

食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会

第62回会合議事録

1. 日時 令和8年2月20日（金） 14:00～15:28

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、内山専門委員、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. 配布資料

資料1 かび毒評価書「オクラトキシンA（第2版）」（案）

資料2 腫瘍形成の機序等に係るOTA評価書第1版以降の追加知見（案）

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)

参考資料4 文献リスト等一覧

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62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、お忙しいところ、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、10名の専門委員に御出席いただいております。

荒川専門委員は遅れてお入りになられる予定です。

欠席の専門委員は安藤専門委員、大城専門委員です。

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。

先般、食品安全委員会の委員の改選がございましたので、その報告をさせていただきます。

山本委員が本年1月6日付で任期が満了し、1月7日付で新たに春日委員が任命されました。また、委員長には祖父江委員が選出されました。

本日、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。

このたび、委員長に就任されました祖父江委員でございます。

○祖父江委員長 1月7日付で山本茂貴前委員長の後任として委員長を拝命しております祖父江です。

山本先生に比べると食品安全に関する知識、経験は圧倒的に不足しているのですけれども、知らないということを生かして、新しい視点で取り組めるところもあると思いますので、引き続きよろしくお願いします。

○水野課長補佐 ありがとうございます。

続きまして、新任の春日委員でございます。

○春日委員 1月7日付で委員になりました春日文子と申します。

前任は長崎大学でした。その前、国立医薬品食品衛生研究所や国立感染症研究所にありましたときに、魚介属やかび毒の研究に少しずつ携わったことはありますが、改めて勉強したいと思います。

皆様と一緒にリスク評価のお役に立てるよう、頑張りたいと思います。よろしくお願いします。

○水野課長補佐 ありがとうございます。

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ますようお願いいたします。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ください。全く入室できなくなってしまった場合には、お手数ですが、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、御意見がある場合は挙手ボタンを使用いただくなど、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お願いいたします。

○渋谷座長 ありがとうございます。

次に、事務局から、本日の議事と配布資料について説明をお願いします。

○水野課長補佐 それでは、本日の議事と配布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5までの6点、机上配布資料が1点でございます。

会場の方は、参考資料2と参考資料3－2、それから、各種文献に関しましてはiPadのほうにお入れしておりますので、そちらを御参照いただければと思います。

配布資料の不足等はないでしょうか。不足等ございましたら、事務局までお申し出いただければと思います。

○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を参考資料5「候補文献の作成に関与した専門委員及び専門参考人リスト」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が、厚生労働省から食品中のオクラトキシシン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いるところです。

本日は、前回の審議結果を踏まえた評価書（案）の修正や新たな検討項目について審議を進めてまいりたいと思います。

まずは、事務局から資料の説明をお願いいたします。

○水野課長補佐 それでは、最初に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を御用意ください。

こちらの評価書（案）ですけれども、全体の事項としまして、第1版からの修正は赤字で、また、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いるところでございます。

また、前回、第61回専門調査会のほうで御同意いただいた内容については、既に反映しているという状況でございます。

まず最初に、前回の審議内容を踏まえた修正ということで、生殖発生毒性に係る内容となりますが、85ページをお開きください。

85ページ中段に（6）生殖発生毒性に係るOTA評価書第1版以降の追加知見（案）ということでお載せしております。

1枚めくっていただきまして、87ページの33行目以降に前回御審議いただきました文献

リストの48番、それから、次の88ページ40行目以降に御提供文献No. 1の知見につきまして、内容を一部修正した上で追記をしております。また、その内容につきまして前回表にお載せしておりませんでしたので、86ページのほうに赤字で表の中に概要を追加しているところです。

行ったり来たりで申し訳ありませんが、88ページから89ページにかけての文献、主に斜線が引いてある、修正してある箇所につきましては、こちらは前回の御審議を踏まえて、亜急性毒性に係る内容については一部移動するということになっておりましたので、こちらの生殖発生毒性の項目では削除しているという状況でございます。

また、御提供文献No. 1です。89ページの26行目以降のF₁の雌についての塩素の内容を追加して修正をしております。

今申し上げたとおり、亜急性毒性の内容に係る事項につきましては、64ページの4行目からが文献リスト48番、それから、20行目から御提供文献No. 1ということで、一部修正の上、こちらに移動しているという状況でございます。

続きまして、遺伝毒性に関する項目としまして、89ページをお開きください。

遺伝毒性に関しては89ページの36行目以降に載っております。89ページから105ページにかけては2014年の評価書の内容となっておりますが、こちらの中で黄色ハイライトで見え消しでお示ししている内容につきましては、森田専門参考人からの修正案を踏まえた修文ということで御修正いただいております。内容としましては単位の修正や誤字等の文言修正、それから、内容が不足する箇所の追記ですとか表現の修正といったところになっております。

また、同じく2014年の内容となりますけれども、103ページをお開きいただきまして、103ページの18行目以降、参照253の内容となっておりますけれども、こちらにつきましては、その前の前の101ページから102ページにかけて黄色ハイライトでお示ししておりますけれども、こちらに移動する形で修文をしております。こちらにつきましては、遺伝子突然変異試験と染色体異常試験を分けて記載するという表記は適切ではないといった御指摘をいただきまして、修文をいただいているところでございます。

それから、同じく2014年の内容になりますけれども、105ページをお開きいただきまして、7行目以降も見え消しハイライトで修正をしておりますが、こちらについては試料の対象が腎臓、肝臓、脾臓と書いておりましたけれども、試料が腎臓のみであったということで、こちらも修文をしております。

