



かび毒のリスク評価における ばく露量推定

国立医薬品食品衛生研究所
吉成 知也

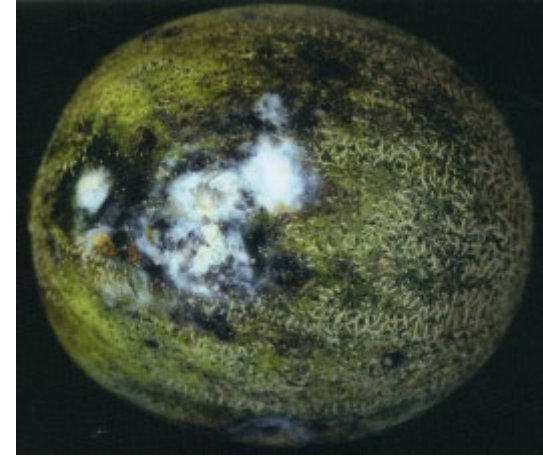
食品を汚染する様々なかび

食品安全セミナー5 「マイコトキシン」より

ピーナッツ



メロン




チェリー



かびは、食品に生えるのみならず、
様々な代謝物を食品中に産生する。

日本におけるかび毒の規制

かび毒	対象食品	規制値 又は基準値	施行日
パツリン	リンゴジュース 	50 $\mu\text{g}/\text{kg}$	2004/6/1
総アフラトキシン	全食品 	10 $\mu\text{g}/\text{kg}$	2011/10/1
アフラトキシンM ₁	牛乳 	0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$	2016/1/23
デオキシニバレノール	小麦 	1.0 mg/kg	2022/4/1
オクラトキシンA	小麦・大麦 	審議中	202X

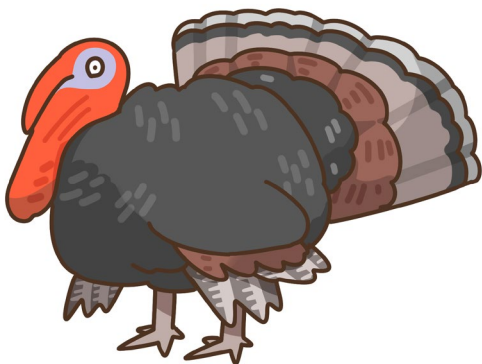
食品安全委員会によるリスク評価

かび毒	評価結果通知日	ばく露量推定に用いた食品
パツリン	2003/7/24	—
総アフラトキシン	2009/3/19	落花生、ピーナツバター、チョコレート、ココア、ピスタチオ、白こしょう、レッドペッパー、アーモンド、はと麦、そば粉、そば麺
デオキシニバレノール ニバレノール	2010/11/18	小麦含有食品
アフラトキシンM ₁	2013/7/1	市販粉ミルク及び市販牛乳
オクラトキシンA	2014/1/27	焙煎コーヒー、缶コーヒー、インスタントコーヒー、日本蕎麦、小麦粉、チョコレート、ココア、ビール、レーズ
フモニシン	2017/9/26	コーンスナック、コーンフレーク、雑穀米、ビール、ポップコーン
デオキシニバレノール	2019/12/24	小麦含有食品

アフラトキシンM₁の ばく露量推定

アフラトキシンの発見

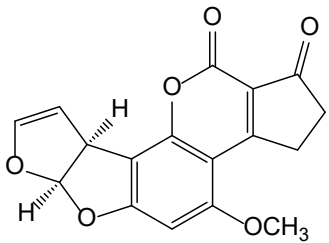
- 1960年イギリスで七面鳥のひな鳥が大量死
- エサとして使用していたブラジル産ピーナッツミールが原因
→毒性を有する蛍光物質が混入
- ピーナッツに混入していた*Aspergillus flavus*の培養物からも同じ蛍光物質が単離同定された。
→アフラトキシンと命名



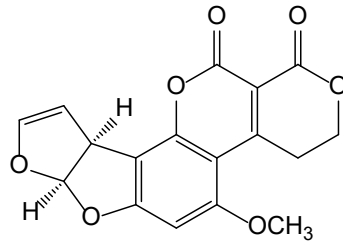
アフラトキシンの発見



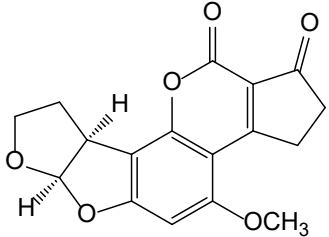
Aspergillus flavus
Aspergillus parasiticus
などの熱帯～温帯に分布する
かびが産生するかび毒



