

### 3. ヒトにおける知見

#### (2) 疫学研究

フモニシンのヒト健康への影響に関する疫学的研究には、食道がん、出生児の神経管閉鎖不全、子供の成長遅延に関する研究等が報告されている。

##### ①神経管閉鎖不全(NTD)

神経管閉鎖不全 (Neural tube defects: NTDs) は、胎児の脳や脊髄におこる障害で、妊娠初期に形成される神経管の癒合不全を原因とする疾病である。

米国の南テキサス、メキシコとの国境地域にあるキャメロン郡で、1990～1991年にメキシコ系アメリカ人女性から生まれた新生児の NTD の発生率が 10,000 出産当たり 27 と、1986～1989年の 10,000 出産当たり 15 よりも高かった。このうち無脳症の発生率は、1986～1989年は 10,000 出産当たり 10 であるのに対し、1990～1991年は 10,000 出産当たり 20 であった。1989年の秋にはテキサス州等で馬の ELEM 及び豚の PPE が発生しており、その一年半後に新生児の NTD の発生が起こっていることに著者らは注目した。1990年5月～1991年4月に収集されたトウモロコシを原料とする食品 (コーンミール) 16 検体の中の FB1 と FB2 の合計フモニシン濃度は平均 1.22 mg/kg と、1995～1997年に南テキサス地方で収集されたトウモロコシを原料とする食品のフモニシン濃度の 2～3 倍であった。メキシコ系アメリカ人はトルティーヤの喫食量が多く、トルティーヤのみからの平均トウモロコシ喫食量は一日約 90 g と推計され<sup>1</sup>、この時期にトウモロコシを原料とする食品を介したメキシコ系アメリカ人のフモニシンばく露量が多かったと推測され、NTD の発生と関連している可能性があることが示唆された(参照 1. K Hendricks (1999) #210)。

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とした研究があり、メキシコ人女性から採取した 75 検体の尿中 FB1 濃度とトウモロコシの喫食には強い相関が示されている。聞き取り調査からトウモロコシ製品の喫食量が少ない群とトウモロコシ製品の喫食量が多い取群では尿中の FB1 濃度に 3 倍の差があった(参照 2. YY Gong, et al. (2008) #324)。

南テキサス、メキシコとの国境地域において 1995年3月から 2000年5月にかけて、NTD の新生児を出産したメキシコ系アメリカ人 184 名 (症例群)、正常児を出産したメキシコ系アメリカ人 225 名 (対照群) を対象に、症例対象研究が実施された。フモニシンばく露の指標として、産後の母親の血中 Sa/So 比及び妊娠前及び妊娠初期それぞれ 3 か月間のトルティーヤ摂取量の記憶について調査された。また、調査期間中に収集された家庭及び市販のトルティーヤ試料の FB1、FB2 及び FB3 を測定し、フモニシン暴露量

<sup>1</sup> カナダの成人の平均トウモロコシ摂取量は、一日に約 17 g と推計されている。

1 が推計された。240 枚のトルティーヤ試料中の FB1 濃度の平均及び標準偏  
2 差は  $0.243 \pm 0.256$  mg/kg、範囲は 0~1.69 mg/kg であった。FB2 及び FB3  
3 は検出されなかった。妊娠期間中にトルティーヤを喫食した枚数の中央値は、  
4 症例群で 252 枚、対照群で 180 枚であった。トルティーヤを妊娠初期中に  
5 100 枚未満喫食した群と比較して、301~400 枚喫食した群では、新生児の  
6 NTD 発生率のオッズ比が 2.4 (信頼区間: 1.1~5.3) とリスクが増加した。  
7 トルティーヤを 400 枚以上喫食した群ではオッズ比が 0.8~1.0 と、リスク  
8 の増加はみられなかった。血中葉酸濃度の中央値は、症例群で 11.3 ng/mL、  
9 対照群で 11.4 ng/mL であった。血中 Sa/So 比は、ヒトの FB1 暴露の指標と  
10 して適切ではないとされているが、当該試験では、Sa/So 比が 0.1 未満の場  
11 合と比較すると、0.31~0.35 の範囲では、Sa/So 比の増加に伴って NTD 発  
12 生率のオッズ比が 4.4 (信頼区間: 1.2~15.5) まで上昇した。Sa/So 比が 0.35  
13 以上では NTD 発生率のオッズ比は 0.7 と、低かった。母親の推計 FB1 暴露  
14 量は、30.0 ng/kg 体重/日以下の場合と比較すると、150.1~650.0 ng/kg 体  
15 重/日では NTD 発生率のオッズ比が 2.3 (信頼区間: 1.1~5.1) とリスクが  
16 高かった。FB1 暴露量が 650.0 ng/kg 体重/日以上の場合、オッズ比は 1.1 で  
17 あった。著者らは、FB1 暴露が高いと胎児死亡が生じて、NTD 発生率が低  
18 下したと考察した (参照 3. SA Missmer, et al. (2006) #201)。

