

食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会

第63回会合議事録

1. 日時 令和8年3月18日（水） 15:00～15:56

2. 場所 食品安全委員会 第二会議室

3. 議事

- (1) オクラトキシンA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)

渋谷座長、荒川専門委員、安藤専門委員、内山専門委員、大城専門委員、
久城専門委員、佐藤専門委員、鈴木専門委員、津田専門委員、山下専門委員、
吉成専門委員、渡辺専門委員

(専門参考人)

石井専門参考人、森田専門参考人

(食品安全委員会)

祖父江委員長、浅野委員、春日委員

(事務局)

中事務局長、前間事務局次長、古田評価第二課長、蟹江評価調整官、
水野課長補佐、小財評価専門官、山口技術参与

5. 配付資料

- | | |
|---------|--|
| 資料1 | かび毒評価書「オクラトキシンA（第2版）」（案） |
| 資料2 | 安全性に係る知見概要 |
| 参考資料1 | 食品健康影響評価について「食品中のオクラトキシンAの規格基準の設定について」（令和6年2月28日付け厚生労働省発健生0228第1号） |
| 参考資料2 | 平成26年1月27日付け「かび毒評価書オクラトキシンA」 |
| 参考資料3-1 | 食品中のオクラトキシンAの規格基準の設定に係る評価の考え方(案)
(第56回かび毒・自然毒等専門調査会資料) |
| 参考資料3-2 | Risk assessment of ochratoxin A in food (EFSA, 2020) |

6. 議事内容

○渋谷座長 定刻となりましたので、ただいまから、第63回「かび毒・自然毒等専門調査会」を開催いたします。

事務局から現在の出席状況の報告をお願いいたします。

○水野課長補佐 事務局の水野でございます。

先生方におかれましては、お忙しい中、会議に御参加いただきましてありがとうございます。

本日の会議は、ウェブ会議システムを併用した形で公開で開催をしております。また、本専門調査会の様子につきましては、食品安全委員会のYouTubeチャンネルにおいて動画配信を行っております。

本日の会議につきましては、12名の専門委員に御出席いただいております。

津田専門委員は後ほど入られる予定です。

また、石井専門参考人、森田専門参考人に御出席いただいております。

食品安全委員会からは、祖父江委員長、浅野委員、春日委員が御出席です。

本日はウェブ会議形式を併用して行いますので、会議を始める前にウェブ会議形式で御参加いただく方への注意事項を簡単にお伝えいたします。

発言者の音質向上のため、発言しないときはマイクをオフとしていただきますようお願いいたします。

御発言いただく際はウェブ会議画面上の挙手ボタンを押していただき、発言の最後には「以上です」と御発言いただき、マイクをオフとしてください。

音声接続不良や通信環境に問題がある場合は、カメラをオフにすることや再入室により改善する場合もございます。マイクが使えない場合には、ウェブ会議システムのメッセージ機能によりお知らせをお願いいたします。全く入室できなくなってしまった場合には、事務局までお電話いただきますようお願いいたします。

また、議事中、議決事項等に関する意思確認をいただくことがございますが、御賛同の場合は手で丸をつくる、御意見がある場合には挙手ボタンを御使用いただくなど、意思表示いただきますようお願いいたします。

以上がウェブ会議における注意事項となります。

本日はどうぞよろしくようお願いいたします。

○渋谷座長 ありがとうございました。

次に、事務局から本日の議事と配付資料について説明をお願いいたします。

○水野課長補佐 それでは、本日の議事と配付資料について確認をさせていただきます。

本日の議事は、「オクラトキシシンAに係る食品健康影響評価について」及び「その他」でございます。

本日の資料は、議事次第、専門委員名簿のほかに、資料が資料1及び資料2の2点、参考資料が参考資料1から参考資料4までの5点、机上配付資料が1点でございます。

配付資料の不足等がございますでしょうか。不足等ございましたら、事務局までお知らせをいただければと思います。

また、会場の皆様にはiPadに参考資料2と3-2、それから2014年評価書の参照と、文献リストについてお入れしておりますので、そちらで御確認をお願いいたします。

以上です。

○渋谷座長 続いて、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等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○水野課長補佐 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。

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2の(1)に規定する調査審議等に参加しないこととなる事項に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

なお、本日御審議いただく候補文献につきまして、本調査会の専門委員、専門参考人が文献の作成に関与されている文献について参考資料4にまとめておりますので、御参考までに御報告いたします。