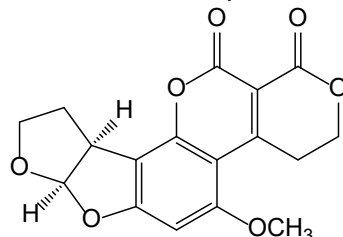
AFB₁



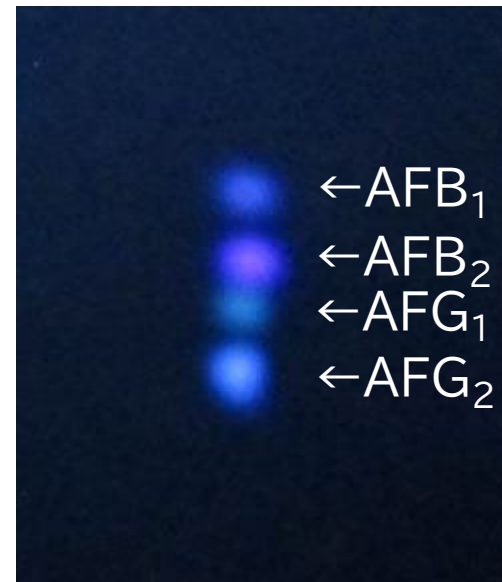
AFG₁



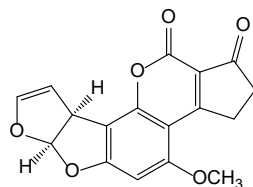
AFB₂



AFG₂



アフラトキシンB₁の発がん性

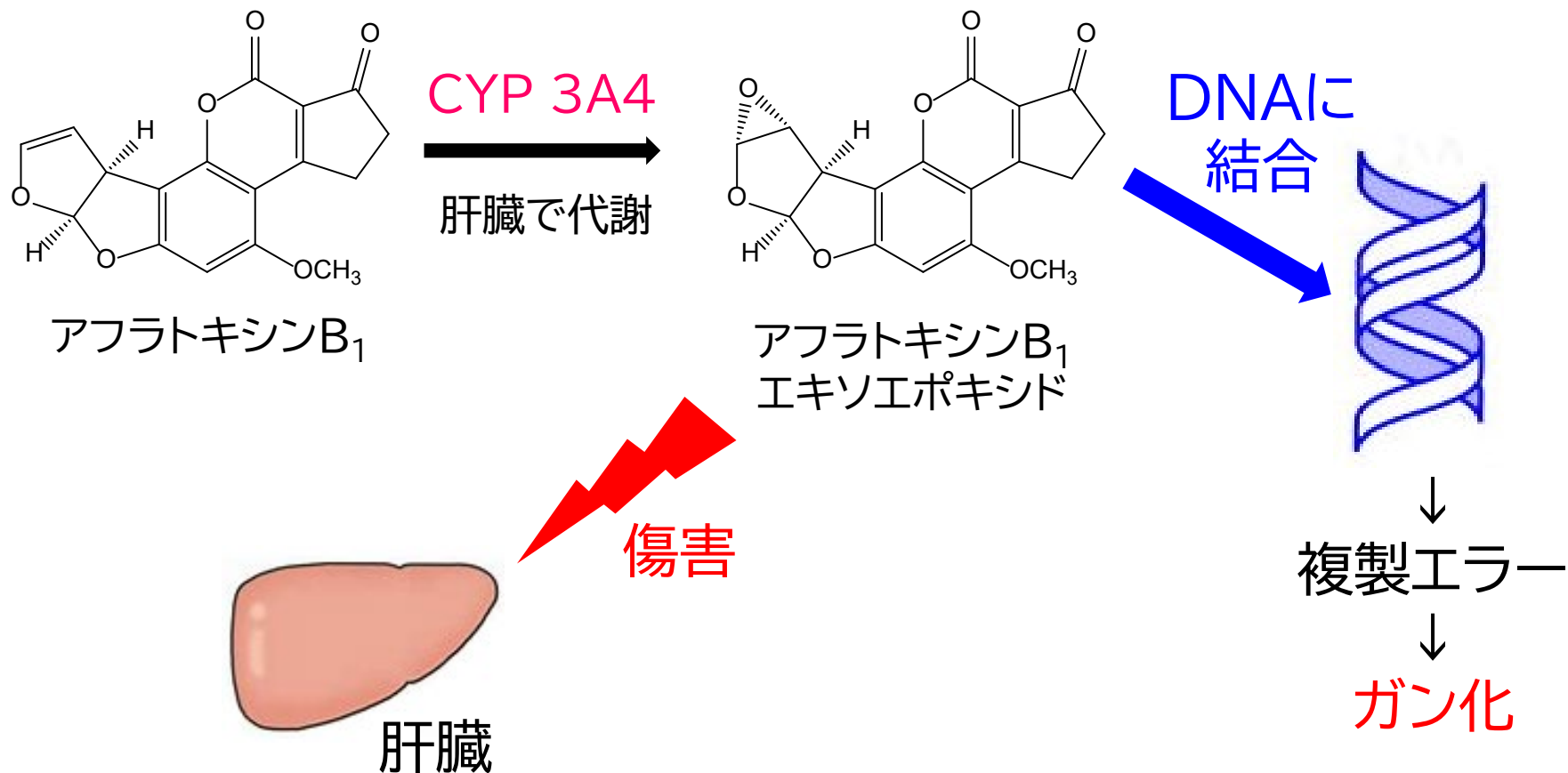


性別	飼料中のAFB ₁ 含有量 (mg/kg)	投与期間(週)	肝がん発生率
♂	1	41	18/22
♀	1	64	4/4
♂	0.3	52	6/20
♀	0.3	70	11/11
♂	0.015	68	12/12
♀	0.015	82	13/13

Wogan, G.N. and Newberne, P.M., Cancer Res. 27, 2370-2376, 1967

天然物質最強の発がん性

アフラトキシンの毒性機構



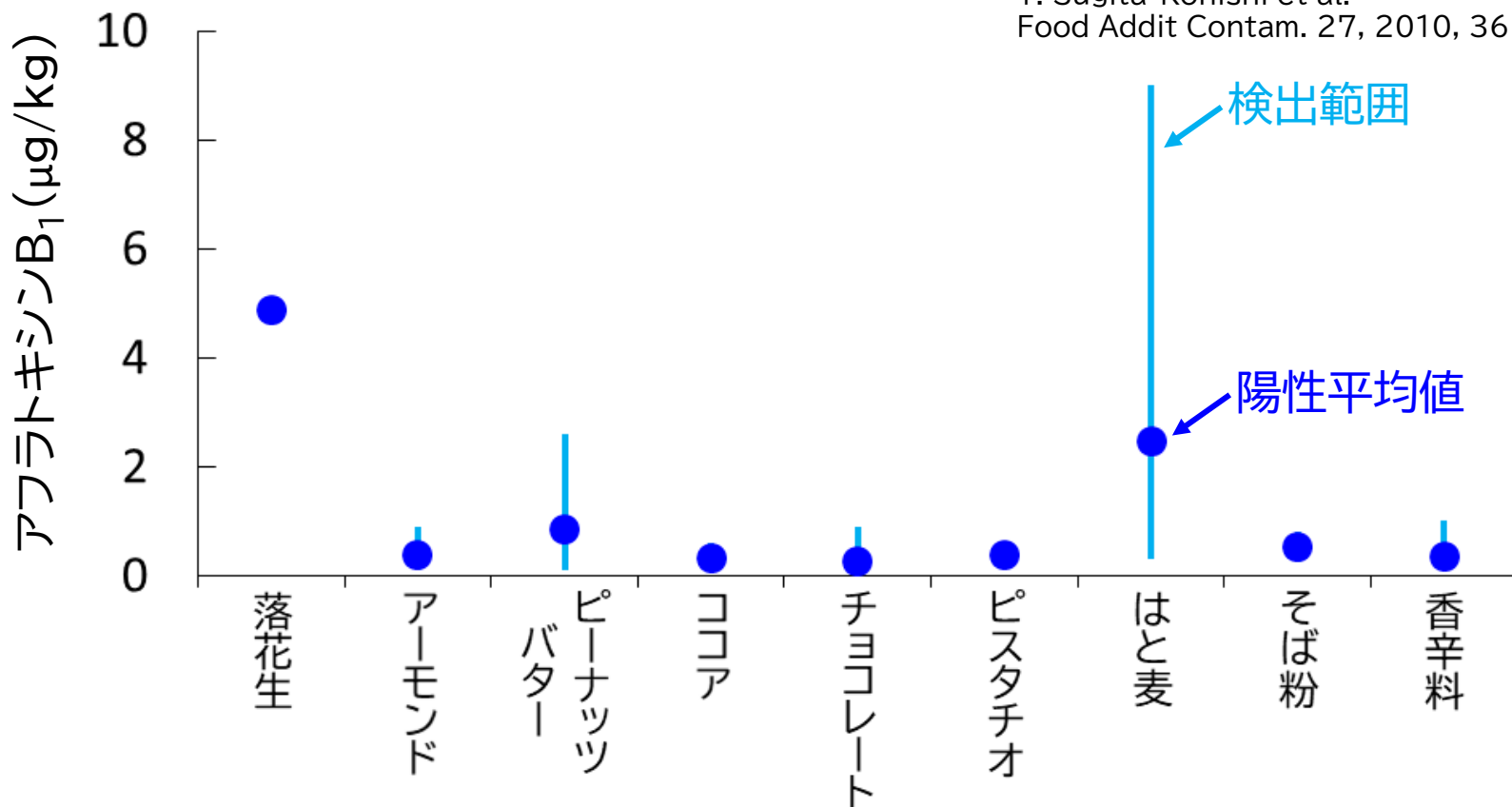
高濃度のアフラトキシンを
一度に摂取した際の急性毒性

低濃度のアフラトキシンを
長期間に摂取した際の慢性毒性

日本におけるアフラトキシンの汚染実態

国内流通食品を対象とした調査結果(2004~06年度)

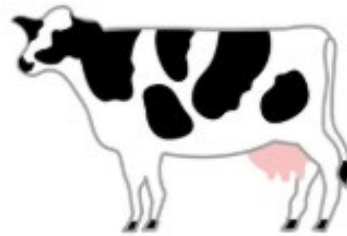
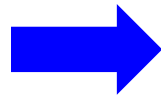
Y. Sugita-Konishi et al.
Food Addit Contam. 27, 2010, 365-372を改変