以上が2014年の知見となりまして、105ページの12行目以降に（8）としまして遺伝毒性に係るOTA評価書第1版以降の追加知見（案）といった形でお載せしております。前回の調査会で御審議いただきました新たな知見としましては、文献リストの60番、265番、266番、参照304番になりますが、文章としては既に前回御審議いただきましたので、こちらの文章につきましては110ページ以降に載せているというところで、前回こちらの表を作成しておりませんでしたので、こちらの内容についての表を107ページから109ページの表に赤字

で追記いただいているところでございます。

以上が遺伝毒性に関する前回御審議いただいた内容の反映となっております。

続きまして、神経毒性に関する内容ということで、こちらにつきましては117ページを開きください。

117ページの5行目以降に神経毒性に係るOTA評価書第1版以降の追加知見（案）ということでお載せしております。

こちらは1枚めくっていただきまして、118ページの9行目以降に前回御審議いただいた御提供文献No. 3というところで、こちらも前回いただいた御意見を踏まえて見え消しで修文いただいたものを反映しているところでございます。

以上が前回の調査会を踏まえた現時点の評価書の修正となります。

よろしく願いいたします。

○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、御意見がありましたらお願いいたします。

それでは、一つ一つ行きましょうか。

資料1の生殖発生毒性の修文ですが、これは事務局からありましたとおり、85ページから89ページにかけてあります。85ページのライン10から前回評価書以降の追加知見を追加しております。

2枚めくって、87ページのライン38から88ページのライン8までにかけて、文献リストNo. 48のF0の亜急性毒性の所見を64ページのほうに移動しております。

次に、88ページの一番下の行、40行目から始まる提供文献1の記載についてですが、1枚めくって89ページのライン7～13行目にかけて、これもF0の亜急性毒性所見を削除して、64ページのほうに移動させております。64ページのほうですけれども、修正がございましたので見え消しとしております。上のほうが48番の文献で、下のほうが提供文献の1番の文献の記載になっております。

これらの修正につきましていかがでしょうか。何か御意見等はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、このように修正させていただきます。

次に遺伝毒性の修文ですけれども、資料1の89ページから111ページの間です。89ページから105ページについては、森田専門参考人から単位や誤字、不足箇所の追加、表現等の修正をいただいております。

103ページの参照253の国立衛研の*in vivo*遺伝毒性試験のデータですけれども、このうちのSpi-アッセイの記載を2枚戻って101ページの下段の*gpt*アッセイの記載の後ろのほうに移動させたところです。101ページの34行目から始まる記載になります。

次が、105ページのコメットアッセイです。7行目から始まるコメットアッセイのサンプリングした臓器が腎臓だけだという記載に修正をしております。

また、105ページ以降は2014年評価以降の新たな知見を記載しております。

また、事務局から説明がありましたように、107ページ以降に遺伝毒性試験の結果、文献No. 60、265、266、参照304の結果を表に整理しております。

これらの修正について御意見等はございますでしょうか。

津田専門委員、森田専門参考人、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

○森田専門参考人 問題なく修正されていると思いますので、よろしいかと思います。ありがとうございます。

○津田専門委員 私も問題ないと思います。

○渋谷座長 ありがとうございます。

よろしいですか。

では、このように修正をさせていただきたいと思います。

次が神経毒性です。資料1の117ページから118ページについて、前回評価以降の新しい知見について記載がされております。修正は主に118ページの提供文献No. 3の文献の中盤と最後のほうに修正がございました。これは私どもの研究室の論文でありまして、私的にはこれで問題ないと考えております。いかがでしょうか。

ありがとうございます。それでは、このように修正をさせていただきたいと思います。

それでは、いただいた御意見を踏まえて、記載内容を修正の上、評価書（案）に追記を行いたいと思います。

続いて、これまで未審議の項目について、文献選定結果を踏まえた各種試験データについて確認をしていきたいと思います。

進め方ですけれども、これまでと同様に、最初に文献選定作業を行っていただいた先生から選定のポイントや重要な文献についてレビューをいただいた上で、文献ごとに審議を行っていききたいと思います。

本日は、腫瘍形成の発現機序等に係る知見を御検討いただきますが、当該項目に関連した文献リストについては内容が多岐にわたるため、担当である私と石井専門参考人で再検討を行わせていただきました。その旨、前回の調査会で御説明をさせていただきました。

特に*in vitro*試験に係る知見につきましては、科学文献としての信頼性に加えて、これまでにヒトや動物実験においてOTAによる影響が確認されている臓器や細胞に関して、その発現機序等を優先的に検討することとし、2014年評価書でOTAの標的とされている臓器や細胞として、まずヒトを含む様々な動物種では腎臓が対象となっております。この臓器では腎毒性、発がん性が認められております。また、マウスの高用量ばく露群で肝臓に発がんを認めております。また、ラットの前胃と乳腺でも発がんが認められております。マウス、ラットで神経の毒性が認められておりまして、ヒトを含む様々な動物種で免疫器官の毒性を認めております。これらの臓器細胞を対象として、ばく露を行った知見を中心に選別しております。

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。

○水野課長補佐 それでは、御説明をさせていただきます。

今回の新たな項目ということで、資料2を御用意いただければと思います。

こちらは「腫瘍形成の機序等に係るOTA評価書第1版以降の追加知見（案）」となっております。

全体の事項としまして、これまでと同様に*in vitro*試験と*in vivo*試験に分けて文献番号ごとに整理を行っております。文献番号の横に青色の帯で色づけしている内容がございますが、こちらにつきましては文献の内容を端的に表すために便宜的に記載しておりますものですので、評価書に追加する際にはこちらは削除させていただきます。