以上です。

○渋谷座長 御提出いただいた確認書について相違はなく、ただいまの事務局からの報告のとおりでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、議事1の「オクラトキシンAに係る食品健康影響評価について」でございます。

最初に、これまでの経緯について再確認をしておきたいと思います。本件は2024年、令和6年2月28日に厚生労働省、現在の所管は消費者庁ですけれども、厚生労働省から食品中のオクラトキシンAの規格基準設定に係る食品健康影響評価について諮問があったものです。第56回かび毒・自然毒等専門調査会（令和6年3月21日開催）にて評価の考え方について御審議をいただき、リスク管理機関からの補足資料の提出を踏まえて本件の審議を進めていくことで皆様より御了承をいただきました。

その後、第57回かび毒・自然毒等専門調査会（令和6年11月15日開催）では、評価対象物質はオクラトキシンAとすること、審議内容を踏まえて評価書（案）の審議を順次進めること、各種試験データの選定については各専門分野の専門委員及び必要に応じて専門参考人を招致し選定作業を進めることについて御同意をいただいたところです。

第58回調査会（令和7年7月16日開催）以降は、各種試験データの選定作業に基づく結果の御報告と、それらを踏まえた評価書（案）の審議を項目ごとに進めてまいりました。

本日は前回の審議結果を踏まえた評価書（案）の修正及びこれまでの御検討いただいた各項目の新たな知見について、2014年評価以降の状況を確認したいと思います。

まずは事務局から資料の説明をお願いします。

○水野課長補佐 それでは、最初に資料の御説明をさせていただきます。

資料1を御用意ください。前回調査会の審議結果を踏まえた修正等について御説明をさせていただきます。

資料1の評価書（案）に関してになりますが、まず全体的な事項としましては、第1版からの修正は赤字で、専門委員及び専門参考人からいただいた御意見については青字で整理をさせていただいております。一部記載につきましては原著を確認し、修正、補足、参照の追加等も実施してございます。また、各種試験に用いました動物の表記や単位、用語等については第2版内で可能な限り統一を図っているというところでございます。前回第62回調査会で御同意いただいた内容については、既に反映した形でお示しをしているというところでございます。

それでは、前回調査会での御意見を踏まえた修正等について御説明をさせていただきたいと思いますが、まず93ページをお開きいただきまして、遺伝毒性試験に係る内容になりますけれども、こちらにつきまして森田専門参考人より御修正いただいたところを黄色ハイライトとしてお示しをしております。主に文言や単位の修正等がメインかと思っております。ありがとうございます。

続きまして、前回御審議いただきました腫瘍形成の発現機序等に係る知見ということで、こちらは118ページ以降をお開きいただければと思います。118ページの28行目以降が（7）腫瘍形成の機序等ということで、こちらの項目に前回調査会で御審議いただきました腫瘍形成の発現機序等に係るOTA評価書第1版以降の追加知見（案）について追加をしているというところでございます。具体的にはもう少し先のページになりますけれども、今回追加したのに関しましては、基本的に今の評価書の分類ごとに分けて追記をしているというところですので。追加文献については赤字で入れておりまして、赤字部分で特に太字にしているところは結論部分ということで、文章がかなり長いものも多いので、結論部分を少し太字にしてお示しをしているというところになります。

まず順番に御説明をさせていただきますが、118ページの29行目が①OTAの腎毒性とトランスפורターというところですが、こちらについては追加した文献はございません。

続きまして、119ページの34行目からが②OTAの発がん性メカニズムとなっております。こちらにつきましては、次のページに行っていただきますと、まず5行目にa. 遺伝毒性発がん性に係る知見となっております。こちらもさらに細かい項目として分かれております。その下の（a）OTAの代謝活性化とDNA付加体の形成となりますが、こちらについても*in vitro*、*in vivo*試験ということでともに今回追加したものがございません。

続きまして、123ページを開いていただきまして、32行目以降が（b）OTAの*in vivo*変異原性となっております。こちらにつきまして、まず津田専門委員から御意見をいただいて

おりまして、124ページの20行目から24行目、次のページになりますが、前の文章と矛盾があるため不要ではないかといった御意見をいただいているところでございます。

こちらは次のページをめくっていただきまして緑色のハイライトでお示しをしているところになりますが、こちらにつきましてはいただいた御意見と第1版での記載の趣旨を踏まえて修正案といった形でお示ししておりますので、こちらの記載内容について御検討いただきたいと思います。