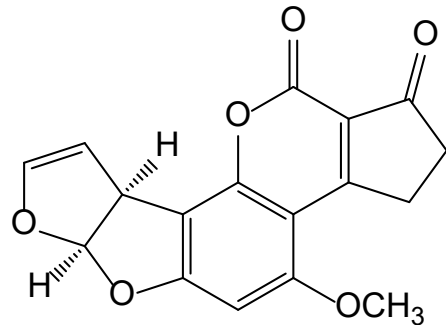
これら食品中のアフラトキシシンB₁の汚染量を用いて、日本人におけるばく露量の推定が行われた。

アフラトキシンM₁について

乳牛のエサ



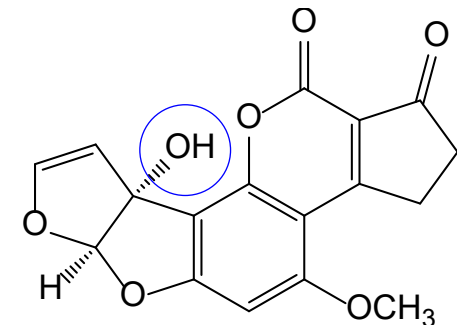
牛乳



アフラトキシンB₁



シトクロム
P450
による代謝



アフラトキシンM₁

遺伝毒性発がん性物質であることを考慮し、生涯ばく露量が算出された。

発癌性はアフラトキシンB₁の
2~10%
(ラットにおける試験)

乳幼児のアフラトキシンM₁ばく露量-1

乳幼児に対する粉ミルク量及び体重の試算

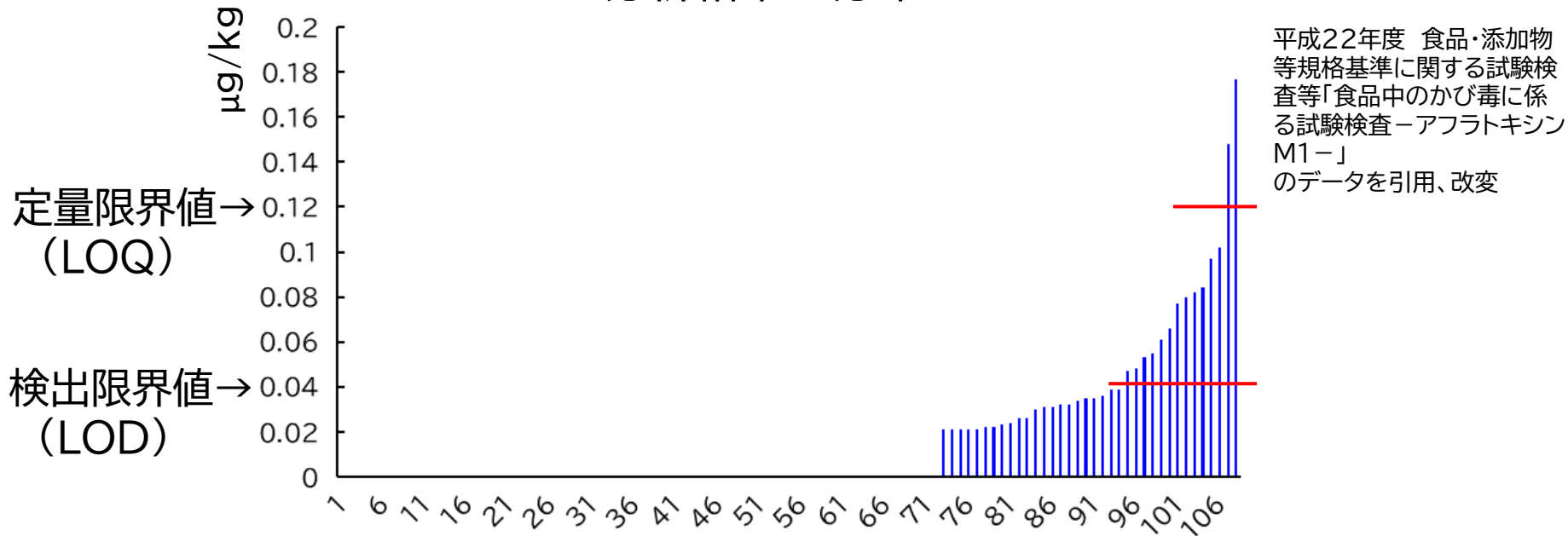
月齢	粉ミルク (g/日)	男女平均体重 (kg)	体重当たりの 摂取量 (g/kg 日)	1か月間の 摂取量 (g/kg 月)
出生児	113	3.00	37.7	1146
1~2か月	113	4.74	23.8	726
2~3か月	113	5.71	19.8	602
3~4か月	113	6.47	17.5	531
4~5か月	113	7.04	16.1	489
5~6か月	113	7.49	15.1	459
6~7か月	113	7.86	14.4	438
7~8か月	97	8.15	11.9	362
8~9か月	97	8.40	11.5	351
9~10か月	65	8.60	7.6	230
10~11か月	65	8.80	7.4	225
11~12か月	65	9.00	7.2	220

乳幼児のアフラトキシンM₁ばく露量-2

粉ミルク中の汚染実態調査

検体: 日本国内6社が販売する乳幼児用粉末乳のブランド24種
ロット違い、形状違いを区別した計108試料を分析した。

分析結果の分布



LOQ以上の濃度で検出された検体: 2

LOD以上の濃度で検出された検体: 14

最高濃度: 0.177 µg/kg (溶解後は0.025 µg/kg)

乳幼児のアフラトキシンM₁ばく露量-3

粉ミルク中のアフラトキシンM₁の分布モデル

モデル① Lower bound

LOQ未満を0とし、LOQ以上の2検体の測定値(0.148と0.177 $\mu\text{g}/\text{kg}$)が108分の1の確率で発生する

モデル② Upper bound

LOQ未満をLOQ(0.12 $\mu\text{g}/\text{kg}$)とし、LOQ以上の2検体の測定値(0.148と0.177 $\mu\text{g}/\text{kg}$)が108分の1の確率で発生する

ばく露量 = 乳幼児による1年間の総粉ミルク摂取量
× 粉ミルク中のアフラトキシンM₁量の分布

シナリオ	ばく露量(ng/kg 体重 年)		
	平均値	中央値	99%ile
Lower bound	17.35	0	855.47
Upper bound	698.19	693.627	855.47

