

# かび毒・自然毒等専門調査会

## 第49回会合議事録

1. 日時 平成29年5月19日（金）14：00～15：53

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) シガトキシン類に関する最近の動向について
- (3) 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、豊福専門委員、矢部専門委員、吉成専門委員

（専門参考人）

大城専門参考人

（食品安全委員会委員）

山添委員

（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

5. 配布資料

資料1 フモニシン評価書（案）

資料2 食品健康影響評価（案）

資料3-1 シガトキシン類に関する最近の動向について

資料3-2 シガテラ調査票

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49回「かび毒・自然毒等専門調査会」を開催いたします。

本日は、10名の専門委員が御出席でございます。

御欠席の専門委員は、合田専門委員、杉山専門委員、鈴木専門委員、長島専門委員、渡

辺専門委員でございます。

また、本日は議事2において、専門参考人の先生に御講演をいただく予定にしておりますけれども、こちらについては議事2の冒頭で御紹介させていただきます。

また、食品安全委員会からは、山添委員に御出席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「第49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、事務局より本日の資料の確認をお願いします。

○今西課長補佐 資料を確認いただく前に、5月から10月末までの期間はクールビズとなっておりますので、服装の軽装を励行させていただきますので、御協力をよろしくお願いたします。

それでは、配付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、資料1がフモニシンの評価書でかなり太い資料になっておりまして、その後ろに資料2をつけております。

議事2になりますが、資料3-1、資料3-2で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回の評価に係る参照文献等は、既に先生方にはお送りしておりますが、机上にファイル及び一部はタブレットで用意しております。

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。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。

○宮崎座長 続いて、事務局から平成15年10月2日の食品安全委員会決定「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。

○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（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。

皆様から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、議事に入らせていただきます。

前回の第48回かび毒・自然毒等専門調査会では、事務局より実験動物における体内動態のまとめ、毒性発現機序及びモディファイドフモニシンについて説明を受け、審議を行いました。

さらに、これまでの専門調査会における専門委員及び専門参考人の意見を踏まえて作成された評価書案について、事務局から説明がなされ、審議が行われました。その結果、審議における皆様からの御指摘を踏まえ、資料の修正を行うことになりました。

前回の第48回の専門調査会における審議を踏まえて修正した評価書案については、既に事務局よりメールで御相談させていただいておりますが、まずは事務局からこの修正点について説明をお願いします。

○大谷評価専門職 それでは、資料1をご覧ください。前回の調査会では評価書全体を見ていただきました。今回は前回の調査会以降に修正した箇所について御説明いたします。修正または追記した箇所は、取り消し線または下線を引いております。前回の審議では、その多くがモディファイドフモニシンに関する御意見でしたので、まずはその部分を中心に御説明いたします。

資料1の5ページの12行目になりますが、前回資料では『マスクドフモニシン』又は『モディファイドフモニシン』と書いておりましたが、別添2では「モディファイドフモニシンについて」というふうに整理されているため、用語の統一が必要ではないかという御意見をいただきました。

そこで4ページの32行目ですが、『マスクドフモニシン』又は『モディファイドフモニシン』としていたところを、『モディファイドフモニシン』(又は『マスクドフモニシン』)というふうに整理し、別添としてまとめるものはモディファイドフモニシンである、というふうに修正をしております。

次に、114ページをご覧ください。まず、大きな修正についてですが、3行目からのパラグラフと8行目からのパラグラフを入れかえて、最初に8行目からのパラグラフでモディファイドマイコトキシシンに関する説明を行い、次いで17行目からのパラグラフでモディファイドフモニシンに関する説明を行う、という形に修正しております。

24行目から始まるパラグラフの4行は新しく追記した文章です。モディファイドフモニシンを別添として整理することとした理由として、「EFSAではモディファイドフモニシンを暴露評価に取り入れているが、モディファイドマイコトキシシンに関する知見は限られていることから、評価対象には含めず、モディファイドフモニシンについての現在の知見について整理することとした。」という文章を追記しております。

次に、2の毒性に関する知見の修正について御説明いたします。118ページの21行目以降の見え消しは、前回の調査会資料に記載されていた文章です。こちらをご覧くださいますと、前回のバージョンでは、各モディファイドフモニシンについて一気通貫で毒性に関する知見を説明しておりました。こちらについては、物質ごとの毒性の強弱や特徴がわかりにくいという御指摘をいただきましたので、116ページ12行目からとなりますが、116ペー

ジでは加水分解フモニシンについて、117ページではFB1-果糖結合物、*N*-カルボキシメチルFB1、アセチルFBI、118ページではアシルFB1、というようにモディファイドフモニシンごとに毒性の強さや特徴について整理しております。

121ページの13行目からになりますが、前回の資料では、モディファイドフモニシンに関する諸外国における評価として、EFSAでの2014年の評価について記載されておりました。この部分は別添から削除して、本体の99ページの33行目、EFSAの評価の中に移動して、「EFSAは2014年にモディファイドマイコトキシンの評価を実施した。公表されている文献データによると、フモニシンの場合、穀物のデンプンやタンパク質等のマトリックスに物理的に捉えられたフモニシンが主なモディファイドフモニシンで、その濃度は遊離型フモニシンの60%と推計された。遊離フモニシンとモディファイドフモニシンを合わせたフモニシン暴露量を年齢層別に推計した結果、フモニシンのグループPMTDIである2 µg/kg体重/日と比較すると、1~10歳の子供の暴露量がグループPMTDIを超える可能性がある。」としました。

以上がモディファイドフモニシンに関する修正の御説明です。

その他の修正ですが、NTDの和訳をどうするかという御指摘をいただきました。こちらについては改めて調べましたところ、日本先天性異常学会及び日本産婦人科学会では、NTDの和訳は「神経管閉鎖障害」で統一が図られていることがわかりましたので、今回の評価書案では「神経管閉鎖障害」で統一しております。

以上で修正に関する説明を終わります。

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、今、事務局から大きな修正があったモディファイドフモニシンに関する別添資料を中心に、評価書の修正点について御説明がありましたけれども、この点について皆様から御意見、御質問がありましたらお願いします。いかがでしょうか。豊福先生、お願いします。

○豊福専門委員 4ページの33行目の「(又は「マスクドフモニシン」と呼ばれている)」というところなのですが、こう書いてあるとモディファイドフモニシンとマスクドフモニシンが同じように感じるのですが、実際は114ページを見ると必ずしもイコールではない概念です。だとすると、正確に書くのだったらモディファイドフモニシンの後に例えばフットノートとか何かをつけて、114ページで化学的性状に基づく定義以外に分析手法で検出できないが、生体内で遊離型のマイコトキシンに変化して毒性を示す可能性があるものとして、マスクドフモニシンというものもありますよというようなフットノートにしたほうが、より正確になるのではないかと思うのです。今だったらイコールみたいに見えるのですが、いかがでしょうか。

○宮崎座長 御指摘ありがとうございます。

今、豊福先生から御指摘いただきました4ページの33行目の括弧書きの表現だと、モディファイドフモニシン＝マスクドフモニシンと受け取られるのではないかということですが

