

かび毒・自然毒等専門調査会

第48回会合議事録

1. 日時 平成29年4月13日（木）10：00～11：52

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) フモニシンに係る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、荒川専門委員、川原専門委員、久米田専門委員、小西専門委員、
佐藤専門委員、渋谷専門委員、杉山専門委員、鈴木専門委員、長島専門委員、
矢部専門委員、吉成専門委員、渡辺専門委員

（専門参考人）

新井専門参考人

（食品安全委員会委員）

佐藤委員長、山本委員、山添委員、吉田委員

（事務局）

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、橘評価調整官、
今西課長補佐、大谷評価専門職、小山技術参与、松田技術参与

5. 配布資料

資料1 「IV. 1. (3) 実験動物における体内動態のまとめ」

資料2 「IV. 2. (7) 毒性発現の機序」

資料3 <別添>モディファイドフモニシンについて

資料4 フモニシン評価書（案）

資料5 食品健康影響評価

参考資料 平成29年度食品安全委員会運営計画

6. 議事内容

○宮崎座長 それでは定刻になりましたので、ただ今から第48回「かび毒・自然毒等専門

調査会」を開催いたします。

本日は13名の専門委員が御出席でございます。

欠席の専門委員は、豊福専門委員、合田専門委員でございます。

また、本日は専門参考人として、東京大学大学院薬学系研究科研究科長の新井洋由専門参考人に御出席いただいております。よろしくお願いいたします。

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。よろしくお願いいたします。

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48回「かび毒・自然毒等専門調査会 議事次第」をご覧くださいと思います。

それでは、議事に入ります前に、事務局より資料の確認をお願いします。

○今西課長補佐 まず資料を確認させていただく前に、事務局のほうで人事異動がございましたので、御報告させていただきます。

私事ですが、4月1日付で田中課長補佐から後任で本専門調査会を担当させていただくことになりました今西といたします。よろしくお願いいたします。

それでは、配付資料を確認させていただきたいと思います。まず議事次第がありまして、先生方の座席表、参考資料で本年度の食品安全委員会の運営計画がありまして、その後、資料になっております。

資料のほうは資料1、資料2、資料3、資料4で分厚い資料があるのですが、その資料の75ページの差しかえというものを1枚つけさせていただいております。それから資料5になります。

机上配布資料としまして、資料1～3を配付しております。御確認いただければと思います。不足等あれば事務局に言っていただければと思います。

なお、これまで評価書及び今回の評価に係る参照文献等は既に先生方にお送りしておりますが、机上のファイル及び一部タブレットで用意しておりますので、必要に応じ適宜ご覧くださいようよろしくお願いいたします。

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から傍聴の方にはお配りしていないものがございますが、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いては調査会終了後、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。

○宮崎座長 ありがとうございます。

続きまして、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への参加に関する事項について報告をお願いします。

○今西課長補佐 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いたします。

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きまし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（1）の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でした。

以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

専門委員の皆様、御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。

（「はい」と声あり）

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、議事に入ります前に、事務局から平成29年度の食品安全委員会運営計画について説明があるとのことですので、よろしくお願いたします。

○鋤柄評価第二課長 改めまして、本年度もよろしくお願いたします。

本日は新年度になりまして初めての専門調査会ですので、平成29年度の食品安全委員会運営計画について御説明申し上げます。

参考資料をご覧ください。本日は時間の関係上、28年度の運営計画と異なる点のうち、主なものを中心に御説明させていただきます。

2ページ、第1の（2）重点事項のうち、①食品健康影響評価の着実な実施については、構造活性相関、ベンチマークドーズ法等に関する記述を加えております。また、②リスクコミュニケーションについては、国民の関心の高い事項への重点化及び最新媒体の活用を図るとともに、マスメディア及び消費者団体に加え、事業者団体及び職能団体との連携を強化する旨を明確化しております。

3ページ、第2（4）委員会と専門調査会の連携につきましては、委員が専門調査会に出席するなどの取り組みが効果を発揮していることから、その旨を踏まえた記述に改めています。

第3の「2 評価ガイドラインの策定等」につきましては、アレルギーを含む食品の表示に関するガイドラインの検討を開始する旨を加えるとともに、ベンチマークドーズ法を用いた評価及び遺伝毒性発がん物質の評価並びに構造活性相関等について検討の状況を踏まえて書き分けることとしております。

3（2）「自ら評価」の実施については、新たに②アルミニウムに関する調査審議を開始する旨を加えるとともに、④アレルギー物質を含む食品の表示に関するガイドラインの検討を開始する旨を加えております。

また、4ページの一番下でございますが、本日この後の議題であるフモニシンにつきましても③に記述しているところでございます。

（3）「自ら評価」の結果につきましては、28年度分の提案にかかわるものも含め情報の提供を行うこととしております。

第4「1 食品健康影響評価の結果に基づく施策の実施状況の調査」については、評価が

終了した案件が相当数に上ることから、調査方法の見直しを検討いたします。

第5「1 食品健康影響評価技術研究の推進」につきましては、6ページ(3)の中間評価等において主任研究者に対する研究の進捗状況に関する確認が図られてきていることから、これらに加えて(4)実地指導で経理事務担当者に対する経費の執行状況に対する確認等への重点化を図ります。

「3 研究・調査事業の『プログラム評価』に向けた追跡評価の実施」については、平成31年にプログラム評価等が行われる予定であることから、これに必要なフォローアップを行います。

第6のリスクコミュニケーションにつきましては、1(2) Facebookを通じた情報の発信について、編集専任者を配置する旨等を加えております。

また、「2 『食品の安全』に関する科学的な知識の普及啓発」については、一般消費者を対象とした基礎的な講座と事業者や研究者等を対象とした高度な講座とを別途に開催する旨。また、視覚的に理解しやすい媒体による情報の提供を検討する旨等を念頭に置いた記述に改めるとともに、Facebook等を通じた情報提供を行う旨を明確化しております。

3(2) 地方公共団体との連携につきましては、既存の情報連絡網を最大限活用する旨を加えるなどしております。

(4) 学術団体との連携については、重点分野を明確化する旨及び学会本体への参加とブースへの出展等を連動させる旨を加えております。

9ページの第8、情報の収集、整理及び活用については、これまでハザード情報を各府省が個々に取り扱っていることから、これらの共通化及び共有を推進いたします。

最後に第9、国際協調でございますけれども、(1)の国際会議等については次の10ページに現時点における開催予定を掲げてございます。今後変更、追加等があり得ることを御承知おきいただければと思います。

また、(3) 海外の食品安全機関等との連携強化につきましては、既にドイツ連邦リスク評価研究所と協力文書を締結したことを踏まえた記述に改めるとともに、米国食品医薬品長との連携について明確化を図っております。

説明は以上でございます。

○宮崎座長 ありがとうございます。

ただいまの事務局からの御説明に対して御質問等ありましたらお願いします。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、本日の議事に入る前に、佐賀県及び佐賀県内事業者が提供する養殖から提供まで管理された方法により取り扱われる養殖トラフグの肝臓に係る食品健康影響評価について御報告させていただきます。

本件につきましては、2月1日から3月2日までの期間でパブリックコメントの募集を行い、3月28日の第644回食品安全委員会の審議を経て、同日付で評価結果が厚生労働省へ答申されました。

それでは、本日の議事に入らせていただきます。前回の第47回かび毒・自然毒等専門調査会では、事務局より新たな妊娠ウサギの毒性試験の内容及び打ち合せメンバーに検討いただいた本試験の取り扱いについて説明を受け、審議を行いました。その結果、フモニシンのTDIは第46回の調査会で決定した内容から変更することなく、ラットを用いた13週間亜急性毒性試験において腎毒性を指標としたNOAEL 0.2mg/kg体重/日に基づいて設定することとなりました。

さらにヒトにおける知見、暴露状況について事務局より説明を受け、それぞれの項目について審議を行いました。その結果、審議の指摘を踏まえ、資料の修正を行うこととなりました。

また、前回の専門調査会の後に第83回のJECFA会合テクニカルレポートが公表され、フモニシンに関して新たな知見についてもレポートされておりますので、その内容についても後ほど事務局から説明していただきます。

それでは、まず前回の第47回の専門調査会において審議を予定してはいたのですが、審議ができなかった「IV 1. (3) 実験動物における体内動態のまとめ」について、事務局から説明をお願いします。

