

食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会

第 19 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 22 年 10 月 26 日（火） 15:30～17:47

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) デオキシニバレノール・ニバレノールに係る食品健康影響評価に関する
審議結果（案）に対する国民からの御意見・情報の意見募集結果について

(2) オクラトキシン A の食品健康影響評価
シュラッター博士によるご講演・意見交換

「EFSA におけるオクラトキシン A の評価～特に発がんについて～」

(3) その他

4. 出席者

(専門委員)

熊谷座長、大島専門委員、川原専門委員、久米田専門委員、小西専門委員、
渋谷専門委員、高鳥専門委員、伏谷専門委員、山浦専門委員、矢部専門委員、
山崎専門委員、山田専門委員、芳澤専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、長尾委員、野村委員、廣瀬委員、見上委員、畑江委員、村田委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、
石垣課長補佐、永田係長、小山技術参与

5. 配布資料

資料 1 デオキシニバレノール及びニバレノールに係る食品健康影響評価に関する審
議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について（案）

- 資料 2 デオキシニバレノール及びニバレノールに関する評価書（案）
- 資料 3 デオキシニバレノール及びニバレノールに係る評価書（案）のパブコメ開始時点での修正案（新旧対照表）
- 資料 4 OchratoxinA - The EFSA Assessment (CONTAM Panel)
EFSAにおけるオクラトキシン A の評価（汚染物質パネル）
- 参考資料 1
- Ueno Y, Yabe T, Hashimoto H, Sekijima M, Masuda T, Kim D J, Hasegawa R and Ito N: Enhancement of GST-P-positive liver cell foci development by nivalenol, a trichothecene mycotoxin. Carcinogenesis 1992; 13: 787-791
 - Ohtsubo K, Ryu J C, Nakamura K, Izumiyama N, Tanaka T, Yamamura H, Kobayashi T and Ueno Y: Chronic toxicity of nivalenol in female mice: a 2-year feeding study with Fusarium nivale Fn 2b-moulded rice. Food Chem Toxicol 1989; 27:591-598
 - Kuiper-Goodman, T , Hilts C, Billiard, S.M , Kiparissis, Y., Richard I D.K. and Hayward S: Health risk assessment of ochratoxin A for all age-sex strata in a market economy, Food Additives & Contaminants. 2010; Part A, 27: 2, 212 - 240
 - Domijan A M, Peraica M, Vrdoljak AL, Radić B, Zlender V and Fuchs R: The involvement of oxidative stress in ochratoxin A and fumonisin B1 toxicity in rats. Mol. Nutr. Food Res. 2007; 51(9): 1147-51
- 参考資料 2 毒キノコ（ニガクリタケ等）による食中毒の防止について

6. 議事内容

○熊谷座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第 19 回「かび毒・自然毒等専門調査会」を開催します。

本日は 13 名の専門委員が御出席です。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議事次第を御覧ください。

それでは、議題に入ります前に事務局から資料の確認をお願いします。

○石垣課長補佐 それでは、お手元に配付しています議事次第に基づきまして、配付資料の確認をさせていただきたいと思っております。

配付資料は議事次第、座席表、専門委員名簿のほかに6点ございます。

資料1「デオキシニバレノール及びニバレノールに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について（案）」。

資料2 デオキシニバレノール及びニバレノールに関する評価書（案）。

資料3「デオキシニバレノール及びニバレノールに係る評価書（案）のパブコメ開始時点での修正案（新旧対照表）」。

資料4「Ochratoxin A-The EFSA Assessment (CONTAM Panel)」。

参考資料1 としまして、参考文献が4報ございます。

参考資料2「毒キノコ（ニガクリタケ等）による食中毒防止について」でございます。

卓上に以前に配付いたしましたオクラトキシンAのEFSAの評価書と、その和訳がございますので適宜御参照ください。

なお、参考資料1につきましては著作権の関係から傍聴者へは配付しておりません。

配付資料の不足等はありませんでしょうか。

○熊谷座長 それでは、議事を進行させていただきます。本日はまず、デオキシニバレノール及びニバレノールの食品健康影響評価の審議結果（案）に対するパブリックコメントの回答（案）につきまして審議を行って、その後、今日はEFSAの汚染物質パネルの座長をされているシュラッター博士に、オクラトキシンAに関する御講演及び意見交換を行いたいと思います。

それでは、最初にデオキシニバレノール及びニバレノールの食品健康影響評価の審議結果案に対するパブリックコメントの回答（案）についてですけれども、本件は前々回6月18日に開催しました、第17回専門調査会にてとりまとめが終了しております。その後、9月16日に開催されました第348回食品安全委員会にて、芳澤専門委員に評価結果（案）について御報告していただきました。芳澤専門委員、ありがとうございました。

報告後、評価書（案）については委員会で御意見があった、要約と食品健康影響評価部分のニバレノールで、TDI設定が可能とした部分等の表現を、資料3のとおり修正をした上で、9月17日から30日間意見募集を行いました。

それでは、事務局から意見募集の結果について御説明をお願いします。

○石垣課長補佐 それでは、御説明いたします。まずお手元の資料2の評価書（案）と、資料3の評価書（案）のパブコメ開始時点の修正案（新旧対照表）を御用意いただければと思います。

先ほど座長から御説明いただいたように、9月16日に開催されました第348回食品安全

委員会において、デオキシニバレノール及びニバレノールの食品健康影響評価の評価書（案）について御報告いたしました。

その際、資料3の右半分側の修正前にあります評価書（案）4ページの要約のニバレノールの記載箇所について、3行目からですが「遺伝毒性試験では、染色体異常試験等の一部において陽性の結果が得られているが、既存のデータは限られており、現時点では遺伝毒性について評価することは困難と考えられた」とございますが、それから2行空けまして、下から2行目ですけれども「以上のことから、現時点においては、遺伝毒性が関与する発がん性物質であるとは判断できず、TDIを設定することが可能と考えられた」の評価書の記載につきまして、委員会より遺伝毒性の関与する発がん性については、現時点では判断できないのであろう。しかし、だからTDIを設定できるというのは、これを一般の方が読むと何か一見矛盾した文章に読み違えるかもしれないので、少し修正を行った後にパブリックコメントに出した方がよいとの御意見でございました。