今般、各知見の採用の有無及び記載内容の過不足等について御審議をお願いしたいと考えております。

なお、細胞名や略称の記載等、全体的な記載の統一については、最終的に評価書全体を通して対応させていただくということで、こちらの文献の選定が終わり次第、改めて全体を通して整理をさせていただきたいと考えております。

今こちらにお載せしている文献につきまして、それぞれ簡単に御説明をさせていただきます。

まず1番目、文献リストNo. 94になりますけれども、H9細胞を用いてOTAの濃度とばく露時間を変化させて、アポトーシスを誘導しない低用量でのMAPKの変化、アポトーシスを誘導し活性化する高用量でのCaspase-3及びCaspase-8の変化、また、長時間ばく露によるmRNAやサイトカインの発現変化を見た知見となっております。

続きまして、1ページお進みいただきまして、文献リストNo. 165になりますけれども、こちらはHK2細胞とLLC-PK1細胞を用いてOTAの濃度とばく露時間を変化させ、ヒトとブタにおける近位尿細管上皮細胞における抗酸化酵素に係る遺伝子発現の違いを見たといったものとなっております。

続きまして、文献リストNo. 297です。30行目からになりますけれども、こちらはアポトーシスシグナル調節キナーゼ1産生をロックダウンさせたHEK293細胞を用いまして、OTAの濃度を変化させてタンパク発現をパスウェー解析した知見となっております。

続きまして、3ページに行ってくださいまして、文献リストNo. 376ですけれども、こちらはHK2細胞を用いてOTAの濃度とばく露時間を変化させて、アポトーシス誘導または抗アポトーシスに係る相反する経路、PI3K/Akt経路とMEK/ERK1/2経路の活性化を確認したという知見となっております。

続きまして、4ページに行ってくださいまして、28行目からの文献リストNo. 415になりますけれども、芳香族炭化水素受容体産生をロックダウンさせたHK-2細胞を用いまして、OTAにばく露した後に発現変動遺伝子をアノテーション解析しまして、上皮間葉転換、アポトーシス、腎障害にAhR-Smad2/3—HIF-1経路が関与しているということを示した知見となっております。

続きまして、5ページに行ってくださいまして、No. 427になりますが、こちらはHEK293細胞を用いてOTAの濃度とばく露時間を変化させた上で、短時間で低酸素状態、長時間で成

長因子遺伝子の発現を検討した知見となっております。

続きましてその下、No. 488ですけれども、こちらはLLC-PK1細胞を用いてOTAの濃度を変化させまして、EPO、H0-1、TGF- β 1、 β 2、Nrf2及びNQO1のmRNAの変化、それから、miR-132及びmiR-200cの変化が酸化ストレスに関与しているのではないかと検討した知見となっております。

続きまして、ページが飛びますけれども、7ページに行っていただきますと、No. 588です。こちらがHEK293細胞を用いてOTAの濃度を変化させてばく露したところ、ROS産生やDNA損傷が確認され、サイクリンA2、E1及びCDK2タンパク質の低下によって細胞周期がS期で停止して発がんするといったものを示した知見となっております。

続く27行目からがNo. 636ですけれども、こちらはHEK293細胞とHepG2細胞を用いてOTAをばく露し、誘導されたmiRNAの発現の変化からヒトの肝臓と腎臓における伝達経路の違いを見たといったものとなっております。こちらは8ページにお示ししておりますが、渋谷座長のほうからデータと本文の記載が合わない部分があり、再検討が必要ではないかというコメントをいただいております。

続きまして、8ページの22行目からが追加の文献No. 13ということで、こちらはVero細胞を用いまして、ケルセチンの前処理がOTAばく露に起因する細胞内のカルシウム濃度やROS産生、脂質過酸化、タンパク質カルボニル化、subG1期細胞及び小核出現頻度の増加とNrf2発現とミトコンドリア膜電位の低下の抑制を示したというような知見となっております。

ここまでのin vitro試験となっております。続きまして9ページの29行目、こちらは1つの文献でin vitro、in vivo試験を行っているものですが、まずはNo. 105につきましては、ラットにOTAを270日間経口投与しまして、腎臓の病理学的影響を見るとともに、NRK52E細胞を用いまして、OTAの投与ラットの尿中に分泌されたエクソソームをばく露することによって、TGF- β R1/Smad2/3シグナル伝達を介して線維化の促進を見たという知見となっております。

続きまして11ページに行っていただきまして、文献リストNo. 374ですけれども、こちらがNRK-52E細胞を用いてOTAに21日間ばく露しまして、小核誘導の増加を調べるとともに、ラットに巨大核の形成及び腎がん誘発に関するOTAを含む幾つかの複数の化学物質といったものを経口もしくは飲水投与しまして、それらの違いによりOTAの特異的遺伝子発現の変化を検討したという知見となっております。

続きまして、12ページに行っていただきますと、No. 506です。こちらはマウスにOTAを7日間経口投与して、腎臓の病理学的変化を見る。あわせて、マウスへFXR活性剤もしくはフェロトシス阻害剤にてOTA経口投与の前処理をすることによる影響を見たものになります。また、in vitro試験として、HK2細胞を用いてFXR活性剤またはフェロトシス阻害剤の前処理でOTAのばく露への影響がどうなるかといったものを見た知見となっております。

続きまして、14ページをお開きください。

ここからがin vivo試験となっております。

まず最初、No. 129ですけれども、マウスにOTAを単回、3回もしくは21日間の異なるスケジュールで経口投与しまして、血中濃度や臓器重量、腎臓の組織変化、また、抗酸化物質や関連遺伝子の酵素系への影響を検討した知見となっております。

