

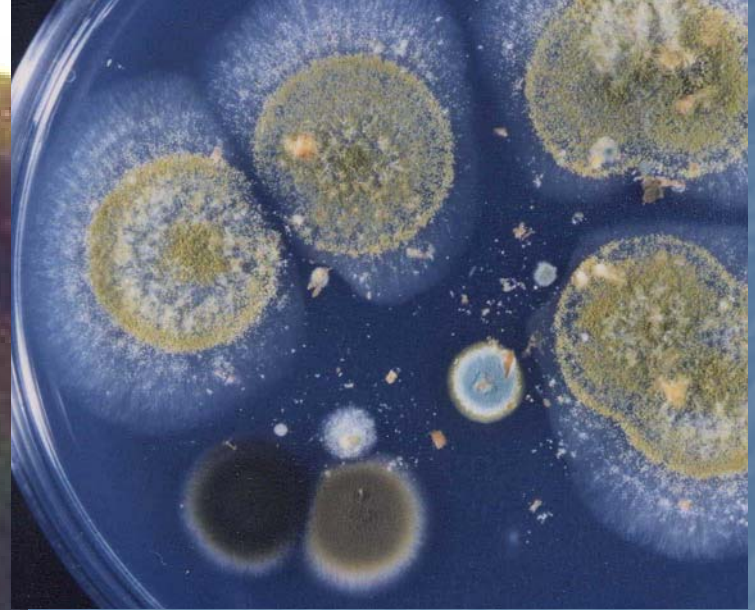
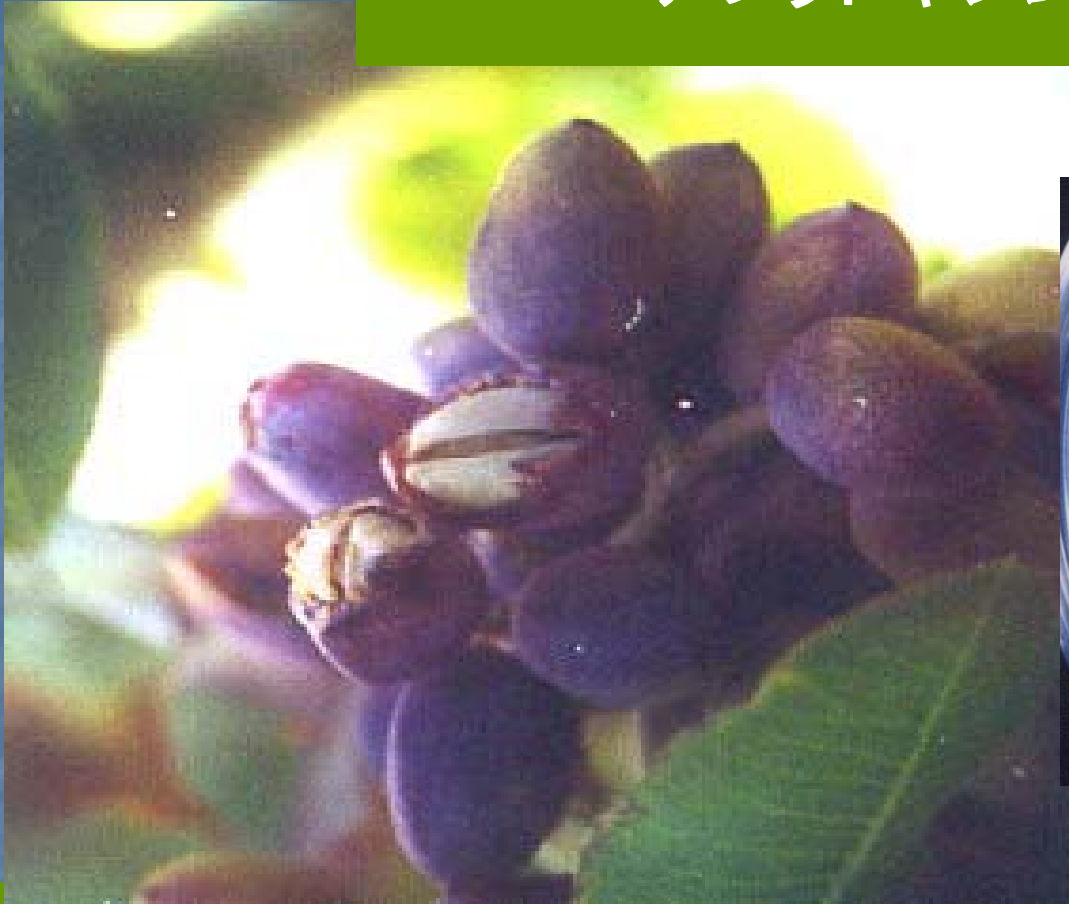
アフラトキシシンの 毒性について