その下、124ページの27行目以降が文献リスト265番ということで今回追加したものとなっております。

続きまして、125ページの25行目以降がb. 非遺伝毒性発がん性に係る知見となりまして、こちらの小項目（a）酸化ストレスでございます。こちらも*in vitro*試験、*in vivo*試験といった形で分かれておりますが、次の126ページに行っていたいただきまして、27行目から文献リスト427番を追加しております。

その次、127ページ11行目からが文献リスト488番というところで、こちらは次のページをめくっていただきまして黄色ハイライトでお示ししておりますが、前回調査会以降に御修正いただいた内容について黄色ハイライトでお示しをさせていただいております。主にROS産生ですとか、繊維化に寄与するといったところで文言修正をいただいております。

その下、128ページの22行目以降が追加知見の13番となっております。こちら129ページにハイライトさせていただいておりますが、PARPの「タンパク質」ということで追記をいただいております。

続きまして、130ページを開いていただきまして、8行目からが文献リスト165番でございます。その下、27行目以降に事務局よりコメントをつけさせていただいておりますが、130ページの30行目から33行目まで、こちらは2014年の内容になりますけれども、こちらの内容については*in vivo*に関する知見ということで、その次の次、132ページの1行目からの場所にそのまま移動をするといった形で記載をしております。

もう一度130ページの34行目に行っていたいただきまして、ここが文献リスト297番になります。こちら131ページの15行目からのところに「OTAは酸化ストレス誘導を介して」といった形で修正をいただいております。

続きまして、134ページをお開きいただきまして、こちらは文献リスト129番の追加をしております。こちらは特に修正等はございません。

続きまして、136ページをお開きいただきまして、31行目からが小分類の（b）細胞有糸分裂阻害等ということで、こちら138ページの9行目から文献リスト588番を追加しております。*in vitro*試験に関しましては138ページの9行目から文献リスト588番を追加しております。

その下、一番下からが*in vivo*試験となっておりますが、139ページに行っていたいただきまして津田専門委員から御意見をいただいております。その下の参照330番の文献に関して、19行目から20行目の表現について修正の御提案をいただいております。具体的には、

「これらの結果より著者らは、OTAによる発がんの初期に、有糸分裂の障害と染色体の不安定性の原因となる遺伝子とタンパク質」といったところを「有糸分裂の主要制御因子等の関連遺伝子とタンパク質」といった形で修正したほうがよいのではないかという御意見をいただいております。

続きまして、140ページに行ってくださいまして、文献リスト266番をこちらに追記しております。

続きまして、140ページの35行目からが小分類の(c)その他でございます。こちらにつきましては、今までの項目に分類できなかったものをこちらの中に入れていたるところです。

新しい文献につきましては142ページ以降に文献リストの376番を追加してございまして、こちらは一部修正をいただいております。143ページの30行目というところで「PI3K/Akt経路を活性化」の後、「アポトーシスシグナル伝達抑制により損傷細胞の生存を図ると考えられる」といった形で追記をいただいております。

続きまして、144ページ以降に文献リスト374、それから145ページ以降に文献リスト373、それから146ページの4行目以降に文献リストの375になります。375番につきましては、146ページの28行目に修正をいただいております、こちらは前回の調査会でいただいた御意見を踏まえて修正を行っております。

続きまして、148ページに行ってくださいまして、14行目から文献リスト415番を追加しております。

続きまして、149ページの5行目からが文献リスト479、その後が文献リスト506、続いて151ページの12行目からが文献リスト105番、さらに152ページの24行目からが文献リスト94番といった形で、前回御検討いただいた内容について追記をしております。

御説明は以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

ただいまの御説明について御質問、御意見等がありましたら、お願いいたします。

それでは、1つずつ確認をしていきたいと思っております。特に前回の調査会及びそれ以降変更のあった文献について確認をさせていただきます。

事務局から今説明がありましたとおり、この資料1の赤字で示した文献が追加文献の記載になります。まず118ページの28行目ですけれども、腫瘍形成の機序等で①のOTAの腎毒性とトランスポーターに関しては追加文献はございません。

②の119ページの34行目から始まるOTAの発がんメカニズムに関しましては、1ページめくっていただいて120ページの5行目の遺伝毒性発がん性に係る知見の(a)のOTAの代謝活性化とDNA付加体の形成に関しては、追加文献はございません。