続きまして、15ページの25行目からがNo. 265となっております、こちらは*gpt delta*ラットに0～0.63mg/kg体重/日のOTAを4週間経口投与して、腎臓の髄質の外層を試料して、Spi-アッセイ、コメットアッセイ、DNA損傷修復関連のmRNAやタンパク質の発現の解析を行ったという知見となっております。

続きまして、16ページへ行っていただきまして、No. 266になりますが、p53を発現もしくは欠損する*gpt delta*マウスを用いて、OTAを3日間もしくは4週間経口投与して、p53が細胞周期や腎毒性、遺伝子発現に与える影響を検討したという知見となっております。

続きまして、17ページへ行っていただきまして、No. 373ですけれども、ラットにOTAもしくは巨大核を誘導しない腎発がん物質の3-MCPDを13週間経口投与しまして、近位尿細管細胞のDNAのメチル化と遺伝子発現といったものを比較した知見となっております。

続きまして、18ページに行ってくださいますと、No. 375になりますけれども、こちらはラットに巨大核と腎がん誘発に関連するOTAを含む幾つかの化学物質を4週間もしくは13週間経口、飲水または混餌投与しまして、腎臓の髄質外層外帯におけるDNAメチル化や遺伝子発現、タンパク質発現の変化を検討したというものになります。

最後は19ページの35行目からですけれども、No. 479ということで、マウスに0～8mg/kg体重/日のOTAを7日間経口投与しまして、腎臓と肝臓における組織学的変化や生化学的毒性といったものを検討するとともに、組織障害メカニズムの変化を腎臓と肝臓で比較した知見となっております。

以上で御説明を終わります。よろしくお願いいたします。

○渋谷座長 ありがとうございます。

次に、腫瘍形成の発現機序等に係る文献について、まずは私のほうから文献選定のレビューをお話いたします。

机上配布資料を御覧ください。

ちょっと長くなりますけれども、御容赦ください。

OTAの入手先が不明のため、自動的に不採用とした文献が幾つかあります。1ページ目の71番、2ページ目の117番、155番、3ページ目の156番、5ページ目の224番、7ページ目の308番、13ページ目の596番、14ページ目の649番と15ページ目の651番です。これらはOTAの入手先が不明のため、不採用といたしました。

次に、OTAの毒性標的とされていない臓器や細胞を用いた研究として不採用とさせていただいた文献は、1ページ目の86番、3ページ目の159番、160番、5ページ目の249番、6ページ目の296番、9ページ目の385番、10ページ目の420番、11ページ目の549番、12ページ目の555番、558番、567番、13ページ目の594番、14ページ目の604番と633番、15ページ目の653番、18ページ目の追加1番、19ページ目の追加12番が、繰り返しますが、OTAの毒

性標的とされていない臓器、細胞を用いた研究として不採用とさせていただきました。

続きまして1ページ目ですけれども、89番の文献はラットの腎臓におけるOTAにより発現変動するmiRNAをプロファイリングした*in vivo*の研究ですけれども、これはOTAによる腎臓がんメカニズムを説明できるようなデータは示されておらず、また、腎臓のサンプリング部位が不明であるため、不採用とさせていただきました。

次に2ページ目ですけれども、94番です。OTAがT細胞を標的とした毒性を示した*in vitro*研究ですけれども、OTAの初期評価書ではマウスでT細胞分化障害を示唆する論文を採用しておりますので、本文献も採用することといたしました。

次に129番の文献ですが、OTAばく露が腎臓の抗酸化防御及び脂質過酸化に及ぼす影響を評価したマウスを用いた*in vitro*研究ですけれども、これは実験条件及び研究結果が明らかで、毒性機序として酸化ストレスを扱っているので採用といたしました。

次がページを飛んで4ページ目です。165番の文献ですが、これはブタ及びヒトの近位尿細管上皮細胞由来株におけるOTAによる酸化ストレス影響を比較した*in vitro*の研究ですが、ブタでOTAの腎毒性に対する感受性の高いことの説明になるかもしれないということで、採用することとさせていただきました。

次の文献166番ですけれども、これはヒトの肝がん細胞株HepG2に対するOTAの酸化ストレス影響を調べた*in vitro*研究ですけれども、二次元培養では肝細胞としての性質をかなり失ったHepG2を用いて得られた結果の意義というのはかなり限定的であると判断しました。また、メカニズム研究ではないことを考慮して、この文献は不採用とさせていただきました。

次に178番ですが、ウシの乳腺上皮由来及びイヌの尿細管上皮由来の細胞において、OTAにより誘発される*in vitro*障害を検討した研究で、イヌ尿細管上皮に比べてウシ乳腺上皮で多くの変化を認めましたが、これは結果の解釈が難しいため、不採用とさせていただきました。

次に180番ですけれども、これはヒト胎児腎細胞を用いてOTAとシトリンの複合的な細胞毒性をMTTアッセイにより試験した研究で、研究目的はシトリンとの複合ばく露影響であるため、不採用といたしました。

5ページ目に移ってください。

182番ですが、ヒト結腸がん由来Caco-2細胞とヒト肝がん由来HepG2細胞の共培養によるOTAの細胞毒性を評価し、膜の完全性を測定した*in vitro*研究ですが、これは*in vivo*での当てはめるべき毒性がないため、不採用といたしました。

次に251番ですけれども、ヒト腎近位尿細管上皮細胞株において、OTAがROS産生を介して小胞体ストレスを活性化し、アポトーシスを誘導することを見いだした*in vitro*研究がありますが、これはMTTアッセイの設定用量記載が場所によって様々でありまして、多分方法の用量記載が間違っていると思います。そのため、不採用といたしました。