国立医薬品食品衛生研究所
衛生微生物部
小西良子

今日お話しすること

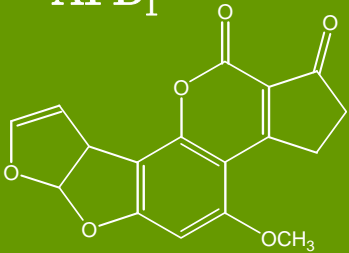
- アフラトキシンの毒性と発がん性の機序
- アフラトキシンの国際的な評価状況

アフラトキシン

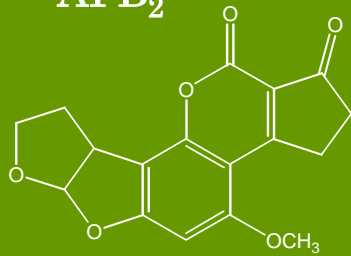


A. flavus

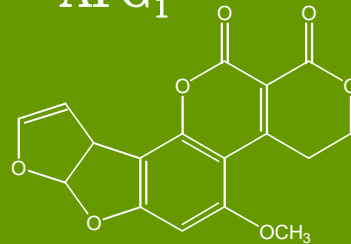
AFB₁



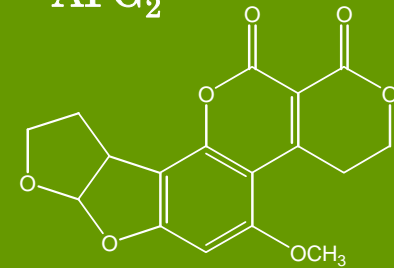
AFB₂



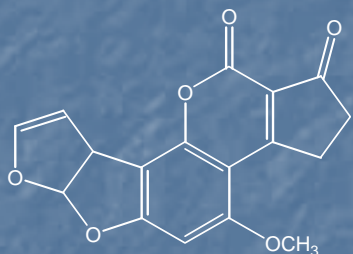
AFG₁



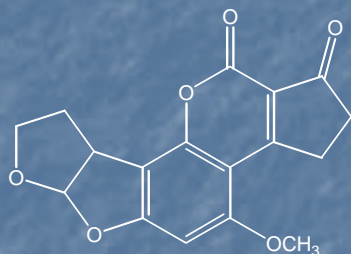
AFG₂



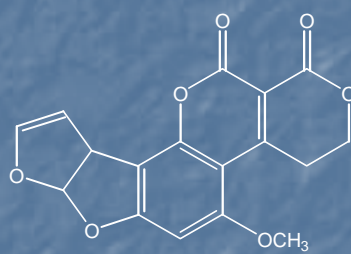
Typical aflatoxins in Food



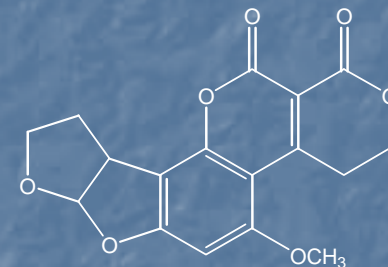
AFB₁



AFB₂

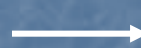


AFG₁



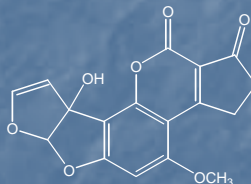
AFG₂

総アフラトキシン



多くの農作物

(ピーナッツ、ナッツ類、穀類、ソバ、トウモロコシ、香辛料など幅広い食品)