けれども、私もその御指摘のとおりだと思いますが、そのほかの先生方がでしょうか。今、豊福先生からの御提案では、この括弧書きをやめてしまって、脚注でモディファイドフモニシンのほかに分析の観点からマスクドフモニシンという定義もあるという脚注をつけるという御提案ですね。

○豊福専門委員 はい、そうです。

○山添委員 先ほどの事務局から伺うと、一応このところはモディファイドという形を優先して使うという評価書の考え方ですね。そうすると最初のところではこのモディファイドフモニシンだけにしておいて、後ろの114ページに行けば実際にはどういう性質か読めてわかるわけです。このところで注釈をする必要があるかということ、違うものがあるということを表記で出ていけばいいのではないかと思うのですけれども、この4ページに関して言えば。

○宮崎座長 そうしますと、ここでは山添先生の御提案は括弧書きのところは全部削除して、モディファイドフモニシンと呼ばれているということだけにしてしまうということですね。

豊福先生、いかがでしょうか。そのほうが確かにすっきりします。

○豊福専門委員 確かにそうですよね。先生おっしゃるとおりというか、ここで特に強調共通する必要がないですね。

○山添委員 EFSAもモディファイドと使っているので、引用しているのも、そうするとその引用とストレートにつながると思うのです。

○宮崎座長 そのほかの先生方もいかがでしょうか。特に御意見なければ、ここは33行目の頭にあります括弧書きまたはマスクドフモニシンというところを削除してしまうということでもよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そのほか御意見、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。あと、事務局から注意喚起がありましたけれども、**neural tube closure defect**の和訳をどうするかということで前回も若干議論がありましたが、事務局で調べていただいて、日本先天異常学会と日本産婦人科学会では、神経管閉鎖障害という用語を使っているということで、この評価書でもそのような表現になっておりますけれども、前回もdefectという訳について若干皆様から御意見がありましたが、学会でこのように統一した用語を使っているということですので、特に御異論がなければこの評価書でも神経管閉鎖障害という用語で統一したいと思っておりますけれども、よろしいでしょうか。

そのほか別添2のモディファイドフモニシンのところについては大分大きな修正が入りましたけれども、こういったことも含めて皆様から御意見、御指摘がありましたらお願いしたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。大きな変更点は冒頭のところの順番をちょっと変えて、まずマイコトキシン全体でモディファイドマイコトキシンというものがあるというふうに順番を変えたということと、114ページ24行目からの「EFSAでは」というところを追加している。あと、毒性についてはそれぞれのモディフ

アイドフモニシンごとに整理し直したところですがけれども、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点、4ページの33行目の冒頭にある括弧書きのところ「又はマスクドフモニシン」を削除するという修正意見がありましたので、これは事務局のほうで修正をよろしくお願ひしたいと思います。

なお、御確認いただいて修正という御意見はこの1点でしたけれども、また改めて全体を通して修正すべき点とかお気づきになりしましたら、事務局まで御連絡をいただければと思います。

それでは、これまでの審議を踏まえた評価書の修正についての確認は以上にさせていただいて、次にまとめの部分であります「V.食品健康影響評価（案）」について審議をしたいと思ひます。事務局からまず読み上げをよろしくお願ひします。

○今西課長補佐 それでは、資料2をご覧ください。

「V.食品健康影響評価（案）」を読み上げます。

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。

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おいて、腎臓髄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た。無毒性量 (NOAEL) は3 mg/kg 飼料 (0.21 mg/kg 体重/日) であった。

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、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 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った。発がんを指標としたFB1のNOAELは15 mg/kg 飼料 (0.76 mg/kg 体重/日) であった。

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 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 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。

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。

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は得られていない。

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。

以上を踏まえ、食品安全委員会及び毒・自然毒等専門調査会は、フモニ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、不確実係数100（種差10、個体差10）を適用して、フモニシン（FB1、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。

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。

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、年齢区分別の体重1 kg当たりの一日本く露量は、1～6歳の階層が最も高く、年齢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、「規制なし：upper bound」のシナリオでは191.56 ng/kg 体重/日、加工食品の場合は1,000 µg/kg、未加工品の場合は4,000 µg/kgと基準値を設定する「規制あり：upper bound」のシナリオでは170.29 ng/kg体重/日であった。7歳以上の階層の99パーセンタイル値は、いずれも10 0ng/kg体重/日以下であった。

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、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下であった。

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能性は低いものと考えられる。

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ることが望ましいと考えられる。

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、引き続き新しい知見を収集することが望ましいと考えられる。

以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

今、読み上げていただきました食品健康影響評価につきましては、最初のパラグラフでフモニシンに関する一般的な説明、フモニシンの評価対象物質をFB1、FB2、FB3とすることを記載しております。

次に、実験動物におけるFB1の吸収、分布、代謝、排泄、また、生化学的パラメーター

への影響として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、尿等へのSa/So比が高くなることを記載しております。

次に、亜急性毒性試験、慢性毒性試験、発がん性試験、遺伝毒性試験、ヒトにおける疫学研究について記載しております。これらの知見を踏まえると、フモニシンは非遺伝毒性発がん物質であり、TDIを設定することが可能であると考えられたことから、最も低い用量で腎毒性が見られたラットにおける13週間の亜急性毒性試験のNOAELに基づいて不確実係数100を適用してFB1、FB2及びFB3の単独または合計のフモニシンのTDIを2 µg/kg体重/日と設定するという事です。

さらに国内の汚染実態調査の結果及び暴露量推計の結果を踏まえると、フモニシンの暴露量は今回設定した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能性は低いと考えると結論づけております。

最後に、かび毒の汚染は通常収穫された年の気候等に影響されるためばらつきは大きく、フモニシンについても同様に年による濃度の変化が生じることが推測されることから、リスク管理機関においてフモニシンの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ることが望ましいと考えられるということとしました。

最後に、モディファイドフモニシンについてまだまだ知見が限られていることから、引き続き知見の収集を行うことが望ましいと考えられるとしております。

それでは、食品健康影響評価（案）について皆様に御議論いただく前に、本日御欠席の専門委員から事前に御意見等をいただいておりますでしょうか。事務局お願いします。

○大谷評価専門職 御欠席の専門委員からの意見はございません。

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、ただいま事務局から読み上げていただいた食品健康影響評価（案）について、皆様から御意見、御質問がありましたらよろしくお願いします。いかがでしょうか。

○小西専門委員 3ページの11行目の文章なのですけれども、ここで検出されたフモニシンの平均濃度はB2、B3と比較してFB1が最も高かったという文章がございます。コーデックスやEUなどの規制値を見てみると、フモニシンB1とB2で決められています。評価書では89ページにB3が一番少ないということを書いてあるのですが4行目、5行目、FB1、FB2、FB3の濃度順であったと書いてあるので、これをそのまま生かしたほうがFB3というのが少ないということが印象づけられるのではないかと考えております。

○宮崎座長 ありがとうございます。

今、小西委員から3ページ目の11行目から12行目までの表現ですけれども、これを評価書の89ページの5行目、FB1の濃度が最も高く、以下、FB2、FB3は最もこの3つの中では低いというような表現に、汚染の程度がはっきりわかるように記載したほうがいいのではないかと御指摘ですけれども、この点についていかがでしょうか。特に皆様の御指摘がなければ、小西委員の御提案どおり89ページの5行目と同様の表現で、検出されたフ