○大谷評価専門職 それでは、実験動物における体内動態のまとめについて御説明いたします。資料1をご覧ください。

ラットに経口投与したFB1の吸収率は低く、投与量の4%以下でほとんどが代謝されずに糞及び尿に排泄されます。ラットにFB1を単回強制経口投与した場合の血中からの消失半減期は3.15時間、臓器における半減期は肝臓で4.07時間、腎臓で7.07時間という結果でした。また、FB1を単回静脈内投与すると血中からの消失半減期は1.03時間でした。吸収された少量のFB1は全身に分布しますが、主に腎臓及び肝臓から検出され、筋肉及び脂肪からはほとんど検出されないという結果でした。FB1は尿中及び糞中に排泄されますが、ラットに強制単回経口投与をした場合、投与後84時間目までのFB1の尿中及び糞中への排泄は、それぞれ投与量の0.5%及び90%で性差はみられませんでした。また、糞及び尿から加水分解されたFB1が検出された、とまとめております。

3～4行目、5～6行目に、経口投与した場合の血中からの消失半減期は3.15時間、静脈内投与をした場合は血中からの消失半減期は1.03時間、と消失時間に差があります。これについては資料4のフモニシン評価書（案）の11ページをご覧いただきたいのですが、13行目からのパラにこの消失半減期に関する試験について書かれており、ここに血中からの消失半減期に関する説明として脚注に御説明を追記しております。「C-FB1を投与したWisterラットの血中消失半減期が、経口投与すると静脈内投与より長い結果となっている。本来、投与した剤の血中半減期は投与方法によって変化するものではないが、剤の吸収が穏やかであると、見かけ上の血中消失半減期は、吸収速度定数によって定まることとなる。この現象をフリップフロップ現象という」と説明書きを加えております。なお、こちらの説明に関しては、机上配布資料1として臨床薬物動態学のテキストから該当箇所を抜粋し

たものがありますので、御参考としていただければと思います。

御説明は以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

事務局から今、実験動物における体内動態のまとめの案と、経口投与した場合と静脈投与した場合でフモニシンの半減期は大体3倍の開きがあることについて、本文中では脚注で追加したということの御説明がありました。事務局からの説明に対して御質問、御意見等ありましたらお願いします。

山添先生、お願いします。

○山添委員 ここにも先ほどの下の注釈のところにありますように、同じ物質の場合、体の中に入ってから消失に関して言うと、物質が同じであれば半減期は基本的に同じはずなのです。ですから、ではどうして違ってくるのかというのは、これは昔から知られていまして、静脈内に投与した場合の消失は吸収の要因がありませんので、この半減期は消失の半減期であることは確かで、短い1時間というのは血中からの消失に関してはいいと思うのです。ただし、経口のときに3時間で出てくるというのは、じわじわとゆっくり少量が吸収されて、そのためにキネティクスモデルで言うと吸収の対数項と消失の対数項があって、これはどちらが消失側の半減期が出てくるかではなくて、どちらが早いかで決まるので、遅いほうが実際には後に出てくるカーブになっていってしまうので、その後に出てくるのですけれども、実はこれは吸収の半減期を示していますので、だからゆっくりじわじわ吸収をされます。ただし、量は少ないので血中に入るとすぐに臓器に入ってしまうので、血中から消えてしまう。だから薬物は経口で投与してもすぐに消失して体外に出るわけではなくて、ゆっくりゆっくり入るのだけれども、血中には見えないけれども、低い濃度で臓器のほうに入ってしまうために、つまり腎臓と肝臓等の臓器に入ってしまうために、こういう現象が出ているんだということになると思います。

ちなみに今回の評価書に出ていませんが、ブタでも同じ現象がきれいに見えています。ブタの場合は12時間ぐらいかかって半減期になっていますので、かなり長時間にわたって暴露はされていると理解する必要があるので、あえてこのところで少し修正をさせていただいたのは、半減期でこれで消えているわけではなくて、実は長期間濃度は低いのだけれども、暴露はされているということをここは示しておいたほうがいいのかと思って追加をさせていただきました。

○宮崎座長 ありがとうございます。

ただいま山添委員から補足の御説明をいただきましたけれども、資料4の評価書の11ページになりますが、本文では21行目でしょうか、静脈内投与では血中からの消失時間が1.03時間であったというところに肩書きで2とあって、その脚注として今、山添先生から御説明があった概要が脚注についているということです。それで今、事務局からあった実験動物における体内動態のまとめというものがこの項の一番最後、16ページの中ごろに加わるということでございます。このことについて御意見、御質問がありましたらお願いし

ます。よろしいでしょうか。

渋谷先生、お願いします。

○渋谷専門委員 文字の間違いだけですが、脚注の1行目で「Wister」となっていますが「Wistar」の間違いです。

○宮崎座長 ありがとうございます。

そのほかいかがでしょうか。矢部先生、お願いします。

○矢部専門委員 体内動態のまとめの部分で、「全身に分布するが、主に腎臓、肝臓に検出され、筋肉及び脂肪ではほとんど検出されなかった」という文章ですが、速やかに全身に分布し、その後、検査した時点では、腎臓、肝臓で検出され、筋肉、脂肪では検出されなかったということを意味していると思います。この時間的経過がこの文章では把握しづらく感じます。「全身に分布するが」という文章は、記載すべき内容と判断されますでしょうか。

○宮崎座長 矢部先生から今、御指摘いただいたのは資料1の6行目ですね。

○矢部専門委員 そうです。全身に分布して、しかし筋肉、脂肪では検出されなかったという表現が、わかりにくく感じます。時間経過が表現されていないので、可能であれば、「全身に分布する」という部分は削除したほうが良いように思います。

○宮崎座長 細かいことは資料4の10ページの下から分布及び代謝というところを書いてあるわけで、資料1はまとめですのでその要約ということですがけれども、今、矢部先生の御意見は、全身に分布するという表現がまとめのところで必要かどうかということですね。

そのほかの委員の先生、いかがでしょうか。

○山添委員 ここ難しいのは、臓器の濃度をはかっているのは、投与後十分時間がたって下がってしまっただけの時間で、いわゆるずっとモニターをしているわけではないのです。それでこのところで恐らく4%ぐらいしか吸収されないのだけれども、分布はして、結局、残っている臓器は腎臓と肝臓で、筋肉とか脂肪では後ろの時点ではほとんど検出されなかったというニュアンスなのだと思うのです。だからこの記述ではそのニュアンスがきれいに出ていない。先生のおっしゃるとおりだと思うので、それと証拠がどこにあるのかと言われるとそうなので、論文はあることはあるのですけれども、その論文を見ていると出てはいるのですが、必要性があるかというところはどうしたらいいかということで標的臓器に検出されれば一応いいのかなということであれば、全身に分布するがというのを削っても問題はないかなと。ただ、筋肉とか脂肪ではほとんど検出されなかったというほうがむしろ要らない記述になるかもしれないですね。だからFB1は主に肝臓及び腎臓から検出されるというふうにまとめておくほうが、毒性との観点との関連ではいいのかもしれない。矢部先生、それでいいですか。

○矢部専門委員 はい、そちらのほうがわかりやすくなると思います。

○宮崎座長 今、山添先生から修文の案を御提案いただきまして、吸収された少量のFB1

は主に腎臓及び肝臓に検出されるということですね。全身に分布するがという部分と、筋肉及び脂肪ではほとんど検出されなかったところを削除するという御提案ですけれども、そのほかの先生方、いかがでしょうか。

○矢部専門委員 確認させていただきたいのですが、「全身に分布するがという部分」も削除するというところでよろしいですか。

○宮崎座長 削除して、吸収されたFB1は主に腎臓及び肝臓にと。

○矢部専門委員 わかりました。

○宮崎座長 そのほかの先生方、今の修正案でいかがでしょうか。佐藤先生、お願いします。

○佐藤専門委員 筋肉及び脂肪ではほとんど検出されなかったというのは、恐らくはかつて見ているものなのですよ。なのでヒトへの暴露ということを考えて、畜産物とかブタとかウシとか、人は肉を食べるわけで、筋肉のほうには余り分布しませんよということも重要ではないかと思うので、ここはこのままのほうがどちらかというといいかないと思うのですけれども、どうでしょうか。

○宮崎座長 佐藤先生から、筋肉及び脂肪のところに関する記述は残しておいたほうがいいのではないかという御提案ですけれども、いかがでしょうか。おっしゃるとおり可食部位というところでは重要な御指摘かと思しますので、それでは、改めて修正案としては「全身に分布するが」だけを削除する。