委員会終了後、熊谷座長にその旨を御報告したところ、委員会の御意見を受け、下線部分の該当箇所「遺伝毒性が関与する発がん性物質であるとは判断できず」を左側の「NIVに2年間の慢性毒性試験で発がん性が認められていないことから」という記載に変更され、併せて81ページからの食品健康影響評価のニバレノールの記載にも同様に、裏側になりますが「遺伝毒性が関与する発がん物質であるとは判断できず」の記載があったことから、同様に「NIVに2年間の慢性毒性試験で発がん性が認められていないことから」という記載に変更されました。この評価書（案）の変更点につきまして、各専門委員にメールにて御連絡し、御了解を得た上で9月17日から30日間の意見募集を行いました。

資料1を御覧ください。パブリックコメントの結果についてですが、1通コメントが寄せられております。コメントはNIVにプロモーション作用があることを示唆するような書きぶりがある。また、参照論文を読んだところ、論文にはNIVにプロモーション作用があるとの具体的な記載はなく、アフラトキシンの作用の増強と記載されていた。「明らかに発がん性のあるアフラトキシンの前投与」でのそのアフラトキシンの発がん誘導の増強という結果をもって「NIVはプロモーション作用を持つ」とするのは違和感があるとの御意見でした。評価書（案）81ページのNIVの食品健康影響評価の記載部分についての、以上の御意見が寄せられております。

資料2と参考資料1を御覧ください。参考資料1の左上に連番666の記載があるものが、その原著論文になります。1枚めくっていただいて要約の和約がございまして、ラットの腹腔内にジメチルニトロソアミンを単回投与し、その2週間後から6週間にわたってNIV

6 ppm を飼料に混ぜて与えた。また、アフラトキシン B1 と NIV の相乗効果を調べるために、DEN 投与から 2 週間後のラットの腹腔にアフラトキシン B1 を単回投与し、6 週間にわたって NIV 含有飼料を与えた。第 3 週後にラットの肝臓を 3 分の 2 だけ部分切除し、8 週間後に殺して、肝切片における胎盤型グルタチオン S-トランスフェラーゼの発現を調べているもので、結果としましては DEN 投与に続けてアフラトキシン B1 と NIV を投与したラットでは、GST-P 陽性細胞巢の数及び面積の両方の増加が認められ、この増加は DEN とアフラトキシン B1、DEN と NIV どちらか一方の個別データより有意に大きかった。これより、NIV はアフラトキシン B1 による発がん誘発を促進すると予測されるところでございます。

資料 2 の評価書（案）の中での原著論文の記載箇所は 55 ページの中ほどと、81 ページにございます。資料 3 の右側にもございますように、いただいた意見も一部踏まえまして、デオキシニバレノール及びニバレノールの評価書を見られる一般の方にも誤解が生じないように、原著論文にも NIV にプロモーション作用があるとは書いておらず、NIV はアフラトキシン B1 の肝がん誘発作用を促進する、増強するとの記載にとどまっていることから、資料 1 の右側本文、前略からの 5 行目にございますように「NIV は DEN によるイニシエーション後の AFB1 の肝臓がん誘導を増強していたことが示される」に変更する等の対応を、座長の下承後このようにお示しさせていただきました。

併せて、資料 1 の右側の前略から 5 行目の記載につきまして、GST-P 陽性細胞巢の数と面積は増加しているのですが、有意性があるのは面積だけについてであったので、読んだ方が誤解を生じないように、GST-P 陽性細胞巢の数の記載は削除しております。

以上の評価書（案）の変更につきまして、御審議いただきますようお願いいたします。

以上です。

○熊谷座長 どうも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きまして御意見がありましたらお願いをしたいと思います。渋谷専門委員、どうぞ。

○渋谷専門委員 確かにこの実験は、2 つの異なる発がん物質 DEN とアフラトキシン投与後での、ポストイニシエーション時期での NIV の反応を見ているので、実質的には DEN とアフラトキシンに対する、NIV の発がんプロモーション作用を見ていることになると思うのですけれども、厳密に言いますとこれは確かに変則的な実験でありまして、DEN イニシエーションに対してアフラトキシンが発がん増強している一方で、DEN とアフラトキシンのコ・イニシエーション作用が、例えば陽性対照を使って証明されていないわけですので、DEN とアフラトキシンの間の発がん作用の関係がはっきりしないということです。

そう考えますと、修正後の案のとおり DEN のイニシエーションの後のアフラトキシン

の肝臓発がん作用に対して、NIVが何らかの増強作用を示すという修文案でよろしいと思います。

○熊谷座長　そういう御意見をいただきましたけれども、ほかに御意見はありますか。

　ちょっと知識が足りないので教えていただければと思うのですが、DENはそれ自体だけで発がん性を持つのですか。

○渋谷専門委員　肝発がん物質ですので、発がん作用はございます。

○熊谷座長　そうすると、単独で発がんを引き起こす。

○渋谷専門委員　はい。

○熊谷座長　どうもありがとうございます。

　オリジナルの原著論文での記載がそういうふうになっていましたので、それを優先するということが一つの理由で、こういうふうに変えることにしました。ほかはよろしいでしょうか。前略以降の修文で、以上のことから以下もよろしいでしょうか。山崎専門委員、どうぞ。

○山崎専門委員　この回答の記載が正確ですので、これでいいと思います。

○熊谷座長　ほかに違う御意見はありますか。高鳥専門委員、どうぞ。

○高鳥専門委員　先ほど石垣課長補佐の言われたことにちょっと触れてなのですけれども、いわゆる自ら評価ということで対象にされている方というのは、専門知識を持つ方ではなくて、要するに国民が対象ですね。