モニシンの平均濃度はFB1濃度が最も高く、不等号でだんだん小さくFB2、FB3の濃度準であったというような表現に修正したいと思います。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そのほかに御指摘はございますか。

○豊福専門委員 質問というか、ここの調査会の流儀というのか、ポイントは3ページの33行目で、一般的な日本人の健康に悪影響を及ぼす可能性は低いものと考えられるというところで、単純にTDIと比較するとTDIが2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日で、シミュレーションから考えると99.9パーセントイルでも122 ng、これは低いなのか、極めて低いなのか、無視できるレベルなのかとか、その辺の判断基準があるのかなと思ったのですが、低いに全部カバーされるというのはそれでもいいのだろうかと思うのですが、その辺の感覚が何かあれば教えていただきたいなと思ったのです。

○宮崎座長 その辺、何というか言葉として表現する基準というのか、そういうことでしょうか。この辺は何か過去の評価書の表現も踏まえて。

○鋤柄評価第二課長 多分さまざまなのだろうなと思います。

今、豊福先生から御指摘のありましたようにTDIで比べてみて、実際に一番高い1～6歳の階層の99パーセントイル値が191 ngですから、TDIに比べて10分の1くらいというのがまず1つのお話だと思います。あとは今回、暴露実態について評価書の中に書いてありますけれども、その実態がどうなっているかというばらつきですよ。たまに高いものがぼっと出るようなことであれば、それはいろいろ表現が違うでしょうし、そういったところを総合的に御判断いただくというようなことなのかなと思っています。具体的に例えばTDIの何%だからこのように表現するべきというようなルールというのはないような気がしております。

○宮崎座長 ありがとうございます。

例えば極めてとか、余りそういう形容詞をつけるのも適切ではないと思いますし、今、課長からも御指摘があったように、TDIと比べて10分の1くらいということですので、一般的な表現が低いということでもいいのかなと思いますけれども、いかがでしょうか。特に御意見がなければこのままの表現で、一般的な日本人の健康に悪影響を及ぼす可能性は低いものと考えられるというふうにしたいと思います。

そのほかいかがでしょうか。ポイントとしては今、御指摘いただいた部分、TDIは2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と設定するという事、それから、TDIを踏まえると食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能性は低いという2つですけれども、この点についてはこれまでもずっと御議論いただいておりますし、改めて御意見はないかと思っておりますけれども、それと最後の部分でリスク管理機関へということ、ほかのかび毒と同様に収穫された年の気候等によって変動が大きいということもありますので、汚染状況のモニタリングを行っていくことと、規格基準についても検討することが望ましいということを書いております。

○豊福専門委員 もう一つ、最後のリスク管理機関において基準について検討することが望ましいというところで、その根拠というのは97ページの表でいいのですよね。この暴露推定の基準ありと基準なしという。これではなかったですか。

○宮崎座長 これではなくて、変動が大きいというところは。

○豊福専門委員 変動ではなくて、規制値について検討すべきという。

○宮崎座長 規格基準のほうですね。

○豊福専門委員 例えば実際に97ページを見ると、1～6歳で基準なしとありを比べると、暴露量推計で言うと一番ハイリスクな人たちが190と170ちょっとぐらいで差が20ぐらいですけれども、これが成人になってくるとほとんど差がないのです。規制があってもなくても。だからそれでもって規格基準について検討すべきと言っていいのかなと思うのです。だからハイリスクの人たちだとある程度効果はあると思うのです。本文では何かそこは書いていましたか。書いていないのではないかと思ったのです。

○宮崎座長 本文のほうは特に触れてはいないですね。

○豊福専門委員 あと実際に例えば実態調査でかなりそういう基準値を超えるようなものはいっぱい出ていましたか。汚染実態調査でそんなになかったと記憶しているのです。だからそうすると規格基準について検討することが望ましいと考えられる根拠を聞かれたときに、何と答えたらいいのか。そこまで心配しなくていいのかもしれないのですけれども、そこが気になったのです。

○宮崎座長 事務局、お願いします。

○鋤柄評価第二課長 そのこのところは今、御指摘のところは3ページの37行目、38行目のところだと思いますが、その前のところで座長からもお話がありましたように、35、36行目のところで年による変動が非常に大きいというようなことが書かれております。それが本文で言いますと95ページで全然違う、平均濃度でも10倍ぐらい違うというようなことが起きますよということは書かれているということかなと思っております。それに続いて37行目のところは年による変動が大きいというようなことから、リスク管理機関がきちんとモニタリングをやって、その結果を踏まえて規格基準が要るか要らないかというものをお考えいただくのがいいのではないのでしょうか、という文脈になっているのかなと思います。すなわち今後の実態です。現時点では非常に低い。TDIで言うと10分の1ぐらいというのが現状にありますけれども、これがずっと続くわけではない可能性があるということかなと思ってます。

○豊福専門委員 だとすると、リスク管理機関において汚染状態のモニタリングを行うとともに、その結果を踏まえ規格基準について検討することが望ましいぐらいにしておいたほうが良いのではないのでしょうか。今のデータからすると、すぐに規格基準を検討してくださいとまでは言い切れないのではないかというのが気になるところで、将来的には確かに変動があるから急にがんと上がったようなデータがあれば、そのときには考えてくださいねというニュアンスを少し入れたほうがいいかなと思うのですが。

○宮崎座長 ありがとうございます。今、事務局から補足説明していただいたことを踏まえて、豊福先生から3ページの38行目「汚染状態のモニタリングを行うとともに」に「その結果を踏まえ」をつけ加えて、「その結果を踏まえ、規格基準について検討することが望ましいと考えられる」という修正の御意見をいただきましたけれども、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。いずれにしてもリスク管理機関に対しては、まずこういう大きな年度ごとの変動もあることですので、モニタリングを継続していただいて、それを踏まえて規格基準の検討もお願いするというようなことで、そういう表現にさせていただきたいと思います。

そのほか、さらに最後の3行でモディファイドフモニシンについてはまだまだわからない。いろいろなものが存在するということが報告されているわけですがけれども、その毒性等もまだまだわからないことが多いということで、引き続き新しい知見を収集することが望ましいという文言をつけ加えておりますが、これについてもいかがでしょうか。荒川先生、お願いします。

○荒川専門委員 今のことに関係するのですが、コーングリッツの濃度が高かったり低かったりという話なのですが、これだけですと余りピンと来ないので、具体的な数値を少し入れたらどうでしょうか。どれぐらいの汚染実態があるのか数字が全くないので、少し具体的な数値を入れたらどうかと思います。

○宮崎座長 3ページの35行目、36行目あたりですね。

○荒川専門委員 いえ、例えば14行目に高い濃度、そこに括弧してどれぐらいとか、低い濃度、括弧してどれぐらいとか入れれば、その差がすごくあるというのがよくわかるのではないかと思うのです。