○山添委員 タイムコース、キネティクスの実験のときなのです。お肉の問題は残留の問題なのです。この時点が全く本当に筋肉に薬物が行かないのかというと、行くのです。ゼロではないので。ただ、可食部のお肉のときの残留のところでは検出されていないのも事実です。そういうものもデータとしてありますので、それはそれであるのですけれども、これは体内動態の話なので、体内動態と残留とをミックスしてここに書いてしまうのはまずいと思うのです。だからお肉の問題のところは残留のところ、どこか別のところで、暴露のところかどこかに別におさめられれば、そこに1行記載するというのも1つの方法かと思うのですけれども、佐藤先生、どうですか。

○佐藤専門委員 どこかに記載があったと思いますけれども、この書かれている論文でもし本当に筋肉、脂肪の体内動態の分布が少ないというのがあるわけではないのですね。

○山添委員 というか、この実験も結局、屠殺をした時点にはなかったというだけで、言っているか言っていないかわからないのです。だからこのキネティクスの実験はタイムコースで時間を追ってはかったわけではないので、余り正確なことをここで言うのは難しいかなと思うのです。

○佐藤専門委員 わかりました。

○宮崎座長 実際に可食部に行くかどうかというのは、例えば資料4の86ページの下のように農水省で実施した事業で実際に家畜にフモニシンを投与して、調べたデータというものの記載があるわけですけれども、実験動物による体内動態のまとめというのは残留する

かどうかということではなく、今、山添先生からお話があったように、あくまで体内動態という記述であるということですので、佐藤先生、ここは「筋肉及び脂肪ではほとんど検出されなかった」というところも削除して、最初の御提案のとおり「吸収された少量のフモニシンB1は、主に腎臓及び肝臓に検出される」という修文にしたいと思います。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、実験動物等における体内動態のまとめについては、事務局、ただいまの御指摘に従って修文をお願いします。

続きまして、第46回の専門調査会において新井専門参考人と御相談の上、修正することとなった毒性の発現機序について、事務局から説明をお願いします。

○大谷評価専門職 それでは、毒性発現の機序について御説明いたします。

資料2をご覧ください。なお、必要に応じて机上配布資料2として「フモニシンB1 (FB1) によるセラミド合成酵素阻害作用」を御用意しておりますので、ご覧いただければと思います。

毒性発現の機序については、新井専門参考人及び山添委員に御相談をした上で、脂質代謝への影響を3つの観点から再整理しました。それに伴い全体的に修正したので、改めて御説明いたします。

フモニシンは、家畜及び実験動物に肝毒性や腎毒性を示すとともに、マウスに肝腫瘍、ラットに腎腫瘍、ウマにELEM、ブタにPPEを誘導するなど、種により臓器特異的な影響が認められています。ヒトへの健康影響として、フモニシンに汚染されたトウモロコシの喫食と胎児の神経管閉鎖阻害との関連についての報告があります。生物種や性差によって異なるフモニシンの特性の発現機序は不明な点が多いのですが、以下のような機序が考えられているということで、以下に整理をしております。

まず脂質代謝異常についてです。フモニシンはSa及びSoからセラミドを合成する酵素であるスフィンガニン-N-アシル転移酵素及びスフィンゴシン-N-アシル転移酵素を阻害し、細胞中のセラミド濃度の低下並びにSa及びSo濃度の上昇を招きます。セラミド濃度の低下はセラミドから合成代謝されるスフィンゴミエリン及び各種の複合スフィンゴ糖脂質濃度の低下を招きます。これらの脂質は、細胞膜のゴルジ体などの細胞内膜系の不可欠な抗生物質であるとともに、生理活性に係る物質でもあることが知られており、フモニシンによる脂質代謝異常は細胞の機能に影響すると考えられています。これら脂質代謝異常の細胞機能への影響について、主に、a.スフィンゴシン及びスフィンガニン及びそれらの一リン酸化物を介した作用、b.セラミドの作用、c.細胞膜ラフトを介した作用の3つについて以下に整理をいたしました。

まずa.です。Sa及びSoは、スフィンガニン-N-アシル転移酵素及びスフィンゴシン-N-ア

シル転移酵素により速やかにセラミドに転換されるため、通常、細胞内濃度は低くなっております。FB1は、これらセラミド合成酵素作用を阻害し、その結果として細胞内のSa及びSoの濃度は高値となり、それぞれの一リン酸化物であるスフィンガニン1-リン酸及びスフィンゴシン1-リン酸の濃度も高値となります。Sa及びSoは細胞分裂阻害、アポトーシスなどを誘導することが示されている一方で、S1Pはその受容体を介して*in vitro*で細胞増殖、抗アポトーシス等に係るシグナル分子を活性化し、抗アポトーシス作用を示すと考えられています。S1P受容体は5種のアイソフォームが知られており、組織特異的及び細胞特異的なS1P受容体の発現やSa、So及びそれらのリン酸化物のバランスが細胞特異的な特性に係っている可能性があると考えられています。

次にb.のセラミドを介した作用となります。セラミドはさまざまな生体機能を有するスフィンゴ脂質代謝物生合成の中間物質として中心的な役割を有しています。セラミド合成酵素は哺乳類ではCerS1から6までの6種類のアイソフォームが報告されています。セラミド合成酵素はスフィンゴシンあるいはスフィンガニンと脂肪酸アシルCoAからセラミドあるいはデジヒドロセラミドをそれぞれ合成する酵素であります。6種類のアイソフォームは基質となる脂肪酸アシルCoAの炭素鎖の長さによって特異性を有します。FB1は主にCerS2、CerS4の活性を抑制することが示されています。CerS2は主に肝臓及び腎臓に分布し、CerS4は皮膚、白血球、肝臓等に分布します。CerS2ノックアウトマウスでは、1カ月齢で野生型マウスに比べて血清中のALT、AST及びALP活性の増加並びにコレステロール濃度の増加とともに、肝細胞アポトーシス発生頻度の増加、肝細胞の増生及び肝臓小葉の構造の乱れが観察されました。10カ月齢では巨大肝細胞の増加及び肝細胞がんが見られ、これらの肝障害はFB1により誘発される肝障害に類似しており、著者らはスフィンゴ脂質代謝異常がFB1により誘導される肝障害及び肝腫瘍に関係していると考えました。当該マウスでは、腎臓の障害はみられませんでした。別のCerS2ノックアウトマウスでは、肝臓、腎臓及び脳で炭素鎖が22以上の長鎖脂肪酸を構成要素とするセラミドの割合が野生型マウスと比べて低値となる一方で、炭素鎖が16または18の脂肪酸を構成要素とするセラミドの割合は高値となりました。また、脳ではグリコシルセラミド及びスフィンゴミエリン及びミエリン塩基性タンパク質が減少しました。

次にc.として細胞膜脂質ラフトを介した作用です。細胞膜には脂質ラフトと呼ばれる微小領域が存在し、この脂質ラフトにスフィンゴミエリン、スフィンゴ糖脂質等のスフィンゴ脂質及びコレステロールが多く存在します。脂質ラフトには糖脂質であるグリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）による修飾を受けたタンパク質であるGPIアンカー型タンパク質が集積し、シグナル伝達、細胞間コミュニケーション、免疫応答等、細胞の生存等に関する機能調節を担っています。フモニシンによるスフィンゴ脂質代謝異常は、脂質ラフトを構成するスフィンゴ脂質等の成分変化を招き、これらの細胞機能の調節に影響を与えると考えられています。

次に、フモニシンに特徴的な毒性の機序ということで、NTDの機序から御説明をしてお

ります。ヒトのNTDの原因の1つとして、母体の葉酸不足が挙げられています。FB1は母動物の脂質代謝異常を招き、葉酸受容体を介した胎児への葉酸の移行を阻害することが示唆されています。FB1をCaco-2細胞に暴露する*in vitro*試験では、FB1により細胞のスフィンゴ脂質が最大40%減少し、葉酸受容体を介した5-メチルテトラヒドロ葉酸の細胞内移行が阻害されました。妊娠マウスにFB1を腹腔内投与すると、胎盤のSa濃度並びに胎児のSa及びSo濃度が有意に高値となり、胎児への葉酸の分布はFB1を投与しない対照群に比べて有意に減少しました。FB1投与群では、脂質ラフトの構成成分であるGM1の減少とともに、脂質ラフトに局在するGPIアンカー型タンパク質である葉酸受容体も減少し、胎児の神経管の形成時期に、胎児に葉酸を適切に供給できない可能性が示唆されました。一方でNTDの発現にはホモシステイン濃度、ビタミンB12濃度、胎児のスフィンゴ脂質構成等、複雑な要因が関与しており、NTD発現率と葉酸との正確な関連性は不明であるとの報告もあります。FB1またはS1Pの受容体作動薬であるFTY720をそれぞれ妊娠マウスに投与するといずれもNTDが認められ、FB1は、S1P受容体を介してNTDに関与しているとの報告もあります。胎盤の通過については、FB1は胎盤を通過しないと報告がある一方で、通過している報告もあり、胎児がFB1に暴露されるかどうかは不明ということです。