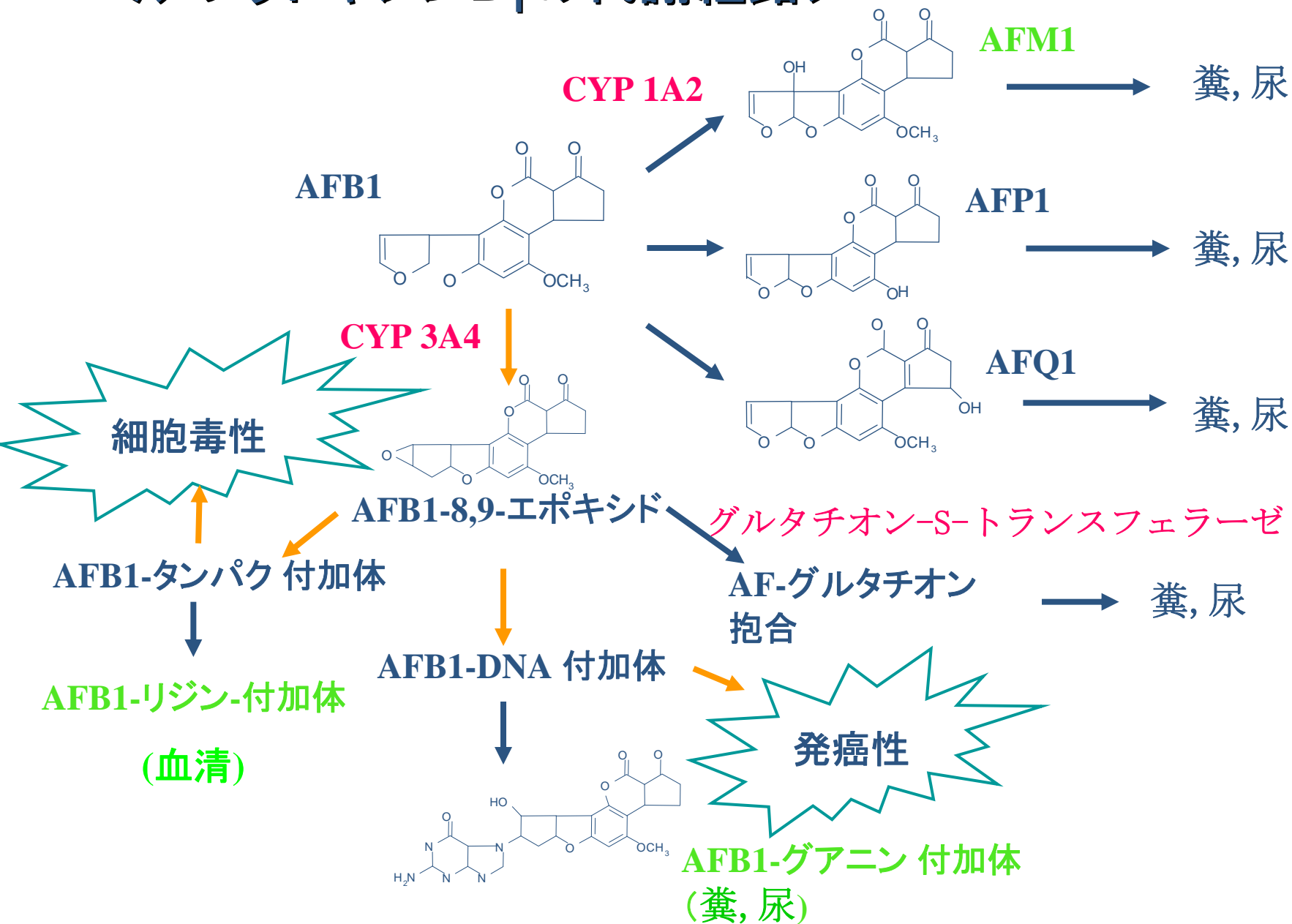


アフラトキシンM₁



乳及び乳製品

<アフラトキシンB₁の代謝経路>



Exo-8,9-epoxideの毒性



Cellular Injury



DNA adduct

(primary portion-N7 position of Guanine)



P53 mutation (AGG→AGT at codon 249^{ser})



