

(案)

かび毒評価書

アフラトキシン M₁ 及び 飼料中のアフラトキシン B₁

2011年〇月

食品安全委員会

かび毒・自然毒等専門調査会

1	目次	
2	<審議の経緯>	2
3	<食品安全委員会委員名簿>	2
4	<食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会専門委員名簿>	3
5	要 約	4
6	I. 背景	5
7	1. 経緯	5
8	2. 現行規制等	5
9	(1) 国内規制	5
10	(2) 諸外国等の規制またはガイドライン値	6
11	II. 評価対象物質の概要	7
12	1. 名称、分子式、分子量、構造式	7
13	(1) アフラトキシン M1 (AFM1)	7
14	(2) アフラトキシン B1 (AFB1)	8
15	2. 物理化学的特性	8
16	(1) アフラトキシン M1 (AFM1)	8
17	(2) アフラトキシン B1 (AFB1)	8
18	3. AFB1 及び AFM1 の産生	9
19	4. 発見の経緯	9
20	III. 安全性に係る知見の概要	10
21	1. 実験動物等における体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）	10
22	(1) AFB1 から AFM1 等への代謝と排泄	10
23	(2) AFM1 の吸収・分布・代謝・排泄	12
24	2. 実験動物等における毒性	13
25	(1) 急性毒性 (AFM1)	14
26	(2) 遺伝毒性 (AFM1)	14
27	(3) 慢性毒性・発癌性 (AFM1)	15
28	(4) その他	16
29	3. ヒトにおける知見 (AFM1)	17
30	4. 食品中の AFB1 と AFM1	17
31	(1) 飼料中の AFB1 と畜産物中の AFM1	17
32	(2) 乳の製造・加工・保存による AFM1 の挙動・消長	30
33	5. 諸外国における評価	31
34	(1) 国際癌研究機関 (IARC)	31
35	(2) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)	31
36	(3) 欧州委員会 (EC) の食品安全機構 (EFSA)	32
37	<別紙 1：検査値等略称>	33
38	<参照文献>	34

1 <審議の経緯>

- 2010 年 12 月 14 日 厚生労働大臣より食品中のアフラトキシン M₁ 及び農林水産大臣より飼料中のアフラトキシン B₁ に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
- 2010 年 12 月 16 日 第 360 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2011 年 3 月 8 日 第 20 回かび毒・自然毒等専門調査会
- 2011 年 9 月 16 日 第 21 回かび毒・自然毒等専門調査会

2 <食品安全委員会委員名簿>

平成 23 年 1 月 6 日まで

小泉直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

平成 23 年 1 月 7 日から

小泉直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理※)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

※ 2011 年 1 月 13 日から

1 <食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会専門委員名簿>

平成 23 年 1 月 6 日まで

熊谷 進 (座長)	渋谷 淳
高鳥浩介 (座長代理)	長島裕二
荒川 修	伏谷伸宏
大島泰克	矢部希見子
川原信夫	山浦由郎
久米田裕子	山崎寛治
合田幸広	山田雅巳
小西良子	芳澤宅賈

平成 23 年 3 月 1 日から

芳澤宅賈 (座長 ^{***})	渋谷 淳
久米田裕子	長島裕二
合田幸広	伏谷伸宏
高鳥浩介 (座長代理)	宮崎 茂
荒川 修	矢部希見子
大島泰克	山浦由郎
川原信夫	山崎寛治
小西良子	山田雅巳

^{***} 2011 年 3 月 8 日から

1 要 約

2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

1 **I. 背景**

2 **1. 経緯**

3 アフラトキシン M₁ (AFM₁) は、アフラトキシン B₁ (AFB₁) の水酸化誘導体で、
4 AFB₁ に汚染された飼料を摂取した動物の乳に検出される AFB₁ 代謝産物である。現在、
5 我が国においては、食品の AFM₁ の規格基準は設定されていないが、コーデックス委員
6 会における乳の最大基準値設定の動き等を踏まえて、厚生労働省では平成 13 年度より
7 食品中の AFM₁ の汚染実態調査等を行ってきた。当該調査研究の結果を踏まえ、2010
8 年 5 月 18 日に厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品部会にお
9 いて、国際的な規制状況及び我が国の汚染実態調査等に基づき、乳中の AFM₁ について
10 議論が行われ、規格基準設定の検討をすることについて了承が得られた。

11 また、農林水産省においては、家畜の健康保護を図るため、アフラトキシンの飼料に
12 おける汚染実態及び家畜に対する毒性の強さを考慮して、配合飼料を対象とした AFB₁
13 の指導基準を暫定的に設定し、運用してきた。しかし、今般、当該指導基準については、
14 必要なデータ等を整理した上で、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭
15 和 28 年法律第 35 号）第 3 条第 1 項に基づく基準・規格等として設定することとした。

16 これらの審議結果等を受け、食品安全委員会は、厚生労働省及び農林水産省から食品
17 安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号及び第 5 号に基づき、食品
18 中の AFM₁ 及び飼料中の AFB₁ に係る食品健康影響評価について意見を求められた。

19

20 **2. 現行規制等**

21 **(1) 国内規制**

22 **①食品中の AFM₁**

23 食品中の AFM₁ の規制は行われていない。なお、総アフラトキシン(AFB₁、AFB₂、
24 AFG₁ 及び AFG₂ の総和)が 10 µg/kg を超えて検出された食品は、食品衛生法第 6
25 条第 2 号(昭和 22 年法律第 233 号)に違反するものとして取り扱うこととされている。

26

27 **②飼料中の AFB₁**

28 配合飼料については、表 1 のとおり指導基準値（昭和 63 年 10 月 14 日付 63 畜 B
29 第 2050 号）が設定されている。

30

1

表 1 我が国における配合飼料の AFB1 指導基準

対象となる飼料	AFB1 指導基準値(μg/kg)
配合飼料（牛用（ほ乳期子牛用と乳用牛用を除く）、豚用（ほ乳期子豚用を除く）、鶏用（幼すう及びブロイラー前期用を除く）、うずら用）	20
配合飼料（ほ乳期子牛用、乳用牛用、ほ乳期子豚用、幼すう用、ブロイラー前期用）	10

2

3

(2) 諸外国等の規制またはガイドライン値

4

①食品中の AFM1

5

諸外国等における食品中の AFM1 の規制又はガイドライン値は、表 2 のとおりである。

6

7

8

表 2 諸外国における食品中の AFM1 の規制またはガイドライン値

国又は地域	対象食品	AFM1 最大基準値(μg/kg)	根拠文書
コーデックス委員会	乳	0.5	CODEX STAN193-1995
米国	牛乳（液状乳製品）	0.5	Compliance Policy Guide
EU	生乳、加熱処理乳、乳を原材料とする食品の原料乳	0.050	COMMISSION REGULATION(E C)No 165/2010
	調製粉乳及びフォローアップ調製粉乳（乳児用乳及びフォローアップ乳を含む）	0.025	
	乳幼児向け特殊医療目的の栄養食品	0.025	

9

10

②飼料中のアフラトキシン

11

諸外国等における飼料中のアフラトキシンの規制又はガイドライン値は、表 3 のとおりである。総アフラトキシン（アフラトキシン B1,B2,G1,G2 の合算）で規制している場合と AFB1 のみで規制している場合がある。

12

13

14

15

表 3 諸外国における飼料中のアフラトキシンの規制またはガイドライン値

国又は地域	対象飼料	対象物質	基準値(μg/kg)	参照文書
米国	肉用牛の仕上げ（肥育）用トウモロコシ及び落花生製品	B1,B2 G1,G2	300	Compliance Policy Guide
	肉用牛、豚又は家きん（年齢又は繁殖状況にかかわらず）用綿実粕	2	300	
	体重 100 ポンド以上の豚の仕上げ用トウモロコシ及び落花生製品		200	

アフラトキシン M の評価書(案)毒性部分
 のたたき台(案) 平成 23 年 9 月 16 日

	繁殖肉用牛、繁殖豚又は成鶏用トウモロコシ及び落花生製品		100	
	幼獣用トウモロコシ、落花生製品及び綿実粕以外の飼料並びに飼料原料		20	
	乳用家畜用、上記以外の動物種・用途、あるいは、用途が特定されていないトウモロコシ、トウモロコシ製品、綿実粕、並びにその他の動物性原料と飼料原料		20	
EU	すべての飼料原料	B1	20	DIRECTIVE E 2002/32/EC
	牛、羊及び山羊用完全配合飼料(以下を除く) ● 乳用牛用完全配合飼料 ● 子牛及び子羊用完全配合飼料		20	
	豚及び家きん用完全配合飼料 (幼畜用を除く)		5	
	その他の完全配合飼料		10	
	牛、羊及び山羊用補完飼料 (乳用牛用、子牛及び子羊用補助飼料を除く)		20	
	豚及び家きん用補完飼料 (幼畜用を除く)		20	
	その他の補完飼料		5	

1

2 **II. 評価対象物質の概要**

3 **1. 名称、分子式、分子量、構造式**

4 **(1) AFM1**

5 ①化学名

6 CAS (No. 6795-23-9)

7 和名 : (6a*R*,9a*R*)-2,3,6a,9a-テトラヒドロ-9a-ヒドロキシ-4-メトキシシクロペンタ
 8 [c]フロ(3',2':4,5)フロ[2,3-*h*][*l*]ベンゾピラン-1,11-ジオン(9CI)

9 英名 : (6a*R*,9a*R*)-2,3,6a,9a-Tetrahydro-9a-hydroxy-4-methoxycyclopenta
 10 [c]furo(3',2':4,5)furo[2,3-*h*][*l*]benzopyran-1,11-dione (9CI)

11

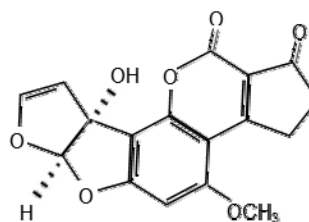
12 ②分子式

C₁₇H₁₂O₇

14 ④構造式

13 ③分子量

328.3



15

1 (2) AFB1

2 ①化学名

3 CAS (No. 1162-65-8)

4 和名 : (6a*R*,9a*S*)-2,3,6a,9a-テトラヒドロ-4-メトキシシクロペンタ

5 [c]フロ-(3',2':4,5)フロ[2,3-*h*][*l*]ベンゾピラン-1,11-ジオン(9CI)

6 英名 : (6a*R*,9a*S*)-2,3,6a,9a-Tetrahydro-4-methoxycyclopenta

7 [c]furo-(3',2':4,5)furo[2,3-*h*][*l*]benzopyran-1,11-dione (9CI)

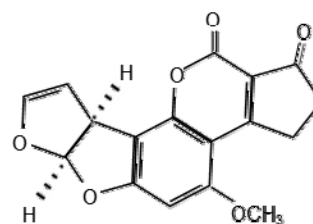
9 ②分子式

C₁₇H₁₂O₆

11 ④ 構造式

10 ③分子量

312.3



12

(参照 1(2002)#615)