19 更に、当該 255 名の症例群及び対照群として 378 名を対象に、環境、遺  
20 伝、葉酸等の代謝経路に関連した栄養学的な要因等と NTD との関連につい  
21 て、聞き取り調査を実施し、その回答が有効であった症例群 184 名及び対照  
22 群 225 名について、更に解析された。解析の結果、第一に、重金属、農薬、  
23 PCB と NTD リスクとの関係は示されなかった。第二にメキシコ系アメリカ  
24 人においても、葉酸摂取は NTD を予防し、血清中のビタミン B12 濃度が低  
25 いこと、血清中のホモシステイン濃度が高いこと、又は肥満がそれぞれ NTD  
26 リスクに関連していることが確認された。当該解析では、更に、葉酸の代謝  
27 経路について、ホモシステイン濃度が高く、ビタミン B12 濃度が低いと、メ  
28 チオニンの欠乏により NTD のリスクを高めるというモデルが提唱された。  
29 このモデルでは、ビタミン B12 を補酵素として、不足したメチオニンがホモ  
30 システインの代謝により補填される。一方、食物からのメチオニンの摂取が  
31 十分にあり、ビタミン B12 の摂取量が低い場合、ビタミン B12 を補酵素と  
32 するメチオニン産生経路は使われずに、食物から摂取されたメチオニンが直  
33 接タンパク質、脂質の合成及び DNA のメチル化に用いられる。第三に、葉  
34 酸が欠乏している集団では、下痢、フモニシン摂取、硝酸塩や亜硝酸塩の高  
35 摂取とニトロソ化薬物のばく露といった要因が NTD に関与していることが  
36 示唆された (参照 4. L Suarez, et al. (2012) #202)。

37

## 1 ②食道がん等

2 中国、南アフリカ、イランの食道がん発生率の高い地域と自家栽培されて  
3 消費されるトウモロコシの *F. verticillioides* 汚染率、フモニシン濃度が高い  
4 こととの関連性が報告されている(参照 5. JECFA (2001) #346, 6.  
5 FAO/WHO (2012) #359, 7. IARC (2002) #60)。

6  
7 中国における食道がんの高リスク地域である Lixian 及び 低リスク地域  
8 である Shangqiu で、1989 年にそれぞれ 27 検体及び 20 検体のトウモロコシ  
9 が収集され、両地域におけるフモニシン等のフザリウム属のかび毒汚染が  
10 比較された。フモニシンが検出された検体の平均濃度は、高リスク地域で  
11 FB1 が 872 ng/g 及び FB2 が 448 ng/g であったのに対し、低リスク地域で  
12 は、FB1 が 890 ng/g 及び FB2 が 330 ng/g であった。フモニシンの検出率  
13 は高リスク地域で 48%、低リスク地域で 25%であった。高リスク地域のトウ  
14 モロコシ検体は、デオキシニバレノール等のトリコテセン系かび毒が共に検  
15 出される頻度も高く、低リスク地域の 5%に比べて、高リスク地域では 48%  
16 であった(参照 8. T Yoshizawa, et al. (1994) #321)。

17 中国の Linq の 7 地区において 1986 年 3 月から 1991 年 5 月に食道扁平  
18 上皮癌の 639 症例及び 185 例の対照を用いてケースコントロールスタディ  
19 が実施された。フモニシン汚染の指標として、血清中の Sa、So 及び Sa/So  
20 比が用いられたが、これらの指標と食道扁平上皮癌に相関はみられなかった  
21 (参照 9. CC Abnet, et al. (2001) #322)。

