造変化したマイコトキシン全てをモディファイドフモニシンと定義しており、トウモロコシ等でのデータから親化合物の60%がモディファイドフモニシンとして混入されているとされています。つまり、フモニシンの汚染実態調査で得られた値の1.6倍がフモニシン及びモディファイドフモニシンの合計ばく露量と推定されています。ヨーロッパ諸国においてはフモニシンのグループPMTDIと総ばく露量を比較すると、1～10歳の小児のばく露量のみがPMTDIを超えると見積もられています。

以上です。

○伊佐川部長 最後にですけれども、汚染実態調査の部分について御説明をさせていただきます。報告書では後半巻末の部分に区切りをいたしまして、汚染実態調査ということで別途記載をさせていただきます。

今回の調査では、過去の調査で実施されていない品目を中心に検討会でも調査対象品目を御検討いただき、最終的には先ほども申し上げましたが、コーンスープ、小麦粉、全粒粉、玄米、ブドウ果汁、ワイン、レーズン、コーヒー、オーツ麦原料のシリアルグラノーラの8品目につきまして、フモニシンB1、B2、B3を分析いたしました。ワインにつきましては、赤、白、ロゼ、国際輸入ワインを含めております。コーヒーにつきましては、液体のものと粉末のインスタントコーヒーを含めております。

試料につきましては、各品目25点ずつを購入地の偏りのないように、北海道、東北、関東、中部、近畿、中国四国、九州の店舗で合計200点を入手いたしました。試料情報については、2ページ以降の表を御覧ください。

試験結果の概要につきましては先ほど申し上げましたけれども、個々の結果の表につきましては10ページ以降の表に示してございます。

試験方法でございますけれども、18ページ以降に示しております。今回試験に用いました標準品のうち、フモニシンB1及びB2につきましては、qNMRで純度測定されたものが入手可能でございましたので、そちらを使用しております。なお、B1、B2、B3いずれも和光純薬工業製のものをを用いております。

分析の方法でございますけれども、19ページ以降にフローチャートとしてお示ししております。前処理につきましては、基本的には均質化した試料から溶媒でフモニシンを抽出した後、カートリッジカラムを用いまして精製し、試験溶液といたしました。試験溶液

をLC-MS/MSに注入いたしまして、フモニシンB1、B2、B3をそれぞれ測定しております。LC-MS/MSの測定条件は22ページに示しております。

最後に、本試験の妥当性確認試験といたしまして、23ページに示しております。各品目ごとに陰性対照試料にフモニシンを定量下限相当濃度、その10倍を添加いたしまして、3回ずつ試験を行いました。回収率は75～120%と良好な結果で、試験の妥当性が確認されております。

説明は以上になります。ありがとうございました。

○宮崎座長 どうもありがとうございました。

このフモニシンの調査の報告書については、文献調査の部分についてはJECFAやEUなどの諸外国の既存の評価結果をもとに、その後に新たに蓄積された科学的知見等を踏まえて作成いただいたということでございます。また、汚染実態データの乏しい食品等について厚生労働省の調査を補完するというところで、汚染実態調査も実施していただきました。

この事業については、本日御出席の小西先生、吉成先生も有識者として御助言をいただいておりますけれども、両先生、今の御説明について何か補足していただくことがございましたら、いかがでしょうか。

○小西専門委員 補足と言うのが適切かどうかはわからないのですが、文献の概要をここに挙げていただいたのですが、やはり専門家がもうちょっとそれを読み込んで、一般の方にもわかるようにすることが必要とは思いました。

○宮崎座長 ありがとうございます。

いずれにしても、今回の調査事業の結果を踏まえて、この専門調査会で専門委員の皆様さらに深く吟味していただいて、審議していくということになると思います。

それでは、報告書の概要を御説明いただきましたけれども、今、申しました内容の細部に関して、今後、専門調査会でこれをもとに詳しく審議して行って評価をしていくということになります。今、御説明いただいた調査報告について何か御質問がありましたら、よろしく願います。いかがでしょうか。

熊谷先生。

○熊谷委員 産生生物という項目はあるのですが、産生生物がどういう地域に、あるいはどういう作物に分布しているかという文献はなかったのですか。私はそれを見落としているかもしれないのですが、それは含まれているのでしょうか。

○宮崎座長 *Fusarium*の3つですね。*verticillioides*と*proliferatum*と*subglutinans*という、この3つに特異的な地域分布があるかどうか、そういうことですか。