1歳以上のアフラトキシンM₁の摂取量-1

①摂取量

平成17～19年度食品摂取頻度・摂取量調査における牛乳の摂取量のデータを用いた。

非連続の3日間で季節ごとに4回調査が実施されたが、計12日間のデータが揃っている対象者のデータのみを採用。

12日間の摂取量の平均値を求めて分布を推定した。

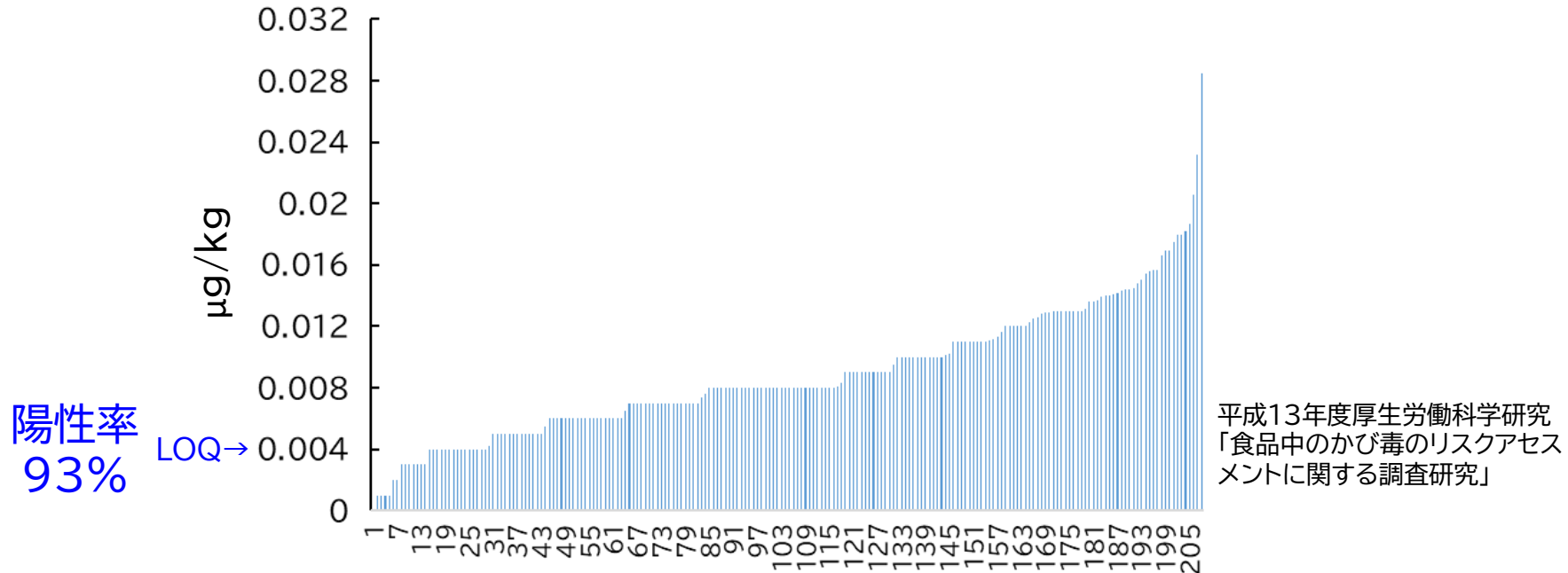
年齢層	全対象者数 (人)	12日間あり (人)	摂取あり (人)	平均値 (g/kg 体重 日)	標準偏差 (g/kg 体重 日)
1～6歳	227	83	82	11.27	19.16
7～14歳	400	214	214	6.21	5.23
15～19歳	315	141	135	4.22	21.18
20歳以上	3671	2194	1994	2.38	8.51

1歳以上のアフラトキシンM₁の摂取量-2

②汚染量

市販牛乳の汚染実態

国内流通品208検体(33都道府県から収集)の調査結果



シナリオ	汚染濃度(µg/kg)		
	平均値	中央値	標準偏差
Lower bound (LOQ未満を0)	0.0093	0.01	0.0025
Upper bound (LOQ未満を0.002)	0.0094	0.01	0.0021

アフラトキシンM₁の生涯ばく露量

$$\begin{aligned} &1\sim 70\text{歳のアフラトキシンM}_1\text{ばく露量} = \\ &\quad \text{「1}\sim 6\text{歳の牛乳摂取量(対数正規分布モデル)」} \\ &\quad \times \text{「市販牛乳中の汚染濃度分布」} \times 365.24\text{日} \times 6\text{年} \\ &+ \text{「7}\sim 14\text{歳の牛乳摂取量(対数正規分布モデル)」} \\ &\quad \times \text{「市販牛乳中の汚染濃度分布」} \times 365.24\text{日} \times 8\text{年} \\ &+ \text{「15}\sim 19\text{歳の牛乳摂取量(対数正規分布モデル)」} \\ &\quad \times \text{「市販牛乳中の汚染濃度分布」} \times 365.24\text{日} \times 5\text{年} \\ &+ \text{「20}\sim 70\text{歳の牛乳摂取量(対数正規分布モデル)」} \\ &\quad \times \text{「市販牛乳中の汚染濃度分布」} \times 365.24\text{日} \times 50\text{年} \end{aligned}$$

ばく露量を足し合わせる際には、各年齢層でのばく露量の順番を合わせた。1～6歳までで一番多くばく露している人は、7～14歳、15～19歳、20～70歳のそれぞれのライフステージにおいてもばく露量が多いと仮定した。

アフラトキシンM₁の生涯ばく露量

$$\text{生涯ばく露量} = \text{乳幼児のばく露量(粉ミルク)} \\ + 1 \sim 70 \text{歳の69年間のばく露}$$

乳幼児の摂取量については分布を用いていないので、乳幼児のばく露量と1～70歳までのばく露量はランダムに合算した。

生涯ばく露量の算出結果

シナリオ	ばく露量(ng/kg 体重 生涯)				
	50%ile	70%ile	90%ile	95%ile	99%ile
Lower bound	345	693	1856	3063	8195
Upper bound	1041	1365	2528	3742	8882

アフラトキシンM₁のリスク評価

1年間で10万人あたりにガンが発生する人の数

$$= \text{アフラトキシンM}_1 \text{のばく露量 (ng/kg 体重/日)} \\ \times (\text{B型肝炎キャリアー\%}^* \times 0.03 + \text{非キャリアー\%}^{**} \times 0.001)$$

* 2%、** 98%

- 99%ileの生涯摂取量を多めの9000 ng/kg 体重とする。
- この値を 365.24×70 で割って、一日当たりのばく露量を求めると0.35となる。
- これを上述の式に代入すると、0.000553人/10万人

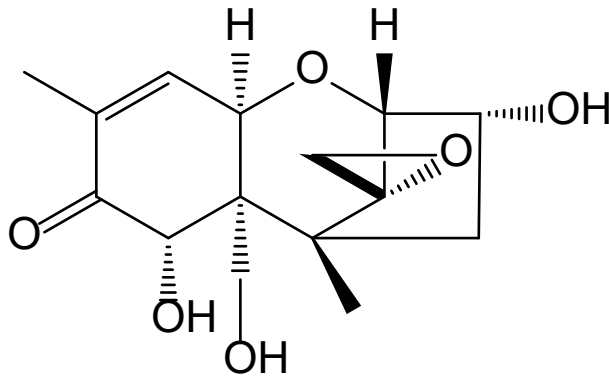
1.2億人あたりは0.658 人/年

→日本に流通している牛乳及び乳児用調製粉乳を介したアフラトキシンM₁摂取による発がんリスクは、極めて低いと考えられた。

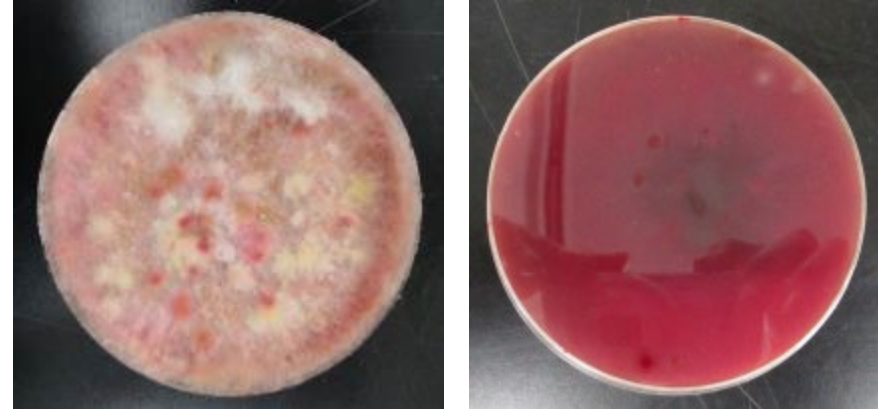
デオキシニバレノールの ばく露量推定

トリコテセン系かび毒について

Fusarium graminearum



デオキシニバレノール(DON)