次にブタのPPEの機序についてです。ブタにFB1を経口投与すると、肺の組織学的変化がみられる前に血中のコレステロール濃度が高値となり、ALT及びAP活性の上昇並びにSa及びSo濃度が高値となります。ブタに1mg/kg体重/日の精製FB1を4日間静脈内投与すると、投与開始5日目に、左心室内圧の最大収縮能の低下、平均大動脈圧の低下、心拍出量の低下、動脈血の酸素分圧低下とともに、平均肺動脈圧の上昇、酸素摂取率の増加及び血中ヘモグロビン濃度の増加がみられました。これらの結果は、ブタの心血管機能障害を示唆していました。肺血管壁の透過性の変化はみられませんでした。

スフィンゴシンは、心筋でL-タイプCa²⁺チャンネルを阻害して、左心不全を誘導する可能性が報告されております。ブタに1.5 mg/kg体重/日のFB1を9日間経口投与して、肺及び肝臓のセラミド濃度及びスフィンゴミエリン濃度が調べられた。FB1を投与しない対照群と比較して肺のセラミド濃度は1/2、スフィンゴミエリン濃度は2倍となりました。肝臓ではFB1投与群のセラミド濃度は対照群の3.5倍、スフィンゴミエリン濃度は1/2でした。肝臓では、セラミドがスフィンゴミエリンから変換されたと著者らは考察しました。FB1投与により、セラミド合成酵素のサブタイプのmRNA発現を調べた結果、肺ではCerS1及びCerS4の発現が増加並びに肝臓ではCerS4の発現の増加及びCerS4の発現の減少がみられ、FB1の影響がセラミド合成酵素のサブタイプによって異なることが、組織への毒性に関与していると著者らは考えられました。

ウマのELEMの機序。精製FB1を0.2mg/kg体重/日の用量で静脈内投与してELEMの神経症状が認められたウマでは、脳脊髄液中のタンパク質、アルブミン及びIgG濃度が高く、アルブミン/グロブリン比が対照群と比べて有意に増加し、血液脳関門の透過性が亢進したことを示唆していました。0.2mg/kg体重/日のFB1を7～9日間投与して、ELEMの神経症状

が認められたウマでは、心拍数の減少、心拍出量の低下、右心不全等の心血管疾患も報告されており、これらとELEMとの関連が示唆されました。また、ウマが飼料を採食したり水を飲んだりするために頭を下げるときに、フモニシンの影響で脳への血液循環を制御できず、脳浮腫を起こした結果、ELEMになるとする仮説も提唱されております。

なお、ラットに、精製FB1を8mg/kg体重の用量で皮下投与すると、脳内にFB1が検出され、脳内Sa濃度及びSa/So比ともに増加したとの報告もあります。一方でFB1をラットに胃内投与または静脈内投与した試験並びにFB1をブタに経口投与した試験では、脳からFB1は検出されておらず、FB1が直接脳に移行するかどうかは不明とされております。

その他の毒性の機序として最後に整理しております。フモニシンの慢性毒性として、マウスに肝腫瘍及びラットに腎腫瘍が報告されている。これらのげっ歯類における発がん機序についてはよくわかっていませんが、上記に示したようなフモニシンのセラミド合成酵素阻害によるスフィンゴ脂質の代謝異常が、細胞増殖とアポトーシスのバランスに影響を与え、発がんに関与している可能性が示されております。フモニシンは*in vitro*及び*in vivo*で酸化ストレスを誘発することが示されております。また、CerS2ノックアウトマウスでは、野生型マウスと比較して肝臓で活性酸素種及び活性窒素種の産生が増加し、酸化ストレスマーカーも明らかに増加したという報告があります。フモニシンは、スフィンゴ脂質代謝異常を介して脂質、タンパク質及びDNAの酸化を誘導し、これが発がんに関与する可能性が指摘されております。フモニシンは*in vitro*で、ヒストンのメチル化及びアセチル化を変化させ、染色体を不安定化することで発がんに関与している可能性も報告されております。

以上で説明を終わります。

新井専門参考人から補足があればお願いいたします。

○新井専門参考人 まず1つだけ、私が送ったものが間違っていたかもしれません。2ページ目の上から9行目、一番右のほうの「あるいはデジヒドロ」の「デ」は取ってください。ジヒドロセラミドです。

それ以外に関しましては、ここに書いてあるようにフモニシンの毒性発現の機序に関して、1つは脂質代謝異常、その脂質代謝異常の中身はスフィンゴシン1-リン酸とスフィンガニン1-リン酸といった、いわゆる生理活性脂質を介した機能と、2番目の全体的なスフィンゴ脂質代謝異常と、3番目のGPIアンカー等の存在する場所であるラフトの異常という3つにまとめられていると思えますけれども、それは現知見をもとにした非常に適切なまとめ方と私は思います。

その中で普通に読んでいたら気になるかなと思われる点は、もう一つの机上配布資料2を見ていただきたいのですが、例えば2ページ目の24～25にかけて、本来ですとセラミドの量が低下するはずなのですが、実際のところで、これはノックアウトマウスの話ですけれども、CerS2のノックアウトでは炭素数が22以上のセラミドは確かに減少するのですが、炭素数が16～18のセラミドは逆に高値になるということがありまして、これは先

ほど山添先生からこのオリジナルの論文を見せていただきまして、著者も *unexpectedly* と書いているぐらいで、その原因は正確にはわかりません。この上に書いてありますように CerS1~6 の中の 2 を阻害したノックアウトマウスなので、こういうことで説明できるかもしれませんが、著者もはっきりとは原因はわからないと言っています。ただ記載しただけでいいのか、そこを少しは例えば著者もまだメカニズムがわからないがという言葉を入れるか、少し迷うところです。

もう一つ、同様に4ページ目の13行目、14行目のところで、これはフモニシンを投与した実験ですけれども、13行目では肺のセラミド濃度は1/2になるということは、この活性から考えると想像しやすいのですが、スフィンゴミエリン濃度は2倍になったということと、その次の文章で肝臓ではセラミド濃度がフモニシン投与で3.5倍になって、スフィンゴミエリンは1/2になったという点は、スフィンゴミエリン合成パスウェイを単純に見るだけでは、なぜこうなったのかなというのは疑問に思われるかなと思います。でも事実がこうですので、これを記載することはいいと思います。しかし、次の行に書いてありますように、セラミドがスフィンゴミエリンから変換されると著者らは考察してありますが、この辺はまだ実際に研究レベルでもはっきりとわかっていない点です。ここをどうするかなのですが、配付資料2をもう一度見ていただきまして、セラミドからスフィンゴミエリンに変換されるという点に関して、この矢印が両方向になっておりますけれども、実は単純ではなくて、例えばセラミドからスフィンゴミエリンをつくる場合は、ホスファチジルコリンのコリンがセラミドにくっついてスフィンゴミエリンができるので、実はホスファチジルコリン代謝にもある程度影響が及ぶ。逆にスフィンゴミエリンからセラミドのほうに分解される経路に関しましては、普通はスフィンゴミエリナーゼという分解酵素が働いて、ホスホコリンがとれてセラミドになるのですけれども、このスフィンゴミエリナーゼにもライソゾームタイプと細胞質タイプと何種類かあるということがあります。もう一つ、先ほど山添先生に教えていただいた点で、ホスファチジルコリンとセラミドからスフィンゴミエリンをつくる酵素が逆反応も起こす。要するにスフィンゴミエリンとジアシルグリセロールからホスファチジルコリンとセラミドもつくり得るということで、このスフィンゴミエリンとセラミドの変換というのは非常に複雑というかいろいろなパスウェイがあり、しかもその制御機構というのはまだ完全に理解されていません。この4ページ目のスフィンゴミエリン濃度が上がるとか、セラミド濃度が投与群で上がってしまうとかいうことに関しては、セラミド、スフィンゴミエリンを中心とする代謝変換が完全には理解されていない部分もあるので、このメカニズムは正確にはわからないというのが正しい記載かなと思います。それを書く必要があるかどうかというのは、私はここでは判断できないのですが、以上の点がやや気になる点かなと思いました。

以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。ただいま事務局からの毒性発現の機序のところの修文の説明と、新井先生から補足の御説明をいただきました。ただいまの御説明に対して