14 2. 物理化学的特性

15 (1) AFM1

16 物理的性状 : 淡黄色の結晶。青紫色の蛍光を発する。

17 融点 : 表 4 参照

18 吸収スペクトル : 表 4 参照

19 溶解性 : 水にわずかに溶解。中程度の極性を有する有機溶媒 (クロロホルム等)、
20 メタノール及びジメチルスルホキシドには易溶性

21 安定性 : 食品中のアフラトキシンは安定性が極めて高く、通常加熱調理条件等
22 ではほとんど分解されない。純粋なアフラトキシンは酸素存在下での紫
23 外線照射、強酸条件下 (pH3 以下) や強アルカリ条件下 (pH10 以上)
24 又は酸素存在下での紫外线照射等の強い条件下では分解される。

25 反応性 : アルカリ条件下では、ラクトン環が開くが、可逆的反応である (酸を加
26 えると閉環する)。アルカリ条件下で加熱すると、ラクトン環が開いて、
27 脱炭酸が起こり分解し、さらにメトキシ基が脱離して芳香環化する。

29 (2) AFB1

30 物理的性状 : 白色の結晶。青色の蛍光を発する。

31 融点 : 表 4 参照

32 吸収スペクトル : 表 4 参照

1 溶解性： AFB1 は、水及び非極性溶媒には不溶性。中程度の極性を有する有機
2 溶媒（クロロホルム等）、メタノール及びジメチルスルホキシドには易
3 溶性。

4 安定性：食品中のアフラトキシンは安定性が極めて高く、通常の加熱調理条件等
5 ではほとんど分解されない。純粋なアフラトキシンは酸素存在下での紫
6 外線照射、強酸条件下（pH3 以下）や強アルカリ条件下（pH10 以上）
7 又は酸素存在下での紫外線照射等の強い条件下では分解される。

8 反応性：アルカリ条件下では、ラクトン環が開くが、可逆的反応である（酸を加
9 えると閉環する）。アルカリ条件下で加熱すると、ラクトン環が開いて、
10 脱炭酸が起こり分解し、さらにメトキシル基が脱離して芳香環化する。

11
12 表 4 アフラトキシンの融点及び紫外部吸収

名称	融点 (°C)	紫外部吸収 (エタノール)	
		λ_{\max} (nm)	ϵ (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)
AFB1	268~269 (分解)	223	25,600
		265	13,400
		362	21,800
AFM1	299 (分解)	226	23,100
		265	11,600
		357	19,000

13 (参照 1(2002)#615)

14
15 **3. AFB1 及び AFM1 の産生**

16 アフラトキシン(B1、B2、G1 及び G2)は、真菌類の不完全菌類に属するかび
17 *Aspergillus flavus* 及び *Aspergillus parasiticus* 等によって産生される二次代謝産物
18 の毒素である。これらの菌は、土壌や食品など自然界に広く分布する。

19 AFM1 は、AFB1 に汚染された飼料を摂取した動物の肝臓で産生される AFB1 代
20 謝産物のひとつで、乳中にも排泄される。また、*Aspergillus flavus* 又は
21 *Aspergillus parasiticus* の培養によりわずかに AFM1 が産生されることが報告され
22 ている(参照 2(1987)#22, 3(1989)#27, 4(2009)#616)。

23
24 **4. 発見の経緯**

25 AFB1 の発見の経緯については、「かび毒評価書 総アフラトキシン(アフラトキ
26 シン B₁、B₂、G₁ 及び G₂)」(2009 年 3 月 19 日付府食第 261 号。以下「総アフラト
27 キシン評価書」という。)に記載されている。(参照 4(2009)#616)

28 AFM1 は、ヒトや動物に摂取された AFB1 が体内で水酸化された代謝物であり、

1 乳中に認められたことより AFM1 と名付けられた。1963 年、アフラトキシンを摂取
2 したウシの乳中に認められるアフラトキシン残留物をアヒルのヒナに摂取させると
3 アフラトキシンと同様の毒性を示すことが報告された。AFM1 は、AFB1 を単回投
4 与した動物の肝臓、腎臓、血液及び尿中にも認められる。アフラトキシン (B1、B2、
5 G1、G2) が投与されたウシの乳から AFM1 の他に AFM2¹及び AFM4 も報告されて
6 いるが、知見は少ない。AFM2 及び AFM4 の乳中濃度は AFM1 に比べて非常に少な
7 く、乳に移行するアフラトキシンのなかで、ヒトの健康影響を考えるうえで最も注意
8 すべきなのは AFM1 である。(参照 3(1989)#27, 5(1962)#1)

9

10 III. 安全性に係る知見の概要

11 公表文書、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) (1998 年及び 2001
12 年)、欧州食品安全機関 (EFSA) (2004 年)、国際癌研究機関 (IARC) (1993
13 年及び 2002 年) の資料等を基に安全性に関する主な科学的知見を整理した。

14

15 1. 実験動物等における体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄)

16 (1) AFB1 から AFM1 等への代謝と排泄

17 アフラトキシンの代謝については総アフラトキシン評価書に記述されており、本
18 評価書では、主に家畜における AFB1 の代謝中心にまとめた。(参照 4(2009)#616)。

19 経口摂取された AFB1 は消化管で吸収され、主に肝臓で代謝されて排泄される。
20 一部の AFB1 及びその代謝物は、AFB1 を摂取した直後に組織に認められている。
21 AFB1 は、ヒツジ及びラットでは十二指腸から吸収されることが示されており、単
22 胃動物では投与量の約 90%が吸収される。ウシに³H]-AFB1(0.5 mCi)が経口投与
23 されると 2 時間後には血液中に³H]-AFB1 が認められ、24 時間後まで血中濃度が
24 経時的に上昇した。ウシでは、AFB1 が前胃で速やかに吸収されると考えられた(参
25 照 6(1974)#124)。ウシでは、一般に、アフラトキシンが前胃の細菌叢(フローラ)に
26 より一部分解されるため、単胃動物よりアフラトキシンに対する感受性が低い。(参
27 照 7(2004)#605, 8(2001)#618, 9(1989)#590, 10(2009)#606)

28 吸収された AFB1 は肝臓で水酸化酵素ファミリーの総称であるシトクロム
29 P450(CYPs)等により、AFM1、アフラトキシン M₄(AFM4)、アフラトキシン P₁
30 (AFP1)、アフラトキシン Q₁(AFQ1)、アフラトキシコール(AFL)又は、AFB1-8,9-
31 エポキシド(AFBO)等に代謝される(図 1 参照)。AFL は、水酸化されると AFLM1
32 となる。AFBO にはエクソ体とエンド体の異性体が存在する。エクソ体 AFBO は
33 反応性が高く、細胞内でタンパク質や DNA と付加体を形成し、AFB1 の細胞毒性
34 の主要なメディエータであることが示されている。エクソ体 AFBO は主にグアニ

¹ AFB2 の代謝物

1 ンヌクレオチドの N⁷位に結合し、DNA 付加体である AFB₁-N⁷-グアニンが形成さ
2 れる。AFB₁ の代謝物の量比には、動物種間で差異が認められている。(参照
3 1(2002)#615, 8(2001)#618, 11(2008)#500, 12(1993)#614, 13(1998)#5, 14(2001)#604,
4 15(1998)#602, 16(1981)#583)

5 ウシにおける AFB₁ の代謝を調べる目的で、[¹⁴C]-AFB₁ をウシ肝細胞と in vitro
6 で培養すると、15~22%が AFQ₁ 及び AFM₁ を含む代謝物に変換され、61~64%
7 が、可溶性の代謝物に変換された。AFB_{2a}、AFP₁、AFL は認められなかった。(参
8 照 17(1977)#569)

9 AFB₁ の代謝には、CYP3A4、3A5 及び 1A2 の関与が報告されており、ヒトでは
10 CYP1A2 により AFB₁ が酸化反応を経て主にエンド体 AFBO 及び AFM₁ に代謝さ
11 れることが示されている。AFBO は、更にグルタチオントランスフェラーゼ(GSTs)
12 により、グルタチオン(GSH)と結合することにより解毒化されて排泄される。また、
13 AFBO は非酵素的に水酸化されることにより 8,9-ジヒドロジオールに変換され解
14 毒化される。マウスでは、AFBO に対し強い活性を持つ α-GST が発現され、AFBO
15 -GSH 抱合体を形成し、解毒化する。ラットは、α-GST をほとんど発現せず、そ
16 のためアフラトキシンの発癌感受性が高い。サル(*Macaca fascicularis*)の肝臓では
17 μクラスの GST が、AFBO の代謝に関与している(参照 15(1998)#602,
18 18(1994)#1007, 19(1996)#41)。ヒト肝臓の α-GST は、AFBO を解毒する作用をほ
19 とんど示さず、ミクロソームエポキシド加水分解酵素(mEH)が AFBO の解毒に関
20 与していることが示唆された(参照 20(2002)#533)。

21 アフラトキシンの感受性が、ヒト、動物種間で異なるのは、アフラトキシンの吸
22 収量や代謝の違いによって DNA 複合体の形成割合が異なることによると考えられ
23 ている。(参照 8(2001)#618, 12(1993)#614, 13(1998)#5, 14(2001)#604, 15(1998)#602)

24 Sprague-Dawley ラット(雌、3 匹/群)に 2 μCi の [¹⁴C]-AFB₁(125 μCi/μmol)を経
25 口投与すると、投与後 6 時間目までに採取された尿、糞、及び解剖後に採取された
26 乳腺・乳から 8.8%、65.0%、2.6%の [¹⁴C]が各々回収された。ヤギ(2 頭/群)に 196 μCi
27 の [¹⁴C]-AFB₁ を経口投与すると、120 時間目までに尿、乳、糞から 30.9%、1.05%、
28 52.3%の [¹⁴C]が回収された。乳では、回収されたアフラトキシンのほとんどが
29 AFM₁ であり、その他に AFQ₁ 及び AFL がごく微量検出された。(参照
30 21(1986)#552)

31 F344 ラット(雄、1 匹)に 91 μg/kg 体重の AFB₁ が 2 日間腹腔内投与され、最終
32 投与から 18 時間に尿中に排泄される AFB₁ の代謝物が調べられた。尿中の AFB₁、
33 AFM₁ 及び AFP₁ 濃度は、各々 1.38、48.8 及び 41.4 ng/ml で、18 時間までの排泄
34 総量は、各々 5.52、195.2 及び 165.6 ng であった。尿中には AFB₁-8,9-ジヒドロジ
35 オール及び AFQ₁ も検出された(参照 22(2007)#229)。