次に、123ページの32行目から、(b)OTAの*in vivo*変異原性の記載がございまして、

次の124ページの2行目から参照文献303番の記載がございまして、20行目から24行目に関して、緑色で示してあると思っておりますけれども、津田委員よりその前の文章と矛盾がある

ため不要ではないかとありましたけれども、これは重要な知見を記載しておりますため、文章の前後を入れ替えて整合性が取れるように修文をいたしました。つまり、この部分を読みますと、「OTAばく露によって髄質外層外帯にDNA二本鎖切断が起こり、DNA二本鎖切断修復、特に相同組換えに関連した遺伝子の発現が誘導されることにより、相同組換えを介した修復過程で欠失変異が生じていると推測された」という文章に修正されました。

いかがでしょうか。御意見はございますでしょうか。

よろしいでしょうか。

では、このように修正をさせていただきたいと思います。

次が、125ページの25行目から非遺伝毒性発がん性に係る知見ということで、(a)の酸化ストレスの知見が続いておりますけれども、*in vitro*の試験で127ページ11行目から文献488番の記載がございます。

次のページに移っていただいて128ページの太字のところで、先ほど事務局から説明がありましたとおり、ROS産生とか、線維化に寄与するTGF- β 発現という記載の修正をいたしました。この修正に関して御意見等はございますでしょうか。

ないようでしたら、このように修正をさせていただきます。

次に、このページの22行目から追加文献13番の記載がございまして、ページをめくっていただいて129ページの8行目にPARPのタンパク質発現、「タンパク質」を入れさせていただきました。この修正は特に問題ない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。

ありがとうございます。

ページをめくっていただいて、130ページの30～33行目が参照317の文献の記載ですが、事務局から説明がありましたとおり、これは*in vivo*に関する知見でありましたため、*in vivo*の試験のほうに移動させていただきました。これは132ページ目、次の次のページの1～4行目に移動させていただきました。これは問題ないと思います。

次に、130ページの34行目から文献297の記載がございしますが、次のページをめくっていただいて太字の部分の15行目に「OTAは酸化ストレス誘導を介して」という記載の修文をしております。この修文でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。このように修正させていただきます。

次に、27行目の*in vivo*試験ですが、132ページの1～4行目は先ほどの*in vivo*試験を移動させております。

それで次が、136ページ31行目から、細胞有糸分裂阻害等の記載が始まっておりますが、*in vitro*試験で、今気づいたのですが、37行目の「染色体の不分離」ですけれども、「不」と「分離」の間に分離がありますので、修正をお願いいたします。

○水野課長補佐 失礼いたしました。修正させていただきます。

○渋谷座長 138ページの一番下の37行目から*in vivo*試験が始まりますけれども、1枚めくっていただいて139ページの4行目から参照文献330の記載がございます。この19～20行

目の表現について、具体的には染色体の不安定性の原因となる遺伝子というのが前のほうの文章で説明がなくて最後でいきなり出るのが違和感があるということで、津田専門委員から「有糸分裂の主要制御因子等の関連遺伝子とタンパク質」に置き換えたほうがいいのではないかと御意見をいただきました。

それでもいいのですけれども、私の意見といたしましては、この論文で一番言いたいところとして、この論文の結論のところ「染色体の不安定性」との記載がありましたので、原著の記載に従いますと、事務局に修正案を出しますけれども、18行目から「OTAによる発がんの初期に」と書いてありますが、この「発がんの初期に」から「有糸分裂の障害」を削って「発がんの初期から」にさせていただいて、それから津田委員の文章を入れていただいて、「有糸分裂の主要制御因子等の関連遺伝子とタンパク質の異常発現が引き起こされると考えた」と書いておりますけれども、「異常発現」と「が」の間に「異常発現を示し、有糸分裂の障害と染色体の不安定性が引き起こされると考えた」に修文したほうが論文の趣旨に合うと思います。

もう一度繰り返しますけれども、「これらの結果より著者らは、OTAによる発がん初期から有糸分裂の主要制御因子等の関連遺伝子とタンパク質の異常発現を示し、有糸分裂の障害と染色体の不安定性が引き起こされると考えた」という修正でよろしいかと思います。

いかがでしょうか。

○津田専門委員 先生の御意見に私も賛成です。その結果、染色体不安定性が引き起こされたという形で修文していただければ、私も賛成です。先生の御意見に賛成しております。