6ページ目の265番ですが、OTAを4週間投与した*gpt delta*ラットの腎髄質外帯で、これ

は先行する研究、Hibiらの研究と同様に大きな欠失変異の誘発を確認し、さらにDNA二本鎖切断の誘導を見いだして、これらは細胞周期制御破綻によって主に相同組換え修復がなされた結果、大きな欠失変異が生じたことを見いだした重要な研究でありますので、採用といたしました。

297番ですが、これはヒト胎児腎細胞株を用いてASK1遺伝子をノックダウンすることで、OTA誘発のROS産生とミトコンドリア膜電位消失が緩和され、アポトーシスが抑制されるという *in vitro* 研究であります。ASK1遺伝子がOTA誘発腎細胞毒性の促進に重要な役割を果たしていることを示しておりますので、採用といたしました。

次は7ページ目ですが、303番です。これはヒトの近位尿細管上皮細胞株を用いてmRNAとmiRNAのマルチオミックス解析を行い、OTAの影響を検討した *in vitro* 研究であります、これはメカニズムを導き出せる知見がないため、不採用とさせていただきました。

次に318番ですが、*in vitro* 及び *in vivo* でNrf2を阻害した尿細管上皮細胞においてOTA毒性が増悪することを明らかにし、さらにOTAの性依存的な影響を示唆した研究でありますけれども、これはOTAの投与形態が非経口の腹腔内投与であるため、不採用といたしました。

次に8ページ目の373、374、375の文献は私どもの研究室の論文ですので、発言を控えさせていただきます。

次に9ページ目の376番ですが、これはヒト尿細管上皮細胞へのOTAのばく露により、抗アポトーシスによる細胞生存シグナルを明らかにしたという *in vitro* 研究です。この研究は実験条件及び研究結果が明らかで、発がん機序との関連を考察しているため、採用することといたしました。

388番の文献ですが、OTAは雌より雄ラットにおいて強力な腎発がん性を示すことが知られておりますが、本研究ではOTAを経口投与した雌雄のラットで腎臓における網羅的に解析した遺伝子発現に雌雄差を見いだしておりますけれども、毒性ないし発がん性との関連で有効な議論がなされておられません。また、腎臓の全ての構造、皮質、髄質、乳頭部を含む形で遺伝子発現解析を実施しているため、腎発がんに特異的な反応を捉えていないと判断し、不採用といたしました。

415番ですが、ヒト由来の近位尿細管上皮細胞株を用いてトランスクリプトーム解析を行った *in vitro* 研究でありまして、OTAによる線維化につながる細胞内シグナル伝達経路を見いだしております。ブタではOTAにより腎線維化が低用量から生じますが、その発生机序を説明できるような研究と判断して、採用することといたしました。

10ページ目ですが、427番です。ヒト胎児腎細胞でのOTAの影響を検討した *in vitro* 研究で、これは低酸素環境での血管新生や線維化に結びつく、腫瘍細胞が増殖形質を得るためのメカニズムを説明する内容を含みますことから、採用することといたしました。

465番ですが、これもヒト胎児腎細胞を用いてOTAによる腎細胞毒性に対するオートファジー応答を検討した *in vitro* 研究ですけれども、得られた結果は具体的な腎毒性を説明で

きるメカニズムを取り扱っておりませんので、不採用とすることといたしました。

469番ですが、HepG2細胞を用いた*in vitro*研究とICRマウスを用いた*in vivo*研究から構成された研究ですが、その中でOTAはAhRが制御する酸化ストレスによりアポトーシスを誘導し、酸化ストレスの存在下で第II相反応がNrf2によって活性化することを示した研究がありますが、これはウエスタンブロッティングの画像とそれを定量したデータが合致していないので不採用とすることと判断いたしました。

次に11ページ目ですけれども、488番ですが、これはブタの腎近位尿細管上皮由来の細胞を用いた*in vitro*研究で、OTAにより誘導される活性酸素種レベルと線維化を誘導するTGF β 発現の上昇に特定のmiRNA分子種の誘導の関与を示しており、これは実験条件及び研究結果が明らかでありますことから、採用と判断いたしました。

506番の文献ですが、*in vivo*のマウス及び*in vitro*のヒト近位尿細管上皮細胞を用いて、OTA誘発腎毒性におけるフェロトーシスの役割を明らかにした研究であり、これも実験条件及び研究結果が明らかで採用と判断いたしました。

12ページ目ですけれども、588番、これもヒト胎児腎由来細胞に対してOTAばく露を行った研究ですが、DNA損傷と細胞周期停止細胞及びアポトーシスの増加を見だしており、これは*in vivo*での観察結果と合致する変化であり、これも実験条件及び研究結果が明らかであることから採用と判断いたしました。

13ページ目ですが、593番、ヒトの近位尿細管上皮由来細胞及びマウス腎組織においてOTAが低酸素誘導因子とmiRNAの誘導を介して腎臓の小胞体ストレスと線維化を促進することを示唆した研究であります、これもマウスの腎組織のサンプリング部位の記載がなく、また、データの信頼性も低いことから、不採用と判断いたしました。

次が14ページ目の636番ですが、これはヒト胎児腎由来細胞とヒト肝細胞由来細胞におけるOTAの毒性をmiRNAプロファイリングを用いて比較検討した*in vitro*研究であります。これは見ていただいたとおり、当初採用するとしておりましたが、一部でデータ記載と該当するグラフデータの間に齟齬がありまして、また、結論も曖昧でありましたため、不採用とすることといたしました。また、比較で引用してある著者らの*in vivo*の研究論文89番、420番はいずれも不採用となっております。