○宮崎座長 ありがとうございます。今、荒川先生から、具体的に2007年から2009年までは結構高い濃度ですので、いずれにしても図2の棒グラフのところの濃度になると思いますけれども、具体的な数字を、その後また低い濃度で推移している部分も、どのぐらいの開きがあるかということ具体的な数字でということですね。そういう御提案がありましたけれども、いかがでしょうか。Vの食品健康影響評価だけでもある程度わかりやすくというところもあると思いますので、特に皆様御異議なければ、今、荒川先生から御指摘があったように、このところに高い濃度と低い濃度のところ、例えば括弧書きで大体このくらいという具体的な数字を入れることの修正をお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、先ほどの私の質問に戻りますけれども、最後のところでモディファイドフモニシンについて知見を引き続き収集することが望ましいということでまとめていることについては、よろしいでしょうか。

○今西課長補佐 先ほどの最大のほうは95ページのグラフと、88ページの1行目からになるのですが、最も高いのはコーングリッツで最大値が1,928.7 µg/kgということで、最大値はこういった記載もあるのですが、最小値をどのように書かせていただければと思うので

すが。

○宮崎座長 例えですけれども、その文章ですと、その後、低い濃度で推移していたということですので、2010年以降、95ページの図2ですと2015年まで数値があるわけですが、大体この範囲で推移していたという形になるのかなと思います。荒川先生、そういう感じの表現ですか。

○荒川専門委員 そうですね。幾つから幾つまでみたいな形で。

○宮崎座長 そういうことでよろしくをお願いします。

そのほか皆様からお気づきの点はございますか。

1点、私が気がついたところとして、3ページの26行目で畜産物への移行についての記載が書いてありますけれども、26行目でフモニシンの移行について調査した結果という、調査という表現を使っているのですが、これは農水の事業で実際に家畜にフモニシンを投与して、サーベイランスしたわけではなくて、実際に給与試験をしてデータを取ったということですので、調査というよりは移行について試験した結果という形に修正していただいたほうがいいかなと思いますけれども、いかがでしょうか。御異議なければ、こちらは試験した結果という表現に修正していただきたいと思ひます。

そのほか皆様からお気づきの点はございますか。いかがでしょうか。特にございませんでしょうか。

それでは、このフモニシンについて大分時間をかけて皆様に御議論をいただきましたけれども、評価書の基本的なことについては御了解いただけたと判断したいと思ひます。ただ、表現等について本日、皆様から何点か修正の御意見がありましたので、評価書（案）の修文については私に御一任いただくということに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、本日皆様からいただいた御意見あるいは後でまた再確認していただいて、御指摘いただくことがあれば事務局までお願いしたいと思ひますけれども、それを踏まえて修正案を作成して、改めて皆様に御確認をいただき、御了解をいただきたいと考えておりますので、御協力よろしくお願ひいたします。皆様からの御了解が得られ次第、食品安全委員会に報告したいと思ひます。

それでは、フモニシンの評価についてはこれで終了ということにしたいと思ひます。

続いて、議題2に移りたいと思ひますけれども、その前に模様替え。

○今西課長補佐 プロジェクターを使いますので、席の移動をしたいと思ひます。少しお時間をいただければと思ひます。

（大城専門参考人 着席）

○宮崎座長 それでは、次の議題に移りたいと思ひます。議事2になりますけれども、平成26年から27年度の食品健康影響評価技術研究の成果を中心に、シガトキシン類に関する最近の動向について、国立医薬品食品衛生研究所食品衛生管理部第2室の大城直雅専門参

考人より御講義をいただきたいと思います。

それでは、大城専門参考人、よろしくお願ひいたします。

○大城専門参考人 国立衛研の大城と申します。よろしくお願ひします。

本日は、シガトキシンに関しまして御紹介させていただきます。

(PP)

これは昨年4月に発生した築地の中央卸売市場でシガテラのおそれがある、シガトキシンを含むおそれがあるバラハタが販売されたということで大騒ぎになった記事ですが、恐らく皆様方、記憶にあるかと思います。

(PP)

まず、皆様御存じかと思うのですが、おさらいの意味でシガテラについて御紹介いたします。

シガテラと申しますのは、主に熱帯や亜熱帯のサンゴ礁域に生息します魚を喫食することによって発生する食中毒でございます。日本では余りなじみがないのですが、世界的に見ますと毎年2~6万人規模での患者発生が推定されております、世界最大規模の魚類による自然の食中毒と位置づけられております。

原因物質のシガトキシン類なのですが、これは渦鞭毛藻という微細藻がつくりまして、それが食物連鎖に沿って魚類に伝播されると考えております。我が国におきましては、沖縄県や鹿児島県の奄美地方、いわゆる南西諸島を中心に毎年発生が報告されております。

症状は大きく分けまして消化器系、神経系、循環器系の3つになります。その中でも神経系の温度感覚異常、ドライアイスセンサーションとも呼ばれますけれども、冷たいという刺激に対して過剰に反応してしまう。よくやるのですが、例えば今これはぬるいのですが、これが冷たいお水の場合、さわるとビリッとする。あるいは口に含むとサイダーを飲んだような感じのピリピリとしたような感じがする。あとは関節痛、知覚異常とかありますし、また、掻痒、これは特に寝るときにひどくなるようなのですが、場所が変わっていったらどんどんかゆくて眠れないというようなことで、睡眠障害を引き起こすこともございます。

循環器系なのですが、これは文献的には余り多くは報告されていないのですが、救急搬送される事例で臨床医に確認しますと、ほぼ徐脈や低血圧が認められる。中にはショック症状を起こしてしまうこともあるようです。死亡例は極めてまれで、通常は数日間で回復するのですが、重症化した場合は数週間あるいは年単位でこれらの症状が継続することもあると言われております。

(PP)

お配りした資料と若干違うところがあるかと思いますが、それは御了承ください。これはサンゴ礁の発達した海域と、中毒が発生している場所をプロットしたものです。シライさんという方がつくったものですが、沖縄とかこのあたり、南太平洋を中心に、あと沖縄

であったり、なぜかここに千葉というものがプロットされております。

(PP)

これは発生頻度なのですけれども、最も有名といいますか、仏領ポリネシア、タヒチですと毎年人口1万人当たり多いところだと250件、少ないところでも10件は発生する。人口1万人いれば10件は出るということです。多いところだと1万人の人口で250件発生する。その他のエリアですと、例えばハワイですと0.87、沖縄ですとこれは食中毒として届け出があったものだけに限っておりますが、0.024でかなり低い。しかしながら、鹿児島県の加計呂麻島でさかのぼりで臨床医が調査したところによりますと、人口1,500人ということで非常に低いのですが、計算していくと10件ぐらいということで、この仏領ポリネシアと同じぐらいの頻度で発生する場合もあることが確認されております。

(PP)

これは国立衛研の登田さんがまとめた自然毒食中毒の発生状況ですが、これをお見せしたのは何かというと、これがシガテラになります。件数は少ないのですが、ずっと少ないながらも発生はしていることをお示しました。

(PP)

これも登田先生のデータなのですけれども、1988年から2010年の間に報告があったシガテラの食中毒事例をまとめたものですが、トータルで78件プラス原因不明1件となっております。そのほとんどが沖縄県、70件が沖縄県です。それ以外を見ましても茨城県、神奈川県、兵庫県、鹿児島県の3件、全て南西諸島あるいは南鳥島で採取された魚によるものでございます。この千葉県産のイシガキダイは食中毒の統計上は原因不明として報告されているのですけれども、PL法が適用された有名な事件でして、裁判上はイシガキダイによるシガテラだとなっております。