- 主に*Fusarium*属のかびにより産生され、**麦類やトウモロコシ**に汚染がみられる。
- 実験動物に投与すると、嘔吐、摂餌量の減少、体重増加の抑制などが認められる。
- 100種類ほどが報告されており、化学構造によりタイプA~Dに分類される。
- **タイプBのデオキシニバレノール**に対しては、その高い汚染頻度から、**日本を含む世界各地で基準値が設定されている。**

トリコテセン類による食中毒事例

1931-47年 ソビエト連邦のオーレンブルグ

症状:白血球減少、易感染性、窒息性死亡

原因物質:キビ、小麦などに汚染したT-2トキシン

1946-63年 日本各地(北海道、東京、神奈川など)

症状:胃腸障害(嘔吐、悪心、下痢)

原因物質:うどん、米飯に汚染したDON、ニバレノール(NIV)

1960-1991年 中国、インド

症状:胃腸障害(嘔吐、悪心、下痢)

原因物質:DON、NIV



世界各国におけるDONの規制

地域	対象	基準値 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
CODEX 規格	未加工穀類(小麦、大麦、トウモロコシ)	2,000
	小麦、大麦、トウモロコシを原料とするフラワー、ミール、セモリナ及びフレーク	1,000
	乳幼児用穀類加工品	200
アメリカ	最終小麦製品	1,000 [※]
EU (一部のみ記載)	未加工穀類(デュラム小麦、オート麦、トウモロコシを除く)	1,000
	未加工デュラム小麦及び未加工トウモロコシ	1,500
	直接消費用の穀類、ポップコーン用トウモロコシ	750
	パン、穀類スナック、朝食シリアル	400
	乳幼児用穀類加工品など	150
中国	小麦、大麦、トウモロコシ及びそれらの加工品	1,000

CODEX: 国際食品規格委員会

※アメリカは勧告値(Advisory Levels)

DONの規制・リスク評価に関する 国内と国際的な流れ

年	日本	JECFA	CODEX	ヨーロッパ
2001	緊急調査 暫定基準値設定	DONの リスク評価		DONの リスク評価
2003	農水省、厚労省 による汚染調査			
2006				基準値設定
2009	DON/NIVの 食安委による リスク評価	アセチル化体の リスク評価		
2012				
2015			基準値設定	アセチル化体と 配糖体の リスク評価
2018	基準値再考			
2019	食安委による リスク評価			
2022	基準値適用			

食品安全委員会による 規格基準設定に係るリスク評価 (2019年12月通知)

- ・評価開始の経緯

DONの規格基準設定のため、厚生労働省から食品安全基本法に基づき、食品健康影響評価が依頼された。

- ・評価対象

DONとその類縁体

(アセチル化体(3ADONと15ADON)及び配糖体(D3G))