Change in *P53* protein function

AFB1-8,9-epoxideの解毒



AFB1-lysine Adduct



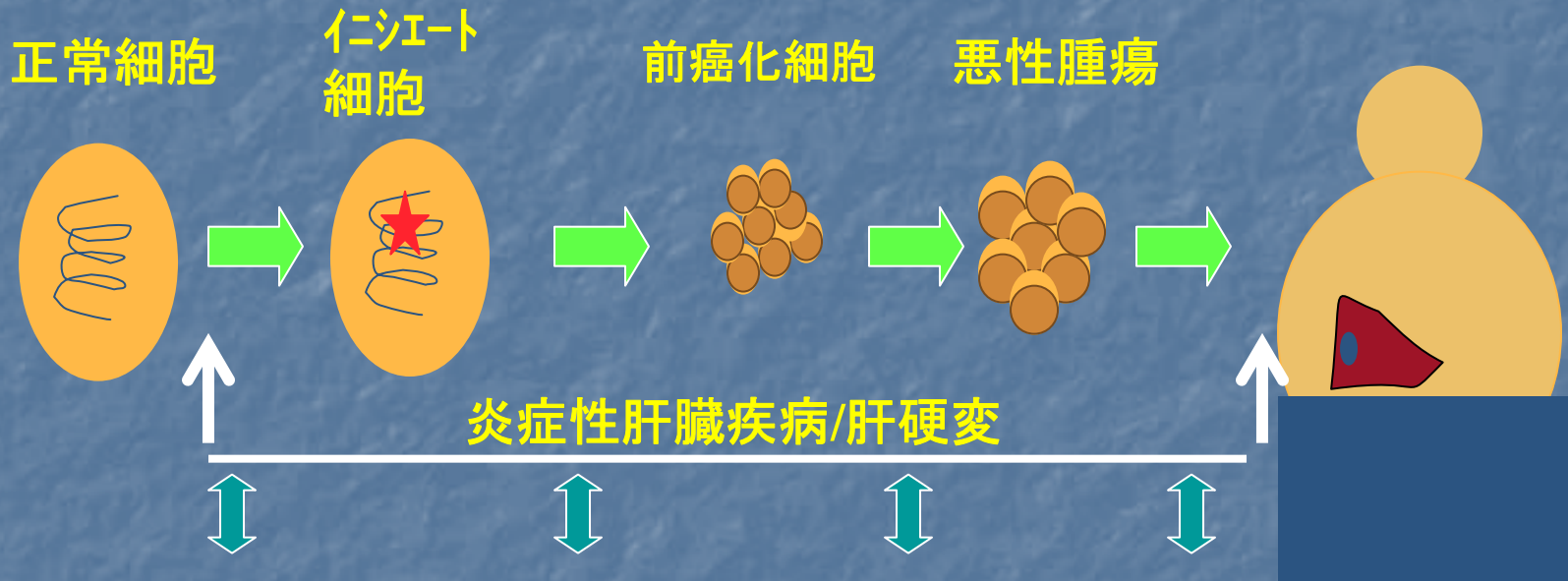
グルタチオン
トランスフェラーゼ

μ -class

GSH抱合体

化学物質 (アフラトキシンなど)

肝ガン



oncogenesの活性化 (N-ras, c-myc, c-fos)
成長因子異常亢進 (IGF-I, II, TGF- α , β)

ガン抑制遺伝子の不活性化 (p53, p16, Rb etc)

カビ毒のリスク評価

国際的には

- ✓FAO/WHO 食品添加物専門家会議(JECFA)
(コーデックス委員会に対する科学的な助言機関)
- ✓国際癌研究機関(IARC)
- ✓欧州食品安全機関(EFSA)

アフラトキシンの国際的な評価状況

✓FAO/WHO

1987 JECFA 31 st

1993 IARC

1996 JECFA 46th (total aflatoxin)

1997 JECFA 49th (total aflatoxin)

2001 JECFA 56th (aflatoxin M1)

2002 IARC (total aflatoxin)

2007 JECFA 68th (total aflatoxin)

✓European Food Safety Authority(EFSA)

2007

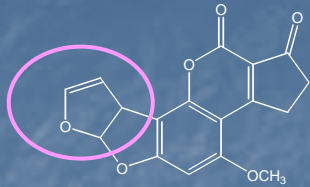
IARCによる発がん性の評価(1993)