(PP)

シガトキシンを持つ可能性がある魚というのは400種以上だと言われているのですけれども、実際に原因魚として、食中毒の原因となっている魚というものは、さほど多くはありません。ここに示してありますような色がついている、ちょっと緑色っぽい色がついているのが沖縄で報告があったもので、赤いものが本州で報告があったものになります。

(PP)

原因物質のシガトキシン、後ほど、この次あたりに構造式をお示しますが、海域によって構造が異なると言われております。太平洋のほうではCTX1B系列というもの、あと、CTX3C系列という2つのタイプで、カリブ海にはカリビアンシガトキシンというC-CTXsというタイプ。それから、インド洋型は構造がまだ明らかになっていないのですけれども、これらとは異なる物質だと考えられております。

(PP)

これがシガトキシンの3つの基本骨格です。これがCTX1B、3C、C-CTXというふうになります。特徴としましては、はしご状ポリエーテル化合物と呼ばれておりまして、エーテ

ル結合で環ができております。この3つの違いなのですけれども、まず左側のA環の1Bシリーズですと、ここに側鎖があります。3Cはございません。あとE環の大きさが1Bと3Cでは違う。3Cのほうが1つ多いです。C-CTXも1つ多い。右側のM環ですけれども、CTX1B、3Cは共通した構造を持っているのですけれども、C-CTXはMまでではなくてN、もう一個環があるということになります。

(PP)

これは太平洋で確認されているシガトキシン類です。渦鞭毛藻がつくるのが4A、4Bというタイプ。これが食物連鎖で酸化されていきまして、ここの部分、側鎖の部分に2つ水酸基がついておりますけれども、酸化されていく。また、M環の部分も酸化されていって水酸基がつく。同様にCTX3CもA環の二重結合が酸化される、あるいはM環に水酸基がつくというように食物連鎖の過程で代謝により酸化されてまいります。

(PP)

これは今後、国際的な場で整理しなければいけないことであるのですけれども、シガトキシン類の名称が日本人の私としてはここにお示ししたCTX1Bであったり、52-*epi*-54-deoxyCTX1Bというような表現を使いたいのですが、オーストラリアのグループがP-CTX1とかP-CTX2、P-CTX3という形で勝手にPをつけて名前を広めてしましまして、ちょっと混乱しているところがあります。生物の命名法と同じように化合物の名称も最初に発見した人に命名権がございますので、本来であればそれに従わなければいけないのですけれども、今、混乱が認められます。したがってここにそういったものを示しています。

あと、こちらにGTX4A、4Bというものがありますが、これはガンビエルトキシンというふうに最初コードがつけられたものです。これは渦鞭毛藻の属名から来ています。これはその後、構造が明らかになった時点でGTX4AからCTX4Aに、GTX4BからCTX4Bに変わっております。いまだにガンビエルトキシンという名称が出てきたりします。

もう一つスカリトキシンというものがありますけれども、これはスカラスというブダイの仲間の属名から名前が来ているのですが、これもその後、4Aと4Bの混合物であるとわかりましたので、現在ではスカリトキシンとかガンビエルトキシンという名前は使われません。使わないのが正しいと思います。

(PP)

これが食物連鎖、先ほど来、申し上げておりますけれども、*G. toxicus*と呼ばれる渦鞭毛藻が産生します。これは付着性の渦鞭毛藻で海藻などの表面に付着しまして、こちらに粒粒がいっぱいあって見えるのですけれども、これはタヒチで異常に発生しているときの写真でして、実際にはこのような状況というのはほとんどないと言われております。これが藻食動物であったり食べて、さらにそれを肉食魚が食べて、そして人が食べて中毒する。日本で報告されているものはほとんど肉食魚ですので、このルートになります。ただし、タヒチとかニューカレドニアなどの多発地帯では、藻食動物もシガテラの原因になったりということが報告されております。

我が国の特徴としては、肉食魚による中毒がほとんどであると言えるかと思えます。

(PP)

これはマウスの致死活性ですけれども、ご覧いただきますと先ほど食物連鎖によって代謝で酸化されていくと申し上げましたが、CTX4Aとか4Bですと大体2~4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ が1Bになりますと大体10倍ぐらい毒性が強くなります。単純に考えて体内での変換とかそういうものを無視した場合に、これで中毒するためには10倍以上の毒量が必要になるのではないかとおわかりいただけたらと思います。大体ヒトの発症量なのですけれども、1マウスユニット、これは24時間でネズミを死に至らしめる毒力と定義されているのですが、それが大体CTX1Bですと7 ngで、ヒトの最少発症量は大体10マウスユニット、70 ngぐらいであろうと推定されています。

(PP)

これは先ほどの続きになりますけれども、この部分が酸化されまして、変化。代謝により酸化されてきます。それとともにマウス毒性が強くなるということになります。4A、4Bは*G. toxicus*や藻食魚から検出されて、さらに酸化が進んでいる形が肉食魚から検出されている。

(PP)

これは我々の事業が始まる前にわかっていたことなのですけれども、沖縄、奄美ではCTX1B系列しか検出されない。南鳥島は茨城県の事例のサンプルです。ハワイ、タヒチではCTX1Bと3C両方の系列がある。宮崎県で発生したイシガキダイからはCTX3C系列だけが検出されたということで、この海域によってCTXを産生する渦鞭毛藻の系統が異なるのではないかと示されております。

(PP)

続きまして、ほとんどの事例が熱帯、亜熱帯で発生しているものですが、例えば今、申し上げました宮崎県であったり、これが堺市で発生したものですが、和歌山の紀伊半島でとれたイシガキダイ、千葉でとれたイシガキダイというものによる食中毒の報告もございます。

(PP)

それ以外、報告されていない事例といたしまして相談があった事例、シガテラの症状に非常によく似ていることに加えて、その症状が発症する前に魚の喫食歴がある事例としまして、この南伊勢、東伊豆、真鶴、これは実際に臨床医の症例報告がございました。あと八丈島であって、これら全てに共通しているのが、いわゆるクチジロと呼ばれます大型のイシガキダイによるものです。ということで実際には我々が知らないだけで、本州にもシガテラが潜在しているのではないかと考えております。

(PP)

よく地球温暖化に伴いなどということがありますが、ここに注目していただきたいのですけれども、1967年に勝浦で19.5キロのヒラマサ、ですので割と大き目だと思うのです

が、これは日本水産学会誌に掲載されているのですけれども、勝浦沖のマシウネというところでとれたヒラマサによる食中毒がどうもシガテラによく似ているのではないか。この海域でとれたヒラマサは有毒個体が多く、サイズが大きいものほど毒性が強いという報告があります。したがって実際には本州にもシガテラはあった可能性が示唆されます。

(PP)

さて、この我々の事業が始まる前に、下痢性貝毒のオカダ酸群の食品健康影響評価が示されました。そのときに食品安全委員会のコピーをとらせていただきましたけれども、その中に今後の課題として、利用可能な毒性データ及び疫学データが限られていたということで、例えば長期毒性試験を含む各種毒性試験のデータであったり、発症者の体重、二枚貝喫食量、貝毒摂取量等の詳細な疫学データであったり、あるいは実態調査というものが必要だとお示しいただいております。そこでこれはオカダ酸に限ったことではなくて、自然毒全てに必要なものではないかと考えて、このように書きかえています。ただし、これをやるには標準品、物が無いことには何もできないというのが現状でございます。