○石垣課長補佐　はい、最終的にはそうです。

○高鳥専門委員　恐らく今回私が疑問に思っているのは、自ら評価というものが広く国民ということを実際に対象とした議論になっているか、あるいは専門的な知識を持った方を対象にしているか、その辺があやふやに思っているのですが、この報告は恐らく専門的な方では理解ができるけれども、一般の国民はなかなか理解できない。だから自ら評価をやったときのパブコメで、質問が少ないという結果になっているのではないかと思うのです。わずか1件しかない。その辺のことを事務局としてどう考えておられるか。

○熊谷座長　私の知っている限りでは、BSEは極めてレスポンスが多いのですけれども、あれも中身はすごく専門的で難しいのです。ですから専門的だからといってレスポンスが少ないわけではないのだろうと感じています。ただ、これが誰に対してかというのはいかがでしょうか。食品安全委員会は評価のみならず、いろいろな形でホームページに掲載して公表しておられると思いますけれども、そんなのも併せてこの評価というのは国民全体が見られる形にはなっておりますが、どちらかと言うとリスク管理者あるいはかなり専門

的に深く知りたい方々なのかなと個人的には思っているのですけれども、いかがですか。

○坂本課長 あくまでも科学的な評価を行っていただいておりますので、その記述に関してどうしても専門的にならざるを得ないところがあるというのは、一つの限界としてあるかと思うのですが、例えば、一般の方が読んだときに誤解をしやすいような話であれば、そこについてはできるだけ誤解がないように、専門性を維持しながらもそういうことを心がけるしかないのではないかと考えております。

これまでの評価書といたしますか、評価書はなかなかどうしても専門家の先生方に御議論していただいてまとめておりますので、それらを読まれた際に、一般の方が読まれた際にどうかという目で見ると、いろいろなコメントがあろうかと思うのですが、ただ、評価は科学に基づいて行っていますので、そこを崩すわけにはいかず、表現等のところでどう工夫していくかというところは、一つの課題だと考えております。

○熊谷座長 今の件につきましてよろしいでしょうか。

それでは、食品安全委員会へ先ほどの専門調査会の回答を、その回答で報告させていただきます。誤字などが今後見つかりましたら、その部分につきましては座長に一任ということでもよろしく申し上げます。

今日は先ほど申しましたように、この後シュラッター博士に御講演をいただくことになっていきますけれども、10分間ばかり休憩をいただいて、4時から御講演をお願いいたします。よろしく申し上げます。

(休 憩)

○熊谷座長 それでは、シュラッター博士の御講演になります。現在、当専門調査会で審議しておりますオクラトキシン A の評価では、遺伝毒性や発がん性が特に重要な項目になります。このことから前回の調査会でも申しましたが、今回本分野の専門家として既にオクラトキシン A の評価を行っている、EFSA の汚染物質パネルの座長を務めていらっしゃいますシュラッター博士をお迎えしまして、オクラトキシン A の評価に関する国際的な考え方、特に EFSA での考え方について御講演をいただくことにしました。また、事務局から幾つか事前に質問をしていただいておりますので、その点につきましても本日御回答いただけるということです。

それでは、講演に先立ってシュラッター博士のプロフィールを簡単に御紹介させていただきます。スイスのチューリッヒ工科大学で博士号を取得された後、スイス内務省衛生局

に入局、以来、毒性学者としてかび毒等を含む自然毒のリスク評価等の業務に携われ、現在は栄養及び毒性リスク部門長をされています。

EFSAにおきましては、汚染物質パネル座長及び科学委員会の委員を務められています。JECFAでも委員をされておりまして、かび毒を含め自然毒・汚染物質等のリスク評価について幅広く御活躍でございます。

それでは、シュラッター博士、よろしく申し上げます。

○シュラッター博士 御親切な御紹介ありがとうございます。このたび初めて日本を訪れることになりまして、このような機会にお招きいただきましたことを大変感謝しております。

今朝は皇居の周りを少し歩くことができまして、本当に日本の美しい部分に感銘を受けました。本日は私から EFSA の CONTAM Panel の代表としまして、オクラトキシン A の評価について少しお話をさせていただきたいと思っております。

既に御紹介でもおっしゃっていましたが、オクラトキシンに関しては発がん性が非常に重要な要素として、作用様式も同様に重要であります。そのためにまず OTA の評価の話をする前に、リスクアセスメントの手順において一般的に検討されるべきことについての話から、始めたいと思っております。

(P P)

これが一般的なリスク分析の手順になります。皆様もう既にこの分野の御専門でいらっしゃいますので詳細は割愛しますが、ざっとおさらいしますと、まずハザードのアイデンティフィケーションから始まり、ハザードのキャラクタリゼーションが暴露のアセスメントに行きまして、最後にリスクのキャラクタリゼーションになるわけです。そして本日のお話は最後のリスクキャラクタリゼーションにフォーカスいたします。

(P P)

これが EFSA で活用されていますリスクキャラクタリゼーションの選択肢になります。これはすべて暴露に関するガイダンスの基準値に関連させたものになります。通常は TDI あるいは TWI といった数値を使っていきます。

通常この作用様式を行う場合には閾値化をする必要があります。つまりこれは何の影響もない、作用のない用量があるという前提に立つわけですが、そのような想定が行えない場合には暴露マージンを使います。

ADI と MOE の違いですけれども、これは用量反応化曲線のドーズに関連して、ヒトと暴露の関連性を見る場合に使われているわけです。ここで通常ヒトに関するデータが欠除す

る場合には、動物実験に基づいていまして、これを推定摂取量で割っていく形をとります。これがベンチマークドーズになるわけですが、これはまた詳しくお話をいたします。

(P P)

EFSA では線形外挿法やその他の数学的手法は使っていません。その理由というのは、ここに理論的な事例があるわけですが、右上の部分が動物実験のデータでして、下が私たちが関心のあるヒトの低用量の暴露レベルになるわけです。通常は下のロードーズのところ動物実験をすることができないので、上の部分から下の方向へと外挿していくわけですが、そうなりますと数学的なモデルでこれを当てはめていくと、リスクレベルは 100 万分の 1 となるわけです。その結果が隣にありますカルバミン酸エチルのデータでわかります。