ヒト*

動物*

総合評価**

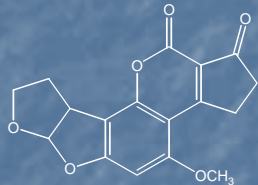
AFB₁



S

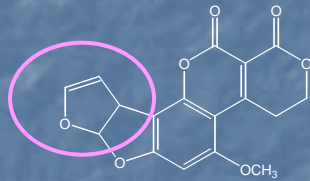
S

AFB₂



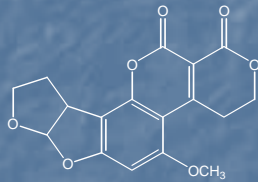
L

AFG₁



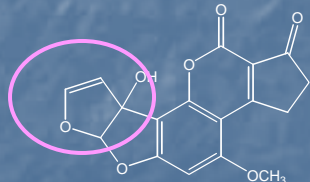
S

AFG₂



I

AFM₁



S

2B

1

* S:sufficient evidence, L:limited evidence, I:inadequate evidence

** 1:carcinogenic to human, 2B:possibly carcinogenic to human

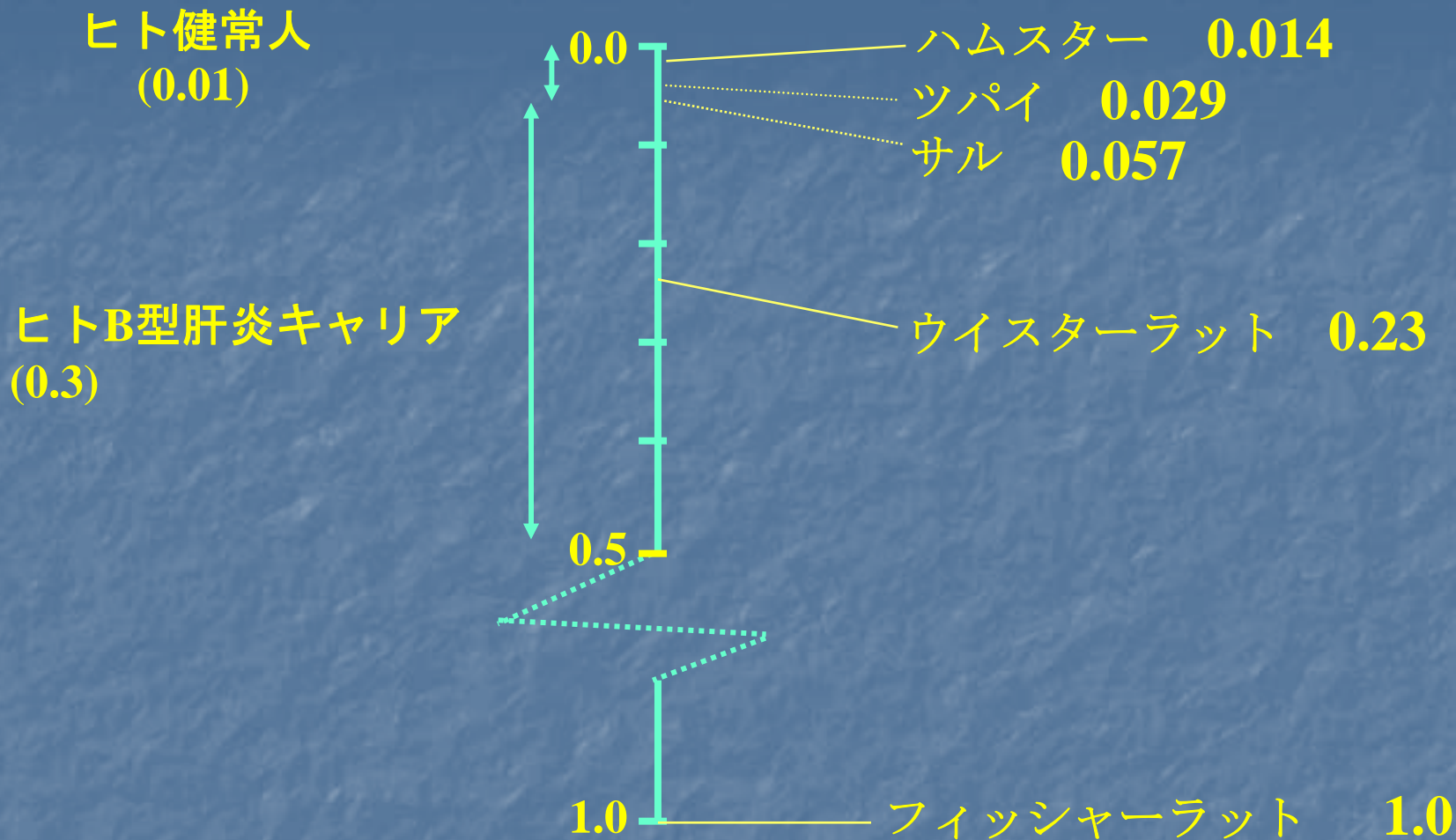
食品安全委員会 かび毒・自然毒等

専門調査会2008/10/14

JECFA(1997)における 発がんリスクの推定

疫学データに基づく人の肝臓がん発生リスクの推定 (アフラトキシンB₁の暴露量を1ng/kg/日とした場合)