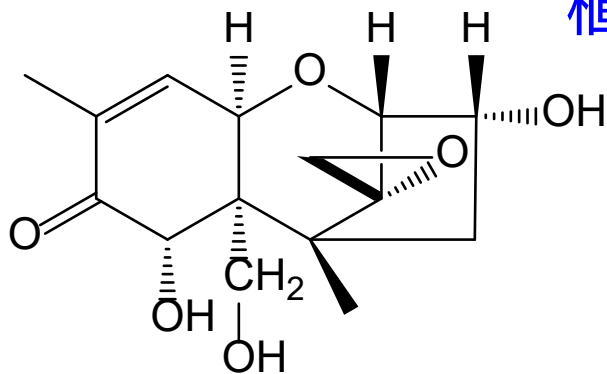
- ・前回の評価(2011年)から更新された内容

①アセチル化体及び配糖体の体内動態に関する知見

②アセチル化体及び配糖体を勘案したばく露量推定

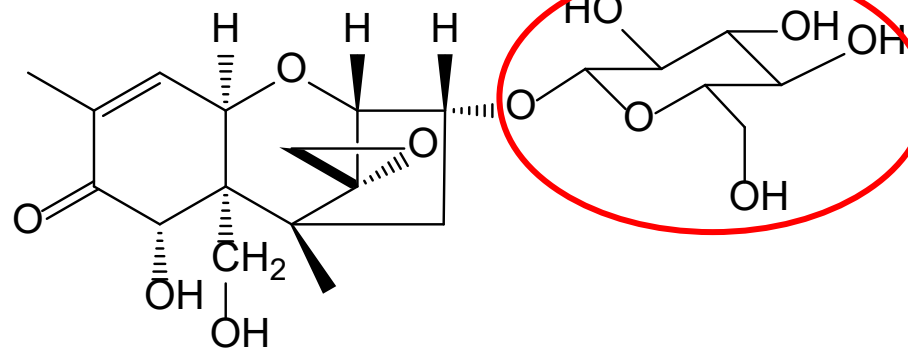
DONの類縁体について

植物やかびによって極性化合物が結合されたDONの代謝物



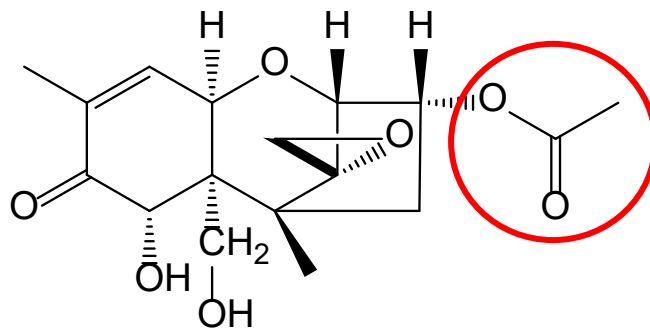
デオキシニバレノール

植物中で付加



デオキシニバレノール配糖体

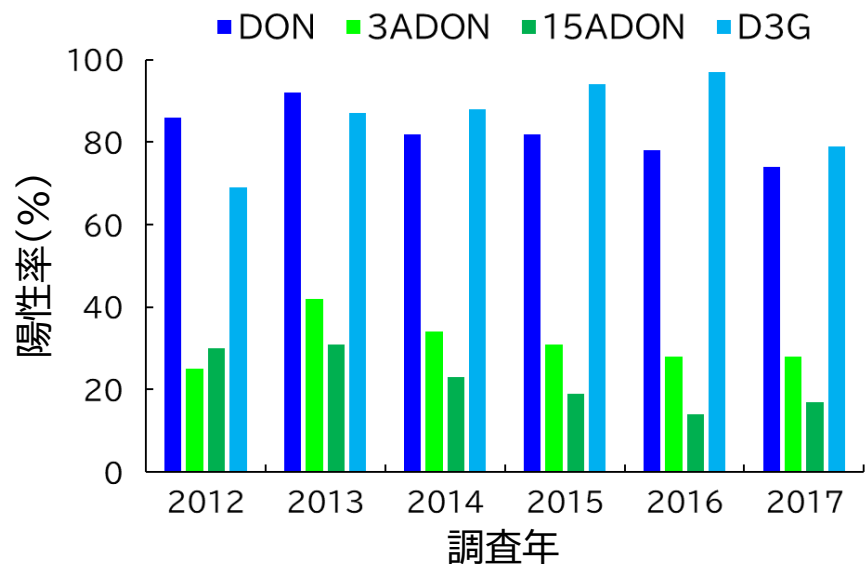
産生菌の代謝



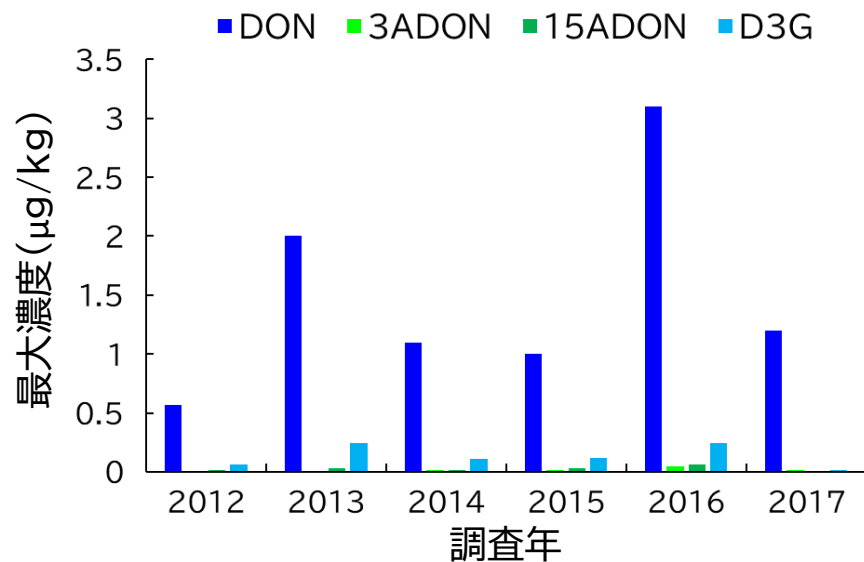
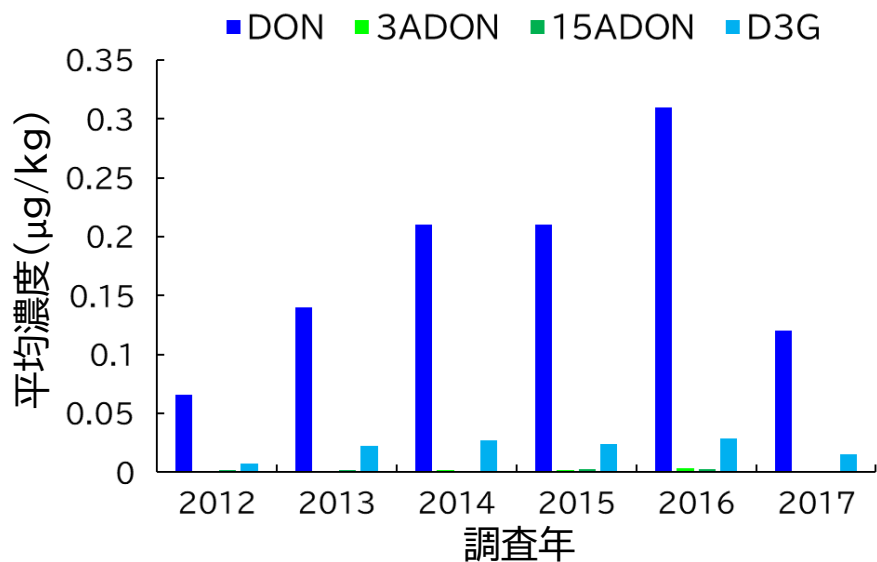
3-アセチルデオキシニバレノール

農作物を
同時汚染

輸入小麦玄麦中のDON類縁体の汚染実態

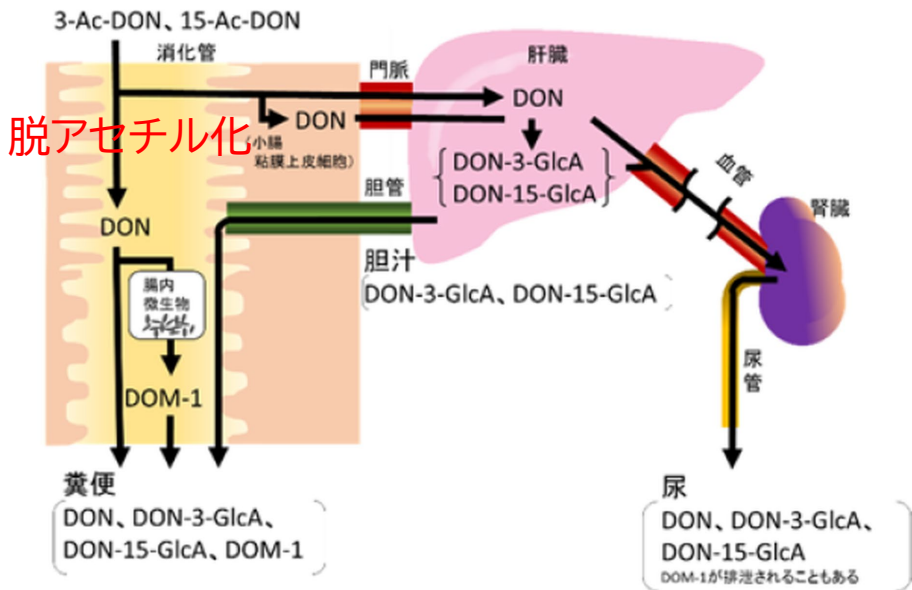


6年間で計695検体の調査を実施した。DONは毎年80%前後の検体から検出された。アセチル体はDONの1%、配糖体はDONの10%程度の汚染量であった。

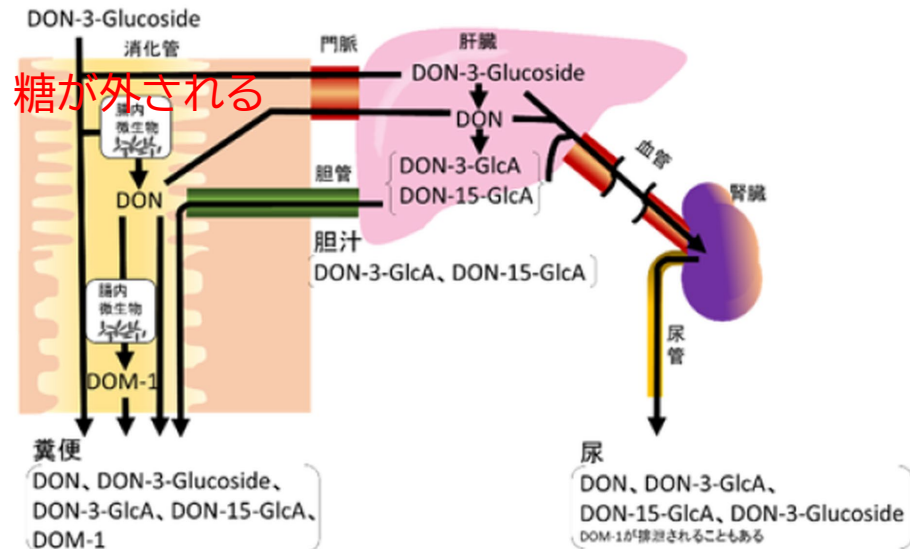


DONの類縁体の代謝経路

アセチル化体の代謝経路



配糖体の代謝経路



一部が小腸で吸収され、粘膜表皮細胞又は肝細胞でDONに代謝される。

低濃度域において比較的効率よく体内に取り込まれ、一部はDONに変換される。

→食品中のアセチル化体と配糖体の濃度をDONに換算し、DONの濃度と合算してばく露量を評価した。

ばく露量推定に用いたDONのデータ-1

①使用したデータ

日本における小麦の自給率は約15%なので、国産小麦:輸入小麦の摂取量の比を15:85として小麦粉中のDON汚染量を算出するのが望ましい。しかし、国産小麦の個別データが入手できなかったため、2012~2017年度の輸入小麦玄麦695検体のデータを用いることとした。