36 ブロイラー(雌雄不明、3 羽/群)に 0.1 mg/kg 体重の [¹⁴C]-AFB₁ が 14 日間投与

1 されると、経時的に^[14C]の糞への排泄が増加し、糞中濃度は 24 時間後から一定値
2 となった。投与した^[14C]-AFB1 の 90.64%が、糞から排泄された。最終投与 5 時間
3 後には、投与した^[14C]-AFB1 の 9.36%にあたる放射性物質が血液、肝臓、心臓、
4 砂嚢、胸肉及びモモ肉から回収され、各々の割合は 11.04、9.83、4.30、12.52、31.66
5 及び 30.63%であった。すべてのサンプル中の ^[14C]-AFB1 あるいはその代謝物の
6 81.2%は水溶性物質として可溶性分画に認められ、その 31.5%が AFM1 のグルクロ
7 ン酸抱合体と考えられた。(参照 23(1973)#565)

8 ウシ(種不明)に^[3H]-AFB1(0.5 mCi)が経口投与され、投与後 98 時間まで乳、尿
9 及び糞への排泄が調べられた。尿に排泄されたアフラトキシンの半量が投与後 24
10 時間以内に排泄された。糞への排泄速度のピークは摂取後 36~60 時間、乳への排
11 泄速度のピークは摂取後 40~60 時間であった。投与した AFB1 の 15%が 96 時間
12 で排泄されたが、主な排泄経路は糞であり、乳への移行は最も少なかった。(参照
13 6(1974)#124)

14 ウシ(Holstein-Friesian、5 頭/群) に自然汚染トウモロコシを用いて 350~450
15 µg/kg 飼料の濃度でアフラトキシンを含む混合飼料が 15 週間投与され、投与 4 週
16 目から血液と尿中の AFB1 及び AFM1 が測定された。投与終了後、回復期間とし
17 て更に 2.5 週間観察された。投与期間中の血液には AFM1 が 0.16~0.38 µg/L 認め
18 られ、AFB1 は痕跡程度であった。尿中には 5 週目から AFB1 及び AFM1 が 0.56
19 及び 5.60 µg/L 認められ、12 週目まで次第に増加し、各々 1.62、15.32 µg/L となっ
20 た。回復期間終了時には AFB1 及び AFM1 は検出限界以下(各々 0.1 µg/L 未満)とな
21 った。(参照 24(1983)#572)

22 ヒトにおいて、AFB1 摂取量と尿に排泄された AFM1 量及び AFB1 摂取量と尿
23 に排泄された AFB1-N⁷-グアニン量にはそれぞれ相関が認められ、相関係数はそれ
24 ぞれ $r=0.55(P<0.00001)$ 及び $r=0.65(P<0.000001)$ であった。著者らは、男性では摂
25 取された AFB1 の 7.6%が、女性では 4.4%が尿より代謝物となって排泄されたと推
26 定している(参照 25(1992)#502)。JECFA では、摂取された AFB1 のおよそ 2~7%
27 が尿中に AFM1 として排泄されると推定している(参照 15(1998)#602)。
28

29 (2) AFM1 の吸収・分布・代謝・排泄

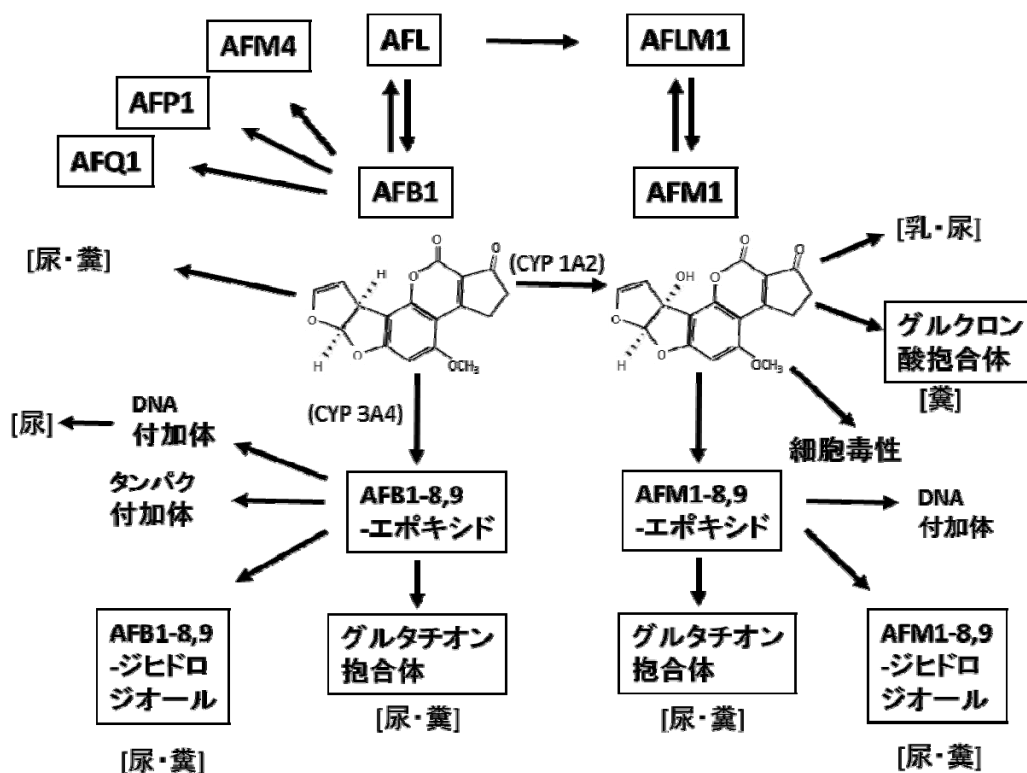
30 AFM1 の吸収・分布・代謝・排泄に関するデータは限られている。AFM1 の一部
31 は、グルクロン酸と結合して胆汁を経て排泄される。また、一部は循環系に入り、
32 乳中や尿中に排出される。(参照 26(2008)#501)

33 NADPH 存在下で、ヒト肝臓ミクロソームによる *in vitro* での^[3H]-AFB1 又は
34 ^[3H]-AFM1 の代謝が調べられている。ヒトでは AFM1 から毒性のある AFM1-8,9-
35 エポキシドを生成する作用が小さく、AFM1-8,9-エポキシドの代謝物と考えられる
36 AFM1-8,9-ジヒドロジオールの量も、AFB1-8,9-エポキシドの代謝物である

1 AFB1-8,9-ジヒドロジオールの量と比較すると少なかった。マウス肝臓ミクロソームは、AFB1 又は AFM1 と培養すると各々のエポキシドとグルタチオンとの結合を触媒した。ヒト肝臓ミクロソームではこの触媒作用は認められなかった。(参照 14(2001)#604, 27(1998)#109)

5 AFM1 は *in vitro* で還元されるとアフラトキシコール M1(AFLM1)となる。一方、AFLM1 は、NADP-依存的にヒト肝臓ミクロソームと培養すると酸化されて AFM1 となる。また、AFL をイヌの肝ミクロソームと培養すると AFLM1 が生成される。(参照 16(1981)#583)

9 AFB1 及び AFM1 の主な代謝経路を図 1 に示した。(参照 16(1981)#583, 10 27(1998)#109, 28(2005)#274)



11
12
13 図 1 AFB1 及び AFM1 の主な代謝経路

14
15 **2. 実験動物等における毒性**

16 AFB1 の実験動物等における毒性については、総アフラトキシン評価書に明記さ
17 れており、新しい知見はみられない(参照 4(2009)#616)。

18 AFM1 に関する毒性は、経口投与のデータを中心に以下にとりまとめた。
19

1 (1) 急性毒性

2 ふ化したばかりのアヒルのヒナは、AFB1 及び AFM1 に極めて高い感受性があり、
3 経口投与による半数致死量 (LD₅₀) は AFB1 及び AFM1 で共に 12~16 µg/羽
4 であった。AFM1 摂取により肝障害と腎障害を示す組織病理学的所見が認められ、
5 それらの所見は AFB1 によるものと同様であった(参照 29(1967)#126)。尿細管の壊
6 死は AFM1 投与群のみに認められた。AFM1 は水酸基を有するため AFB1 より極
7 性が高く、容易に水に溶けて尿中から排泄されやすいと考えられている。アヒルの
8 試験では、AFM1 に自然暴露された乳は AFM1 を同量添加した乳ほど障害を引き
9 起こさず、AFM1 が自然暴露に由来するものか添加したものかにより、毒性に差が
10 あることが示唆された(参照 3(1989)#27, 14(2001)#604)。
11

12 (2) 遺伝毒性

13 *Salmonella typhimurium* TA98、TA100、又は TA1537 を用いた Ames 試験に
14 おいて AFM1 は遺伝子突然変異を誘発した。*S. typhimurium* TA98 又は TA100
15 における遺伝子突然変異の誘発は、AFB1 を 1 とすると AFM1 は各々 0.032 又は
16 0.023 であった。(参照 12(1993)#614, 30(1976)#1006, 31(1978)#578)

17 ラット肝細胞において、*in vitro* で不定期 DNA 合成 (UDS) の誘発が認められ
18 た。UDS が認められた最低濃度を比較すると、AFM1 は AFB1 の 1/2 であった。(参
19 照 3(1989)#27, 12(1993)#614)

20 キイロシヨウジョウバエを用いた DNA 修復試験の結果、AFM1 は DNA 損傷を
21 誘発した。AFM1 の活性は AFB1 の 1/3 であった。mwh/flr3 を用いたウイングス
22 ポット試験の結果、AFM1 と AFB1 の毒性は同等であった。(参照 32(1995)#143)

23 ニジマスから分離された肝細胞と AFB1 又はその代謝物を *in vitro* で 1 時間培養
24 後、DNA を抽出して付加体形成が調べられた。付加体形成は、AFB1 を 1 とする
25 と、AFL で 0.53 ± 0.07 、AFM1 で 0.81 ± 0.20 及び AFLM1 で 0.83 ± 0.24 であり、
26 いずれも AFB1 と比較すると有意に少なかった。(参照 33(1988)#589)

27 ニジマスの稚魚に [³H]-AFB1、 [³H]-AFL、 [³H]-AFM1 又は [³H]-AFLM1 が 2 週
28 間投与された。いずれの場合も肝臓に投与量依存的な DNA 付加体形成が認められ
29 た。投与量当たりの DNA 付加体形成率は、相対 DNA 結合係数として、飼料 g あ
30 当たりのアフラトキシン量(pmol)あたりに換算した、mg DNA あたりのアフラトキシ
31 ン量(pmol)であらわすと、AFB1、 AFL、 AFM1 及び AFLM1 で各々 20.7×10^3 、
32 20.3×10^3 、 2.35×10^3 及び 2.22×10^3 であった(本報告から推定すると、AFM1 の
33 活性は AFB1 の約 1/9 であった)。(参照 13(1998)#5)

34 ラット(ZUR:SIV-Z)に [¹⁴C]-AFB1 又は [¹⁴C]-AFM1 が経口投与されると、6~8 時
35 間後の肝臓において両物質ともに DNA 付加体が形成された。投与量当たりの付加
36 体形成率を共有結合係数として、kg 体重あたりのアフラトキシン投与量(mmol)あ