○渋谷座長 ありがとうございます。では、このように修正をさせていただきます。

次が、140ページの35行目から(c)その他の知見が始まりますけれども、ページをめくっていただいて142ページの32行目から追加知見として文献376の記載がございます。ページをめくっていただいて143ページの30～31行目、アンダーラインをしているところで「アポトーシスシグナル伝達抑制により損傷細胞の生存を図ると考えられる」と、これは文献内での記載に従って修正した内容でございます。これはいかがでしょうか。問題はないと思いますけれども、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

次が最後ですけれども、146ページの4行目から文献375の記載で、これは津田専門委員から遺伝子名の間違いが指摘されまして、28行目に「*H2afx*の発現レベル」と書いておりますけれども、これは「f」が要らなくて「*H2ax*の発現レベル」に修正をいたしました。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、このような修正の形で評価書(案)に記載内容を反映させていただきたいと思えます。

続きまして、これまで御審議いただいた毒性に係る各種試験データについて、2014年評価の状況を踏まえて確認を行いたいと思えます。

最初に、事務局から資料について説明をお願いいたします。

○小財評価専門官 それでは、説明させていただきます。資料2を御準備ください。

資料2、こちらは2014年評価第1版における知見と第2版において検討した知見の一覧となっております。

まず1ページ目ですけれども、こちらは実験動物等における体内動態に関するものとなっております。左側に第1版の、右側に第2版の追加知見の概要を記載しております。第2版では、1段目に微生物及び消化酵素による代謝・変換によるものとしまして、主に培養細胞を用いた代謝物に関する知見。

2段目の吸収ですけれども、こちらでは粘膜からの移行に関する知見。

続きまして4段目ですけれども、こちらは生体内の分布に関連しましてトランスポーターに関する知見。

続きまして6段目の排泄につきましては、OTAによる腸内細菌叢への影響に関する知見。

続きまして8段目、畜産物の移行につきましては乳等への移行に関する知見。

そしてそのほか、最後となりますけれども、尿中代謝物に関する知見等が追加されております。

続きまして、次の2ページをご覧くださいまして、2ページ、3ページと続いておりまして、こちらは実験動物等における毒性に関する概要となっております。こちらは体内動態と同様に右側に今回選定いただいた各種試験データを記載しております。

また、青文字部分ですけれども、こちらは第2版で追加知見がなかった項目、赤字は各項目で第1版よりも低用量で影響を示しました知見となっております。

2ページにつきましては急性毒性から生殖発生毒性までを記載しておりまして、第1版ではこのうち、ブタの亜急性毒性試験により得られましたLOAELの0.008 mg/kg体重/日相当を非発がん毒性に関するTDIの設定根拠としております。

また、ラットの2年間発がん性試験で得られましたNOAELであります0.015 mg/kg体重/日相当を発がん性に関するTDIの設定根拠として採用してございました。

第2版では、右側に記載しておりますように、亜急性毒性及び生殖発生毒性に関しまして新しい知見が追加されているという状況でございます。

続きまして、3ページ目を御覧いただければと思います。3ページ目は神経毒性、免疫毒性、遺伝毒性の概要を記載しておりまして、それぞれ新しい知見が追加されておりますけれども、免疫毒性、遺伝毒性に関しましては第1版と大きく異なる試験結果は確認されていないものと考えられます。

続きまして、スライド4枚目を御覧ください。こちらは今回選定いただきました発現機序等に関する知見を踏まえましたOTAの腫瘍形成の機序等に係る仮説をイメージ案としてお示ししたものとなっております。四角は増加または活性化、点線の四角は減少または活性低下、矢印は影響があるもの、点線の矢印は分類について、赤枠は評価書における項目ごとに分類したのとなっております。太い赤枠は第1版にはない新しい分類を示して

おります。これらにつきまして、非遺伝毒性発がん性に分類されるものを右側に青エリアとしまして、また、遺伝毒性発がん性に分類されるものを赤エリアとして、現在暫定的にお示ししているという状況でございます。

続く5ページ、6ページにつきましては、先ほどの4ページの各知見の詳細を一覧にしたものとなっております。左側の項目につきましては、現状の第1版における分類において整理しております。遺伝毒性発がん性に関しましては、DNA損傷に関する知見が追加されております。そのほかにつきましては、主に非遺伝毒性発がん性に関する知見としまして第2版で追加されております。

続く6ページですけれども、こちらの下側、青い欄内にあるものは、これまでの評価書の項目になかった分類としましてエピジェネティック、フェロトキシス、ネクロプトーシスに関するものとしての知見が追加されているという状況でございます。こちらに記載しております分類に関しては現状暫定的なものとしてお示ししておりますので、今後、評価書（案）の中でどのように御記載していただくかも併せて御検討いただきたいと思いますと考えております。

