

V. 食品健康影響評価（案）

食品安全委員会が自らの判断で行う食品健康影響評価として、フモニシンの食品健康影響評価を実施した。

フモニシンは、現在までに少なくとも28種の同族体が報告されており、A群、B群、C群及びP群の4群に分類される。フモニシンB群にはフモニシンB1、B2及びB3（それぞれFB1、FB2及びFB3）の他、情報は少ないがフモニシンB4(FB4)やその他のB群化合物も報告されている。FB1は、毒性のデータもあること、FB2及びFB3は、FB1に比べると汚染濃度は低く、毒性の知見も少ないが、FB1と同時に検出されることが多いことにより、JECFA及びEFSAの評価においては、FB1、FB2及びFB3のグループ暫定最大耐容一日摂取量(PMTDI)及びグループ耐容一日摂取量(TDI)を設定している。以上のことから、本調査会における評価対象物質はFB1、FB2及びFB3とした。

フモニシンB群は、*Fusarium verticillioides*、*Fusarium proliferatum*等のフザリウム属菌から産生される二次代謝産物で、世界中のトウモロコシ及びトウモロコシ加工品等から検出されているかび毒である。また、近年、*Aspergillus niger*にFB2の産生能があることが報告されている。フモニシンはウマの白質脳軟化症(equine leukoencephalomalacia: ELEM)及びブタの肺水腫(porcine pulmonary edema: PPE)の原因であることが実験的又は疫学的に示されている。げっ歯類にFB1を経口投与する毒性試験により、FB1の発がん性が示されている。

また、ヒトへの影響として、トウモロコシを主食とする地域でフモニシンB群の摂取と胎児の神経管閉鎖障害(Neural tube defects: NTD)との関連が示唆されている。コーデックス委員会では2014年に、食品用のトウモロコシ及びその加工品中のフモニシン(FB1及びFB2)の最大基準値(未加工のトウモロコシ粒: 4,000 µg/kg、トウモロコシ粉(コーンフラワー)、ひき割り粉(コーンミール): 2,000 µg/kg)を設定している。

実験動物にFB1を経口投与したときのFB1の吸収率は低く、投与量の4%以下が尿中に排泄され、ほとんどが代謝されずに糞中に検出される。吸収された少量のFB1は、全身に分布するが、主に腎臓及び肝臓に検出され、筋肉及び脂肪ではほとんど検出されなかった。フモニシンは、スフィンゴ脂質生合成経路に重要な役割を担うセラミド合成酵素を阻害し、フモニシンを投与した動物では、組織、血液、尿等のスフィンガニン(Sa)及びスフィンゴシン(So)濃度の上昇がみられ、このうち特にSa濃度が高値となることより、Sa/So比が高くなる。

1
2 亜急性毒性試験では、精製 FB1 を経口投与した実験動物のほとんどに
3 肝毒性あるいは腎毒性が認められたが、マウス及びラットでは性差が認
4 められた。FB1 の標的臓器には種差が認められた。最も低い用量で毒性
5 が認められたのは雄ラットで、精製 FB1 を 13 週間混餌投与した試験に
6 おいて、腎臓髓質外帯の髓放線に尿細管細胞の変性及び壊死が認められ
7 た。無毒性量 (NOAEL) は 3 mg/kg 飼料 (0.21 mg/kg 体重/日) であ
8 った。

9
10 慢性毒性・発がん性試験では、げっ歯類に精製 FB1 を混餌投与すると、
11 マウスでは雌に肝腫瘍が、ラットでは雄に腎腫瘍が発生した。NTP で実
12 施されたラットに精製 FB1 を混餌投与する 2 年間発がん性試験では、雄
13 ラットで用量依存的に腎腺腫及び腎細胞癌の増加が認められた。50 mg/kg
14 飼料以上の FB1 投与群では、腎腺腫及び腎細胞癌を合わせた腫瘍発生率
15 が有意に増加した。雌ラットでは FB1 投与と関連した腫瘍はみられなか
16 った。発がんを指標とした FB1 の NOAEL は 15 mg/kg 飼料 (0.76 mg/kg
17 体重/日) であった。

18
19 遺伝毒性試験の結果、FB1、FB2 及び FB3 は細菌を用いた復帰突然変
20 異試験、DNA 損傷・修復試験では、いずれも陰性結果を示すが、哺乳類
21 細胞を用いた FB1 の *in vitro* 染色体異常試験及びげっ歯類を用いた *in*
22 *vivo* 遺伝毒性試験では陰性、陽性の結果が混在する。しかしながら、*in*
23 *vivo* 試験では明確な DNA 損傷性は観察されず、DNA 損傷に伴う小核の
24 誘発も観察されなかった。また、FB1 は DNA 付加体を形成しなかった。
25 以上のことから、フモニシンには遺伝毒性はないと判断された。