次は15ページですけれども、650番の文献ですが、これはマウスを用いたOTA誘発腎障害に対する抗酸化物質のケルセチンの効果及び関連するフェロトーシス機構を評価した*in vivo*研究であるため、不採用といたしました。また、解析のための腎臓のサンプリング部位が不明で、病理組織画像が弱拡大過ぎて病変の有無が確認できませんでした。

次は16ページです。105番はラットへのOTAばく露例から採取された尿中のエクソソームをラット由来の腎近位尿細管細胞にばく露させた結果、細胞増殖、細胞成長の増加、細胞外マトリックスタンパク質の発現の増加及び線維化シグナルの活性化を引き起こしたという研究でありまして、これは実験条件と研究結果が明らかでありまして、エビジェネティック研究論文として採用してよいと判断いたしました。

17ページ目ですが、266番は国立衛研の病理グループの一連の研究の一つでありまして、OTAによる発がんに関連する腎毒性遺伝子の発現がp53欠損依存的に増強することを示した研究であります。実験条件及び研究結果が明らかで採用と判断いたしました。

次は479番ですが、これは7日間の投与でありますけれども、OTA投与マウスの肝臓と腎臓において酸化ストレスとミトコンドリア障害を見いだしたとする研究です。実験条件が明らかであり、用量依存性の検討がなされており、また、研究結果も明らかで、採用と判断いたしました。

次は18ページ目です。追加の4番ですが、これはヒトの乳腺細胞由来株を用いた内分泌攪乱影響に関する論文であります。OTAは内分泌攪乱物質として定着しておりませんので、不採用といたしました。

次に19ページ目ですが、追加の13番です。アフリカミドリザルの腎上皮由来のVero細胞に対するOTAの毒性に関して、抗酸化物質のケルセチンの共投与を組み込むことにより、発がんにつながるOTA毒性に酸化ストレスの関与を示した論文なので、採用してもよいと判断いたしました。

20ページ、76番ですが、これはヒトのアストロサイト由来細胞株のOTAばく露による濃度依存性細胞毒性を示した*in vitro*研究です。OTAによるアストロサイト毒性はほかにも報告が複数ありますが、いずれも培養細胞系で認められたものでありまして、*in vivo*で対応する毒性の報告がないため、不採用といたしました。

最後の21ページですが、5番目です。これは総説ですけれども、細胞分裂の際の複製ストレスによるゲノム不安定性に関する知見を紹介しております。OTAで想定される複製ストレスによる発がん機序に関連性の高い論文ですので、今後、OTAの発がんメカニズムを総合的に考察する際に必要となる文献と判断しました。最近の総説などで新しい知見の有無を調べる必要があると思います。

次は7番の文献ですが、これも総説ですけれども、有糸分裂及び細胞質分裂の機能不全に起因するDNA損傷の発生に関する知見を紹介しております。これは5番の文献と同様に、評価書でOTAの発がんメカニズムを総合的に評価する際に必要となる文献です。

最後ですが、10番です。これはニワトリ、品種不明、性別不明ですけれども、ニワトリを用いた腎毒性に係る*in vivo*研究ですが、ラットの発がん用量より低い投与用量での21日間の投与によって、著者らは尿細管病変ではなく糸球体病変を指摘しておりますが、OTAで問題となる腎毒性は尿細管病変であり、その病変をこのニワトリでは確認できていないため、不採用といたしました。

私からは以上です。

続きまして、一部の文献につきましては佐藤専門委員にも御確認いただきましたので、佐藤専門委員より文献選定のレビューをお願いいたします。

○佐藤専門委員 佐藤です。

一部の文献というのは、この文献の共著などで渋谷専門委員や石井専門参考人が関わ

ったという文献について、私も妥当性等を見させていただきました。そもそも腫瘍形成の機序等に関する文献の選定は渋谷専門委員と石井専門参考人で行われていたのですけれども、それに関して見させていただきました。

まずは、石井専門参考人が関わっておられる文献265番、266番につきましては、先ほど渋谷専門委員が御説明されたとおりでよいと思っております。

それから、文献の373番から374、375が渋谷専門委員が共著に加わっておられる文献だったかと思えます。それに関して御説明させていただきます。

373番につきましてはメチル化と遺伝子解析等を行った文献でありまして、374番につきましては、これもOTA投与による染色体異常、腫瘍形成に先立って起こる染色体不安定化と巨大核の関係を述べられている論文であります。375番につきましては、これも同じく腫瘍発現によるDNA二本鎖切断の修復経路の抑制とか細胞増殖のメカニズムを解明された論文でありまして、いずれにいたしましても、実験系も適切でありますし、発がんに関与するシグナル経路や染色体異常、細胞周期異常などを来すメカニズム解析が行われている論文であり、採用してよいと私は考えました。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

続いて、石井専門参考人より文献選定のレビューをお願いいたします。

○石井専門参考人 国立衛研の石井です。よろしくお願いいたします。

全体の論文の選定の過程として、既に渋谷専門委員のほうからお話ございましたけれども、初めに実施したのは、被験物質の純度等の記載がきちんとされているかということのを改めて私どものほうで確認しました。

その後、きちんと記載されているものについてその中身を見ていったわけですが、その中で、先ほど渋谷専門委員のお話にもありましたけれども、発現機序ということですので、基本的には実験動物やヒトでオクラトキシンの毒性プロファイルとして報告されているもの、それについて研究を行っている試験を発現機序論文として採用するという方向で選定を行いました。

その段階で、オクラトキシンの評価書の初版の作成にも関わられておりました渋谷専門委員からOTAの毒性プロファイル等も御教示いただいた上で、改めて選定を行ったということになります。ですので、基本的に採用とした論文は渋谷専門委員が先ほどレビューされた内容とほとんど一緒でございます。ただ、幾つか相違があった論文がございますので、そちらをご紹介しますと思います。