最後に、7ページ目を御覧いただければと思います。先ほどまでの内容を踏まえまして、こちらはOTAによる腫瘍形成の機序等に関するポイントをまとめたものとなっております。ポイントとしまして、まずDNA損傷に対するDNA修復酵素に影響があること、また、染色体異常及び小核誘発が確認されていること、細胞周期に影響があること、酸化ストレスによる影響が考えられること、DNA付加体の存在は現時点では確認されていないこと、ラットの腎臓に遺伝子欠失変異が誘発されることをポイントとして挙げております。以上を踏まえまして、次回以降の調査会でですけれども、体内動態のまとめ、毒性試験のまとめ部分について御検討いただきたいと思いますと考えております。

各種毒性試験の結果につきましては、先ほどの2ページ、3ページで第1版よりも低用量で影響を示したのものとして赤字でお示したものを含め、今回確認いただいた知見において、2014年評価に比較して重要な毒性影響となる知見があるか否か、また、OTAの発現機序等について新たな知見を踏まえてOTAの遺伝毒性発がん性についても御検討いただくことを予定しております。

以上が資料2の説明でございました。よろしくお願いたします。

○渋谷座長 ありがとうございます。

ただいま、これまで検討してきた知見の一覧について御説明をいただきました。

続いて、今後の毒性評価の取りまとめについて、ポイントとなる遺伝毒性発がん性について、基本的な概念を津田専門委員より御説明をお願いしたいと思います。机上配付資料を御準備ください。

○津田専門委員 それでは、私から説明して大丈夫ですか。

○渋谷座長 よろしくお願いたします。

○津田専門委員 それでは、私から説明いたします。

まず、オクラトキシンAの具体的な遺伝毒性の議論に入る前に、本日は遺伝毒性と発がん性評価の基本的な考え方について簡単に説明させていただければなと思っております。

机上配付資料を見ていただければ幸いですけれども、まず1枚目から説明いたします。化学物質の発がん性を評価する際にはまず大きく2つ情報源がありまして、一つは人における疫学的証拠、それからもう一つは動物実験等による証拠です。しかしながら、多くの化学物質では人での疫学的証拠というのは限られています。一方で、発がん性の評価では主に動物実験や各種の毒性試験に基づいて行われているのが現状であります。

この発がん性を理解する上で非常に重要になるのは遺伝毒性試験でありまして、遺伝毒性試験は化学物質がDNAや染色体に影響を与えて突然変異を誘発するかどうかを調べる試験であります。

2枚目に行きまして、遺伝毒性を評価するのに使われている遺伝毒性試験について簡単に説明したいと思います。遺伝毒性試験の種類については、簡単に分類させていただきましたが、大きく分けて3つありまして、1つ目は遺伝子の突然変異を調べる試験になります。代表的なものとしては有名なものは細菌を用いた復帰突然変異試験、これは通称Ames試験と言われるものであります。それから、哺乳類細胞を用いた哺乳類細胞遺伝子突然変異試験とか、あとトランスジェニック動物突然変異試験。上の哺乳類の細胞というのは例えばTK6細胞を使ったものとか、TK遺伝子の変異というものを調べるアッセイになります。下側のトランスジェニックはいわゆる *in vivo* の変異を調べるアッセイになります。

2つ目に、染色体の異常を調べる試験。染色体そのものを観察することによって異常が起きているか調べる試験になります。上に書いているのは染色体異常試験、下側が小核試験です。

3つ目は、DNA損傷自体を調べる試験でありまして、代表的なものとしては今回の調査会でもよく出てきましたコメットアッセイですとか、それから不定期DNA合成というものがあります。

食品安全委員会においてこの遺伝毒性の評価というものは、これら *in vitro*、*in vivo*、それからさらに作用機序を含めて総合的に判断する必要があります。これが食品安全委員会における遺伝毒性試験の考え方かと思えます。

3枚目のスライドに行きまして、こちらは遺伝毒性発がん物質と非遺伝毒性物質に分類させていただいておりますけれども、左側は遺伝毒性発がん物質を説明した図になります。こちらは今まで言ったようにDNAに直接損傷を与えて突然変異を誘発することによって発がんを引き起こすと考えられているものであります。

一方で、発がん性物質の中には変異を引き起こさず発がんを引き起こすものがありまして、そういうものを非遺伝毒性発がん物として分類されております。これは例えば細胞増殖の促進などを通じて発がんに関与するものが挙げられます。