(PP)

これを踏まえまして、私どもは平成26年度、27年度の食品健康影響評価技術研究でここにお示ししましたとおり、シガテラのリスク評価に資するためのデータ取りを検討いたしました。

(PP)

内容といたしましては、まず臨床疫学班、分析班、生物班、毒性班、リスク評価班の4班に分けて、それぞれここにお示ししたような形での取り組みを行いました。その成果についてこれからざっと御紹介いたします。

(PP)

まず疫学ですけれども、沖縄県で報告があったシガテラについてまとめてみました。

(PP)

実際の症状や発症率をここにお示ししています。そうしますとドライアイスセンセーションであったり、消化器系の症状であったり、循環器系いろいろあります。何となくこれを先ほども申し上げたのですが、循環器系の症状の発症率は低いように見えます。

(PP)

次に初発症状なのですけれども、消化器系症状があったり、神経系症状、消化器系が大体半分、神経系が20%、その他26%とあるのですが、神経系症状は冷たいものに触れたときに初めて気づくというケースがございますので、例えば睡眠、就寝中は気づかずに、朝起きて洗面したりお水を使ったときに気づくなどというケースがございますので、これも実際に初発として神経症状が出るのが遅いのかどうかというのは疑問があるところです。

(PP)

また、これは魚種別に患者数と症状をまとめてみたのですけれども、フエダイ科ですと神経系が20%、消化器系が40%、逆にハタ科ですと神経系が41%、消化器系24%というこ

とで、魚種によって若干症状が異なってくる可能性があるのかなと考えられました。

(PP)

これも魚種別の患者数ですが、イシガキダイとかウツボ、ブダイ、ニザダイとあるのですけれども、このような感じで症状の割合が異なります。

(PP)

これを続けていく中で症状の見落としであったり、取りこぼしがあるのではないかとということで、これは実際に沖縄県で使われている調査票を適当に書いてみたものなのですけれども、代表的な症状、いわゆる食中毒に共通する症状というのはここにありますが、シガテラに特徴的な症状、関節痛であったりドライアイスセンセーションあるいは徐脈等については記載するところがございません。こういったものというのは追加記載しなければいけなくて、見落とす可能性が高いということで、現状で言いますと正確な臨床像をつかむことが難しい。ということは逆に言うと診断基準がうまく設定できないということが言えるかと思います。そういった状況を踏まえまして、シガテラの調査票を作成いたしました。

(PP)

症状については、ドライアイスセンセーションはありますか、ないですか、などという形にしています。また、原因食品の喫食量の数値を記入する、あるいは患者の身長、体重、リスク要因としまして因子の有無などを記載して、リスク評価に使えるようなデータ取りをすることを目的とした調査票を作成いたしました。これは本日お配りした資料の最後のほうに添付されているかと思いますが、もしよろしければ魚を食べてビリビリしたときにはこれに御記入いただければと思います。

この調査票につきましては、現在、沖縄県の食中毒発生時には従来の調査票と併用してこれも使っている状況でございます。

(PP)

さらにシガテラの埋もれた事例を調査するために、例えば漁業協同組合や医療機関等に聞き取り等お願いをいたしまして情報を集めてみました。その結果については省略しますが、また、この調査票を使った調査をした結果が次でございます。

(PP)

これが26年度、27年度に発生したものです。実際の事例が、これは1つ目ですけれども、原因の魚です。残り物から身を分けて取った状況ですけれども、大体こういった形で検査結果が出ています。

これをもとにLOAELを推定したのですが、これについてはリスク評価班で解析いたしました。

(PP)

続きまして分析です。どんどん行ってしまって申しわけないのですけれども、早くて申しわけないのですが、先に進ませていただきます。

(PP)

解析手法ということで主にLC-MS/MSを使った分析を行いました。これはその分析例ですけれども、抽出物を除去するのに妨害ピークが出たりするということで、前処理法を少し改良しましたというスライドでございます。

(PP)

次に、これは標準品がないと仕事ができない、評価ができない、評価に必要なデータがとれないということでお話したのですけれども、もう一つ、検査法、試験法を評価するときにはブランク試料がないと検査ができません。そういったものも含めてこういった魚の試料を集めて、例えばブランク試料に使える魚肉あるいは魚肉の標準試料として使える魚肉。シガトキシンの精製用に使えるようなものというふうに分けて現在、国立衛研で保管しております。

(PP)

シガトキシンは標準品がございませんので、みずから精製してつくりましたという例をお示しいたします。こうやって分けていって、最終的にこれを精製して、さらにCTX1Bだけ、52-epi-54-deocyCTX1B、54-deocyCTX1Bというふうに分けて大体9 ng、12 ngぐらい、10 ng前後確保しております。

(PP)

標準品がないと申し上げたのですけれども、この期間中に日本食品分析センターで標準試料が調製されました。これは定量NMR等で値づけされているものです。これが今、世界の主要な機関に配られているのですが、主要な機関と言っても10機関程度です。限られた機関にしか配られておりません。非常に貴重なものですので、これで先ほどの標準品を値づけして、二次標品として使用する。

(PP)

これは分析結果になります。これはバラフェダイなのですけれども、こちらが体重、こちらが体長になります。マウス法でいきますとこのあたり、大体4キロ以上が有毒になります。曲線がちょうどこの4キロあたりというのが年齢で言いますとバラフェダイは20歳ぐらい。このあたり、最後のほうは大体70歳ぐらい。性成熟が10代後半ということで人間と似たような生活史を送っております。マウスではシガトキシンは検出されなかったのですけれども、LC-MS/MSで分析しますとこの52個体のうち無毒、検出下限以下というのは3個体だけでしたということです。

(PP)

これも成長とともに有毒個体がふえてきますよというものを示したものです。

(PP)

先ほど奄美、沖縄のお話をしたのですけれども、今回この事業の中では鹿児島の大隅諸島、種子島でもサンプルを採取して分析しました。その結果がこちらにお示ししたようにCTX1Bシリーズしか検出されませんでした。

(PP)

これについては有毒率を見ているのですけれども、数が少ないので何とも申し上げられないのですが、若干沖縄のほうが有毒率が高いかなというような傾向があります。実際に鹿児島あたりではこれを食べているわけでありませぬ。

(PP)

これまでは奄美、沖縄、いわゆる琉球諸島は1Bだけですよというのがあったのですが、この辺までです。トカラ列島を超えた種子島、屋久島まで含めてバラハタに含まれるシガトキシンはCTX1Bシリーズだけだというふうに確認できました。あと、宮崎のイシガキダイだけがなぜかCTX3Cだけということです。

(PP)

続きまして生物についてです。

(PP)

イシガキダイを日本各地で集めてまいりまして、いろいろ分析したのですが、幸か不幸か全てシガトキシンは検出されておられません。

(PP)

これは沖縄産のシガトキシンです。

(PP)

また、この調査の中で諸外国との状況等を調査する必要があるのではないかという御指摘がございましたので、ここにございます海域から魚を入手いたしました。

(PP)