26
27 トウモロコシを主食とするメキシコ系アメリカ人における NTD 発症率
28 についての疫学的研究によると、妊娠中のフモニシンのばく露は、出生児
29 の NTD リスクを増加させる要因となる可能性が示されているが、フモニ
30 シンのみが NTD の原因物質であると結論付けることのできる十分な根拠
31 は得られていない。

32 また、フモニシンの汚染状況とヒトの食道がんの発生率に関連がみられ
33 るとの報告や、幼児における PMTDI を超えるフモニシンばく露は幼児の
34 発育遅延と関連しているとの報告があるが、明らかな根拠はない。

35
36 以上を踏まえ、食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会は、フモニ
37 シンは非遺伝毒性発がん物質と判断し、TDI を設定することが可能である
38 と考えた。フモニシンのヒトへの影響を調べた知見は限られており、用量

1 反応関係の検討に利用可能なデータがないことから、動物を用いた試験の
2 結果に基づいた評価を実施した。最も低い用量で得られた NOAEL（ラッ
3 トの亜急性毒性試験）は、0.21 mg/kg 体重/日であった。この NOAEL に、
4 不確実係数 100（種差 10、個体差 10）を適用して、フモニシン（FB1、
5 FB2 及び FB3 の単独又は合計）の TDI を 2 µg/kg 体重/日と設定した。

6
7 日本におけるフモニシンばく露量を推計する目的で、2004 年度から
8 2015 年度まで、国内に流通する市販食品のフモニシンの汚染実態調査が
9 実施された。その結果、いずれの調査においても、コーングリッツ、コー
10 ンスナック、ポップコーン及びコーンフレークから 50%以上の検出頻度で
11 フモニシンが検出された。検出されたフモニシンの平均濃度は、FB2、FB3
12 と比較して、FB1 が最も高かった。なお、2004 年度から 2015 年度までの
13 コーングリッツのフモニシン平均濃度の推移をみると、2007 年から 2009
14 年にかけて高い濃度であり、その後低い濃度で推移していた。

15 次いでこのような年次変動も考慮に入れ、2004 年度から 2009 年度ま
16 での汚染実態調査の結果から、喫食量の多いコーンスナック、コーンフレ
17 ーク、雑穀米、ビール及びポップコーンのデータを用いて、モンテカルロ
18 シミュレーションによるばく露量推計が実施された。その結果、年齢区分
19 別の体重 1 kg 当たり一日ばく露量は、1～6 歳の階層が最も高く、年齢
20 が上がるに従って低下した。1～6 歳の階層の 99 パーセンタイル値は、「規
21 制なし：upper bound」のシナリオでは 191.56 ng/kg 体重/日、加工食品
22 の場合は 1,000 µg/kg、未加工品の場合は 4,000 µg/kg と基準値を設定す
23 る「規制あり：upper bound」のシナリオでは 170.29 ng/kg 体重/日であ
24 った。7 歳以上の階層の 99 パーセンタイル値は、いずれも 100 ng/kg 体
25 重/日以下であった。

26 飼料からの畜産物へのフモニシンの移行について調査した結果、搾乳牛、
27 肉用豚、採卵鶏の筋肉、脂肪、乳、鶏卵等のいずれにおいても検出下限以
28 下であった。

29
30 以上のばく露推計結果により、フモニシンのばく露量は高リスク消費者
31 においても今回設定した TDI を下回っていると推定されることから、食
32 品からのフモニシンの摂取が一般的な日本人の健康に悪影響を及ぼす可
33 能性は低いものと考えられる。

34
35 かび毒の汚染は、通常、収穫された年の気候等に影響され、前述のコー
36 ングリッツのフモニシン濃度の推移が示すように、年による変動が大きい
37 ことが推測される。したがって、フモニシンについて、リスク管理機関に
38 において汚染状況のモニタリングを行うとともに、規格基準について検討す

- 1 ることが望ましいと考えられる。
- 2 また、別添2で整理したモディファイドフモニシンについては、モディ
- 3 ファイドマイコトキシンに係る知見は限られていることから、引き続き新
- 4 しい知見を収集することが望ましいと考えられる。