1つ目が4ページ目の165番になります。こちらについて私は不採用としているのですが、私の勉強不足でして、ブタがOTAの腎毒性に対して感受性が高いということですので、本論文はヒトとブタの腎細胞の酸化ストレスに対する感受性を比較している重要な知見になりますので、こちらは採用という形でよろしいのではないかと考えています。

あと、先ほど佐藤専門委員からもありましたけれども、渋谷専門委員が論文の作成に関

わられております8ページの3つの文献でございますが、こちらもしいずれも私は採用でよろしいかと考えています。

373番につきましては、DNAメチル化と遺伝子発現解析が行われていて、発がんに関連すると思われる細胞死や染色体異常に関連する遺伝子の発現が見られているということで、重要な知見だと考えています。

374番につきましては、発がんに関連すると思われる染色体異常と関連遺伝子の発現ということで、こちらでも採用ということでよろしいかと思えます。

375番につきましては、発がんに関連すると思われる細胞増殖と細胞周期異常でのエピジェネティックな機序の関与というものを示す内容ですので、こちらでも重要な知見ですので、採用ということでよろしいかと思えます。

もう一つ相違があった論文は、14ページの636番の文献になります。こちらは先ほども渋谷専門委員からも御説明がありましたが、HEK293とHepG2を用いた *in vitro* の試験と *in vivo* の試験を行っています。ただ、*in vivo* のサンプリングがオクラトキシンの標的であるOSOMだけでなく腎臓全体で解析を行っているということ、所見では遺伝子の発現を見ているだけということで、特段毒性機序の言及がないために私は不採用と考えました。また、実際に論文の中身を見るとかなり誤記載も多く、データの信用性が低いと考えられますので、こちらは不採用ということでよろしいのではないかと考えております。

以上になります。

○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、御意見等はございますでしょうか。

森田専門参考人、どうぞ。

○森田専門参考人 森田です。

8ページにあります文献の374番、これはメカニズムに関連することで採用することにももちろん異存はありません。ただ、遺伝毒性に関する知見が記載されているようです。*in vitro* の小核での陽性ということと *in vivo* での γ -H2AXの発現ということだけでしたら、まだ遺伝毒性の項に特段記載しなくてもいいと思っているのですが、ここでもし *in vivo* の小核で陽性という知見が得られているのであれば、遺伝毒性の項にも一部記載する必要があるのではないのかということです。ここに記載されている説明からその内容を詳しく把握できないまま申し上げているところですが。

以上です。

○渋谷座長 私が答えていいのかわからないのですがけれども、これは私どもの研究室の論文でありまして、*in vivo* 小核をやっているわけではなくて、腎臓の病理標本切片で小核を検出しておりますので、正確に言うと *in vivo* 小核アッセイではないので、メカニズム研究のほうに限定して取り扱うべきかと思えます。

○森田専門参考人 了解です。まだこの論文は遺伝毒性のほうから確認していない状況の中で今初めて中身を見たものですから、抜けがあつてはまずいのかな、どうかなということ

ころからのコメントでした。背景は分かりましたので、了解です。

○渋谷座長 ほかにございますでしょうか。

ないようでしたら、個々の文献について記載内容を確認していきたいと思います。

資料2を御用意ください。

資料2の1ページ目からです。まず*in vitro*試験ですけれども、文献リスト94番です。これはOTAのT細胞を標的とした毒性を示したとする*in vitro*研究でございますけれども、この書きぶり等を見ていただいて御意見等がありましたら、御発言をお願いいたします。

これは事前に委員等に配布して御確認いただいている文献ですよ。

○水野課長補佐 資料等につきましては事前にお送りしております。

○渋谷座長 いかがでしょうか。

では、ないようでしたら、記載のとおりということで次に移らせていただきます。

2ページ目ですが、165番の文献です。これはブタとヒトの近位尿細管上皮細胞株におけるOTAによる酸化ストレス影響を比較した研究となっております。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

では、次の文献に移らせていただきます。その下の297番の文献ですが、これはヒトの胎児腎細胞株を用いてアポトーシスシグナル調節キナーゼ1のノックダウン実験を行った研究でございます。いかがでしょうか。なかなか難しい内容を含んでいるので、ぱっと内容を理解するのは難しいかもしれませんが、いかがでしょうか。

では、次の文献に移らせていただきます。次は3ページ目の376番、ヒトの尿細管上皮細胞株へのOTAばく露によって抗アポトーシスによる細胞生存シグナルを明らかにしたとする研究であります。細胞シグナルもいろいろ書いてあります。よろしいでしょうか。

では、次に移らせていただきます。415番の文献ですが、これはヒトの近位尿細管上皮細胞でのトランスクリプトーム解析によりOTAによる腎線維化に至る細胞内シグナル伝達経路を明らかにしたという研究でございます。よろしいでしょうか。

では、次のページの427番の文献ですが、これはヒト胎児腎細胞でOTAによる低酸素環境化での血管新生や線維化を導くための増殖形質獲得に関する研究でございます。よろしいでしょうか。

では、次は488番の文献に移らせていただきます。この文献は、ブタの腎尿細管由来細胞で、OTAによる活性酸素種レベルと線維化を誘導するTGF- β 発現の上昇に対して特定のmiRNA分子種が関与するという研究でございます。ちょっと長い文章になっております。よろしいでしょうか。