御質問、御意見等がありましたらお願いします。

私から最初に確認をしたいのですけれども、4ページ目の18行目に肝臓ではセラミド CerS4の発現の増加及びCerS4の発現の減少と書いてあるのですが、これは前のほうがもしかしたらCerS1なのかもしれないのですけれども、同じものが繰り返しているの、これは事務局で確認していただければと思います。

そのほか新井先生からまだかなりこのセラミド代謝のことはわからないことが多いということです、フモニシンでブロックするというところで、机上配布資料2で2カ所にブロックすると図で書いてあるのですけれども、もしかしたらほかのところにもフモニシンの作用がかかっているかもしれない、まだわかっていないことがあるかもしれないということも考えられるわけでしょうか。

○新井専門参考人 もちろんその可能性は否定できませんけれども、単純にこの2つの酵素のところを阻害するだけでも、その結果、原料が増加することと、プロダクトが減ることだけ以外に、セラミド関連脂質代謝のバランスがずれることはあると思います。しかし他にも作用点があるかという問題は、現時点では肯定も否定もできません。

○宮崎座長 ありがとうございます。ただいまの新井先生の御説明も踏まえて、事務局案の表現について御意見等ありましたらよろしくお願いします。いかかでしょうか。荒川先生、お願いします。

○荒川専門委員 1点確認したいのですけれども、配布資料2で赤枠で囲ってある部分に、アポトーシス促進と書いてあるのですが、1ページの本文では抗アポトーシス作用を示すというようなことが書いてあります。この配布資料のほうが間違いということですか。

○宮崎座長 そうですね。このことは私も気になっていたのですけれども、アポトーシス促進で、その下が細胞増殖とか血管新生誘導と書いてありますので。

○山添委員 ここでのシグナル伝達は、細胞の種類、系とか環境で一方ではアポトーシスを誘導するし、一方では抑制する細胞系が知られているので、シグナル伝達で結局、抗アポトーシスに作用するか、アポトーシスを促進する側に入らせるか、細胞系によって違っているので、ここでの2番の図で単純にアポトーシス促進というのではなくて、アポトーシスへの関与というぐらいにしておいたほうがいいのかもかもしれません。

○宮崎座長 荒川先生、それでよろしいですか。

○荒川専門委員 それで結構です。こちらの本文ではS1Pについてのみ述べているのですけれども、Sa1Pも何かそういう同じ作用があるということでもよろしいでしょうか。両方とも赤枠で囲ってあるので。

○新井専門参考人 Sa1Pに独自の受容体はなくて、むしろアンタゴニスト活性があったり、あるいは弱いアゴニスト作用があるというところで、それは受容体によって違うのですけれども、同じ赤枠にしたほうがいいですかね。

○宮崎座長 机上配布資料2というのはあくまで机上配布で、皆様の御参考にということですので、単純に今Sa1PとS1Pが赤枠で囲って1つ同じような作用とこの資料では書かれ

ていますけれども、新井先生からも今お話があったように、微妙に違うかもしれないということと、山添先生からお話があったように、細胞によって違うかもしれないということもありますので、あくまでもこの机上配布資料2というのは皆様の御参考ということで、それを踏まえて今、荒川先生からも御指摘がありましたけれども、1ページの33行目あたりから、少なくともS1Pについてはこういう作用がわかっているということだろうと思えますけれども、新井先生、そういうことでよろしいですか。

○新井専門参考人 正直申しますと、スフィンガニン1-リン酸のほうは論文も非常に少なく、本当に信用していいのかという部分もあります。スフィンゴシン1-リン酸は確実に間違いない話なのですけれども、我々も自分で実験をやっていないから強くは主張できませんが、スフィンガニン1-リン酸に本当に活性があるのかなというのはやや不安なところがあります。ここの記述にありますように、S1Pに関してはその受容体があるという正しいところだけを下に引用しているのはある意味、正しいかなと思います。報告は確かにあるのですけれども、はっきりとしているのはS1Pだけだというふうに理解していただいたほうがいいと思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。荒川先生、今の御説明でよろしいでしょうか。

そのほか皆様から御意見、御質問等ございますか。杉山先生、お願いします。

○杉山専門委員 資料2の最後です。これは多分エピジェネティックな変化のことをお書きになられていると思うのですが、これは#234をもとにお書きになったという理解でよろしいですか。これは多分234を見ますと変化というのがDNAのメチル化とヒストンのメチル化、この2つについて言及されていると思いますので、ここを確認いただいて、もし違っているようでしたら修文をお願いしたいと思います。

○宮崎座長 杉山先生、ここではヒストンのメチル化及びアセチル化と書いてあるのが。

○杉山専門委員 本文ではヒストンのメチル化とアセチル化というのが主語になっておりますけれども、多分、論文を見ますとDNAとヒストンのメチル化のほう正しいのではないかと思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。それでは、事務局に確認していただいて、必要に応じて修文をお願いしたいと思います。

そのほかお気づきの点がございましたら。事務局どうぞ。

○大谷評価専門職 冒頭で宮崎座長から御指摘いただいた点について、御回答いたします。

4ページの18行目なのですが、CerS4の発現の増加及びCerS4の発現の減少という記載がありました。こちらは後ろの方は、CerSは1の間違いでした。失礼いたしました。

○宮崎座長 後ろが1ですね。ありがとうございます。

そのほか皆様いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それから1つ、私から毒性の発現機序ということではないのですけれども、表現で気になっているのがNTDを日本語でどうするかという表現なのですが、この評価書の中でも気がついたのですけれども、神経管閉鎖障害と書いてあるところと、神経管閉鎖不全と書いて

であるところがあるのと、英語で見るとneural tube defectなので、日本語としてどう表現したらいいのかというところを御確認いただければと思うのですが、いかがでしょうか。事務局お願いします。

○大谷評価専門職 ヒトの話ではあるのですが、日本産科婦人科学会でガイドラインが出されております。そちらを見ますとNTDは、神経管閉鎖障害とされておりました。

○宮崎座長 毒性が御専門の先生方、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員 しようがないですね。そのように発表されているというか、公ではというか。

○大谷評価専門職 はい。日本産婦人科学会のウェブサイト上にガイドラインが公開されております。そちらを確認するとそのような表現がされておりました。

○佐藤専門委員 でも英語はdefectなのです。

○宮崎座長 学会でそのように表現をしているということで、ともかくこの評価書の中では神経管閉鎖障害で統一ということでお願いいたします。

そのほか毒性の発現機序のところでお気づきの点はありますでしょうか。よろしいでしょうか。それでは、ただいま御指摘いただいたことを踏まえて、事務局のほうで資料の修正をよろしく申し上げます。

それでは、続いて大分前になりますけれども、そもそものところ36回の専門調査会において評価書に別添整理するとなったモディファイドフモニシンについて、事務局から説明をお願いします。

○今西課長補佐 それでは、モディファイドフモニシンについて説明させていただきます。資料3をご覧くださいければと思います。こちらが評価書の別添でつけるモディファイドフモニシンの案ということで説明させていただきます。

フモニシンには、「フモニシン評価書」で評価対象としたFB1、FB2及びFB3の遊離型フモニシンのほかに、植物、微生物等により代謝されたフモニシン、または加熱加工過程で構造が変化したフモニシン及びデンプンやタンパク質に共有結合またはフモニシンの構造は変化せず非共有結合したフモニシンがあることが、分析技術の進歩によって明らかになっております。

EFSA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キシンを全て「モディファイドマイコトキシン」としております。この中には、デンプンやタンパク質に非共有結合するマトリクス結合型のマイコトキシンも含まれております。このような化学的性状に基づく定義以外に、通常分析手法では検出できないマイコトキシンとして、「マスクドマイコトキシン」とする、分析技術上の観点に基づく定義もございます。

本評価においては、EFSAの定義と同様に遊離型以外の全てのフモニシンを「モディファイドフモニシン」と記載することとしております。

「1 モディファイドフモニシンの生成」になります。

トウモロコシなどの植物から検出されるモディファイドフモニシンとしては、フモニシ

ンの脂肪酸エステルなどがあり、これらは、食品加工過程における加熱過程等によっても生じることが確認されております。コーンフレーク及びコーンスナックからはタンパク質と共有結合したFB₁が検出されることが知られていますが、これはタンパク質がフモニシンの側鎖であるトリカルボン酸に結合することにより生じることになっております。また、デンプンも同様にフモニシンに共有結合することが知られております。さらに、加熱加工により、メイラード反応型の結合体であるNCM-FB₁やNDF-FB₁が生じることも知られております。