1 なりに換算した、ヌクレオチド(mol)あたりのアフラトキシン結合量 (μmol) であ
2 らわすと、AFB1 では 10,400、AFM1 では 2,100 であり、AFM1 は AFB1 の 1/5
3 であった。同じ試験でマウス(ZUR:ICR-Z)及びブタ(Hampshire と Deutsches
4 Edelschwein の交雑種)にも $[^{14}\text{C}]$ -AFB1 が経口投与され、マウス、ラット及びブ
5 タの肝臓における DNA 付加体形成が比較された。同様に換算した投与量当たりの
6 DNA 付加体形成率はマウスでは、経口投与 6~8 時間後に 240 であり、マウスの
7 付加体形成率はラットの 1/100 であった。ブタでは 24 時間後に 10,199 及び 48 時
8 間後に 13,300 であり、付加体形成率はラットとほぼ同じであったが、ピークとな
9 る時間はラットより遅かった。(参照 34(1980)#540)

11 (3) 慢性毒性・発癌性

12 ①ニジマス

13 ニジマスに 0、4、16、32 又は 64 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料の AFM1 あるいは 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料の
14 AFB1 を含む飼料を 12 ヶ月間給餌し、その後、回復期間としてアフラトキシン
15 を含まない飼料を 16 ヶ月又は 20 ヶ月間給餌する試験が実施された。12 ヶ月後
16 の肝臓癌の発生率は、4 及び 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料の AFM1 投与群並びに 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料の
17 AFB1 投与群でそれぞれ 13%、60%及び 48%であった。AFM1 で肝臓癌が誘発され
18 た雌のニジマスは、成熟期間(16~20 ヶ月)に雄よりも有意に致死率が高かった。ニジ
19 マスを用いた本研究では、AFM1 は肝臓に対して発癌性を示すが、その活性は AFB1
20 より低いと結論づけている。(参照 3(1989)#27)

21 ニジマスに 0、5.9 又は 27.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料の AFM1 あるいは 5.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料の AFB1
22 が 16 ヶ月給餌された。5、9 及び 12 ヶ月後に、アフラトキシン非投与の対照群を含めた
23 すべての群で肝臓にセロイド変性が認められたが、腫瘍及び前癌状態は観察されな
24 かった。16 ヶ月後では 27.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料の AFM1 及び 5.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料の AFB1 投与群
25 で肝細胞癌及び小結節過形成の発生が認められた。各々の発生頻度は、AFM1 投与
26 群で 2%及び 6%並びに AFB1 投与群で 13%及び 23%であった。(参照 3(1989)#27)

28 ②ラット

29 Fischer ラット(雄、62 匹/群) に、0、0.5、5 又は 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料の AFM1 を
30 21 ヶ月間混餌投与する発癌試験が実施された。陽性対照として 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料の
31 AFB1(42 匹/群) が投与された。50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料の AFM1 を試験終了まで摂取し
32 たラットの AFM1 総摂取量は約 1 mg/匹 であった。AFM1 及び AFB1 の 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$
33 飼料投与群では、投与 16 ヶ月から肝腫瘍が認められた。肝腫瘍(直径 2 mm より
34 大きい肝細胞癌及び腫瘍性結節の合計) の発生頻度を表 5 に示した。21 ヶ月に
35 認められた 6 匹の肝腫瘍のうち 2 匹が肝細胞癌であった。0.5 及び 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料
36 の AFM1 投与群では肝腫瘍は認められなかった。50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料 AFB1 投与群で

1 は 16 及び 17 ヶ月に認められた肝腫瘍のすべてが肝細胞癌であった。50 µg/kg 飼
 2 料の AFM1 投与群では、腸の腺癌が 3 匹に認められ、著者らは AFB1 に比べて
 3 AFM1 は腸管上皮からの吸収が遅く、残留することによるのかもしれないと考え
 4 た。(参照 2(1987)#22 ,35(1984)#54)

6 表 5 Fisher ラットにおける肝腫瘍の発生率

期間(月) 投与量 (µg/kg 飼料)	肝臓癌発生数/と殺ラット数							ラット 総数
	3	6	10	16	17	19	21	
対照群 0	0/3	0/3	0/6	1/8	0/12	0/10	0/21	63
AFM1 0.5	0/3	0/3	0/7	0/5	0/12	0/24	0/8	62
5	0/3	0/3	0/4	0/2	0/3	0/22	0/25	62
50	0/3	0/3	0/7	1/6	0/6	2/19	6/18	62
AFB1 50	0/3	0/3	0/7	9/9	19/20	—	—	42

7
 8 また、著者らは、肝細胞癌の認められた飼料中濃度に基づいて、Fischer ラッ
 9 トにおける AFM1 と AFB1 の発癌性の強さを比較した。AFB1 については、既
 10 に報告されている雄の Fischer ラット(18~28/群)を用いた発癌試験の結果が用
 11 いられた。試験期間中 AFB1 を投与しない対照群に肝細胞癌は認められなかつた
 12 が、1~100 µg/kg 飼料の AFB1 投与群では用量及び時間依存的に肝細胞癌の増
 13 加が認められ、1 µg/kg 飼料の AFB1 投与群で投与開始 104 週後に 22 匹中 2 匹
 14 及び 5 µg/kg 飼料の AFB1 投与群で 93 週後に 22 匹中 1 匹に肝細胞癌が認めら
 15 れている(参照 36(1974)#560)。この報告より、肝細胞癌の認められた濃度を AFB1
 16 については 1~5 µg/kg 飼料とし、また、AFM1 の投与試験の結果、肝細胞癌の
 17 認められた AFM1 濃度が 50 µg/kg 飼料であったことより、著者らは肝細胞癌の
 18 認められた濃度を比較して、AFM1 の肝細胞癌の誘発率は AFB1 の 2~10%と推
 19 定した(参照 2(1987)#22, 35(1984)#54)。

21 (4) その他

22 シトクロム P450 を発現しているヒト B リンパ芽球由来細胞株 MCL-5 細胞を、
 23 0、0.05、0.1、0.5、1.0、5.0 µg/ml の AFB1 あるいは 0、0.05、0.1、0.5、1.0 µg/ml
 24 の AFM1 存在下で培養した結果、AFB1 は 0.1 µg/ml より用量依存的に細胞毒性を
 25 示したが、AFM1 は細胞の生存率に影響を及ぼさなかった。一方、シトクロム P450
 26 を発現していない cHol 細胞を用いた同様の試験では、AFB1 は細胞毒性を示さな
 27 かったのに対し AFM1 は 0.5 µg/ml 以上で細胞の生存率を低下させた。この結果
 28 は、AFM1 が代謝活性化を経ずに直接細胞毒性を有することを示している。(参照

1 27(1998)#109)

2 AFB1 及び AFM1 の造血細胞コロニー形成能に及ぼす影響が調べられた。AFB1、
3 AFM1 共に *in vitro* でマウス及びヒトの顆粒球/マクロファージ系前駆細胞
4 (CFU-GM)及び赤芽球系前駆細胞(BFU-E)のコロニー形成能を阻害した。造血細胞
5 の感受性はマウスよりヒトで強かった。造血細胞に対する AFM1 の影響は、AFB1
6 の影響とほぼ同じであった。(参照 37(2009)#299)

8 3. ヒトにおける知見

9 ヒトにおいて乳及び乳製品からの AFM1 摂取による肝臓癌との関連性を示す知見
10 はない。(参照 1(2002)#615)

12 4. 食品中の AFB1 と AFM1

13 (1) 飼料中の AFB1 と畜産物中の AFB1 及び AFM1

14 AFB1 及びその代謝物の組織残留は、AFB1 を摂取した動物種、摂取期間、摂取
15 量及び用いられたアフラトキシンの精製度等により異なることが報告されている。
16 (参照 14(2001)#604, 38(1986)#510, 39(1977)#513, 40(1972)#570)

18 ①乳中の AFM1

19 ウシに AFB1 が 3~6 日間恒常的に混餌投与されると、早ければ投与 12 時間
20 後、遅くとも 2 日目には乳中に AFM1 が認められ、その後 AFM1 濃度は上昇し
21 て一定状態となる。AFB1 汚染飼料の投与を止めると 2~4 日後に AFM1 は検出
22 されなくなる。(参照 3(1989)#27, 40(1972)#570)

23 ウシに汚染落花生を用いて 4 mg/kg 飼料の用量で AFB1 を 18 日間混餌投与す
24 ると、投与開始後 12~24 時間後には乳中に AFM1 が認められた。乳中 AFM1
25 の濃度と乳の収量に相関は認められなかった。AFB1 投与終了後、乳中の AFM1
26 濃度は急速に低下して 3 日後には検出されなかった(検出限界不明)。(参照
27 41(1964)#91)

28 ウシ(種不明、4~6 頭/群)に自然汚染綿実を用いて 220 µg/kg 飼料 (1.2 mg/頭/
29 日)の用量で 9 日間 AFB1 を混餌投与する飼料中 AFB1 から乳中 AFM1 への移行
30 試験が実施された。ウシが摂取した AFB1 量/日に対する乳中 AFM1 量/日の割
31 合(移行率)は 0.43~1.38%であった。投与終了 72 時間後の乳中には AFM1 は
32 認められなかった。検出限界は 0.1 µg/L であった。(参照 42(1973)#102)

33 ウシ(種不明、4 頭/群)に人工汚染米より抽出された AFB1 を 10、50、250 又
34 は 1250 µg/kg 飼料 (1 日摂取量 46、250、1,342 又は 7,313 µg/頭)で 14 日間混
35 餌投与する乳への移行試験が実施された。10 µg/kg 飼料投与群では乳中の AFM1
36 は検出されず、50 µg/kg 飼料群で AFM1 が微量(~0.01 µg/L)認められた。250

1 及び 1,250 µg/kg 飼料投与群において乳中 AFM1 濃度は 4 日目まで増加し、各々
2 0.26 及び 0.82 µg/L となり、14 日目まで一定の濃度であった。(参照 6(1974)#124)

3 ウシ(Friesian 及び Friesian と dairy cow の交配種)に 10.2 µg/kg 飼料の自然
4 汚染 AFB1 を混餌投与し、低濃度の AFB1 を含む飼料を摂取したウシにおける
5 乳中 AFM1 濃度が 7 日間調べられた。ウシの AFB1 摂取量は 155~244 µg/頭/
6 日で、乳中 AFM1 は 0.01~0.33 µg/L、平均は 0.19 µg/L(検出限界 0.01 µg/L)で
7 あった。AFB1 の移行率は約 2.2%であった。(参照 43(1980)#556)

8 ウシ(Holstein、6 頭)に 13 mg/頭/日の AFB1(461~550 µg/kg 飼料)を 7 日間混
9 餌投与する乳への移行試験が実施された。乳中の AFM1 は、5~7 日目に最高値
10 となり、2~7 日に 2.10~4.40 µg/kg であった。AFB1 投与終了後の回復期間 4
11 日目には AFM1 は検出できなかった(検出限界:0.1 µg/kg)。同種のウシ 3 頭に 13
12 mg/頭/日の培養 AFB1(425~770 µg/kg 飼料)が 7 日間混餌投与された結果、2~7
13 日における乳中の平均 AFM1 濃度は各々 9.22、1.05、10.58 µg/kg とバラついた。
14 (参照 44(1982)#579)