	B型肝炎抗原 の有無	10万人当たり の発生率
1.Croy & Crouch (1991)	—	0.036
	+	0.50
2.Wu-Williams et al. (1992) multiplicative-linear additive-linear	—	0.0037
	+	0.094
	—	0.031
	+	0.43
3.Hosenyi (1992) (Background=3.4/100,000)	—	0.0018
	+	0.046
4.Bowers et al. (1993)	—	0.013
	+	0.328
5.Qian et al. (1994) (Background= 3.4/100,000)	—	0.011
	+	0.11
6.Wang et al. (1996) (Background= 3.4/100,000)	—	0.0082
	+	0.37



1日に体重1kg当たり1ngのアフラトキシンB₁を一生摂取した場合の
 原発性肝臓がんになるリスク（10万人に対する肝臓がん発症数）

EFSA (2007)における 発がんリスクの推定

アフラトキシンB₁の発がん性（ラット）

AFB ₁ の用量 (ug/kg体重/日)	投与期間 (週)	投与期間で 調整した用量	肝がん発生率
0	104	0	0/18
0.04	104	0.040	2/22
0.2	93	0.179	1/22
0.6	96	0.554	4/21
2.0	82	1.58	20/25
4.0	54	2.1	28/28

(Wogan *et al.*, 1974)

アフラトキシンB₁摂取量と肝臓がん発生率の関係

国名	地域	AFB ₁ 摂取量 (ng/kg体重/日)	肝臓がん発生率 (/100万人/年)
ケニア	Highland	4.2	14
	Midland	6.8	43
	Lowland	12.4	58
スワジランド	High veldt	14.3	35
	Middle veldt	40.0	85
	Lebombo	32.9	89
	Low veldt	127.1	184
トランスカイ	Four districts	16.5	91
モザンビーク	Manhica-Mangud	20.3	121
	Massinga	38.6	93
	Inhambane	77.7	218
	Inharrime	86.9	178
	Morrumbene	87.7	291
	Homoine-Maxixe	131.4	479
	Zavala	183.7	288
中国	Guangxi A	11.7	1,754
	Guangxi B	90.0	1,822
	Guangxi C	704.5	2,855
	Guangxi D	2,027.4	6,135

(Adapted from NFA, 1990)