その結果、フィジーだけシガトキシンが検出されました。これは島の南北で組成が異なるという結果が得られております。

(PP)

一方、台湾は結構大き目の魚を入手したのですけれども、ピークが出ていますが、シガトキシンはこの中に含まれておられません。台湾というのはシガテラの報告は少ないのですが、何かそれが関係するのかもしれないです。

(PP)

さらに藻食動物をいろいろ調べてみたのですけれども、いずれの試料からも検出されませんでした。恐らくこの調査期間、2年という短い期間でしたので、その間の環境が渦鞭毛藻の生育に適していなかった可能性もあるかと思ひます。

(PP)

続きまして、毒性についてですけれども、毒性につきましてはCTX1Bと3Cの経口投与、腹腔内投与で毒性を比較しております。

(PP)

これを見ていただきますとわかりますように、1Bの腹腔内と経口です。腹腔内が大体9、経口が14、15ということで差がほとんどないという特徴があります。逆に言うと今、マウ

ス毒性試験は腹腔内投与で評価しているのですけれども、現行の評価法は割と適切であるでしょうということが示されています。この毒性の差が小さいというのは非常に特徴的だということです。

(PP)

これは通常シガテラの検査、シガトキシンを検査するときというのは24時間後のマウスの生死で判断するのですけれども、これはCTX3Cの場合なのですが、24時間以降も死亡する個体がありました。これでLD<sub>50</sub>、ここで見てみますと、これだけ差がございます。これとこれの違いです。

(PP)

これがサバイバルカーブ。生きているマウスの数です。これがCTX1Bは大体24時間以内におさまるのですけれども、3Cの場合はこのあたり、大体1週間ぐらいまで継続する、死ぬ個体が出てくるといった特徴がございます。

(PP)

これもそうです。

(PP)

ということで、CTX3Cの毒性は今まで低いとされていたのですけれども、24時間の判断では難しい。もう少し毒性について検討が必要ではないかということが判明いたしました。

(PP)

最後にリスク評価のほうですけれども、豊福先生が担当なされましたEFSAの状況です。要はデータがないというのがEFSAの見解でいいかと思います。FDAの対策レベル0.01ppbという値を出しております。

(PP)

これが太平洋です。カリブ海のほうですと0.1ppbとなっています。

(PP)

各FDAやEUのリスク管理の措置ですけれども、明確な規格基準等はありませんが、有毒魚は販売してはいけないなどといったような表現になっています。

(PP)

多発地帯でありますフランス領ポリネシアですと、こちらにお示した魚の販売が禁止されている。

(PP)

フランスはEnvironmental Researchにフランスのチームが評価を出しているのですけれども、このようなデータになっていますが、これの問題点としましては、カリビアンシガトキシンでパシフィックシガトキシン、太平洋型をカリビアンで評価するなどといったようなことをしていて、このように整合性があると言っているのですけれども、ちょっと疑問がございます。

(PP)

今回、事例は少ないのですが、今のデータからNOAELを見積もってみたのがこれです。大体摂取量としては84 ngぐらいの摂取。体重当たりの摂取量でいきますと1.6 ng/kgということで、大体今まで言われている値とそう大差はないだろうということです。ただ、これは体重は文科省のデータで平均体重を適用していますので、今後こういった情報を集めることが重要かと思います。

(PP)

またこれに戻ってきたのですが、こういった状況にあるのはシガテラも一緒です。最近ですとコーデックスの汚染物部会でシガトキシンは取り上げられております。これもそのものです。

今度はJECFAに依頼すべきプライオリティーリストの中に、シガトキシンが含まれてきたということです。

さらにこれはIOC、オリンピックではなくて海洋のほうのIOCになります。そちらでGlobal Ciguatera Strategyというものが2015年から2019年で取り組みが進められているところです。これは去年始まったEUのプロジェクトですが、EUROCIGUAというプロジェクトがありまして、これは億単位の金がかかって、たしか4年か5年ぐらいの計画で進められているものです。こういった形のスポンサー等があります。

これもEUROCIGUAになります。こういった形で取り組んでいく。これはタヒチのLuis Malarde研究所が出しているシガテラオンラインというもので、ここでは件数とかいったものが地域ごと、あるいは魚種ごとの件数が挙げられています。

これは最近の話題としまして、去年10月にインドで発生した事例なのですが、200名規模の集団食中毒が発生しました。これは魚の加工工場の社員食堂みたいところで発生したのですが、実はこれはそれに先だってEU向けに輸出された切り身がシガトキシンに汚染されていたということで回収命令が出て、アラートが出たのですが、その直後にこれだけのものが発生して今、大騒ぎになっている。このあたりで発生しているということです。

また最後に何度も何度もこれを使わせていただいて恐縮なのですが、最後にこれを持ってきているのはどういうことかといいますと、どうにかこういったデータを集めていきたいなと私自身考えているところなのですが、なかなか難しいところがございます。お集まりの先生方からアドバイスいただければ幸いです。

以上、駆け足でまことに恐縮ですが、これで私の発表を終わらせていただきます。

○宮崎座長 大城先生、大変興味深いお話ありがとうございました。

それでは、ただいまの御説明につい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。

○吉成専門委員 シガテラはすごく低濃度で効くようなのですが、作用機構はわかっているのですか。

○大城専門参考人 神経細胞にある電位依存性ナトリウムチャンネルにくっつきます。親和



かったかと思います。

○山添委員 症状の出方を見ると、中枢の作用なのか末梢の作用なのか、データを見させていただくと区別がつきにくいですね。どの程度中枢に入るのかなと思っていて、多くの症状はほとんど抹消か、それで末梢のところからの反射で来ている嘔吐とかで来ている可能性もあるので、大半が抹消で、あるいは呼吸器系に来て麻痺を起こしているのか、血糖で死ぬのか、本当に中枢に入って死ぬのか、その辺のところの区別がつけばいいのですが。

このタイプの化合物は膜の透過性が非常にほかのものと違って、この農薬というかそういうものにも実際にあることはあるのですけれども、トランスポーターの変わり方が、その辺のところも含めて毒性をよく見ないと、脳内に入っているのか入っていないのかが今後その辺も調べていただけるとありがたいなと思うのです。

○大城専門参考人 どうもありがとうございます。

標準品が貴重なものですから、とりあえずのデータはとったのですけれども、共同研究の分担をしていただいた鈴木先生にも相談をしながら、今後検討をさせていただきたいと思います。

○宮崎座長 そのほかいかがでしょうか。荒川先生、どうぞ。

○荒川専門委員 今、標準品の話で出ましたけれども、先ほどの話で食品分析センターで標準品をつくって配付したということなのですが、日本で幾つぐらいの機関がこれを持っているのですか。

○大城専門参考人 国立衛研、鈴木先生のところの中央水産研究所も恐らく持っていると思います。あと沖縄衛研と、別の実験で代謝の実験を今、別のプロジェクトで水産大学校でやっておりまして、そこにもあったかと思いますが、国内で数カ所、海外を合わせても10カ所あるかなぐらいだと思います。