では、次の文献に移らせていただきます。7ページ目の588番です。この文献はヒト胎児腎細胞へのOTAばく露によってDNA損傷、細胞周期停止、アポトーシスの増加を見いだしたとする論文でございます。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

では、次は636番の文献ですが、これはヒト胎児腎組織細胞とヒト肝がん由来細胞におけるOTAの毒性をmiRNAプロファイリングを用いて比較検討した研究ですけれども、これは先

ほど私と石井専門参考人が御説明したとおり、データの記載とグラフデータが一致していないため、不採用とした論文でございます。ですので、これは不採用になります。

次は8ページ目、追加確認文献13番ですが、これはアフリカミドリザルの腎上皮細胞のVero細胞で抗酸化物質のケルセチンとOTAを共投与することで、OTAの腎毒性に酸化ストレスが関与するとした論文でございます。記載内容はいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

では、次に移らせていただきます。次は*in vitro*及び*in vivo*試験です。9ページ目になりますが、105番の文献です。これはラットにOTAをばく露して、採取された尿中エクソソームをラット近位尿細管上皮由来細胞にばく露させた研究であります。OTAによる腎線維化にエクソソームが関与するというような内容の文献でございます。よろしいでしょうか。

では、次は11ページですけれども、文献374番です。これは*in vitro*及び*in vivo*でOTAが近位尿細管上皮細胞に小核を誘発したとする論文でございます。よろしいでしょうか。

では、次は506番です。これは*in vivo*のマウス及び*in vitro*のヒト由来近位尿細管上皮細胞を用いて、OTAがフェロトーシスを誘発することで尿細管毒性を発揮するというを示した研究でございます。ちょっと長い文章ですけれども、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、次は*in vivo*試験です。文献リスト129番ですけれども、これはマウスを用いたOTAばく露による腎臓の抗酸化防御と脂質過酸化に及ぼす影響を評価した研究でございます。いかがでしょうか。

言い忘れかもしれませんが、各文献の所見記載の後に、最後のパラグラフに研究の内容はどういうことを語っているのかを説明したパラグラフを設けております。

よろしいでしょうか。

次は文献リスト265番です。これは*gpt delta*ラットを用いた研究で、OTAによる腎髄質外層でのDNA二本鎖切断を見いだしておりまして、それには、細胞周期制御破綻によって主に相同組換え修復がなされた結果、大きな欠失変異に結びついたとする論文でございます。いかがでしょうか。

ありがとうございます。

では、次は266番です。これはOTAによる発がんに関連する腎毒性遺伝子の発現がp53欠損に依存的に見られるという論文でございます。

佐藤専門委員。

○佐藤専門委員 大したことはないのですけれども、今、目に入ってしまった、34行目のp53は斜体で記載ですよ。

○渋谷座長 これはタンパク質ですので、このままで構わないと思います。

○佐藤専門委員 そうなのですね。28行目もpが斜め文字になっているので、斜めだったり普通の文字だったりするのが混ざっているなと思いました。

○渋谷座長 これはタンパク質の機能に依存するということですので、これは斜体ではな

く、普通の表記でお願いできればと思います。

○水野課長補佐 承知いたしました。28行目も。

○渋谷座長 28行目も普通に戻す形ですね。

○水野課長補佐 承知いたしました。失礼いたしました。

○渋谷座長 ほかにございますでしょうか。

ありがとうございます。

では、次は373番の文献でありまして、これはラットに対してOTAの腎発がん用量の投与により、OTA特異的に発現変動する遺伝子をRNA-Seq解析によって見いだしたとする論文でございます。いかがでしょうか。

ありがとうございます。

では、次です。18ページですが、375番の文献で、これはラットに対してOTAの腎発がん用量の投与によってMethyl-SeqとRNA-Seqを組み合わせ、腎髄質外層外帯でメチル化変動した遺伝子を得て、各種腎発がん物質に対する反応性を検討した論文でありまして、その結果、*Gen1*とか*Cdkn1a*などの割と重要な遺伝子を見いだしたとしている論文でございます。いかがでしょうか。ちょっと長いですね。よろしいでしょうか。

津田専門委員。

○津田専門委員 ちょっとだけいいですか。確認なのですが、18ページの28行目に、*H2afx*と書いているのですが、これは*H2afx*で合っているのですか。*H2ax*なのか、*H2afx*なのか。

○渋谷座長 これは遺伝子発現ですので、*H2ax*ですね。

○津田専門委員 そうですね。*H2ax*だと僕は思っているのですが。

○渋谷座長 f は削除してください。

○水野課長補佐 承知いたしました。

○渋谷座長 ありがとうございます。

ほかにございますでしょうか。

ありがとうございます。

では、最後になりますけれども、文献リスト479番です。これはOTAを短い期間ですが7日間マウスに投与したときの肝臓と腎臓で酸化ストレスとミトコンドリア障害を誘導するという見いだした論文でございます。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。

それでは、いただきました御意見を踏まえて記載内容を修正の上、評価書（案）に追記を行いたいと思います。

ただいま御審議いただいた内容を踏まえますと、当該項目については2014年評価を修正すべき知見は認められないことから、2014年以降の新たな知見として現状の評価書（案）に追記する形で進めたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

全体的な毒性評価のまとめにつきましては、前回までに審議を行ってきた項目の内容を踏まえた上で総合的に判断をしていくことになると思います。

それでは、本日の審議を踏まえて、資料については事務局のほうで修正等を行い、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います。

予定されていた議事につい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ありますか。

○水野課長補佐 特にございません。

次回につきましては、日程調整の上、改めてお知らせいたしますので、どうぞよろしくお願いいたします。

以上です。

○渋谷座長 それでは、本日の審議は以上で終了です。

本日はありがとうございました。