また、トルティーヤなどの製造過程におけるトウモロコシ粉のアルカリ処理や喫食後の腸内細菌叢による代謝で、FB₁の側鎖である2つのトリカルボン酸が解離した加水分解フモニシンB₁ (HFB₁) が報告されております。主要なモディファイドフモニシンとして予測される生成過程については、図1に示しております。

続きまして、毒性に関する知見になります。

モディファイドフモニシンの知見は限られておりますが、FB₁と比較するとそれらの毒性は低いと考えられております。以下に加水分解物であるHFB₁及び化学修飾を受けたフモニシンの毒性に関する知見を整理しております。

まずHFBの毒性知見になります。

雌のマウスに14、72または143 μ mol/kgのFB₁を含む飼料及び13、65、131 μ mol/kgのHFB₁を含む飼料をそれぞれ28日間給与する毒性試験が実施されております。FB₁投与群では、72 μ mol/kg飼料以上の投与群に血液化学的及び組織学的に肝臓毒性が認められております。全てのFB₁投与群で肝臓中セラミドの有意な減少及びSa/So比の有意な増加が認められた。一方でHFB₁投与群では、血液化学検査、組織学検査に異常は認められず、肝臓セラミド濃度及びSa/So比に変化はみられておりません。

マウスまたはラットを用いた生殖発生毒性試験が実施されております。妊娠マウスにHFB₁を2.5、5、10、20mg/kg体重/日の用量で妊娠7及び8日目に腹腔内投与した結果、胎児に異常は認められなかったということです。妊娠ラットに、HFB₁を0、15、30、60、120mg/kg体重/日の用量で妊娠3～16日に強制経口投与する発生毒性試験が実施されております。母ラットでは、60及び120mg/kg体重投与群に有意な飼料摂取量減少及び30、60及び120mg/kg体重投与群で投与20日目に体重増加量の有意な低下がみられております。胎児にHFB₁の影響は認められておりません。母動物及び胎児組織にSa/So比の変化もみられなかったと報告されております。

子ブタにFB₁またはHFB₁を2.8 μ mol/kg体重/日の用量で2週間強制経口投与する毒性試験が実施されております。FB₁投与群には肝障害がみられましたが、HFB₁投与群の肝臓に血液化学的及び組織学的変化は認められなかったと報告されております。

雄のラットに、FB₁またはHFB₁をそれぞれ13.9 μ mol/kg飼料の濃度で混餌投与し、投与0、7、14及び21日目に糞尿を採取しております。FB₁投与群の尿にFB₁が検出されたが、HFB₁投与群の尿にHFB₁及びFB₁は検出されず、尿中Sa/So比の変化もみられなかったこ

とより、HFB1はほとんど吸収されないと考えられております。

雄のラットにHFB1またはHFB2を500mg/kgまたは1,000mg/kgの濃度で21日間混餌投与し、2-アセチルアミノフルオレンを経口投与後部分肝切除する7週間肝短期発がん試験が実施されております。FB1、FB2またはFB3の投与群の肝臓ではGGT陽性細胞巣の変化が認められたが、HFB1及びHFB2投与群ではGGT陽性細胞巣の形成はみられなかったとされております。

ラット初代肝細胞培養に種々のフモニシンを添加し、乳酸脱水素酵素の放出を指標に細胞毒性を調べた*in vitro*試験の結果では、加水分解フモニシンに親化合物より強い細胞毒性が報告されております。

雄のラットの肝臓スライスを用いて、*F. verticillioides*及び*F. proliferarum*培養物から分離したFB1、FB2、FB3、*N*-アセチル化FB1、HFB1、HFB2またはHFB3のセラミド合成阻害作用を調べた結果、最も阻害作用が高かったのはFB1でありました。HFB1、HFB2及びHFB3のセラミド合成阻害作用は、FB1、FB2及びFB3のそれぞれ30~40%でありました。FA1にセラミド合成阻害作用はみられませんでした。

引き続きまして、化学修飾を受けたフモニシンの毒性知見になります。

雄のラットに、精製FB1、HFB1またはFB1-果糖結合物を、0.69、6.93または69.3 μ mol/kg体重の用量で強制経口投与し、投与96時間後まで尿及び糞を採取しました。尿の分析の結果、FB1-果糖結合物は最も高率に吸収されることが示されております。14C-FB1、14C-HFB1及び14C-FB1-果糖結合物を0.69 μ mol/kg体重の用量で雌雄ラットに強制経口投与すると、尿中への排泄はHFB1、FB1-果糖結合物、FB1の順に多くありました。また、ラットを用いた肝短期発がん試験として、ラットにジエチルニトロソアミンを腹腔内投与後、FB1または果糖-FB1をそれぞれ69.3 μ mol/kgの濃度を含む飼料を4週間混餌投与した結果、果糖-FB1投与群では、血液生化学検査で異常は認められず、肝臓のGSTP及びGGT陽性肝細胞巣の増加はみられませんでした。

引き続きまして、雌のマウスに*N*-カルボキシメチルFB1を14、70または140 μ mol/kg含む飼料を28日間混餌投与する毒性試験が実施されております。血液生化学検査、肝臓セラミド濃度、Sa/So比、病理組織学的検査は、いずれにおいてもNCM-FB1投与群に異常は認められておりません。

雄ラットに13.9 μ mol/kg 飼料のNDF-FB1を混餌投与し、0、7、14及び21日に糞尿を採取しました。糞中にFB1及びNDF-FB1が認められ、尿ではNDF-FB1のみが検出されております。組織中のSa/So比に変化は認められておりません。

FB1のアセチル化体であるFA1は、(1)で述べたように、雄のラットの肝臓スライスを用いた試験において、セラミド合成抑制作用を示しておりません。また、ラットを用いた7週間肝短期発がん試験において、FA1投与群の肝臓にGGT陽性細胞巣の形成はみられておりません。

FA1は1年の冷蔵保存後にO-アセチル化FB1を生成することが示されております。この

O-アセチル化FB1を含むFA1は、ラット肝臓スライスを用いた試験でSa/So比の上昇を示したことが報告されております。近年、分析法の発達により、*N*-Linoleyl、*N*-Oleyl、*N*-Palmitoyl及び*N*-Stearyl FB1及びHFB1などのアシル化フモニシンが、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ております。

雄ラットに0、0.5、1.0及び2.0mg/kg体重/日の用量でFB1を、1.0mg/kg体重/日の用量でHFB1を5日間腹腔内投与しております。最終投与日の翌日に、肝臓及び腎臓中のフモニシン化合物を分析した結果、肝臓及び腎臓に*N*-アシル化FB1が最大0.4nmol/gまたは*N*-アシル化HFB1が最大2.7nmol/gの濃度で検出されております。FB1及びHFB1濃度はそれぞれ最大10及び1.7nmol/gでありました。FB1及びHFB1は、細胞内でセラミド合成酵素によりアシル化されることが報告されております。FB1、HFB1または種々の長さの側鎖を有する脂肪酸結合FB1をヒト肝細胞がん由来細胞株Hep3B細胞、ヒト胎児腎細胞由来細胞株HEK細胞またはヒト線維芽細胞に暴露され、LDH放出を指標とする細胞毒性が調べられております。20 μ MのFB1は細胞毒性を示さなかったが、それぞれ20 μ MのC16:0、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ております。著者らは、アシル化FB1の*in vivo*における影響を調べる必要があると考察しております。

続きまして、諸外国における評価になります。

モディファイドフモニシンについては、EFSAの2014年の意見書に記載されております。トウモロコシ等から検出されたモディファイドフモニシンのデータによると、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おります。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、フモニシンとモディファイドフモニシンの合計暴露量と推定されるが、ヨーロッパ諸国におけるフモニシンの長期にわたる食事を介したばく露量を考慮した場合、フモニシンのグループTDIである2 μ g/kg体重/日と比較すると、1~10歳の小児のばく露量がTDIを超えると見積もられております。

以上で説明になります。

○宮崎座長 ありがとうございます。

ただいま評価書に別添としてつけるモディファイドフモニシンについての記載について事務局から御説明をいただきました。評価書の本文では資料4の4ページ、評価対象のところの31行、32行あたりにモディファイドフモニシンというものが存在するけれども、毒性や暴露量の知見は少ないという記載になっています。続いて5ページの一番最後に、我々が今、議論している評価対象としてはフモニシンB1、B2及びB3を評価対象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については現在の知見を整理したということで、この資料をつくっていただいたわけです。