○熊谷委員 はい。それから、作物です。

○伊佐川部長 作物につきましては、トウモロコシが主なものと認識はしておりますけれども、地域性につきましてはすみません、ここではわかりません。

○宮崎座長 調査していただいた限りでは、そういう文献は見当たらなかったということでしょうか。

○伊佐川部長 はい。

○熊谷委員 どこかにフモニシン自体は胎盤を透過しないような記載があったのですが、今回の文献の中には、フモニシンの胎盤透過性について *in vivo* で妊娠動物を使った分布の文献というのは2011年以降の文献でしたか。その中にはないと考えていいのですか。

○中村主任 はい。それ以降の文献では、胎盤を通過したという文献はありませんでした。

○熊谷委員 胎盤を通過しないという文献もないのですね。

○中村主任 通過しないと明確に記述している論文はありませんでした。

○熊谷委員 ありがとうございます。

○宮崎座長 そのほかにかがででしょうか。山添先生。

○山添委員 最初のところの御説明のときに、代謝のところでのこのフモニシンは糞中側に排泄されるというのがありましたね。ところが腎臓が障害されるということを考えると、尿中に排泄する可能性が大きいと思うのですけれども、何らかの腎臓の障害をするような場合に、それが未変化体とは違って別のものができるのか、そういうことを示唆するような報告はなかったでしょうか。

○中村主任 別のものが蓄積するという報告はありませんでした。先ほどの説明では糞から多く排泄されると説明いたしましたが、尿からも少ないなりに排泄はされることがわかっております。ですので、腎臓に毒性が出るというのは、その排泄の経路から考えても、あり得るものと考えております。

○山添委員 データがないから調べようがないですね。

○宮崎座長 今のことですけれども、糞に多く出るというのは、そもそも腸管から吸収されないで、食べたものがほとんど吸収されないで糞に行くという理解でよろしいのでしょうか。

○中村主任 胆汁からもそれなりに出ることがわかっております。

○宮崎座長 そのほかにかがででしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、伊佐川部長、中村主任、ありがとうございます。先ほど申しましたように、非常に大変なお仕事、調査事業をしていただいて、文献等の新しい知見も収集していただきましたので、これをもとに今後この専門調査会で皆様に御審議いただきたいと思いますので、よろしくをお願いします。

それでは、フモニシンの食品健康影響評価について、今後の進め方について事務局から御説明をお願いします。

○田中課長補佐 それでは、説明させていただきます。資料3と参考資料を御覧ください。

まず、資料3になります。こちらはフモニシンの食品健康影響評価の進捗状況と今後の進め方の資料になります。フモニシンが食品安全委員会の自ら評価案件と確定しましてから、昨年5月以降、こちらの専門調査会において、記載の内容について御審議を進めてきていただいたところになります。今般、28年3月ということで、今回の調査事業の報告等が行われたわけですが、今後の進め方について御審議をいただきたいと思います。

4月以降ですけれども、今回、先ほど説明いただいたように調査結果によって知見等も収集いただいているところです。調査で収集された文献等も参考としまして、これまでの御審議いただいた内容も踏まえまして、評価書の作成、取りまとめといった流れになるかと思えます。

4月以降につきましては、こちらの一番右の「内容」にございますように、「評価対象物質の概要、実験動物等における体内動態の検討」、「フモニシンの遺伝毒性、生殖発生毒性についての検討」、「実験動物等における毒性についての検討」、「ヒトにおける知見、これまでの国際機関等における評価の検討」、「ばく露状況、食品健康影響評価の検討」、こういった内容について調査会で御検討をいただき、最終的に評価書全体を取りまとめるという方向ということで、整理させていただいております。

今後につきましては、参考資料にございます「フモニシン評価書（骨子案）」をこれまでも調査会のほうでお示しさせていただいております。こちらの項目に沿って評価書案の作成を進める形でよろしいかどうか。また、こちらの内容に記載されている項目を中心に検討を行っていただくという方向でよろしいかどうかを御審議いただければと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○宮崎座長 ありがとうございます。

今、事務局から資料3で審議の今後の進め方についての案ということでお示しいただいたのと、参考資料で評価書の骨子案を御説明いただきましたけれども、ただいまの事務局からの説明に対して御意見、御質問がありましたら、よろしくお願いいたします。

豊福先生。

○豊福専門委員 ばく露評価なのですが、さっきの説明では78ページのところで平成19年の小西先生の厚労科研をそのまま引用していたのですが、ここは恐らくやり直さなければいけないのかなと思うのですが、そのときに摂取量です。摂取量が恐らく全然わからないと思うので、真剣にやろうと思ったら、摂取量調査をしなければいけないのではないかと思います。それは可能ですか。