<アフラトキシンB₁のBMDLとMOE>

実験動物の発がん性試験/ヒトの発がん性疫学調査結果から、ベンチマークドーズレベルの信頼下限値 (BMDL) が発がんリスク用量の指標として用いられる。

例：動物(ヒト)の発がん率を

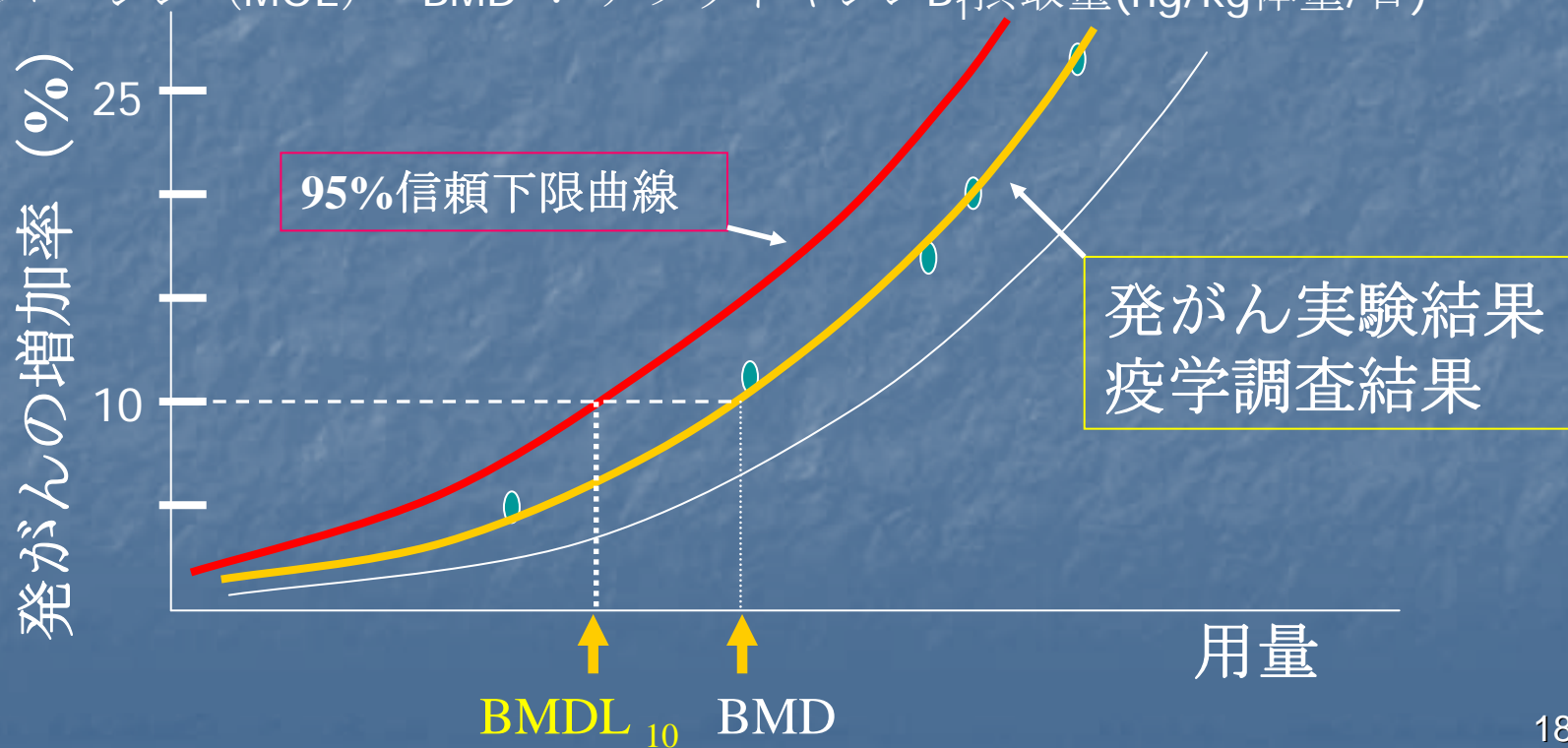
- ・ 10%上昇させる用量の95%信頼下限値 (BMDL 10)
- ・ 5%上昇させる用量の95%信頼下限値 (BMDL 5)
- ・ 1%上昇させる用量の95%信頼下限値 (BMDL 1)

ラットを使った動物実験結果から--- BMDL 10 = 170 ng/kg b.w./day

ヒトの疫学調査結果から----- BMDL 10 = 870 ng/kg b.w./day

BMDL 1 = 78 ng/kg b.w./day

暴露マージン (MOE) = BMD ÷ アフラトキシンB₁摂取量(ng/kg体重/日)



木の実の基準値を4 ug/kg とした場合の ヨーロッパ地域における発がんリスク

EFSA 2007

Upper boundで計算

GEMS/ FOOD Cluster	Intake TAF (ng/kg体重/日)	発がんリスク (JECFA) (暴露マージン)				
		HB _s Ag+ (0.2%) cancer/yr	HB _s Ag+ (7%) 100000	BMDL10 (animal)	BMDL10 (human)	BMDL1 (human)
F	0.687	0.0073	0.021	247	1266	114
B	1.934	0.0205	0.059	88	450	40

木の実の基準値を4,8,10 ug/kg とした場合、
最大1%までの暴露量の増加にすぎなかった。

木の実の多量摂食者にお
いてはアフラトキシンの
影響を受けやすい。

わが国でのアフラトキシンB₁摂取による 原発性肝臓がんのリスク

B₁ 10ug/kg規制の場合

分布	Intake AFB ₁ (ng/kg体重/日)	発がんリスク (暴露マージン)			
		(JECFA) HB _s Ag+ (2.4%) ※ cancer/yr 100000	BMDL10 (animal)	BMDL10 (human)	BMDL1 (human)
95% タイル	0.003	0.00005	56667	290000	26000
99% タイル	0.045	0.00076	3778	19333	1733

※ 日本の全人口を125,000,000人、B型およびC型肝炎キャリアーを3,000,000人として計算