15 ウシ(Holstein、2 頭)に人工汚染米より抽出された AFB1 が 0.5 mg/kg 体重の
16 用量で単回投与された。1 頭は 60 時間以内に死亡した。残りの 1 頭について乳、
17 血漿及び赤血球中の AFL、AFB 1 及び AFM1 濃度が 10 日間観察された。AFL、
18 AFB 1 及び AFM1 は、1 時間後から血漿、乳、赤血球に認められ、12~60 時間
19 後に最高値となった。投与 12 時間後の血漿及び乳における AFL、AFB 1 及び
20 AFM1 の濃度比は 1:10:100 であった。36 時間後には、アフラトキシン濃度は血
21 液中では減少したが、乳中では増加した。投与 216 時間後には血中にアフラトキ
22 シンは認められなかったが、乳中には痕跡程度の AFB1(0.02 µg/kg 未満)及び
23 AFM1(0.04 µg/kg 未満)が認められた(参照 45(1983)#576)

24 ウシ(Dutch Friesian と Holstein Friesian の交配種、8 頭/群)に検出限界未満
25 (2 µg/kg 飼料未満)又は 10 µg/kg 飼料(15.8 µg/頭/日未満又は 78.3 µg/頭/日)の
26 AFB1 汚染落花生を 5 日間混餌投与し、6 日目及び 7 日目に乳が採取された。乳
27 中 AFM1 の濃度は 2 µg/kg 飼料未満又は 10µg/kg 飼料投与群で各々 0.01 又は 0.08
28 µg/kg であり、乳中 AFM1 排泄量は 0.3 又は 2.08 mg/日であった。飼料中 AFB1
29 から乳中 AFM 1 への移行率は個体によりバラつきがあり、1.6~4.7%(平均 2.7%)
30 であった。また、ウシ(3 頭/群)に 2.8 µg/kg 飼料の AFB1 汚染落花生を 14 日間混
31 餌投与し、12 日目及び 14 日目に乳が採取された。AFB1 の一日摂取量は 33.4 µg
32 であり、乳中 AFM1 濃度は 0.03 µg/kg、乳中 AFM1 排泄量は 1.0 µg/日、移行率
33 は 3.0%であった。(参照 46(1992)#165)

34 ウシ(種不明)12 頭の搾乳初期(2~4 週目)に AFB1 汚染落花生を 12 日間混餌投
35 与する移行試験が実施された。更に、搾乳後期(34~36 週目)にこれらのうち 8
36 頭を用いて同様の試験が実施された。搾乳初期又は後期の乳産出量は各々 39.5

1 又は 16.6 kg/頭/日、AFB1 摂取量は 39 又は 34 $\mu\text{g}/\text{頭}/\text{日}$ 、並びに乳中の AFM1 濃
2 度の平均は各々 0.06 又は 0.04 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で、飼料中 AFB1 から乳中 AFM1 への移行
3 率は 6.2%又は 1.8%であった。乳産出量が約 40 kg/頭/日のウシ及び約 16 kg/頭/
4 日のウシ(8 頭/群)に 7~57 $\mu\text{g}/\text{日}$ の AFB1 を混餌投与した結果、一日の AFB1 摂
5 取量が同じ場合に、乳への AFM1 移行率は乳産出量の多いウシのほうが高かつ
6 た。また、個体によりバラつきがあるものの、1 日当たりの AFB1 摂取量と乳中
7 AFM1 濃度に相関が認められた。(参照 47(1992)#620)

8 ウシ(Friesian、4 頭/群)に 11.28 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料の AFB1 用量で自然汚染コーン及
9 びコプラを混合した飼料を 1 週間投与する移行試験が実施された。乳中 AFM1
10 濃度は 15.52~15.88 ng/L であり、移行率は 0.54%であった。(参照 48(1998)#585)

11 ウシ(Holstein、8~9 頭)に自然汚染トウモロコシを $98.10 \pm 0.26 \mu\text{g}/\text{頭}/\text{日}$ (0.16
12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)の AFB1 用量で 10 日間、朝の摂餌前に投与する移行試験が実施さ
13 れた。AFB1 を投与する前に給与された混合飼料に AFB1 が $3.70 \pm 0.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 飼
14 料の濃度で含まれていたため、AFB1 投与前の乳中(バルク乳)の AFM1 は 0.0048
15 $\pm 0.0018 \mu\text{g}/\text{L}$ であった。AFB1 投与後 1 日目から乳中 AFM1 濃度が増加し、7
16 日目より 12 日目まで $0.0592 \sim 0.0667 \mu\text{g}/\text{L}$ と一定濃度となった。回復期間を経
17 て 15 日目には乳中 AFM1 濃度が投与前とほぼ同じになった。AFB1 から AFM1
18 への移行率は、搾乳量の多いウシ(30 kg 以上/頭/日)で 2.32~2.70%と、少ないウ
19 シの移行率 1.29~1.48%より有意に高かった。(参照 49(2007)#1010)

20 我が国において、飼料中 AFB1 から乳中 AFM1 への移行試験が実施された。
21 ウシ (Holstein 、3 頭/群)に、10、30 及び 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料の AFB1 が 4 週間投
22 与された。試験開始時にウシの体重は 524.0~793.5 kg、試験中の飼料摂取量は
23 16.8~22.4 kg/日、泌乳量は 12.5~22.5 kg/頭/日であった。AFB1(純度 99.0%)
24 は、個体ごとに各回の給与飼料重量に対する AFB1 をカプセルに収容し、朝及び
25 夕の飼料給与時に少量の飼料に混合された。また、ウシ(3 頭)に 4 週間 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$
26 飼料の AFB1 を投与後、回復期間として 7 日間、AFB1 を含まない飼料が給与さ
27 れ、乳中の AFM1 が調べられた。

28 AFB1 投与後 1~28 日までの乳汁の AFM1 の含有量は、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ AFB1 投与
29 群の投与開始 1 日後において 3 頭中 1 頭では検出されなかったが、その他の検体
30 からは、いずれも AFB1 の投与量と比例して AFM1 が検出された。しかし、AFB1
31 投与期間 2~28 日に経時的な増加はみられなかった(表 6)。投与終了後の回復期
32 間では乳汁中に AFM1 は、全ての検体で投与終了後 3 日まで検出されたが、投
33 与終了後 6~7 日ではいずれの乳からも検出されなかった(表 7)。

1 **表 6 乳汁への AFB1 移行量 (µg/kg)**

	対照群	AFB1 投与群 ^(*)		
		10 µg/kg	30 µg/kg	100 µg/kg
投与前日	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
1 日目	(*)2	<0.05~0.077	0.254±0.254	1.049±0.268
2 日目	-	0.107±0.011 ^{(*)3}	0.417±0.074	1.611±0.410
3 日目	-	0.239±0.182	0.321±0.096	1.397±0.292
4-5 日目	-	0.108±0.010	0.340±0.009	1.656±0.275
14 日目	-	0.123±0.019	0.477±0.084	1.737±0.483
21 日目	-	0.093±0.014	0.378±0.032	1.576±0.353
28 日目	<0.05	0.242±0.122	0.415±0.063	1.682±0.429

2
 3 (*1) 対照群、AFB1 10 µg/kg 及び 30 µg/kg 投与群は 3 頭/群、AFB1 100 µg/kg 投与群は 6 頭/
 4 群
 5 (*2) データ無し
 6 (*3) 生産資材安全確保調査・試験事業「飼料中の有害物質等残留基準を設定するための家畜等へ
 7 の移行調査委託事業」平成 21 年度報告書(参照 50(2009)#613)より推定された標準偏差
 8

9 **表 7 AFB1 100 µg/kg 投与群^(*)における AFB1 投与終了後の乳汁中 AFB1 濃度 (µg/kg)**

	AFB1 投与終了後日数 (日)			
	1	2	3	6-7
AFM1				
含有量	0.565±0.059 ^{(*)2}	0.186±0.040	0.140±0.062	<0.05

10
 11 (*1) 3 頭/群
 12 (*2) 生産資材安全確保調査・試験事業「飼料中の有害物質等残留基準を設定するための家畜等へ
 13 の移行調査委託事業」平成 21 年度報告書(参照 50(2009)#613)より推定された標準偏差
 14

15 なお、乳中への AFB1 の移行は、100 µg/kg 飼料 AFB1 投与群にのみ認められ
 16 た 100 µg/kg 飼料の AFB1 投与開始後 1 日目に、回復観察群を含めた 6 頭中 1
 17 頭で定量下限付近の微量の AFB1(0.057 µg/kg)が検出され、投与期間が進むに従
 18 って検出数が増加した。しかし、投与開始後 2~28 日目における AFB1 含有量
 19 は 0.055~0.090 µg/kg の範囲であり、経時的な増加はみられなかった。回復期
 20 間中の乳汁中にいずれの検体からも AFB1 は検出されなかった。定量下限は 0.05
 21 µg/kg であった。(参照 50(2009)#613)

22 ヒツジ(4 頭/群)に 0、32、64、128 µg/頭/日の精製 AFB1 をトウモロコシ粉に
 23 混ぜて 14 日間経口投与する移行試験が実施された。投与 12 時間後より AFM1
 24 が乳に認められ、144 時間後に最高濃度となった後減少し、32、64、128 µg/頭/
 25 日の投与群で 0.031、0.095 及び 0.166 µg/kg と、一定濃度になった。AFB1 投与

1 量と乳中 AFM1 濃度は相関し、AFB1 から乳中 AFM1 への移行率は投与量に関
2 係なく、平均 $0.112 \pm 0.011\%$ であった。投与終了後、3 日後には乳中に AFM1
3 は検出できなかった(定量下限： $0.015 \mu\text{g}/\text{kg}$)。(参照 51(2003)#196)

4 ヒツジ(5 頭/群)に 0、32、64、128 $\mu\text{g}/\text{頭}/\text{日}$ のペレット状にした精製 AFB1 を
5 7 日間経口投与し、投与終了後、回復期間として 5 日間観察する移行試験が実施
6 された。乳中の AFM1 濃度は、試験開始後 2 日目から 7 日目まで各々の投与群
7 で 0.1844、0.3247、0.5969 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と一定状態となった。乳中 AFM1 濃度は AFB1
8 の体重あたり摂取量と直線的な相関を示し、移行率は 0.26~0.33% であった。(参
9 照 52(2005)#555)

10 ヒツジ(6 頭/群)に 1.13、2.30 又は 5.03 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料の用量で AFB1 が 14 日間
11 投与される移行試験が実施された。コントロール群に給与された飼料の AFB1 濃
12 度は 0.38 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料/日であった。投与 1 日後よりすべての用量で乳に AFM1 が
13 認められた。乳中の AFM1 濃度は 3 日後まで上昇し、一定となった。移行率は、
14 1.13、2.30 及び 5.03 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料摂取群で各々 2.90、1.90 及び 1.30% であった。(参
15 照 53(2009)#197)