この2つのタイプの違いというのをこのグラフにも示していると思えますけれども、閾値の考え方に大きな違いがあります。遺伝毒性発がん物質では、理論的には安全な閾値を

設定することは難しいと考えられています。一方、右側の非遺伝毒性物質では、ある用量以下では毒性影響が現れないと考えられるため、例えばTDI等も設定できるかということになっております。

最後のスライド4枚目です。例えばこれまで遺伝毒性物質として挙げられるものについて御説明させていただければと思いますけれども、左側はかび毒で非常に有名なものでアフラトキシンB1というものがあまして、このアフラトキシンB1は有名な遺伝毒性物質で、体内で代謝されますと例えばエポキシド型の代謝物を生成し、これがDNAに直接共有結合して、いわゆるDNAの付加体と呼ばれていますけれども、こういうものを形成することによって、これがDNA複製の際に誤った塩基を挿入することによって突然変異が誘発されると考えられています。

これがアフラトキシンB1における変異誘発のメカニズムですけれども、右側はアクリルアミドです。これも変異を誘発すると考えられていますので、簡単にしか書いていないですけれども、これも体内で代謝されまして、CYP2E1で代謝されてエポキシドになって、これがDNA付加体を形成し、突然変異を誘発します。このように変異を誘発するメカニズムが分かって遺伝毒性として分類されているものを挙げさせていただきました。

以上が遺伝毒性評価の基本的な考え方になりまして、このような枠組みを踏まえた上で、オクラトキシンAについて遺伝毒性の観点からどのように解釈すべきかというのを次回以降、御議論いただくかと思います。

私からの説明は以上になります。

○渋谷座長 ありがとうございます。

先ほどの事務局からの説明及びただいまの御説明につきまして、御質問、御意見等がありましたらお願いいたします。質問はございますか。

では、私から津田専門委員に質問させていただきますけれども、遺伝毒性の発がん物質はその物質自体、あるいはその代謝物がDNAに直接作用してDNA損傷を引き起こす物質ですけれども、非遺伝毒性発がん物質の場合には直接作用が証明できていない発がん物質を指すと思うのですが、これから議論するオクラトキシンAの発がん性に関しては、現在のところOTAはDNAに対する直接作用がほとんど証明されていないのに異数性を誘発するような物質でございまして、それによって例えば染色体異常や小核試験に陽性を示す場合があるかと思うのですが、そういう理解でよろしかったでしょうか。

○津田専門委員 今回のオクラトキシンAは部分的に染色体の不安定性を引き起こすということがあるかと思います。ただ、それがどうやって引き起こされるかのメカニズムが大変重要でありまして、先ほど一部分聞こえなかったところがあったのですけれども、直接変異を引き起こすような作用、例えばアダクトが変異の非常に重要なファクターですので、これが実際に検出されているかどうか、変異ではなくてアダクトですね、そこが今回のこのオクラトキシンAにおいて重要なポイントになろうかと思います。

例えば2014年からの評価書において何が現段階でプログレッションしたかですけれども、

付加体がちゃんと検出されたかどうかというところが重要なポイントになるかと思います。
○渋谷座長 ということは、付加体をちゃんと証明できているかどうかが重要になるということでもよろしいでしょうか。

○津田専門委員 そうですね、付加体があるのと、さらに変異というものが検出されているかどうかですね。

○渋谷座長 OTAの場合には、現れてくる変異が*in vivo*変異原性試験で出てくるのがSpi-アッセイで陽性の欠失変異がほとんどなのですね。

○津田専門委員 そうですね。メカニズムからその変異というものがちゃんと説明できないと駄目かなと思います。

Spi-アッセイがちゃんと説明できるかなのですけれども、それが次回以降の議論になっていくかと思うのです。

○渋谷座長 これは次回以降の議論になるかと思います。

津田専門委員、どうもありがとうございました。

それでは、私からも資料2をかいつまんで説明したほうがよろしいですか。時間はまだありますね。

資料2の1枚目が実験動物等における体内動態で、先ほど事務局から説明がございましたとおり、左のほうが第1版の評価書の抜粋で、右のほうが第2版に載せる評価書の追加知見になります。