ただいまのこの資料についての事務局からの説明について、御意見、御質問等ありましたらよろしく申し上げます。いかがでしょうか。小西先生、申し上げます。

○小西専門委員 これは別添でつけるということで決まっているわけなのですが、最後の評価のところでは今回、食安委のリスク評価にモディファイドフモニシンを入れる入

れないというのは議論してありましたか。

○宮崎座長 それは36回でしたか、大分前になりますけれども、評価対象を議論するときに、もちろんこういうモディファイドフモニシンという情報があるわけですが、資料4の31～32に書いてあるように、毒性や暴露量の知見がないということで、EFSAはその1.6倍してということにしているわけですが、この評価では評価対象はFB1、FB2、FB3にするという議論で、ただ、当然このモディファイドフモニシンの存在については何らかの記述が必要であろうということで、添付資料をつけることになっています。

○小西専門委員 そうしますと、それをこの3だけ別添でつけると、1.6倍というものが印象に残るような気がして、何か誤解を与える可能性があるのではないかと心配してしまっただころであります。

○宮崎座長 具体的には諸外国における評価ですので、ここは、EFSAはこうしているという記述には当然なるわけですが、さらに例えばつけ加えてEFSAはこうしているけれども、毒性についてはそれぞれわかっていないし、単純に1.6倍できるものではないというような文言を例えばつけ加えとか、そういうことでしょうか。

○小西専門委員 我が国で評価した結果、これは参考にとどめておくというようなことを軽く書かれたらいかがでしょうか。

○宮崎座長 ありがとうございます。今、小西先生から御指摘がありましたけれども、現在、資料3の5ページの20行目から28行目はEFSAの評価、#344の記載の要約ですので、これはもちろんこのままで、その後にEFSAではこう評価しているけれども、今回の我々の評価ではこれこれこういうことなので、モディファイドフモニシンについては、この記載にとどめるというようなことを軽くつけ加えるということですね。このことについて皆様御意見いかがでしょうか。別添とはいえ、確かにおっしゃるとおりこれでEFSAはこうしているのというところがありますので、そこはきちんと説明しておいたほうがいいと思います。吉成先生、お願いします。

○吉成専門委員 私はこのモディファイドを読んでいまして、ほかの体内動態とか毒性ですと最後にまとめというものがあるのですが、このモディファイドだけまとめがないので、読んでいると結局いろいろなモディファイドがあるのですが、どれが毒性があるのかわからないのかというのがデータだけでわかりにくいので、例えばヒドロキシはこういった実験結果があるということをもとめて、最終的には小西先生が先ほどおっしゃったように食安委はこう考えるというようにするのがよいのかなと思いました。

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、4としてまとめという項目を新たにつけて、そこで。

○吉成専門委員 別添なので、そこをどう今までされているのかというところは、今までと統一していただければと思いますが、もし可能でしたらつけたほうがわかりやすいかなと。

○山本委員 よろしいでしょうか。まとめ方のことなのですが、吉成先生がおっし

やるのはよくわかるのですが、結論めいたものが別添に入ってくると、食品健康影響評価と別々のところに食安委の結論みたいなものが出てくることになりますので、できましたら結論については食品健康影響評価でやって、先ほどのまとめみたいなことは必要なので、こういうデータのまとめとして、こういう事実があるというのを書いて、最後の諸外国における評価、FESAのことは参考にとどめるみたいなことがここに書いてあると、わかりいいのではないかと提案なのですが、よろしいでしょうか。

○宮崎座長 ありがとうございます。

今、山本委員からは、事務局からは冒頭にという提案がありましたけれども、それよりは最後にまとめという形でというほうがいいという。

○山本委員 皆様の御意見もお聞きしたいです。

○宮崎座長 個人的には流れでいくと最後に書いてあったほうがより注意を引くというか、理解につながるのかなという気はしますけれども、皆様いかがでしょうか。

小西先生、お願いします。

○小西専門委員 私は山本先生の案に賛成します。

○佐藤委員長 よろしいでしょうか。小西先生の御指摘はごもっともと思っており、何らかの形で書く必要があるだろうと思っておりますけれども、書き方について相談させていただきませんか。私はまた別の意見を持っているのですが、ここで言うともたぐちゃぐちゃになってしまうので、ちょっと相談させていただくということで、中身については十分小西先生の御意見を反映するように書かせていただきたいと思いますと思うのですが、よろしいでしょうか。

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、このまとめといいますか、表現の仕方については食品安全委員会の委員の先生方の御助言を踏まえて、事務局のほうで修正案をつくっていただくことでよろしいでしょうか。

そのほか、このモディファイドフモニシンについていかがでしょうか。矢部先生、お願いします。

○矢部専門委員 評価書案では、「マスクドフモニシンまたはモディファイドフモニシン」と並列で記載していますので、モディファイドフモニシンに統一するようお願いいたします。

○宮崎座長 そうですね。矢部先生おっしゃるとおり4ページ、5ページあたりでは必ず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書いてあるわけで、別添資料ではモディファイドフモニシン。ただ、資料3の15～16について、この評価ではEFSAの定義と同じように遊離型以外の全てのフモニシンをモディファイドフモニシンと記載することとしたということですので、これをやはり矢部先生御指摘のように評価書本体にもきちんと書いておくということですね。ですので、これをどの辺に書くか。書くとしたら31～32行目あたりのところで、EFSAの定義に従って本評価書ではマスクドフモニシンも含めてモディファイドフモニシンとするということで、その書き方については事務局で検討していた

だければと思いますけれども、まずこの評価書の中ではマスクドフモニシンも含めてモディファイドフモニシンとするところを評価書本体の中でもきちんと明示しておくことにしたいと思いますが、そのほかの先生、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。御意義なければその辺は事務局で書き方を工夫していただいて、修文をお願いします。

そのほかいかがでしょうか。よろしいでしょうか。それから、本日は合田専門委員が御欠席ですけれども、構造的なことなどの記載について私も専門でなくてわからないところもありますので、本日、御欠席の合田専門委員にも改めて事務局から確認していただいて、書きぶりについて合田専門委員から御指摘があれば、またそれにも対応して修正をしていただければと思いますけれども、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、本日ここで出された修正意見、それから、合田先生も意見照会していただいて、必要があればそれも追加して、別添資料、資料3のモディファイドフモニシンについての修正、それと関連する本文のほうの修正をよろしくお願いします。

続きまして、これまでフモニシンについてかなり長い期間、皆さんに御議論をいただいて、御審議いただきました。それらについて資料4に事務局からまとめていただいておりますので、事務局から前回の審議、47回の審議も踏まえて現時点でのフモニシン評価書（案）について御説明をいただくのと、先日、JECFAが公表した第83回のJECFA会合のテクニカルレポートの概要についてもあわせて御説明をお願いします。よろしくお願いします。
○大谷評価専門職 それでは、前回の調査会を踏まえて修正した主な箇所、ヒトにおける知見と暴露状況について御説明いたします。まず75ページ、後からお配りした差しかえの紙をご覧ください。

各国における暴露状況のうち、米国については疫学情報についてももう少し詳細を調べて記載するようとの御意見がございましたので、17行目から6行を追記しております。「アメリカ合衆国で、1994～1995年にFDAにより実施されたサーベイランスデータ及び1989～1991年にUSDAにより実施された喫食量調査のトウモロコシ製品の喫食量を基に、FB1の規制値を設定しない場合又は0.5～3mg/kgの規制値を設定する場合におけるFB1ばく露量が推計された。推計されたFB1ばく露量の平均値は、フモニシンの規制がない場合でも1.5µg/kg体重/日を下回っていた」という文章を追記しております。

次に、77ページをご覧ください。「(2) 疫学研究」の部分なのですが、こちらも前回の調査会において、なぜ疫学情報を調べるのか、意義についてわかりやすく記載すべきという御指摘がありましたので、冒頭を修正して、「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、トウモロコシを主食とする地域でフモニシンの摂取と胎児の神経管閉鎖障害、食道がん、幼児の発育遅延との関連を示唆する研究等が報告されている。疫学に関する研究等を以下に整理した」としました。

神経管閉鎖障害（NTD）の記載につきましては、公表されている文献を再度確認して、わかりやすく整理しました。1991年にメキシコとの国境地域にある米国のテキサス州にある病院で、NTDが6件発生したという事件が起きまして、こちらについては「テキサスNTD

プロジェクト」という形でキャメロン郡全域にわたってNTDのサーベイランス、NTDのリスク要因を調べる目的で症例対照研究、それから、NTDを減らす目的で葉酸を摂取させる介入研究という3本柱で調査が行われております。それがわかるように構成を変えた上で記載を充実させました。