これは実際の動物のデータに基づいていまして、数学モデルを当てはめました。これを使ってリスクを予測しますと 10^{-6} となりまして、ここに見られるとおりの 13 という数字が出てくるわけです。すべてのモデルはこのカーブで見られるように当てはめていくことができるわけですが、ただ、線形モデルはこのように外挿してしまいますと予測することができないので、EFSA ではこの手法を使ってはいません。

(P P)

要約しますと、閾値が欠除する場合にはここで作用機序が想定されることとなります。これは発がん性、遺伝毒性を考えるとよく使われる想定なわけですが、EFSA では勿論実用的な閾値はあるはずだとは考えていますが、その閾値を実験的に検証することはできないというわけで、MOE を使うようにしています。

当初この概念が導入されたときに発がん性、遺伝毒性に関してはこの点で止まってしまった。つまり私たちが提供できるリスク評価に対するアドバイスというのは、暴露はできる限り低くとどめるべきであるということしか言えませんでした。この MOE のアプローチは次のことを考慮するので適切な遺伝毒性、発がん性物質を検討することができます。例えば化合物の効力です。以前は例えば遺伝毒性が弱いもの、あるいは効力が強いものも同じように検討していましたが、この項目で見ることができるようになりました。

(P P)

これは MOE の方程式で非常にシンプルなものです。基本的には動物の中の腫瘍の発生量をヒトの暴露量で割るというものです。

次のスライドで dose producing tumores についてお話をします。

(P P)

EFSA で提案されている手順というのは、国際化学物質安全性計画（IPCS）で使われているものと同じでして、JECFA もこれを採用しています。これは数学的あるいは統計的な手法を使うことによって、観察可能な範囲の用量反応曲線のモデル化を行うものです。これが BMDL につながってくるわけです。このベンチマークドーズレスポンスというのは、あらかじめ定義された反応が用量反応曲線の 1 点で発生するというものでして、現在議論になっているのは動物のデータを使う際に、これは IPCS でも EFSA でも言っていることなのですけれども、10% を BMR として使うということです。

例えば 10% という数字を観察可能な範囲外で外挿してしまいますと、BMDL が 0.1% 以下あるいは以上になるということで、入手できるデータに依存してしまいます。ベンチマークドーズを計算する際に、例えばがんの発現などですと体重にも活用することができます。つまり継続的あるいは continuous と考えますと、5% というベンチマークレスポンスを使うことが可能になります。

詳しいことは IPCS、ここはドラフトとありますけれども、ドラフトではなくて正式な発表されたものになりますが、こちらを御参照ください。EFSA のサイエンティフィックコミッティも御参照いただければと思います。ここに JECFA と書いてありますけれども、これは 64 回 JECFA で、初めてこのベンチマークドーズのアプローチが使われた際の資料になります。アクリルアミド、PAH、エチルカーバメートなどです。

(P P)

これは左側が従来リスク評価の手法になります。閾値があつて、非定量的リスク評価があり、そして NOEL、安全係数というところで割って、ここで導き出せる結果が ADI のような健康に関する基準値となります。通常、閾値化できないとなりますと MOE ということで、このようにまず定量的なリスク評価が必要になります。そしてドーズレスポンスのモデル化が行われます。このアプローチというのは MOE だけではなくて、NOEL の代わりに使われることもありまして、実際のところ EFSA ではこの手法の活用が増えてきています。また NOEL の代わりだけではなくて、LOEL の代わりにもこの手法を使うことができます。こういう形でドーズレスポンスのモデル化が行われています。

(P P)

これが BMD の計算を表した図になりますけれども、まずここに観察可能なデータがありまして、下の方にあるのが数学的にフィットさせたカーブとなります。一番適したドーズレスポンスのモデルとなりまして、その上に用量の統計上の計算をされたカーブがあります。この BMR はあらかじめ定義されておりまして、10% となっています。例えば動物でが

んの場合にはもっと低いかもしれませんし、疫学的なデータの場合ですと低いということもあります。この BMR を使いますと、カーブがこの時点で区間の下限のところヒットします。そうするとこれが MOE の出発点になるわけです。

(P P)

これが MOE のアプローチの要約になりますが、厳密には定量化されたリスク評価、リスクアセスメントとは言えませんが、この手法を使うことによってリスクマネージャーは優先順位を設定することができます。そしてリスクアセスメントとリスクマネジメントを分離して考えますと、許容できる MOE の規模というのは科学的な選択肢ではなくて、社会的な判断だということがわかります。MOE は安全な摂取量に関する想定というもの、あるいは暗黙の了解はやっておりませんが、ただ、意見はガイダンスの中で出していて、先ほど申し上げたとおり MOE が 1 万よりも大きい場合には、懸念は非常に低いと意見を述べております。

ですから、MOE が大きい場合にはリスクマネジメントの観点からいきますと、化合物の優先順位は低くなり、逆に MOE が小さいと例えばアクリルアミドの場合ですと健康上の懸念が示され、そして優先順位が高くなることとなります。

(P P)

これはコンタミパネルがどこで MOE を応用したかということを表であらわしたのですが、基本的には遺伝毒性、発がん性のところで使っています。アクリルアミド、アフラトキシン、PAH、カルバミン酸エチル。また、がんではない作用に関しても活用されています。例えばヒ素、鉛、カドミウムの評価にも活用されています。ただし、オクラトキシンに関してはこの手法は使われませんでした。

それはなぜかということは次のスライドで詳しく御説明しますが、コンタミパネルとしては大半のデータが閾値効果の方を指しているため、従来のアプローチで十分という決断を下したからです。

(P P)

これは皆様の御参考のために添付した資料でして、お手元の配付資料にありますので後で詳しく御覧いただければと思いますが、まず直近のものでいきますと、2006 年 4 月にサイエンティフィックパネルの意見として、TWI の 120ng/kg が確立されました。もっと直近の 2010 年のものに関しては、最近公表された文献に関する意見を述べてあるものです。

(P P)

こちらは JECFA の評価で似たような資料になりますけれども、20 年ほど前に確立された

112 というものが若干修正はされましたが、基本的には PTWI100ng/kg 当たりというところが、そのまま使われております。

(P P)