1枚めくっていただいて、2枚目が実験動物等における急性毒性から生殖発生毒性でございます。急性毒性に関しては新知見がございません。亜急性毒性に関しては、第1版ではブタの腎臓の線維化、1974年の文献ですけれども、これが非発がん毒性に係るTDI設定根拠を与える文献としておりますけれども、それに加えて2014年以降、幾つか新しい文献が出てきておりますので、これらの文献のデータが非発がん毒性に係るTDI設定根拠を与える文献かどうかを議論していただくことになると思います。

次が慢性毒性発がん性に関してですけれども、第1版ではラットの2年間発がん性試験として1989年のNTPの試験で示された腎発がん性がありますけれども、第1版以降は慢性毒性発がん性に関する追加知見はございません。

次の生殖発生毒性といたしましては、*in vitro*及び*in vivo*で知見が新たに追加されております。

次に、3ページ目をめくっていただいて、神経毒性、免疫毒性に関しましても幾つか*in vitro*、*in vivo*の毒性試験結果が示されております。遺伝毒性といたしましては第1版でAmes試験は概ね陰性、*in vivo*突然変異試験で欠失変異陽性であるものの、点突然変異は非検出。あと、*in vivo*、*in vitro*で染色体異常やDNA損傷の試験で陽性ないし陰性結果が示されておりますけれども、第2版の追加試験では新たな知見は見いだされてございません。

4ページ目がOTAの腫瘍形成の機序等に係る仮説のイメージでありますけれども、左の図はこれまでの*in vitro*、*in vivo*の研究の結果、発現変動を示した遺伝子やタンパク質、

マイクロRNAや、あるいはDNAのメチル化変動をした遺伝子等を示しており、関連メカニズムとして真ん中で四角で囲った酸化ストレス、アポトーシス、有糸分裂阻害等のメカニズムが挙げられております。今後、発がん機序に関する議論、特に遺伝子障害性に対するDNAの直接損傷の関与の有無に関する議論を行っていただくことになろうかと思えます。

5 ページ目以降はこれらの追加知見の抜粋を示しており、事務局より説明がありましたとおり、遺伝毒性発がん性、非遺伝毒性発がん性、追加分類の項目に整理をしております。

そして最後のページが、OTAによる腫瘍形成の機序に関するポイントとしてこの6つのポイントを挙げております。これらが今後、OTAによる腎発がんメカニズムの議論のポイントになるかと思えます。

以上になります。

次に、OTAの発がんメカニズムに関しまして、最新の論文が2本発表されております。2025年と2026年に発表されておりますので、次回以降、議論をしていただきたいと思えます。

簡単に説明いたしますと、2020年にEFSAにおけるOTAの評価の中で議論に上がったこととして、DNA複製ストレスがOTAの遺伝毒性や発がん性に関与するのではないかという可能性を議論しておるのですが、それに対する答えを出すような文献、つまりOTAによるDNA損傷に対するDNA複製ストレスの誘導の関与を示した文献と、あともう一つ、OTAはDNAに対する直接作用が証明されておりませんが、もう一つの論文はOTAが直接結合し得る生体内高分子として複数種類のGタンパク質、Small GTPaseが見いだされたとする論文で、つまりOTAの作用点がどうもSmall GTPaseではないかと指摘したような論文でございます。

ちょうどこの2つの論文はドイツの同一のグループから発表された論文でありまして、EFSAの毒性パネルのメンバーでもございます。この論文2つについて、次回以降、議論をさせていただきたいと思えます。

それでは、次回は本日御確認いただいた各種データを踏まえて、新たな2文献を含めまして毒性評価の取りまとめに係る審議を行っていききたいと思えます。

また、毒性評価の取りまとめに当たりましては、2014年評価において検討を行ったBMD法の適用について、第56回調査会にて御意見をいただいたところです。直近のEFSA, 2020におきましてもBMDLを基に評価が実施されている状況を踏まえて、BMD法の適用も含めた毒性評価の取りまとめの検討を行っていききたいと思えます。

それでは、本日の審議を踏まえて、資料については事務局で修正等を行い、必要に応じて専門委員への回付等の作業をお願いします。

また、本日の内容を踏まえてさらなる御意見や御質問等がございましたら、事務局までお知らせいただければと思えます。

予定されていた議事につきましては一通り御議論いただきました。

続きまして、議事2の「その他」ですが、事務局からほかに何かございますでしょうか。

○水野課長補佐 特にございませぬ。

次回につきましては、日程調整の上、お知らせさせていただきますのでよろしくお願いいたします。

○渋谷座長 それでは、本日の審議は以上で終了です。本日はどうもありがとうございました。