②DON(総和)濃度の算出

小麦粉中のDON(総和)濃度

$$= \text{DON濃度} \times \underline{0.446} + \text{3ADON濃度} \times 0.88 \times \underline{0.446} \\ + \text{15ADON濃度} \times 0.88 \times \underline{0.446} + \text{D3G濃度} \times 0.65$$

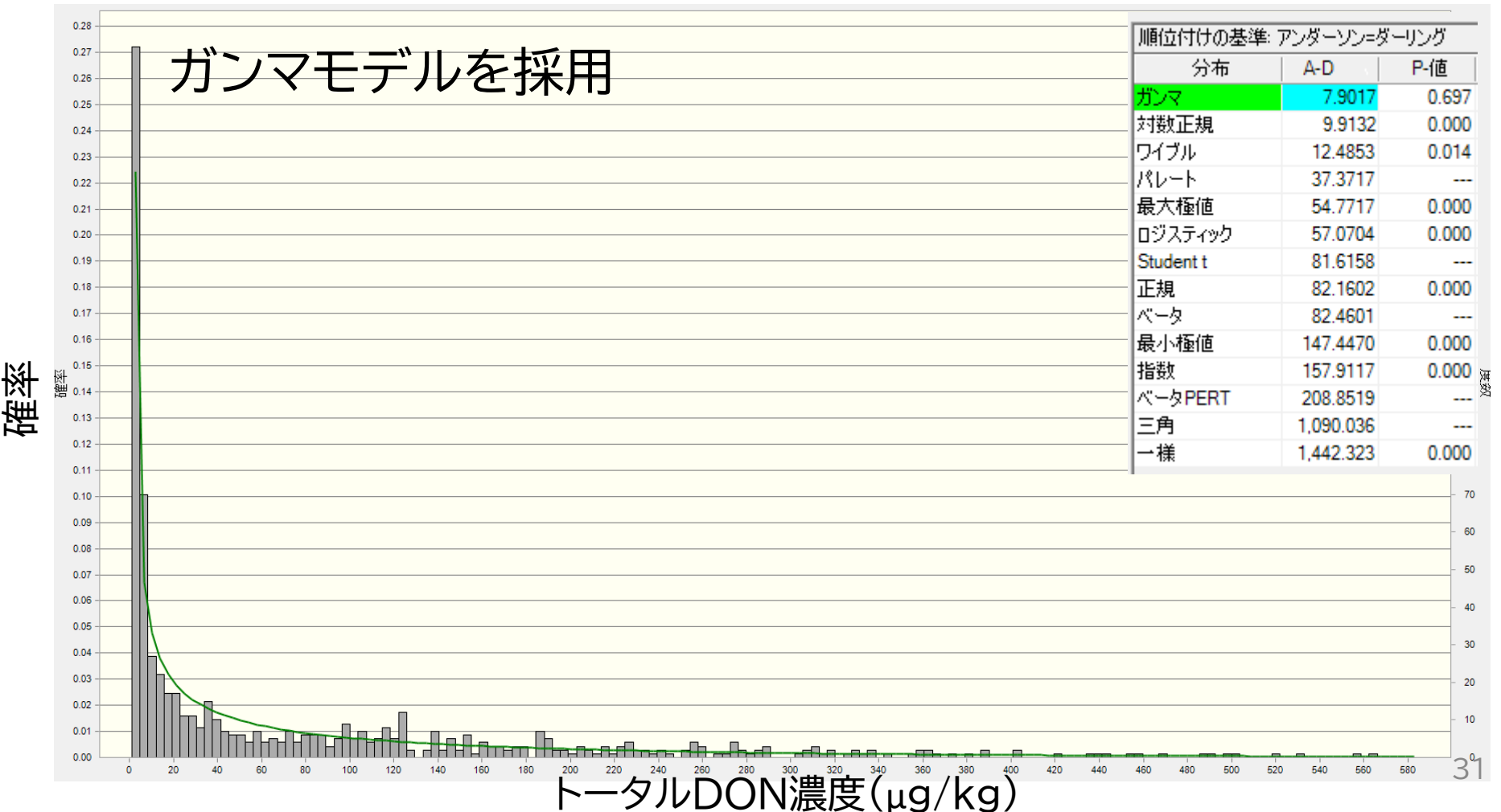
(検出下限値(LOD)以下の値はLODに、LOD以上LOQ未満の値はLOQとした。0.88*はアセチル化体、0.65*は配糖体のDONへの換算係数。0.446は小麦玄麦中の濃度から小麦粉中の濃度への換算係数。)

* DON MW 296、3ADONと15ADON MW338 (296/338=0.88)、D3G MW518 (296/458=0.65)

ばく露量推定に用いたDONのデータ-2

③分布モデルの作成

Crystal Ballで695検体のデータを解析



ばく露量推定に用いた摂取量のデータ-1

①使用したデータ

平成17～19年度食品摂取頻度・摂取量調査の結果から、農林水産省「国産麦類中のかび毒の実態調査結果」(平成29年6月7日)において使用された小麦加工品139品目の摂取量

農水省の同報告書において公表された換算係数(小麦粉含有量)をそれぞれの食品の摂取量に乗じた。

別添3

麦類加工品から玄麦への換算係数

1. 小麦加工品から小麦(玄麦)への換算係数一覧

食品名	コード番号	換算係数
薄力粉	1015	1
中力粉	1018	1
強力粉	1020	1
全粒粉強力粉	1023	1
ホットケーキミックス粉	1024	0.889
天ぷら粉	1025	0.862
食パン	1026	0.61
コッペパン	1028	0.63
乾パン	1030	0.945
フランスパン	1031	0.78
ライ麦パン	1032	0.59
ぶどうパン	1033	0.47
ロールパン	1034	0.693
クロワッサン	1035	0.56
イングリッシュマフィン	1036	0.57
ナン	1037	0.628
生うどん	1038	0.665
ゆでうどん	1039	0.25
干しうどん	1041	0.865
ゆで干しうどん	1042	0.3

文献や食品事業者からの情報等に基づいて、加工食品及び調理食品の標準的なレシピを作製し、麦類加工品から小麦玄麦への換算係数を算定した。

ばく露量推定に用いた摂取量のデータ-2

②小麦粉の総和摂取量の算出

さらにめん類23種について、DON残存率0.289を掛けた。

表 27 家庭用調理機器を用いて製造及び調理したうどん及びパンのDONの残存
(HPLC法及び生物活性測定法による測定)

Y. Sugita-Konishi et al. 2006

A.うどん (家庭用製麺機を使用)