なぜ PTWI を確立したのかという背景をお話しますが、皆様御存じのとおりオクラトキシンというのは、非常に強力な腎毒性を持った化合物であり、かび毒である。かび毒でなければ皆さんはここにいらっしゃらないと思います。

バルカン地方で流行った、その地域特異的な腎症がありまして、これとオクラトキシン A の関連性が疑われています。ここは仮定されています。これについての詳細は私の方は割愛いたします。ただ、欧州では血液にオクラトキシンがよくみられます。

次に重要な点、作用様式になりますが、オクラトキシン A は遺伝毒性の作用様式を持っていると仮定されています。オクラトキシンの DNA のアダクトが報告はされていますけれども、それが証明はされておられません。そこで報告されたものというのは ^{32}P のポストラベリングのスポットだけがあるということだけでした。また、DNA 以外にもオクラトキシン A が酸化的細胞損傷を引き起こし、更に *in vivo* でも *in vitro* でも、アポトーシスを引き起こすことがエビデンスとしてあります。

(P P)

この発生の部分は非常に重要な情報になります。というのも、どの食品にオクラトキシンが多く発生しているかということが、ここでわかってくるからです。

基本的に種は 3 つのグループで分類することができていまして、例えば生態系地を見ていけば、どういう地域で多くオクラトキシンが産生されていくのか、そしてどのような食品でみられるのかがわかります。

まず、この種が多く存在する、あるいはこの種が見つかる地域というのは、例えば冷温地帯という 30 度以下のところになります。これらの種はカナダや欧州の穀類や穀物製品でみられるオクラトキシンのもととなっています。例えばグレープジュース、ワイン、コーヒーにみられるオクラトキシンのソースというのは、このようなアスペルギルス属に属する種にみられます。

(P P)

オクラトキシン A は非常に安定しています。あまり代謝されません。もう一つ重要なのは、通常の一般的な食品の処理では破壊されません。例えばコーヒーの豆でも 250 度まで熱しなくては、これを破壊させることはできません。そしてヒトの暴露への重要な起因が穀類、ワイン、ビール、豚などになります。このワインについては初めて検出されたのが

スイスのイタリア語をしゃべる地方でして、非常に高い血液レベルでオクラトキシンが発見されたわけですが、ワイン以外のほかに説明できるものがなく、ワインを分析してみたところオクラトキシンが発見されました。

こちらが先ほど申し上げていた国別で見たところでした、平均の血漿濃度で血液レベルを表しています。実際のところ、採血から見たすべての結果は陽性でして、もしそこに陰性がある場合には、これは分析の上での検出の限界によるものです。非常に感度の高い手法を使った場合には 100% 陽性です。

(P P)

これは皆様もよく御存じのオクラトキシン A の科学的構造になります。これは自然の化合物だと言われてはいますが、ここの一部を構成している塩素がオクラトキシンの安定に寄与しています。肝臓に関しては基本的には 4 つのポジションでハイドロオキシ化されています。そして腸内の微生物層、特に第一層で分解される場合ですと、オクラトキシン A はオクラトキシン α にクリーブされていて、ここで毒性は失われます。これが自然の種における大きな違いでして、このような種に関しては大半が瞬時にオクラトキシン A を分解することができます。

(P P)

もう一つの種による違いは吸収と代謝の部分です。オクラトキシン A は広範囲に血漿タンパクに結合しています。そのレベルはほぼ 100% です。そしてこれは腎臓に分布され、蓄積され、排泄されます。影響を受けるのはサル、ヒトでして、胆汁排泄、再吸収、つまり腸管再循環によって再吸収されるので、非常に長い半減期を持っています。母乳にも分布されます。胎盤にも移りますので、胎児も影響を受けます。これが新生児における毒性という疑問あるいはその質問につながるわけです。ただ、ここで一番重要な点は、腸管再循環は種によってことなるという点です。

(P P)

種によって半減期も異なることを示しているのがこの図ですが、ここは被験者 1 人ですからあまり大きな母集団でみたところの数字はわかりません。サル 1 匹に関する情報もあります。

下にありますが通常の実験動物で、この部分が私たちのアセスメントの不確実性要素の一つでして、例えば豚とヒトの間での kinetic difference は 6 もあります。これは 1 回の濃度の高い暴露によって、ヒトの血液レベルでは継続的に血液の中でみられるというものです。これは私どもの研究室で行った検証の結果でして、8 人の被験者に対して 2 か月

間頻繁に採血を行いました。その結果、他国でみられた水準とほぼ同等でした。

私にとって一番興味深かったのは、一部の個人においては血漿レベルが経時的にほぼ一定していたにもかかわらず、別の個人では大きなばらつきがあったという点です。これは多分暴露された食品の摂取量の差によるものだと思います。

(P P)

ですから、これらの種の違いは主に血漿タンパクの結合と腸管再循環の程度によるものだと思います。

(P P)

これは毒性に関する概要でして、皆様もよく御存じなので詳細は割愛します。急性毒性は種によって異なる。そして主な標的は腎臓であるという点です。

これは種による差異ということで、例えば豚を見た場合にここでの最小毒性量は $8 \mu\text{g}$ となります。オクラトキシンというのは神経毒性もあり免疫毒性、催奇性もあるものですが、果たして豚における LOEL が一番ふさわしい出発点なのか、ほかの種を守っていくためには、これが一番ふさわしいスターティングポイントなのかというところが大きな課題です。この 6 倍、12 倍とある数字ですけれども、神経毒性あるいは免疫毒性をウサギとラットで示す場合には、それぞれ 6 倍、12 倍があることを示しております。

(P P)

これは影響の部分を図で表したものでして LOEL、NOEL ということで、例えばラットで見えた場合には近位尿細管細胞の巨大核というところが LOEL ですと 15 となるわけです。アデノーマやカルチノーマのがんを発生させるために必要な量ということですが、御覧のとおり 70 というところで初めて発生します。ですから、実際に腫瘍が発現する前に、既に腎臓では影響を受けていることがわかります。