22 中国の Linq では、発酵したトウモロコシで作られるパンの摂取と胃  
23 がんによる死亡の関連性が指摘されており、臨泉で収集されたトウモロコシ  
24 製品中のフザリウム属かび毒の汚染状況が調べられた。FB1、FB2 及び FB3  
25 の検出率は、それぞれ 19%、25%及び 6%で(検出限界：0.5 µg/g)、FB1 の  
26 最高濃度は 8.8 µg/g であった。デオキシニバレノール、15-アセチルデオキ  
27 シニバレノール、ゼアラレノン等のタイプ B トリコテセン類かび毒も検出  
28 されたが、いずれのフモニシンもその濃度は 10 µg/g を下回っており、胃が  
29 んとの関連は考えにくいと著者らは考察した(参照 10. FD Groves, et al.  
30 (1999) #329)。

31 南アフリカの食道がんの高発生地域と低発生地域から、1976~1989 年に  
32 かけて 6 シーズンにそれぞれの地域で栽培されたトウモロコシ検体が集め  
33 られ、フザリウム属の汚染状況が調べられた。*F. moniliforme*、*F.*  
34 *subglutinans*、*F. graminearum* の汚染が多くみられた。外見的にかび汚染  
35 がみられない検体及びかび汚染が明らかである検体に分けて、FB1 及び FB2  
36 を合わせた総フモニシンの汚染濃度が測定された。外見的にかび汚染がみら  
37 れない検体では、食道がんの低発生地域及び高発生地域のそれぞれにおいて、  
38 総フモニシンの検出率は 3/12 検体及び 12/12 検体であり、検出された総フ

1 モニシンの平均濃度は 333  $\mu\text{g}/\text{kg}$  及び 2,100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、濃度範囲はそれぞれ  
2 0~700  $\mu\text{g}/\text{kg}$  及び 50~10,150  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であった。かび汚染が明らかな検体で  
3 は、食道がんの低発生地域及び高発生地域のそれぞれにおいて、総フモニシ  
4 ンの検出率は 11/11 検体及び 12/12 検体であり、検出された総フモニシンの  
5 平均濃度は 9,010  $\mu\text{g}/\text{kg}$  及び 31,500  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、濃度範囲はそれぞれ  
6 600~25,650  $\mu\text{g}/\text{kg}$  及び 4,350~63,200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であった(参照 11. JP  
7 Rheeder, et al. (1992) #331)。

8 南アフリカのビザナ地域では食道がんの発生率が比較的低く、センテ  
9 ーン地域では食道がんの発生率が比較的高いが、それぞれにおけるフモニシ  
10 ンのばく露量は、いずれの年齢においてもセンテーン地域で多く、成人では  
11 3.43 $\pm$ 0.15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日及び 8.67 $\pm$ 0.18  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日であった(参照 12. GS  
12 Shephard, et al. (2007) #335)。

13

### 14 ③成長遅延

15 トウモロコシからフモニシン汚染が報告されていたタンザニア北部の 4  
16 地区地域において、幼児のフモニシン摂取量と成長の関連性が調べられた。  
17 2006 年 9 月に、6 か月齢の幼児をもつ母親 215 名に対し、一人につき 2 回、  
18 24 時間思い出し法により、幼児のトウモロコシ消費量を推定するとともに、  
19 調査の前の週にトウモロコシ粉から作った食事を何回食べさせたかを記録  
20 してもらった。また、それぞれの家庭から食事に用いたトウモロコシ粉を収  
21 集して総フモニシンとして FB1、FB2 及び FB3 を測定した。幼児は 6 か月  
22 齢目及び 12 ヶ月齢目に身体測定を受けた。215 名中 191 名がトウモロコシ  
23 粉を用いて調理した食事を喫食しており、そのうち、131 名の幼児が喫食し  
24 たトウモロコシ粉から 21~3201  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の総フモニシンが検出された。総フ  
25 モニシンの推計ばく露量は、0.003~28.838  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日 (中央値: 0.48  
26  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、90 パーセンタイル値: 3.99  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日) であった。26 人  
27 は WHO/FAO の設定している PMTDI である 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日を超えていた。  
28 総フモニシン暴露量と身長に相関はみられなかったが、2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日を超  
29 えて総フモニシンにばく露された幼児は、2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日未満の幼児に比べ  
30 て平均体長が平均 1.3 cm 短く、平均体重が 328 g 有意に軽かった。フモニ  
31 シンばく露が幼児の成長遅延に関連すると著者らは考えた(参照 13. ME  
32 Kimanya, et al. (2010) #325)。