	HPLC 法(残存率・%)	生物活性測定法	
		WST-8 (残存率・%)	BrdU (残存率・%)
小麦粉	100.29±3.65	100.29±3.65	100.29±8.78
茹でる前のうどん	98.55±4.08	98.55±4.08	98.84±6.78
茹でた後のうどん	30.52±4.08	34.53±1.29	<u>28.88±5.02</u>
ゆで汁	41.28±3.89	64.97±3.99	42.89±4.58

のべ40364人日の摂取量データに対し、同じ対象者の摂取量は平均化することで4503人のデータとした。

ID265の摂取量 =

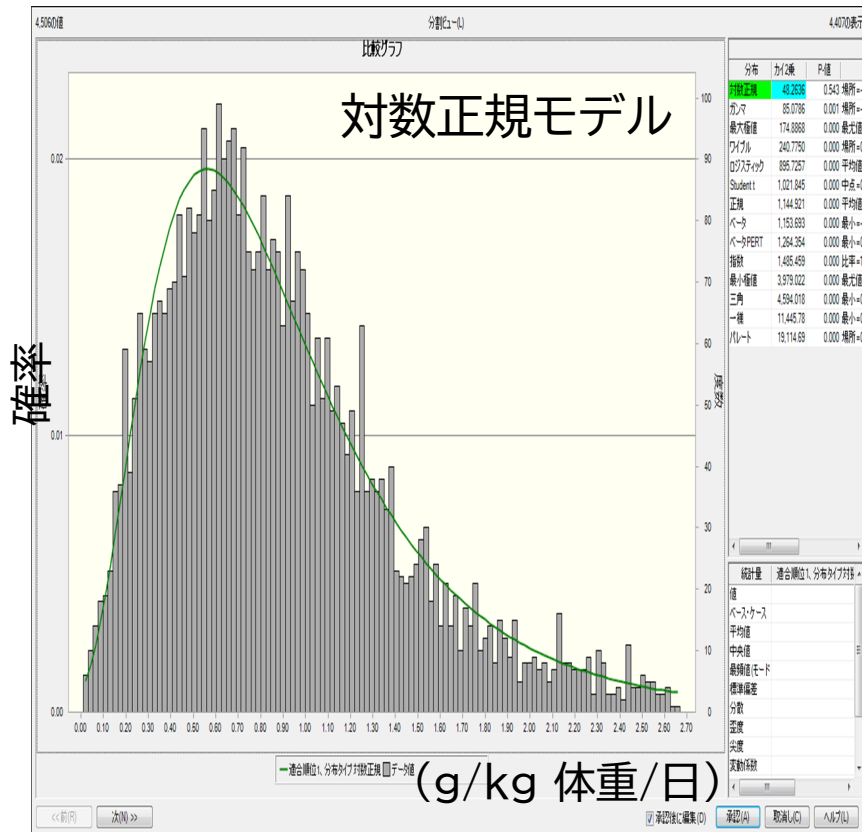
薄力粉*1+中力粉*1+強力粉*1+全粒粉強力粉*1+ホットケーキミックス粉*0.889+天ぷら粉*0.862+食パン*0.61+コッペパン*0.63+乾パン*0.945+フランスパン*0.78+ライ麦パン*0.59+ぶどうパン*0.47+ロールパン*0.693+クロワッサン*0.56+イングリッシュマフィン*0.57+ナン*0.628+生うどん*0.665*0.289+ゆでうどん*0.25*0.289+干しうどん*0.865*0.289+ゆで干しうどん*0.3*0.289+乾そうめん・ひやむぎ*0.875*0.289+ゆでそうめん・ゆでひやむぎ*0.3*0.289+ …

ばく露量推定に用いた摂取量のデータ-3

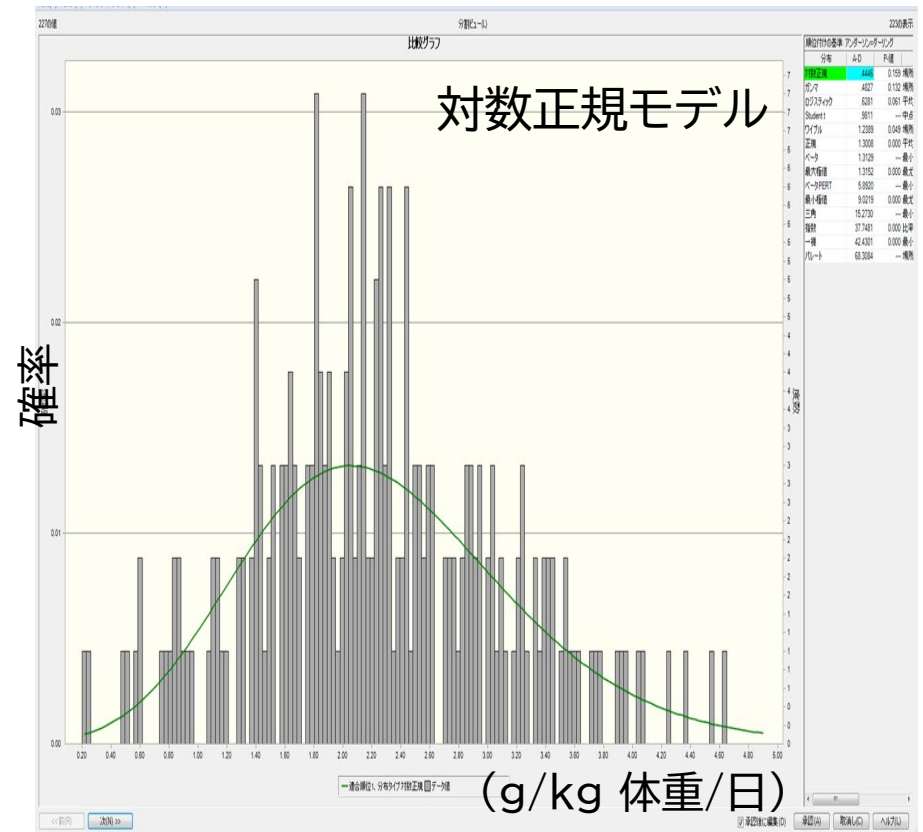
③分布モデルの作成

4503人の摂取量データをCrystal Ballで解析し、モデル分布を作成した。

小麦粉摂取量の分布図(全年齢)



小麦粉摂取量の分布図(1~6歳)



ばく露量推定の結果

小麦加工品中のDONの分布モデルと摂取量の分布モデルを掛け合わせる操作を10万回行い、ばく露量の分布を得た。

表 29 モンテカルロ法を用いたDON（総和）の推定ばく露量

摂取量データ	年齢区分	推定ばく露量 (µg/kg 体重/日)				
		パーセンタイル値				平均値
		50	90	95	99	
食品摂取頻度・ 摂取量調査の 特別集計業務 (2005～2007)	全年齢 (n=4, 503)	0.02	0.24	0.38	0.86	0.09
	1～6歳 (n=227)	0.07	0.61	0.94	1.86	0.22

95%ile値は、DONの耐用一日摂取量(TDI) $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日を下回っていることが確認された。

まとめ

- かび毒は、それぞれ検出される食品が異なるため、ばく露量推定を行う際の摂取源は汚染実態を考慮して都度検討する必要がある。
- 毒性機構もそれぞれ異なるため、推定したばく露量の評価方法も様々となる。
- 今後の課題としては、複合ばく露を考慮したリスク評価法を考える必要がある。
例：総アフラトキシン+アフラトキシンM₁
多様なトリコテセン系かび毒