○荒川専門委員 これはもちろん購入することはできないわけですね。

○大城専門参考人 購入はできません。共同研究先に配ってというのと、例えばEUですとスペインに海産生物毒のレファレンスラボがあるのですけれども、そこであつたりとか、FDAであつたりということで、そういった要所要所に置いてという形で、要は標準品がばらばらですとデータがばらばらになってしまう。それぞれ皆さん自分で精製したものを使っていますので、毒性試験の結果と言っても純度も検定できない、トレーサブルでないということで、これは認証品ではないのですけれども、定量NMRで値づけしていますので、トレーサブルな状況になっている。それで世界のデータを統一しようという目的で配布されたものと認識しております。

○宮崎座長 そのほかいかがでしょうか。川原先生、どうぞ。

○川原専門委員 今の件に関連しまして、qNMRで値づけをされているということなのですが、これは国立衛研のほうでされたのでしょうか。

○大城専門参考人 はい、国立衛研が協力しています。

○川原専門委員 これは結構量が微量なので、なかなかシグナルの分離などが難しそうな

感じがしたのですけれども、その辺というのは割ときれいにできたのでしょうか。

○大城専門参考人 精製度もかなり高めていて、精密な重さをはかったりというの、重量をはかったりもしていたのですけれども、そういったものとも差がほとんどなかったかと思います。結構難しいと思うのですが、構造決定は安元健先生がなさっていて、かなり国立衛研にある性能の高いNMRでやったということで、割とうまくいったと聞いております。

○川原専門委員 では800が使われたということですね。

これは将来的に標準品として販売される予定というのは余り考えられないということですか。

○大城専門参考人 先ほどの分析センターのものですか。

○川原専門委員 せっかくなので。

○大城専門参考人 売ってしまったらなくなってしまうので。それでこの事業の中でできるだけ魚を集めてという形でやっているのです。本当に標準品がないのです。したがって、もし国内で発生した場合には、国立衛研で分析を受けて、送っていただいたサンプルをうちで扱っているのが二次標品ですので、三次的な標品ということでひもづけしてやってやるしかないのかなと。一生懸命集めても数ngしか集められませんので、先ほどのものも恐らく100 µgはあるか。350 µg集めるのに10年以上かけて毒ウツボ4トンの内臓350 kgを抽出してというような気の遠くなるような仕事になってしまいますので、沖縄とかそういったところにもお願いしてサンプルはキープして、少しずつ少しずつ大切にそれを標品として使えるようにしましょうということをお願いしているところです。

○川原専門委員 物質としての安定性というのは結構高いのでしょうか。

○大城専門参考人 そうですね。かなり安定だと思います。ただ、酸性条件になりますとM環のほうがヘミアセタールになっているので、スピロ環のほうがヘミアセタールなので、開環したりとか、巻きが変わったり、巻く方向が変わったりということがあるのですけれども、昔、1980年代に単離したものが今も普通に使えていますので。

○川原専門委員 ありがとうございます。

○宮崎座長 そのほかいかがでしょうか。久米田先生、どうぞ。

○久米田専門委員 ヒトの事例なのですけれども、先生のデータで高い濃度で摂取した人は2.5時間で、低い人は22時間となっているのですけれども、1日たてば発症する心配はないというふうに考えてよろしいですか。

○大城専門参考人 これは何とも申し上げられないですね。この22時間というのも怪しくて、例えば消化器症状が出ていないと気づかないこともあるのです。そうしますと消化器症状は比較的認知しやすいではないですか。ただ、そんな冷たいものにさわってビリビリしたぐらいというか、軽くエアコンが当たただけでヒリヒリするなというものはあるのですけれども、それとうまくリンクしていなかったりするケースもありますので、何とも申し上げられないかなというところです。ただ、大体は24時間ぐらいでは発症はしていたか

と思います。

○久米田専門委員 シガテラというのは、シガトキシンによる食中毒の名前ですよね。疾病の名前ですね。

○大城専門参考人 はい、疾病です。

○久米田専門委員 シガテラって特別に名前がついているのは何かあるのですか。

○大城専門参考人 名前の由来ということでよろしいですか。カリブ海の巻貝でシガと呼ばれる巻貝があるらしいのです。それが由来だと言われていまして、その後、熱帯の海産物による食中毒全般がシガテラと呼ばれるようになりました。一昔前というか、20~30年ぐらい前まではヒスタミンであったり、フグであったり、横紋筋融解症もあったりとか、また別にいろいろほかにも魚の中毒があるのですけれども、全てがシガテラというカテゴリでやっていたのですが、最近はciguatera fish poisoningと呼ばれるようになりまして、シガトキシンによる魚の中毒というのをCFP (ciguatera fish poisoning) と限定するようになってきております。南太平洋ではciguatera shellfish poisoningもあるというようなことも言われたりしております。

○久米田専門委員 ありがとうございます。

○宮崎座長 そのほかいかがでしょうか。

私から1つ、海域によってタイプが違うというお話がありましたけれども、それはもともとの藻類がつくっているものが違うのではなくて、食物連鎖の中間の魚での代謝が違って最終的な肉食魚の蓄積が違ってくるのかという、その辺のことはわかっているのでしょうか。

○大城専門参考人 幾つか想像はできるかとは思っています。ただ、沖縄ですっといろいろ調べている限りでは、いろいろな魚種を見ているのですけれども、CTX1Bシリーズだけです。3Cの仲間というものは出てこないのです。したがって、恐らく沖縄については1Bシリーズしかないのではないかと考えております。オリジンは多分違うと思う。全然基本骨格、大きさが違いますので、これからこれに変換されることはまずないと思われまので、あとは代謝のされぐあいとかいう可能性も否定はできないのですけれども、恐らく渦鞭毛藻のタイプが違うのではないかとつくっているものが違うのではないかと考えますが、先生おっしゃったようにベクターといいますか中間の生き物が異なったり、そういったこともあり得ますので、今後こういったデータをどんどん蓄積していく必要があるのではないかと考えているところです。

○宮崎座長 もう少し言うと、もともとの藻類を食べる魚なり、食物連鎖の中間なり、最終的な肉食魚なりはシガトキシンがあっても大丈夫なわけですが、魚でもシガトキシンに感受性が高くて死んでしまう種類とかいそうな気がするのですが、その辺もわかっているのですか。

○大城専門参考人 これはシガトキシンを単離して構造決定された安元健先生に伺ったお話なのですけれども、タヒチのガンビエル諸島というのは海域全ての生き物が毒化してい

る状況だったと伺っております。先ほどカイガラムシみたいに藻の表面にぎっしり渦鞭毛藻がくっつく状態です。ウニや、ありとあらゆる生き物が毒化していたとあって、魚類学者の方も一緒に同行されていたらしいのですけれども、そこで泳ぐ魚は非常に写真が撮りやすいと。この魚は写真が撮りやすい。よく見るとフラフラ泳いでいたということですので、大量に与えるとやはりそういった毒性が発揮される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。

そのほかいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

大変興味あるお話をいただきましたけれども、このシガトキシン類については本日いただいた御意見を踏まえて、今後の取り扱いについては事務局で検討をお願いしたいと思います。大城専門参考人、本日はどうもありがとうございました。

以上で予定された議事についてはひと通り御議論いただきました。事務局からほかに何かありますでしょうか。

○今西課長補佐 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。

次回については日程調整の上、お知らせしますので、よろしく申し上げます。

それでは、本日はどうもありがとうございました。