33

34

35

## 1 &lt;&lt; 参考資料 &gt;&gt;

- 2
- 3 1 K. Hendricks. Fumonisin and neural tube defects in South Texas.  
4 Epidemiology. 1999; 10: 198-200 #210
- 5 2 Y. Y. Gong, L. Torres-Sanchez, L. Lopez-Carrillo, J. H. Peng, A. E. Sutcliffe, K.  
6 L. White, H. U. Humpf, P. C. Turner and C. P. Wild. Association between tortilla  
7 consumption and human urinary fumonisin B1 levels in a Mexican population.  
8 Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008; 17: 688-94 #324
- 9 3 S. A. Missmer, L. Suarez, M. Felkner, E. Wang, A. H. Merrill, Jr., K. J. Rothman  
10 and K. A. Hendricks. Exposure to fumonisins and the occurrence of neural tube  
11 defects along the Texas-Mexico border. Environ Health Perspect. 2006; 114:  
12 237-41 #201
- 13 4 L. Suarez, M. Felkner, J. D. Brender, M. Canfield, H. Zhu and K. A. Hendricks.  
14 Neural tube defects on the Texas-Mexico border: what we've learned in the 20  
15 years since the Brownsville cluster. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2012;  
16 94: 882-92 #202
- 17 5 JECFA. Fumonisin. <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v47je03.htm>. 2001; #346
- 18  
19 6 FAO/WHO. Fumonisin. Safety evaluation of certain food additives and  
20 contaminants. Series 65. 2012; WHO Food Additives: 325-794 #359
- 21 7 IARC. Fumonisin B1. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk  
22 to Humans. 2002; 82: #60
- 23 8 T. Yoshizawa, A. Yamashita and Y. Luo. Fumonisin occurrence in corn from  
24 high- and low-risk areas for human esophageal cancer in China. Appl Environ  
25 Microbiol. 1994; 60: 1626-9 #321
- 26 9 C. C. Abnet, C. B. Borkowf, Y. L. Qiao, P. S. Albert, E. Wang, A. H. Merrill, Jr.,  
27 S. D. Mark, Z. W. Dong, P. R. Taylor and S. M. Dawsey. Sphingolipids as  
28 biomarkers of fumonisin exposure and risk of esophageal squamous cell  
29 carcinoma in china. Cancer Causes Control. 2001; 12: 821-8 #322
- 30 10 F. D. Groves, L. Zhang, Y. S. Chang, P. F. Ross, H. Casper, W. P. Norred, W. C.  
31 You and J. F. Fraumeni, Jr. Fusarium mycotoxins in corn and corn products in  
32 a high-risk area for gastric cancer in Shandong Province, China. J AOAC Int.  
33 1999; 82: 657-62 #329
- 34 11 J. P. Rheeder, W. F. O. Marasas, P. G. Thiel, E. W. Sydenham, G. S. Shephard  
35 and D. J. van Schalkwyk. Fusarium moniliforme and fumonisins in corn in  
36 relation to human esophageal cancer in Transkei. Phytopathology. 1992; 82:  
37 #331
- 38 12 G. S. Shephard, W. F. Marasas, H. M. Burger, N. I. Somdyala, J. P. Rheeder, L.

- 1 Van der Westhuizen, P. Gatyeni and D. J. Van Schalkwyk. Exposure assessment  
2 for fumonisins in the former Transkei region of South Africa. Food Addit  
3 Contam. 2007; 24: 621-9 #335
- 4 13 M. E. Kimanya, B. De Meulenaer, D. Roberfroid, C. Lachat and P. Kolsteren.  
5 Fumonisin exposure through maize in complementary foods is inversely  
6 associated with linear growth of infants in Tanzania. Mol Nutr Food Res. 2010;  
7 54: 1659-67 #325
- 8