16 Van Eijkeren 等は、乳牛における AFB1 と AFM1 の体内動態について 1-コン
17 パートメントモデルに基づいたシミュレーションを用いて解析している。その結
18 果、飼料摂取量と泌乳量が直線的な相関を示すこと、AFB1 摂取量/日が同じであ
19 れば、泌乳量の多いウシでは泌乳量の少ないウシより乳中の AFM1 量/日が多く
20 なること、及び AFB1 摂取量/日と乳中 AFM1 濃度が相関関係にあることがこの
21 モデルにより説明できるとし、EU の現行の乳牛用飼料における 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の AFB1
22 規制は、現行の乳中 AFM1 濃度の規制値 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を超えるのを防ぐのに有効
23 であろうと考察している。(参照 54(2006)#322)

24 以上のように飼料中の AFB1 から乳中 AFM1 の移行率を確認する各種の試験
25 結果より、乳中の AFM1 量は、平均すると摂取された AFB1 量の 1~2% であり、
26 その範囲は 0.2~6.2 % であることが示されている。乳中 AFM1 濃度は、飼料の
27 組成、汚染実態、動物の健康状態、生理機能的な要因(飼料の消化、肝臓の機能
28 及び乳の産生量)などにより影響を受けて日々変動するが、AFB1 摂取量 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$
29 以下の範囲ではウシの AFB1 摂取量と乳中 AFM1 濃度は相関すると考えられた。
30 (参照 3(1989)#27, 7(2004)#605, 10(2009)#606, 14(2001)#604, 6(1974)#124,
31 46(1992)#165)。摂取された AFB1 の乳への移行について表 8 にまとめた。

32
33
34
35
36

アフラトキシン M の評価書(案)毒性部分
 のたたき台(案) 平成 23 年 9 月 16 日

1

表 8 摂取されたAFB1の乳への移行

動物種	投与方法	投与量		試験結果	乳中AFM1 が認められ た最小投与 量(μg/kg 飼料)	乳中AFM1 が認められ なかった最 大投与量 (μg/kg飼 料)	※1 移行率(%)	参照文献 (掲載年)
		μg/kg飼料						
ウシ (種不明)	混餌投与、 18日、 2頭/群	0、 4,000		・搾乳量への影響なし ・AFB1 摂取後2日以内にAFM1 が乳中に検出(検出 限界不明)				41 (1964)
ウシ (種不明)	混餌投与、 9日、 4~6頭	220	1,200 μg/頭/日	・AFB1は組織及び乳中では検出限界(0.1 μg/kg)以 下であった ・投与したAFB1から乳中のAFM1への移行率は0.43 ~1.38%であった ・AFB1 摂取終了後乳中AFM1は減少し、72時間後 には検出されなかった(検出限界:0.1 μg/L)			0.43~1.38	42 (1972)
ウシ (種不明)	混餌投与、 14日、 4頭/群	10、 50、 250、 1,250	46、 250、 1,342、 7,313 μg/頭/日	・250及び1,250 μg/kg飼料以上で乳中AFM1は4日 目まで増加し各々0.26及び0.82 μg/Lとなり、定常値 となった ・10 μg/kg飼料では乳中のAFM1は検出できず、50 μg/kg飼料で微量(~0.01 μg/L)検出	50	10		6 (1974)
ウシ (Friesian、 Friesianとda iry cowの交 配種)	混餌投与、 7日、 6頭	10.2		・乳中AFM1は0.01~0.33、平均は0.19 μg/L(検出限 界0.01 μg/L) ・投与量の約2.2%が乳中AFM1に移行	10		2.2	43 (1980)
ウシ (Holstein)	7日、 6頭及び3頭		13 mg/頭/日	・乳中にAFM1は、5~7日目に最高値となり、2~7日 に2.10~4.40 μg/kgであった。 ・回復期間8日、4日目にはAFM1は検出できなくな った。 ・培養AFB1 を投与した同種の牛3頭では、1.05、 9.22、10.58 μg/kgとばらついた。				44 (1982)
ウシ (Holstein)	カプセルによ る経口投与、 単回、2頭		500 μg/kg体重	・1頭は60 時間後に死亡、残りの1頭は0、1、2、3、4、 6、8、10時間後及び12時間ごとに10日間観察 ・AFL、AFB1 及びAFM1は、1時間後から血漿、乳、 赤血球に認められ、12~60時間後に最高値となっ た。 ・AFL、AFB1 及びAFM1の濃度比は1:10:100であつた ・投与216時間後、乳中には痕跡程度のAFB1(<0.02 μg/kg)及びAFM1(<0.04 μg/kg)が認められた。				43 (1983)
ウシ (Dutch Friesianと Holstein Friesianの 交配種)	混餌投与、 5~7日、 8頭/群	2未満、10		・2(検出限界)未満及び10 μg/kg飼料のAFB1摂取の 結果、AFB1の一日摂取量は15.8 μg未満及び78.3 μ g、乳中AFM1の濃度は0.01及び0.08 μg/kg、並びに 一日排泄量は0.3及び2.08 μgであつた。	2未満		1.6~4.7 (平均2.7)	46 (1992)
	14日、3頭/群	2.8		・12日目及び14日目に乳を採取。 ・AFB1の一日摂取量は33.4 μg、乳中AFM1の濃度 は0.03 μg/kg、及び一日排泄量は1.0 μg	2.8		3.0	
ウシ (種不明)	混餌投与、 12日、 8~12頭/群	2.9~5.2	34~39 μg/頭/日	・2~4週又は34~36週のウシにおける移行率は、 各々6.2%又は1.8%であつた	2.9		1.8~6.2	47 (1992)
	混餌投与、 14日、 8頭/群		35 μg/頭/日	・摂取量が同じ場合、乳産量の多いウシ(40 kg/ 日)では少ないウシ(16 kg/日)より乳への移行率が 高かつた。 ・AFB1 摂取量/日と乳中AFM1濃度に相関が認めら れた。				
ウシ (Friesian)	1週、4頭/群	11.28	56.4 μg/日	・乳中AFM1は15.52~15.88 ng/L			0.53~0.55	48 (1998)
ウシ (Holstein)	丸薬にして経 口投与、 10日、 8~9頭/群		98.10±0.26 μg/頭/日 (0.16 μ g/kg体重/ 日)	・AFB1 摂取前は基本食のAFB1濃度が3.70±0.2 μ g/kgで乳中のAFM1は4.80±1.80 ng/Lであつた ・AFB1 食摂取後1回目の搾乳からAFM1濃度が増加 し、59.2~66.7 ng/kgとなり、5日目より10日目まで 一定となった。回復期間を経て15日目にはAFM1濃 度はほぼ投与前の量となった。 ・AFB1からAFM1への移行率は、搾乳量の多いウシ (30 kg以上/頭/日以上)で有意に高かつた ・ウシの所見に変化はなかつた。			搾乳量の多 いウシ: 2.32~2.70 搾乳量の少 ないウシ: 1.29~1.48	49 (2007)

2

アフラトキシン M の評価書(案)毒性部分
 のたたき台(案) 平成 23 年 9 月 16 日

ウシ (Holstein)	カプセルにして経口投与、4週間、3頭/群	0、10、30、100		・30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料投与群以上で投与後1日から乳中にAFM1が認められた。 ・AFB1投与期間2～28日に経時的な増加はみられなかった。 ・投与終了後6～7日でAFM1はすべての群で認められなかった。	10			50 (2009)
ヒツジ	トウモロコシ粉に混ぜて経口投与、14日、4頭/群	0、32、64、128 $\mu\text{g}/\text{頭}/\text{日}$		・投与12時間後よりAFM1が乳に認められ、144時間後に最高濃度となった後減少し、各々の投与群で0.031、0.095及び0.166 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と、一定濃度になった。 ・AFB1投与量と乳中AFM1濃度は相関した。 ・AFB1から乳中AFM1への移行率は投与量に関係なかった。 ・投与終了後、3日後には乳中にAFM1は検出できなかった(LOQ:0.015 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	32		0.11	51 (2003)
ヒツジ	ペレットにして経口投与、7日、5頭/群	0、32、64、128 $\mu\text{g}/\text{頭}/\text{日}$		・乳中のAFM1濃度試験開始後2日目から7日目まで各々の投与群で184.4、324.7、596.9 ng/kg と一定状態となった。 ・乳中AFM1濃度はAFB1の体重あたり摂取量と直線的な相関を示した。 ・AFB1摂取量は移行率に影響しなかった。 ・カードのAFM1濃度は乳の約2倍であった。	32		0.26～0.33	52 (2005)
ヒツジ	混餌投与、14日、6頭/群	0.38(対照)、1.13、2.3、5.03 $\mu\text{g}/\text{kg}$		・投与1日後よりすべての用量で乳にAFM1が認められた。乳中のAFM1濃度は3日後まで上昇し、一定となった。 ・AFB1からAFM1への移行率は、1.13、2.3及び5.03、摂取群で各々2.90、1.90及び1.30%であった	1.13		1.90～2.90	53 (2009)

1
 2 (*1)移行率=((乳中 AFM1/日)/(摂取 AFB1/日))×100
 3
 4

5 ②臓器・組織中の AFB1 及び AFM1

6 a. ウシ

7 ウシ(種不明、1頭/群)に 10、50、250 又は 1,250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料の精製 AFB1(1日
 8 摂取量 0.5、0.25、1.34 又は 7.31 $\text{mg}/\text{頭}$)を 14 日間経口投与して、アフラトキシ
 9 ンの残留が調べられた。1,250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料の AFB1 を摂取したウシの組織中に残
 10 留する AFB1 及び AFM1 量を測定した結果、肝臓に各々0.09±0.02 及び 0.16±
 11 0.06 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、腎臓に各々0.22±0.05 及び 0.72±0.13 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、脾臓に AFB1 が 0.17
 12 ±0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、胆嚢に AFB1 が 0.26±0.06 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 並びに乳腺に AFM1 が 0.27±
 0.06 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。(参照 17(1977)#569)

13 ウシ(Holstein-Friesian、5頭/群)に AFB1 及び AFB2 に汚染された自然汚染
 14 トウモロコシを含む混合飼料(350～450 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料の AFB1)が 17.5 週間投与さ
 15 れ、肝臓、心臓、筋肉、腎臓、脾臓及び肺におけるアフラトキシン残留が調べら
 16 れた。AFB1 及び AFM1 が最も多いのは各々肝臓(0.37 $\mu\text{g}/\text{kg}$)及び腎臓(4.82
 17 $\mu\text{g}/\text{kg}$)であり、他の組織における残留はほとんど認められなかった。(参照
 18 24(1983)#572)