○宮崎座長 事務局。

○田中課長補佐 このばく露評価の部分につきましては、前回の調査会におきまして、厚生労働科学研究のばく露評価を用いるということで御審議いただいたところでございますので、基本的にこちらの内容を評価のところを用いるという方針で進めるということに前回合意いただいております。

○豊福専門委員 なぜ聞いたかという、せっかく今回の調査事業でビールだとか、幾つか追加でやっていただいた分があるので、では、それは考えないと。この78ページを見ると、食データがあったコーンスナック、コーンフレーク、雑穀米、ビール、ポップコーン、これだけを考慮して評価しているので、それ以外の食品については喫食データがないから、それはもう今回は考えないという整理でいくということですね。

○宮崎座長 その部分についても今後、皆さんに御審議いただかなければいけないと思う

事項ですので、ともかく事務局案としては、資料3にあるような今後の4月以降の進め方として、参考資料にありますような骨子案の構成に従って、順を追って御審議していただくということになりますので、ばく露評価についてもそのポイントのところで、豊福先生が御指摘いただいたようなことも含めて御審議いただくということになると思います。

事務局、どうぞ。

○田中課長補佐 補足になりますけれども、今回の調査事業における汚染実態調査結果、厚労科研以降の汚染実態のデータ等も確認いたしまして、全体としては過去に厚労科研で算出したばく露評価の状況とフモニシン汚染の状況が大きく変わるものではないという議論はこれまでであったところではございます。そういったことも含めて御議論をいただくと考えております。

○宮崎座長 そのほかにいかがでしょうか。

小西先生。

○小西専門委員 先ほども申し上げたのですが、今回の報告書に関しましては、文献において、いろいろな角度から集めて、その概要をざっと述べているだけなので、これから今度は評価書をつくるに当たって読み込んでいかないといけないのですが、これは事務局のほうである程度していただけるのでしょうか。そして、この会議にかけて、さらに専門家の先生に見ていただくという流れになるのでしょうか。

○宮崎座長 事務局、お願いします。

○田中課長補佐 まずは事務局のほうで骨子案に従って、案というたたき台を作成していくことにはなるかと思っておりますけれども、当然その過程では、個別に御専門の先生に適宜御相談をさせていただきながら作成した上で、調査会のほうにお示しをしていくということになるかと思っております。

○小西専門委員 そうしますと、よりかみ砕いた文章になるということによろしいですね。

○田中課長補佐 そういった御指摘もございましたので、そうなるような形で整理をしていきたいと思っております。

○小西専門委員 今回の最後のほうで、マスクドマイコトキシンの話が出ていましたけれども、フモニシンの場合は先ほど豊福先生からも御指摘がありましたように、もう一度やり直すかどうかはこれから審議していくことになるかと思っておりますが、1.6倍でEFSAなどのもう一度、ばく露評価をやっていますので、日本でもそういう考え方を取り入れるかどうかというのもポイントになるのではないかと思います。

○宮崎座長 小西先生、今後の審議のポイントについて御指摘をありがとうございました。

そのほかにいかがでしょうか。豊福先生。

○豊福専門委員 さっき言い忘れたのですが、今の議論に関連して、日本も1.6かどうかというのはわからないのですよね。

○吉成専門参考人 日本におきまして、少なくともB1、B2、B3のみの実態調査しか行っておりませんので、ヒドロキシ体とかの汚染データは全くございませんので、わからない

状況です。

○宮崎座長 ただ、輸入されているトウモロコシは、トウモロコシはかなりの部分が輸入だと思えますけれども、それは海外の調査と同じような割合であるというような予想はつくのでしょうか。

○吉成専門参考人 ヨーロッパで調査が行われていますので、ヨーロッパが輸入しているものと、日本はアメリカがメインなので、その違いはわからないという状況であります。

○宮崎座長 ありがとうございます。

○合田専門委員 今のマスクドのところはすごく気になっていたのですが、あれが一番メジャーなものは何ですか。

○吉成専門参考人 そこもまだわからないというのが、フモニシンの一番難しいところです。

○合田専門委員 今、一生懸命に聞いていて、NCMFB1とか、NDFFB1とか、これは本当に正しいのかなと思ったのです。そこは私の知識が追いついていないのでわからないのですが、その辺まで含めて1.6倍とかけたのかどうかは私自身、ケミストとしてはこの部分が引っかかっています。その1.6倍という係数が何で出たのかということについて、本当はわかればいいかなと思ったのです。それをやるとどんどん深みにはまってしまいうから、発言しないようにしようかと思っていたのですが、日本のデータがないということは事実ですね。アメリカのデータでもあれば、アメリカから輸入するから、そこで持ってこられるのですけれどもね。