前回の JECFA の会合の中で開催されました NTP の試験でも、このアデノーマやがんはラットで非常にアグレッシブに発現していることがわかっています。

(P P)

次に遺伝毒性と作用様式になりますが、遺伝子の突然変異に関する試験というのは大半の試験ではネガティブでして、ごく一部で陽性です。ですから突然変異に関しては通常はネガティブと扱います。ですが、明らかに DNA を損傷させることがわかっています。先ほども言ったように ^{32}P のポストラベリングの手法を使ってスポットが発生したこともわかっています。ただ、その詳細については検証されていません。

このプロジェクトは欧州委員会が資金を提供している非常に膨大なプロジェクトでして、

これだけのエビデンスを集めることができています。しかしながら、いまだに遺伝毒性の機序に関しては不明瞭です。そこで EFSA では weight of evidence、エビデンスの重みという手法を取り入れています。

weight of evidence エビデンスによると、遺伝毒性の機序はほぼ間違いなく酸化ストレスの誘発によるものである。そしてオクラトキシンは経路のシグナルを送る、幾つかの細胞にも影響があると判断を下しました。そのために閾値の手法を使えるというわけです。

(P P)

これはヒトデータに関するもので、バルカン腎症のリスク過程の話になります。理論は確立されていますが証明されていないということで、まだ仮説の範囲を出ていません。

一つ考慮できるのが、ヒトのリンパ球の中に誘発される小核の形成です。小核を形成するのに必要な濃度というのは、血液のレベルよりも約 1,000 倍の係数で高くなっています。ですから、リンパ球で実際に小核の形成を誘発するのに必要な濃度というのは、この血液のレベルもかなり低いことになります。

(P P)

ここに EFSA の要約があります。種別で見た LOEL と NOEL ということですが、ここに 50 と書いてありますけれども、ひとつ混乱してほしくないのですが、これは強制経口で行ったものでして、例えば慢性経口を 1 週間当たり 7 回、つまり毎日とすると 50 になります。雌の豚 90 日間の期間でここにおける腎の酵素と腎機能への影響は、 $8 \mu\text{g}/\text{kg}$ 当たりとなります。

一つここで考慮されたのが、この作用というのはバイオマーカーでして臨床的な作用、つまり疾患ではなかったのが、これをどこまで考慮するかということでした。しかし、EFSA ではこの LOEL は腎毒性の初期のマーカーをあらわしているということで、これをスターティングポイントとして使うことにしました。

(P P)

もう一つ重要なのが血液ではなくて、定常状態での全身負荷です。この定常状態での体内負荷量というのは、毎日のオクラトキシンの摂取の機能でもありますし、オクラトキシンの吸収量、生物学的な半減期でもあります。オクラトキシンのバイオアベイラビリティに関してはヒトと豚の間では大きな違いはないと想定されていますが、ヒトの毎日の摂取量が豚よりも 6 倍少ないと、定常状態で同じような体内負荷になるというのは、キネティクスの違いによってあると想定しています。

これはスターティングポイントに適用する不確実性要素でして、例えばデフォルトで毒

性動力学的な種の違いにおける、つまり豚とヒトの間の違いにおける不確実要素が設定されます。ただ、標準の要素としてこれを使うことはせず、kinetic difference については6を適用しました。これは先ほども言いましたけれども、ヒトに関するデータは一個人のみのデータしかなかったからです。この10というデフォルトの数字はリスクアセスメントで通常使われる種内の差異です。3という数字が使われていますが、8はNOELではなくてLOELということで、この数字になりました。これはバイオマーカーですので、EFSAとしては3を加えることにしました。

(P P)

ということで、こうした不確実性要素を考慮してかけていくことで450という数字が適用されました。これが体重当たり8 μ gのLOELということです。

(P P)

ということで不確実性要素は450、これを先ほどの8で割って出てきたのが耐容一日摂取量の18となります。ただ、非常に半減期が長いので1日当たりで表すのではなくて、TWIで表現することにして120という結果になりました。

(P P)

こちらは皆様には直接重要性のないものではありませんが、御参考までに欧州3か国における平均的な食事における暴露と、食物の種類をみた平均的な摂取となります。この分析は1万5,000の分析結果に基づいていまして、欧州の南部も北部も大きな差異はなく、基本的には一貫した平均的な摂取量がみられまして、2~3 ng/kg 辺りの数字になっています。

(P P)

私たちがいわゆる高摂取者、high consumerと呼んでいる特定の食事をとる集団に関しては、別のシナリオを設定しました。例えばパスタを多く摂取する層がそうなります。この摂取者に関しては97.5th percentileという数字を使いまして、イタリアに関しては穀類とワインの2つで見ました。北欧では穀類とフルーツジュースを主な起因の食品のカテゴリに入れました。その他の食品のカテゴリに関しては、同時に平均食事の暴露量というものを想定しました。その結果、こうしたhigh consumerにおける食事上での暴露は大体6~7 ngとなります。

(P P)

これはリスクキャラクタリゼーションの最後のスライドになりますが、コンタミパネルの結論は、平均にしても摂取量の高い層にしても、TWIの120ngを下回る推測であったと

いうものです。

ただし、特定の地元産の食品の摂取量が高い人に関しては、オクラトキシンの暴露率が高いということは排除できないという結論にも至っています。例えば川沿いに住む特定の地域の層に関しては、汚染率が高いということがあり得るからです。

(P P)

以上が EFSA の評価の要約になります。私の方から用意しましたプレゼンテーションは以上になりますが、いかがでしょうか。ここで会場から御質問をお受けしましょうか。それともあらかじめ食品安全委員会さんからいただいた質問にお答えしましょうか。

○熊谷座長 どうも長いお話ありがとうございました。時間もあまりありませんので、もしかするとこの御質問と重複するかもしれませんので、まずフロアーから御質問をいただきたいと思います。