19 ウシ(Hereford-Angus、10頭/群)に人工汚染米を用いて 0、60、30、600 $\mu\text{g}/\text{kg}$
 20 飼料の AFB1 が 155 日間混餌投与され、投与終了後に回復期間として 2 週間観
 21 察された。肝臓、脂肪組織及び筋肉組織は 6 週間ごとに採取され、AFB1 及び
 22 AFM1 の残留が調べられた。肝臓において AFB1 及び AFM1 が認められ、106

1 日目にすべての投与群で最高濃度となった。600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群の最高濃度は、
2 AFB1 又は AFM1 で各々 0.92 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、2.76 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。回復期間後には AFB1、
3 AFM1 とともにすべての群で認められなかった(定量下限：0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$)。脂肪組織
4 及び筋肉組織に残留は認められなかった。(参照 55(1986)#553)

5 我が国において、飼料中 AFB1 の移行試験が実施された。泌乳牛(3 頭/群)に 4
6 週間、10、30 又は 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料の AFB1 が投与された。AFB1 は、カプセル
7 に収容し、少量の飼料と混合して投与された。回復期間の観察のため、ウシ(3
8 頭)に 4 週間 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料の AFB1 を投与後、対照食が投与され、7 日間観察
9 された。AFB1 は、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓、何れの組織でも検出されなかつ
10 た。AFB1 の定量下限は 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。泌乳牛の筋肉及び脂肪では AFM1
11 は検出されなかった。肝臓では AFB1 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群の 3 頭中 1 頭に 0.33 $\mu\text{g}/\text{kg}$
12 及び 2 頭に定量下限未満(定量下限：0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$)の AFM1、腎臓では 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投
13 与群以上で AFM1 が検出され、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 及び 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群の平均は、各々
14 0.57 及び 1.530 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。AFB1 投与終了後 7 日の臓器・組織からは AFM1
15 は検出されなかった。(参照 50(2009)#613)

16 17 b. ブタ

18 ブタ(Duroc-Yorkshire 交雑種、去勢雄、4 頭/群)に AFB1、AFB2、AFG1 及
19 び AFG2 が同時に 21 日間混餌投与され、組織におけるアフラトキシンの残留が
20 調べられた。それぞれの投与量は各々 662、273、300 及び 285 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料で、1.15、
21 0.48、0.52 及び 0.49 mg/頭/日に相当した。肝臓、心臓、腎臓、脾臓及び筋肉に
22 AFB1 及び AFB2 並びに代謝物である AFM1 及び AFB2a が認められた(参照
23 56(1979)#567)。その後、この文献における同定結果の AFB2a は AFB2a ではな
24 く AFM2 であろうと著者らは訂正した(参照 57(1982)#566)。

25 ブタ(Yorkshire-Hampshire-Duroc 交雑種、去勢雄、8 頭/群)に 41、341、866
26 又は 1,253 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料の精製 AFB1 を 3 週間混餌投与し、回復期間における残留
27 が調べられた。AFB1 投与終了 0、1、2 及び 4 日目の回復期間に各 2 頭ずつと殺
28 され、肝臓、腎臓、筋肉中の AFB1 及び M1 が測定された。0 日では 866 $\mu\text{g}/\text{kg}$
29 飼料以上の群で AFB1 が肝臓及び腎臓に認められた。AFB1 は 1 日後の回復期間
30 後には検出できなかった。AFM1 は、回復期間 0 日にすべての投与群の肝臓及び
31 腎臓に認められ、866 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 及び 1,253 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料投与群では、各々 2 日目及び 4
32 日目には検出できなくなった(検出限界 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$)。(参照 58(1981)#539)

33 ブタ(種及び雌雄不明、16 頭/群)にアフラトキシンに自然汚染された飼料を 42
34 日間投与し、組織における残留が調べられた。試料中の AFB1 及び AFB2 濃度
35 は 551 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料及び 335 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料であった。最終投与 13~14 時間後並びに
36 回復期間 1、2 及び 4 日目に 4 頭ずつと殺し、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、血液及

1 び筋肉の AFB1、AFB2、AFM1 及び AFM2 の濃度が測定された。最終投与後には
2 は肝臓及び腎臓でアフラトキシン濃度が高く、AFB1 及び AFM1 は肝臓で各々
3 1.08 及び 0.26 µg/kg、腎臓で 0.81 及び 0.68 µg/kg であった。血液では残留濃度
4 が最も低かった。回復期間 1 日目にはすべての組織でアフラトキシンの残留濃度
5 が減少した。2 日目には 6 匹中 1 匹の組織中に痕跡程度のアフラトキシン(0.05
6 µg/kg 未満)が認められたが、4 日目にはすべての組織で検出できなかった。(参照
7 57(1982)#566)

8 ブタ(交雑種、雌雄不明、10 頭/群)に 10 週間、自然汚染されたトウモロコシ由
9 来のアフラトキシン(B1、B2、G1、及び G2)を 0、400、800 µg/kg 飼料の用量(AFB1
10 は各々 0、300、600 µg/kg 飼料に相当)で混餌投与し、肝臓、腎臓及び筋肉におけ
11 る AFB1、AFB2、AFG1、AFG2 及び AFM1 濃度が測定された。肝臓及び腎臓
12 ではすべての投与群で AFB1、AFB2 及び AFM1 が認められ、400 µg/kg 飼料投
13 与群で肝臓に AFB1、AFB2 及び AFM1 が各々 0.51、0.03 及び 0.58 µg/kg、腎
14 臓に 0.20、0.02 及び 0.61 µg/kg 認められた。筋肉には 800 µg/kg 飼料投与群で
15 AFB1 及び AFM1 が各々 0.19、0.45 µg/kg 認められたが、400 µg/kg 飼料投与
16 群では何れも検出されなかった。更に、同じ自然汚染アフラトキシンを米粉と水
17 に混合し、1.2 mg/kg 体重の用量でブタ(8 頭/群)に単回経口投与し、12 時間後に
18 1 頭、24、48 及び 72 時間後に 2 頭ずつと殺して各組織におけるアフラトキシンの
19 減衰が調べられた。最高濃度となったのは肝臓で、AFB1 が投与 12 時間後に 9
20 µg/kg、AFM1 が 24 時間後に 16.8 µg/kg であった。筋肉では 48 時間後まで AFB1
21 及び AFM1 が検出されたが、72 時間後には検出できなかった。(参照
22 59(1982)#574)

23 ブタ(種、雌雄不明、5 頭/群)に自然汚染飼料を 14 日間投与して組織での残留
24 試験が実施された。ブタの飼料摂取量は一日約 3.5 kg、AFB1 摂取量は約 15 µg/kg
25 体重であった。肝臓には 0.15~0.68 µg/kg の AFB1、0.51~1.70 µg/kg の AFM1
26 及び 0.01~0.02 µg/kg の AFL が認められた。腎臓には AFL は認められず、5
27 匹中 2 匹に 0.06 又は 0.13 µg/kg の AFB1 及び投与群すべてに 0.01~2.63 µg/kg
28 の AFM1 が認められた。筋肉には AFB1 のみ、5 匹中 2 匹に 0.04 µg/kg 認めら
29 れた。検出限界は AFB1、AFM1 及び AFL においてそれぞれ 0.03、0.05 及び
30 0.01 µg/kg であった。(参照 60(1982)#537)

31 ブタ(交雑種、雌雄不明、5 頭/群)に 524 µg/kg/飼料の培養 AFB1(90%が AFB1、
32 10%が AFB2)を 35 日間混餌投与して、組織での残留試験が実施された。AFB1、
33 AFB2 及び AFM1 は検査されたすべての組織に認められ、肝臓で各々 0.484、
34 0.053 及び 1.479 µg/kg、腎臓で各々 0.681、0.138 及び 3.132 µg/kg、筋肉で各々
35 0.210、0.206 及び 0.027 µg/kg であった。脂肪組織では AFB1 及び AFM1 が各々
36 0.030 及び 0.010 µg/kg であった。(参照 61(1990)#535)

1 我が国において、飼料中 AFB1 の残留試験が実施された。豚(LW・D 種、雌、
2 3 頭/群)に 4 週間 10、30 又は 100 µg/kg 飼料の AFB1 が混餌投与された。更に、
3 ブタ(3 頭)に 4 週間 100 µg/kg 飼料の AFB1 を投与後、対照食が投与され回復期
4 間として 7 日間観察された。筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に AFB1 は検出されな
5 かった。定量下限は 0.3 µg/kg であった。(参照 50(2009)#613)

6 7 c. トリ

8 産卵鶏(9 羽/群)に人工汚染米由来の AFB1 を 8 mg/kg 飼料の用量で 7 日間混
9 餌投与し、投与終了後、回復期間として 7 日後まで飼育され、鶏卵、肝臓、腎臓、
10 筋肉、卵巣及び血液中の AFB1、AFM1 及び AFL が調べられた。鶏卵には、投
11 与開始 1 日後に AFB1 及び AFL が 0.02~0.03 µg/kg とほぼ同じ濃度で認められ、
12 4~5 日後には AFB1 及び AFL とともに 0.2 µg/kg と最高値となり、その後、AFB1
13 摂取期間中の濃度は一定の値となった。AFB1 の投与を終了すると鶏卵中の残留
14 は急減し、7 日間の回復期間の後には、鶏卵には 0.01 µg/kg の AFL のみ認められ
15 た。AFM1 は鶏卵中には検出されなかった(定量下限: 0.04 µg/kg)。AFB1 投与
16 終了直後に、腎臓に AFB1、AFM1 及び AFL が認められた。筋肉には AFL のみ
17 及び血液には AFB1 のみ認められた。投与した AFB1 量に対する AFB1 及びそ
18 の代謝物の組織への移行は平均 0.0031%で、移行が多かったのは鶏卵と筋肉であ
19 った。(参照 62(1983)#587)

20 産卵鶏(36 羽/群)に 2,057 µg/kg 飼料の AFB1 及び 1,323 µg/kg 飼料の AFB2(詳
21 細不明)を 5 週間混餌投与し、最終投与 3 時間後及び回復期間として最終投与か
22 ら 16 日間、組織中の AFB1、AFM1、AFB2 及び AFM2 の残留が調べられた。5
23 週間のアフラトキシン投与により、肝臓、腎臓及び砂嚢に AFB1、AFM1、AFB2
24 及び AFM2 が高い濃度で認められたが、著者らは、砂嚢には実験過程で組織外
25 のアフラトキシンが混入した可能性があると考えしている。組織残留濃度に対す
26 る飼料中アフラトキシン濃度比は、肝臓において AFB1、AFM1、AFB2 及び
27 AFM2 が各々 12,100、34,283、13,228 及び 583、並びに腎臓で各々 41,140、20,570、
28 26,456 及び 639 であった。もも肉及び胸肉へのアフラトキシン移行は少なかつ
29 た。アフラトキシン投与終了後 4 日目にはいずれの組織からもアフラトキシンは
30 検出されなかった。(参照 63(1984)#559)