○宮崎座長 ありがとうございます。

今後の進め方について、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、基本的には今回、事務局からお示しいただいた方向で審議を進めていくということで御了解いただいたということでよろしいでしょうか。ただ、事務局案として、こういう審議の内容をお示しいただきましたけれども、もし追加で検討すべき事項がございましたら、今お話しいただいたこと以外に、モディファイドフモニシンのこと、ばく露量についても御指摘をいただきましたけれども、それ以外にも何かお気づきのことがありましたら。

合田先生。

○合田専門委員 これも新井先生の説明では、スフィンゴシン1-リン酸は余り関係ないというお話であったので、スフィンゴシンとセラミドの間の生合成を逆側に行くものを阻害するというのは、説明者の報告の図からありましたね。ですから、その部分のことでスフィンゴシン自身の量が上がっているということについて、何かどこかで議論をしておく必要があるかどうかはよくわかりませんが、スフィンゴシン1-リン酸は関係ないという話であれば、この話は問題はないのですが、そのところが新井先生の説明と説明者さんの話とでちょっとずれています。

○宮崎座長 この冊子になっている10ページですね。

○合田専門委員 10ページのところと後ろのほうだと、戻るほうの酵素が阻害という話になっていましたね。生合成が進むほうではなくて、戻るほうの酵素が阻害ということを選択的にやるのかなと、私は思いながら聞いていたのです。

○新井専門参考人 酵素的には阻害する可能性はあるのですが、量的にはかなり少ないと思います。セラミドから脂肪酸がとれる反応のほうはですね。ですから、戻る反応はもちろんあると思いますけれども、もともとセラミドの量とか、そういうものに対するパスウェイがどのくらい影響があるのか、私自身もよく知らないのですが、そういう意味で今回、自分の話の中では全然その部分はしていなかったのです。

ただ、先ほどの御発表の中で、阻害される場所は前駆体ですね。前駆体がふえるのがフモニシンの指標になるような話をちらっとされたなと思いました。もし逆に言うと、個体レベルで血中でその前駆体をはかれる系ができれば、フモニシンの実際に毒性がどの程度まであるかというのはある程度、定量的にわかって、このレベルだったら、まだ体に悪いことはないとかいうようなこともできるのかなと思ったのです。特にジヒドロスフィンゴシンとか、まだ割と水の中に溶けてくれますので、血中などにも残っている可能性はあるかなという感じがするので、前駆体の量とか、どちらのパスウェイもですが、そういうのをはかることによって、フモニシンの実際の毒性がどのくらい出ているかの指標がわかると非常にいいのかなという気がしました。

○宮崎座長 そのほかにも皆様のほうからお気づきの点はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、先ほど御説明いただいた調査事業の成果物を参考にしながら、今、幾つか専門委員の先生方からいただいた御意見も踏まえて、評価書の骨子案の項目ごとに事務局で整理をしていただいた上で、専門調査会で詳しく審議をしていくという進め方でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○宮崎座長 ありがとうございます。また必要に応じて、各先生方、御専門の箇所について事前に確認をお願いすることにしたいと思いますので、こちらについても御了解をいただければと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、次回以降、項目ごとに評価書案の作成を進めていきたいと思いますので、御協力をよろしくお願いします。

それでは、予定されていた議事については一とおりの御議論をいただきましたけれども、事務局から何かありますでしょうか。

○田中課長補佐 特にございませぬ。

○宮崎座長 それでは、本日の審議は以上とさせていただきます。

ここで、本日御欠席の山崎専門委員でございますけれども、3月下旬から海外赴任をさ

れるということで、専門委員を辞退されるということでございます。山崎先生から退任の御挨拶を頂戴しておりますので、事務局から御披露をよろしく申し上げます。

○田中課長補佐 では、山崎専門委員からのお言葉について読み上げさせていただきます。

このたび、事情により、専門委員を任期途中で退任することになりました。諸先生、専門調査会に迷惑をかけますこと、申し訳なく思っております。専門調査会で審議したこと、学んだことは今後の活動に役立つと思っております。今後はウルグアイ共和国大学で獣医病理、毒性学について活動する予定です。畜産国でありますウルグアイでの畜産物、食品のリスク評価の現状についても学びたいと思っております。

以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

山崎先生には毒性の面から非常に貴重な御意見をこれまでの審議でもいただいておりますので、私からも深く感謝をしたいと思います。

それでは、次回につきましては、日程調整の上、お知らせしますので、委員の皆様、よろしく願いいたします。

本日はどうもありがとうございました。