それでは、ただいまの御講演の内容につきまして御質問はありますか。山崎専門委員、どうぞ。

○山崎専門委員 UF のことなのですからけれども、このときにかなり議論はありましたでしょうか。

○シュラッター博士 UF に関する全体の議論というのはそれほどなかったのですが、ただ、3 という不確実性要素を追加するかどうかに関しては議論が生じました。というのもこれは臨床的な作用ではなくて、バイオマーカーの LOEL に関連するところですので、なぜここで YES と決めたかといいますと、そもそも期間が 90 日ということで慢性ではなく、ピークも長期のデータがなかったので、こういう結果になりました。

○山崎専門委員 ありがとうございます。

○熊谷座長 ほかに質問はありますか。渋谷専門委員、どうぞ。

○渋谷専門委員 NTP のデータでラットに karyomegaly を proximal tubule に誘発しておりますけれども、それが発がん性との関連で何か議論されたのですか。

○シュラッター博士 勿論、発がん性に関する議論は行いました。特に悪性の腫瘍でしたので非常にアグレッシブな腫瘍であるということで議論を行いました。karyomegaly に関しては発がん性との関連性についても多くのディスカッションがありましたが、直接的にリンクがあるという証拠はなかったのですけれども、結果としてこれを最も感度の高いエンドポイントとして使うことにはなりました。

○熊谷座長 よろしいでしょうか。ほかに質問はありますか。

それでは、お疲れのところを申し訳ありませんが、先に進めていただけますでしょうか。

○シュラッター博士 最初の御質問ですけれども、種によって発生する腫瘍のタイプが違うということでしたが、それに関しては特定の物質は種によって異なる種を発生させるので、サイトの一致というものは想定できませんでした。

遺伝毒性に関する御質問は、既にプレゼンテーションの中で一部お答えできたと思いますが、いずれにしても作用機序に関しては明確ではない。ただ、大半のデータとエビデンスの重みは酸化ストレスと細胞幹のシグナリング、コミュニケーションの影響の方向性を示しています。そこで閾値というものが想定されるわけですけれども、ただ、DNAの反応の化合物というところは特定できませんでした。

次の質問は、EFSAの意思決定の過程について、また決定樹を使っているかどうかというところですが、EFSAではエビデンスの重み、weight of evidenceという法を使っているので、意思決定樹は使っていません。これは先ほどの作用機序の閾値のところでも説明いたしましたけれども、基本的には閾値を使いましたので、アプローチはこの場合閾値化できるので使いませんでした。

(P P)

次の御質問はヘルスカナダのKuiper-Goodman氏の文献に関するものでして、彼女は2つのアプローチを使っています、一つは線形の外挿のアプローチ、もう一つはベンチマーク化ということで、これをUFに当てはめて提供しています。豚における腎損傷の閾値と、ラットに関しては腎がんで、ここは閾値はありません。EFSAではこのような線形外挿の手法は受け入れておりません。非常に不確実性が高く、結果はコインを投げて裏か表か決めるようなものだと思っているからです。

また、Kuiper-Goodman氏はUFを使っても詳細は述べていません。勿論どういうUFを使うかということは常に議論の対象にはなっていますが、先ほど申し上げたとおりEFSAでは450というUFを適用しました。その根拠は先ほどお示ししたとおりです。

残念ながら、Kuiper-Goodman氏の論文にはベンチマークドーズを得るために使った計算方法、つまりモデルに関するデータがありません。ですので、ここについては私の方でもコメントはできません。

(P P)

当時JECFAやEFSAで行っていた評価の最中には、まだ発表されていなかった文献があります。私の見解ではこの論文は低いドーズでも、作用様式としての酸化ストレスを非常に強くサポートしていると思います。このペーパーのdese spacingの間隔は非常に幅広く、5 ngから始まります。ちなみにこれはmgはあり得ません。動物を殺してしまいます。

用量間隔が非常に大きいため、用量反応はあまり明確ではありません。ですから、将来用量間隔がもう少し小さいデータが入手できることを期待しています。

バイオマーカーが先ほどの豚の試験と同じように、エンドポイントとして使われています。これがまさに私が先ほども申し上げた作用様式は酸化ストレスであるというところを、サポートしていると考える要因です。

(P P)

こちらの図は Marin-Kuan が非常にきれいにまとめてくれた図になりますけれども、オクラトキシンがどのような作用をするか、その機構を説明したものになります。メッセンジャーや細胞シグナリングがありまして、御覧のとおり DNA が損傷したり、あるいは変異があります。これが necrosis、apoptosis を引き起こし、最終的に細胞の増殖、そして腫瘍に至るわけです。

(P P)

皆様本当に御清聴ありがとうございました。できれば日本語でこのプレゼンテーションをしたかったですけれども、私がこれを日本語でやるためには、日本語だけの勉強を少なくとも 10 年をかけなくてはなりませんので、そんなに待てないと思いましたので、このような形で皆様に発表させていただきました。

御清聴ありがとうございました。(拍手)

○熊谷座長 長いお話どうもありがとうございました。今後とも情報交換等をお願いすることがあるかもしれませんが、よろしくお願いします。

○シュラッター博士 私も喜んでさせていただきます。よろしくお願いします。

○熊谷座長 どうもありがとうございました。

それでは、このまま議事を進行したいと思いますが、よろしいですか。引き続き事務局の方で何かありますか。

○石垣課長補佐 2 件ございます。まず資料の訂正がございまして。資料 3 の新旧対照表についてなのですが、左側の修正後の下線を引いた部分なのですけれども、それぞれ一番初めに「NIV に」という言葉が入っているのですが、これは誤りです。その NIV については削除の訂正をよろしくお願いいたします。

もう一点報告がございまして。参考資料 2 を御覧ください。昨今、毒キノコによります食中毒事例が発生しておりますことから、食品安全委員会においても「毒キノコ（ニガクリタケ等）による食中毒防止について」として、ホームページに情報提供をしておりますので御報告いたします。