35行目のパラからは、NTDサーベイランスについての記載をまとめておりますが、78ページの15行目から、キャメロン郡以外のテキサス、メキシコ国境地帯の14の郡または都市で実施されたNTDサーベイランスの事例もございましたので、追記しております。1993年から1998年にテキサス、メキシコ国境地帯の14の郡または都市で実施されたNTDサーベイランスの結果、NTD症例は360件で、そのうち90%はキャメロン郡、エル・パソ、ヒダルゴ郡及びウェブ郡で発生しており、94.4%の母親はラテンアメリカ系女性であったとしております。

次のパラグラフからが「テキサスNTDプロジェクト」における症例対照研究に関することを整理しております。こちらでは母親のフモニシン暴露がNTD発生率に関与しているかどうかを調べる目的で、95年3月から2000年5月の間にメキシコ国境地域での南テキサスでNTDの新生児を出産した女性、それから、正常児を出産した女性を対象に症例対照研究が行われた。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カ月間のトルティーヤ摂取量の記憶について調査するという研究が行われました。

79ページの9行目、下線部を引いているところからなのですが、症例対照研究の結論をより詳しく説明するために、こちらの文章を追加しております。これらの結果を母親がFB1を摂取するとNTDリスクが高まることを示唆しており、一方、FB1暴露量が高いと胎児死亡が生じてNTD発生率が低下したと著者らは考察しました。当該試験においてNTDリスク要因とされる葉酸、ビタミンB2、肥満等とNTDのリスクに関連性は認められなかったとしております。

15行目からが介入研究の結果となっております。

25行目からのパラになりますが、こちらは「テキサスNTDプロジェクト」以外で行われている疫学調査の知見ということで追記しております。トルティーヤ摂取とフモニシン暴露の関連について、メキシコ人女性を対象とした疫学研究が実施されております。この研究において996人のメキシコ人女性から聞き取り調査をし、トルティーヤ喫食量順に並べて喫食量の少ない集団、多い集団、中央値前後の集団に分けて、尿中のFB1濃度が調べられました。喫食量が少ない群では尿中FB1濃度が平均0.035 μ g/L、喫食量が多い群では尿中FB1濃度が平均0.1474 μ g/Lと、採取した検体の尿中FB1濃度とトルティーヤ喫食量には強い相関が示されたという結果となっております。

次に85ページをお開きください。日本における汚染実態ということで、前回の調査会では87ページからになりますが、表1~3の平均値のロウアー・バウンド、アッパー・バウンドについてGEMS/FOODの定義にのっとって計算をし直すようにとの御指摘をいただきました。こちらが計算し直した、それから、様式を統一し直した表となっております。ま

た、それ以外にも表現や文言の統一など細かい御指摘がありましたので、こちらについては本文のほうに表の修正とあわせて反映をさせております。新たに追記した内容のみ下線を引いておりますので、ご覧いただければと思います。

92ページ、図1にコーングリッツ中のFB1濃度の年平均値の推移の図がございますが、こちらについては年ごとの平均値あるいは最大値をわかるように図中に示すようにとの御意見がございましたので、図の中に平均値、最大値の数値を入れております。それから、こちらのグラフは3つの調査を合体させたグラフとなっておりますので、それがよりわかりやすくなるように破線を引いております。

(2)の日本における暴露量の推定についてですが、こちらについては今、御説明をした図1から推定されるように、フモニシン汚染は気候における影響を多く受けるということなので、それがわかるように冒頭に明記をすることという意見がございましたので、一般にかび毒の汚染の程度は気候等の影響を受けやすいとされており、フモニシンについても図1のとおり年によって濃度の変化が生じることが推察される。このため暴露量の推定においても、複数年の汚染濃度を用いて推定を行うことが重要であるというふうに追記いたしました。

評価書案の修正については以上です。

続きまして、机上配布資料3-1と3-2をご覧いただきたいのですが、昨年11月に開催されました第83回JECFA会合のテクニカルレポートが先週、公表されました。こちらのフモニシンの抜粋が机上配布資料3-2となっております。3-1ではフモニシンに関する概要、議論された概要を整理しております。「1.概要」ですが、2011年のレポート後にCCCFからフモニシンの新たな汚染状況及び暴露量に基づいた暴露評価の要請を受けて、フモニシンの再評価が実施されました。2011年以降に公表された体内動態に関する試験、実験動物用いた毒性試験、疫学調査の文献についても評価をされております。毒性試験についてはBondyらの、我々の文献番号で言うと144番の遺伝子改変動物を用いた試験になりますが、こちらの試験が評価には最も有用であるとされ、再評価された結果、PMTDIは今までの $2\mu\text{g/kg}$ 体重/日が保持されるという結果となっております。

食品中のフモニシン濃度については、GEMS/FOODのデータが採用され、暴露量が推計されました。フモニシン（FB1または総フモニシン）についてですが、こちらの汚染濃度は提出されたデータからは前回よりも低く、推計暴露量も前回と比較すると低値となっております。しかし、フモニシン汚染濃度が比較的高いとされているアフリカ、アジア地域のデータは収集できなかったという結果でございました。

なお、今回のJECFA会合では2015年までの論文が用いられておりますが、そのうち一部についてはもう既に今回のフモニシンの評価の中で検討されております。ただ、一部検討されていない文献というのもございましたので、その文献を整理したものが2以下の表となっております。事務局としては、これらの論文をもって評価書等の記載に変更を加える必要はないと考えているところなのですが、先生方には目を通していただいて、追加すべ

き情報があれば後日でも結構ですが、御意見をいただければと考えております。

事務局からの説明は以上でございます。

○宮崎座長 ありがとうございます。

事務局からただいま資料4のうち、前回の議論を踏まえた修正にポイントを絞ったの御説明と、最近公表されたJECFAの資料、関連の情報の説明をいただきました。これについて皆様から御意見を伺っていきたくと思いますけれども、資料4は大分厚いので3パートに分けて御意見を伺いたくと思います。

まず最初に評価書の時計文字の1の背景から4の安全性に係る知見の概要の1(3)実験動物等における体内動態のまとめまでの部分で、現時点でお気づきの点等ありましたら御指摘いただければと思います。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。大部にもなりますので、またしっかり御確認いただいて、改めて事務局へでも結構ですので、お気づきの点がありましたらお願いしたいと思います。現時点ではよろしいでしょうか。

それでは、続いてIV 2の実験動物等における毒性の部分です。ここには今、事務局から説明のありましたJECFAの2017年の83回の会合の部分もかかわってくるわけですが、この机上配布資料3-1に整理していただいた新しい現時点でこの評価書に取り込んでいない報告も含めて記載する必要があるのかどうか、あるいはこれで結果が変わってくる可能性があるのかどうか等について御意見いただければと思いますけれども、一番重要というか、関連が深そうなのはフモニシンの亜急性毒性で、精製FB1を投与したものであるかと思えます。3つありますが、いずれもNOAELを見つけるということではなくて、むしろ作用メカニズム的な論文かと思えますけれども、そういったことも含めて何か御指摘がありましたらお願いしたいと思います。いかがでしょうか。あるいはJECFAの資料については事務局への質問でも結構です。よろしいでしょうか。

それでは、その後、ヒトにおける知見から5.の諸外国における評価までの部分についてお気づきの点がありましたらお願いします。いかがでしょうか。現時点では特にございませんでしょうか。先ほど事務局からもお願いがありましたように、改めて全体を見てみるとということも出てくるかもしれませんので、現時点でお気づきにならなくても、またそういうところがあるかもしれませんので、追加のJECFAの情報も含めてもう一度、専門委員の先生方には全体を通して御確認いただいて、御指摘あるところがありましたら事務局へ御連絡いただけたらと思います。よろしくお願いします。

それでは、資料4のフモニシン評価書につきましては現時点では事務局から御説明があったとおりということで、皆様から改めて御確認いただいて、御意見をお寄せいただくことにしたいと思います。

もう予定した時間が迫ってきてしましまして、本日、予定では審議が順調に進めば資料も配付しておりますけれども、まとめの部分、Vの食品健康影響評価についても御審議いただこうと思っていたのですが、そこまでは至りませんでしたので、この食品健康影響評価の議論については次回にしたいと思います。ですので次回までにこの資料を改めてお読

みいただければと思います。繰り返しになりますけれども、資料4についても全体を通してまた御確認をいただいて、御指摘があれば事務局へよろしく願いいたします。

本日予定していたところは以上ですけれども、事務局からほかにあるでしょうか。

○今西課長補佐 特にございませぬ。

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、本日の審議は以上とさせていただきます。次回につきましては日程調整の上、お知らせしますので、よろしく願いいたします。

それでは、本日はこれで終了したいと思います。どうもありがとうございました。