以上です。

○熊谷座長 参考資料2は食中毒防止についてということで、キノコ毒の概要と関係機関からの情報提供です。これはホームページに掲載ということですね。毒キノコには致死率の高いものがあることはよく知られていますが、特にキノコ狩りシーズンのこの時期、誤って毒キノコを採取しないように注意する関係事業者においてもその取扱いには格段の注意、配慮が必要ということで、ホームページに掲載する形をとっています。専門委員からこの毒キノコにつきまして御意見はありますか。山浦専門委員、どうぞ。

○山浦専門委員 今年はキノコ中毒が非常に多いのですけれども、例年は大体8月の終わりごろから11月と非常に長い期間で、10月にはピークが来るのですが、今年は9月の終わりから10月に一気に中毒が増えてしまった感じなのです。長いスパンで見ると件数的にはそれほど変化はないのですけれども、厚生労働省の10月20日現在で報告が上がってきたものを見ると、件数としては72件だそうです。患者数が209人。

去年が非常に少なかったのですが、キノコの形態学の先生方に聞くと、先ほど言いましたように例年夏場の終わりから徐々にキノコの種類が変わってくるのですけれども、今年は9月の終わりごろから多くの種類が一気に出てしまっただくさん出て、。そこが混乱して採っていることが一つの原因ではないかと言っていました。全国では24県から中毒の報告があります一番多いところは福島、山形などです。

今年の特徴的なことは販売店、特に観光地のお土産屋さんとか、道の駅で買った観光客が東京に持ち帰って食べて当たるなど中毒が広域的になってきていることです。また、例年居酒屋などで出されたキノコ料理で当たることもあります。そういう事例は統計的には出にくいというか、届出されていない部分もあると思います。

資料の裏側のキノコの作用別分類を見てもらうとわかるのですけれども、今、当たっているのはほとんど消化器系障害のキノコです。今年はまだ致死事例はないのですが、そこに線を引いてあるクサウラベニタケとかニガクリタケ、特にニガクリタケは味が苦いのでわかりやすいのですけれども、味を濃く煮付けて食べ中毒するみたいです。

消化器障害とか神経毒の毒キノコは、真ん中にあるドクササコは別ですけれども、それほど死に至ることはないです。神経系のものはすぐ痙攣とか来ますので、よく病院から中毒で問い合わせがあるのですが重症にはなることは少ないです。問題なのは一番下にある原形質毒性型です。これは死ぬ率が非常に高く、潜伏期は書いてないのですけれども、短いものもありますが、ほとんどは食べてから6-12時間以上後に発症してきます。それまではほとんど症状が出てこないのです、むしろ症状が後から出てくるキノコ方が、死亡率が高くな

ります。

皆さん御存じだと思いますけれども、キノコというのは真菌類でかびと同じ仲間なのです。一番下にあるカエンタケの中に含まれるトリコテセン類という毒成分はかび毒の中にも同じものがあります。キノコ毒はかび毒とは別物と自分は思っていたのですけれども、同じものがあるのでその辺のところがとても興味があるところなのです。

以上です。

○熊谷座長 どうもありがとうございました。このキノコにつきましては国民から食品安全委員会の方に、問い合わせというのはあるものなのでしょうか。

○前田評価調整官 今、手元に件数とかそういうものはないのですけれども、情報提供をすることによって、国民の方々への情報が速やかに伝達できるように努力はいたしてございます。

○熊谷座長 どなたかキノコにつきまして御意見あるいは質問はありますか。

○山浦専門委員 今ちょっと一つ言うのを忘れたのですけれども、今年のようにいわゆる販売店など不特定多数に販売されているキノコが、日本では公的に検査されないでノーチェックで販売されているわけです。ヨーロッパではちゃんと検査して、流通しているのですが、そこは厚生労働省もある程度不特定多数に販売するものは、行政指導した方がよいと思います。菌学会とか林業関係の人とか、キノコの形態に詳しい民間人は結構いるのでそういう方々の協力を得てチェック体制をある程度整えた方がよいのではないのでしょうか。

○熊谷座長 今年たくさん出ている中に、従来と違うものはあるのですか。

○山浦専門委員 例年ほとんど同じです。特にクサウラベニタケ、ツキヨタケ、カキシメジ、(ニガクリタケ)で中毒全体の60以上を占めています。近年、自然に親しむ機会として趣味と実益を兼ね備えたキノコ狩りの人気は高くまたキノコの機能性など一般の人たちに野生キノコに関心があって、自分で採ってきて、知識がなくても見た目ですら判断するというのが圧倒的に多いのです。

もう一つ注意しなければいけないのは、同じ類のクサウラベニタケなどのキノコの中に毒キノコも同族で一緒に入っていることが多いです。ですから1個だけを見て食べられると判断して当たっている場合もあります。キノコの世界では同族の場合には、毒とかそういうものがキノコにとって何なのかというのは、ドイツでは植物生理学的に研究されているのですけれども、自分の生長過程に役に立っているのではないかと考えられています。

○熊谷座長 今おっしゃった部分というのは、鑑別能力のある人が鑑別すればできるものですか。

○山浦専門委員 勿論できます。採取人口が極端に多いので中毒ワースト3にいつも入る長野県なのですけれども、キノコ衛生指導員制度というものがあるのです。1つの保健所に4～5人いて、保健所に持っていけば必ずその人たちが検査をしてくれるのです。○熊谷座長 この表は大変わかりやすくありがたい表なのですけれども、ドーズというのはほんのちょっとでも、欠片でも食べると危ないとか、そういう仕分けはできるものなのですか。

○山浦専門委員 普通、キノコは食物繊維が多いものですから、食べられるキノコを食べても好きだからといって食べ過ぎて胃腸障害を起こす人もいます。最後に言った致死性毒キノコのドクツルタケなどはもいわゆる肝障害ですから欠片でも急性ではないが、それで命を落とす人がいます。

○熊谷座長 ほかに毒キノコで質問あるいは御意見はありますか。

それでは、山浦専門委員におかれましてはどうぞいろいろ御尽力いただきまして、ありがとうございました。今後とも今回のような場合はホームページ等で積極的に情報を公開していくことなんでしょうと思います。

それでは、今日の議題は以上です。次回につきましては日程調整の上お知らせしますので、よろしく申し上げます。どうもありがとうございました。