31 産卵鶏(8 羽/群)に 3,310 µg/kg 飼料の AFB1 及び 1,680 µg/kg 飼料の AFB2(詳
32 細不明)を 4 週間混餌投与して鶏卵における残留が調べられた。鶏卵の AFB1 は
33 2 日目から検出され、4~5 日目には平均 0.04~0.05 µg/kg と、最高濃度となり、
34 投与期間中ほぼ一定の濃度で推移した。投与終了後は速やかに減少し、回復期間
35 4 日目には検出されなかった。投与期間中 AFM1 も検出されたが、AFB1 の濃度
36 に比較すると少なかった。(参照 64(1985)#527)

1 産卵鶏(8羽/群)に 3,310 µg/kg 飼料の AFB1 及び 1,680 µg/kg 飼料の AFB2(詳
2 細不明)を 4 週間混餌投与して各組織の AFB1、AFB2、AFM1、AFM2 及び
3 AFB2a²が測定された。高い残留が認められたのは、砂嚢(AFB1:0.67 µg/kg)、腎
4 臓(AFB1:0.49、B2a:2.12 µg/kg)及び肝臓(AFB1:0.2、AFB2a:1.52 µg/kg) であっ
5 った。回復期間 2 日目には心臓及び脾臓に、8 日目には胸肉、もも肉、砂嚢及び子
6 宮に、16 日目には腎臓及び血液にアフラトキシンは認められなかった(検出限界
7 0.01 µg/kg)。(参照 65(1986)#568)

8 ブロイラー(雄、100 羽/群)及び産卵鶏(71 羽/群)に 36~169 日間、精製 AFB1
9 を 50 µg/kg の用量で混餌投与し、肝臓、腎臓、胸肉、もも肉、胸の皮及び脂肪
10 組織の AFB1、AFM1、AFL、及び AFB2 が測定された。AFB1 代謝物のうち濃度
11 が高かったのは肝臓の AFL 濃度で、36 日目のブロイラーで 1.10 µg /kg 及び 169
12 日目の産卵鶏で 0.60 µg /kg であった。AFB1 の濃度が高かったのは 169 日目の
13 産卵鶏で、胸の皮に 0.12 µg/kg、及び AFM1 の濃度が高かったのは 64 日目のブ
14 ロイラーで、脂肪組織に 0.70 µg /kg であった。(参照 66(1988)#562)

15 産卵鶏(24 羽/群)に人工汚染米よりメタノール抽出された AFB1 を 0、100、300
16 及び 500 µg/kg 飼料の用量で 8 週間混餌投与して鶏卵における残留が調べられた。
17 500 µg/kg 飼料投与群のみ AFB1 が鶏卵に 0.05~0.16 µg/kg 認められ、平均は
18 0.1 µg/kg であった。鶏卵への移行率は 5000:1 であった。(参照 67(2000)#525)

19 産卵鶏(12 羽/群)に 500 µg/kg 飼料の培養アフラトキシン(AFB1、AFB2、AFG1
20 及び AFG2) を 12 ヶ月間混餌投与して鶏卵における残留が調べられた。卵の総
21 アフラトキシンは、2、4、6、8、10 及び 12 ヶ月で各々 6.8、9.7、14.4、16.8、
22 17.6 及び 18.2 µg/kg であった。(参照 68(2003)#521)

23 産卵鶏(12 羽)、ブロイラー(12 羽)、アヒル(12 羽)及びウズラ(40 羽)に人工汚染
24 トウモロコシ由来の AFB1 を 3 mg/kg 飼料の用量で 7 日間混餌投与して組織及
25 び卵への移行が調べられた。ウズラでは肝臓に 8 日目又は 11 日目に AFB1 が 7.83
26 ±0.49 µg/kg 又は 3.54±0.23 µg/kg 認められ、組織 AFB1 残留濃度に対する飼
27 料中 AFB1 濃度比は、383 であった。組織 AFB1 残留濃度に対する飼料中 AFB1
28 濃度比は、産卵鶏、ブロイラー及びアヒルの肝臓では 5,769 以上、卵では鶏卵が
29 アヒル及びウズラの卵より高く、卵黄で 4,615 及び卵白で 3,846 であった。筋肉
30 中の AFB1 はウズラでのみ認められた。(参照 69(2002)#523) 産卵鶏(24 羽/群)に
31 2,500 µg/kg 飼料の精製 AFB1 を 4 週間混餌投与した結果、肝臓に 2.2±0.82 µg/k
32 の AFB1 が検出された。(参照 70(2002)#519)

33 産卵鶏(24 羽/群) に 0 又は 2,500 µg/kg 飼料の精製 AFB1 を 4 週間混餌投与
34 し、アフラトキシンの残留が調べられた。AFB1 投与群の肝臓に 4.13±1.95 µg/kg

² AFB1 の代謝物

1 の AFB1 が検出された。鶏卵には AFB1、AFM1 共に検出されなかった。鶏卵に
2 おける検出限界は、AFB1 及び AFM1 で各々 0.5 µg/kg 及び 0.01 µg/kg であった。
3 (参照 71(2005)#327)

4 産卵鶏 (36 羽/群) に 0、2,500、3,130 及び 3,910 µg/kg 飼料の AFB1 (詳
5 細不明) が 39 週間混餌投与され、胸肉及び鶏卵の AFB1 残留が調べられた。2,500、
6 3,130 及び 3,910 µg/kg 飼料の AFB1 摂取群では鶏卵に各々 1.43、1.39、1.63 µg/kg
7 及び胸肉に各々 18.00、25.67、25.70 µg/kg の AFB1 が認められた。(参照
8 72(2007)#516)

9 7 日齢、14 日齢及び 28 日齢のブロイラー (80 羽/群) に人工汚染米を用いて 0、
10 1,600、3,200 又は 6,400 µg/kg 飼料の用量で AFB1 を 7 日間混餌投与し、投与終
11 了後、回復期間としてアフラトキシンを含まない餌の投与により 42~43 日齢と
12 なるまで飼育して肝臓及び筋肉における AFB1 残留への日齢の影響が調べられ
13 た。AFB1 の残留が最も顕著に認められたのは 7 日齢ブロイラーの 6,400 µg/kg
14 飼料投与群であり、投与 2 日目から肝臓に AFB1 が認められた。肝臓及び筋肉に
15 おける AFB1 の最高値は投与 7 日目に各々 6.97±0.08 µg/kg 及び 3.27±0.05
16 µg/kg であった。投与終了後の回復期間に残留が長く認められたのも 7 日齢 6,400
17 µg/kg 投与群であったが、投与後 35 日目には検出できなかった(検出限界 0.01
18 µg/kg)。(参照 73(2010)#558)

19 我が国において、飼料中 AFB1 の移行試験が実施された。産卵鶏(白色レグホ
20 ン系、6 羽/群)に 4 週間 10、30 又は 100 µg/kg 飼料の AFB1 が混餌投与された。
21 更に、産卵鶏(6 羽)に 4 週間 100 µg/kg 飼料の AFB1 を投与後、AFB1 を含まな
22 い基礎飼料が投与され回復期間として 7 日間観察された。筋肉、脂肪、肝臓及び
23 腎臓における残留が調べられたが、いずれの部位からも AFB1 は検出されなかつ
24 た。AFB1 投与期間及び回復期間の鶏卵に AFM1、AFB1 共に検出されなかった。
25 定量下限は 0.3 µg/kg であった。(参照 50(2009)#613)

26 ニホンウズラ (64 羽/群) に 0、25、50 又は 100 µg/kg の培養後抽出した AFB1
27 が 90 日間混餌投与された。AFB1 と AFB2 の比は 10:1 であった。投与期間 1~
28 7 日目の間は毎日並びに 10、20、30、60 及び 90 日目にそれぞれ 32 個の卵中の
29 アフラトキシン含量が調べられた。25 µg/kg 投与群では 5、10、20、60 及び 90
30 日目の卵に AFB1 が認められ、平均濃度は 0.07±0.04 µg/kg であった。50 µg/kg
31 投与群では 30 日目を除く 10 日目以降、100 µg/kg 投与群では 10 日目以降の卵
32 に AFB1 が認められ平均濃度は各々 0.07±0.05 及び 0.15 ±0.15 µg/kg であった。
33 (参照 74(2003)#282)

34
35
36 飼料中の AFB1 と畜産物中のアフラトキシン残留について、Park らは、動物

1 が摂取した飼料中アフラトキシン濃度と、乳を含めた食用組織に残留するアフラ
 2 トキシン濃度の割合((飼料中 AFB1 濃度)/(組織中 AFB1 あるいは AFM1 濃度))
 3 を比較した。表 9 に示されているように、AFB1 の代謝物である AFM1 が比較
 4 的によく移行する食用組織は乳であり、また、ウシやトリよりブタの組織中に
 5 AFB1 の残留が多い傾向があった。著者らは、飼料中 AFB1 濃度と組織中 AFB1
 6 あるいはその代謝物濃度に明らかな相関は認められないが、飼料中の AFB1 が
 7 20 µg/kg 以下であれば、食用の肉、乳及び卵での AFB1 及びその代謝物は検出
 8 限界 (>0.1 µg/kg) 以下となると考えた(表 9)。(参照 38(1986)#510)

10 **表 9 飼料濃度と食用組織に残留するアフラトキシン濃度の割合**

動物	組織	アフラトキシン	飼料:組織比*1
肉用牛	肝臓	B1	14,000
乳用牛	乳	M1	75
		AFL	195,000
ブタ	肝臓	B1	800
産卵鶏	卵	B1	2,200
ブロイラー	肝臓	B1	1,200

11 *1: 対象組織における特定アフラトキシン濃度から導かれる飼料中 B1 濃度(参照 38(1986)#510)

12
 13 1986 年以降の AFB1 移行実験 (III、4 (1) ②参照)より、移行が認められて
 14 いる結果について、同様に濃度比((飼料中 AFB1 濃度)/(組織中 AFB1 あるいは
 15 AFM1 濃度))を試算すると以下の通りであった。

16 ウシでは、乳を除く組織への残留は 30 µg/kg 以上の飼料中 AFB1 濃度で認め
 17 られた。濃度比は、肝臓で AFB1 が 200~500 及び AFM1 が 140~7,800、腎臓
 18 で AFB1 が 4,300~8,300 及び AFM1 が 60~8,300、心臓で AFB1 が 10,000~
 19 240,000 及び AFM1 が 8,800 並びに筋肉で AFB1 が 21,000~195,000 及び AFM1
 20 が 3,500~11,000 であった。乳中(III、4 (1) ①参照)では AFB1 が 1,400~20,000
 21 及び AFM1 が 41~750 であった。

22 ブタでは、飼料中 AFB1 が 100 µg/kg 以下の濃度では、組織中に AFB1 及び
 23 AFM1 は認められなかった。濃度比は、肝臓において AFB1 が 1,000 及び AFM1
 24 が 300~5,500、腎臓で AFB1 が 700~13,000 及び AFM1 が 150~21,000、心臓
 25 で AFB1 が 700~1,600 及び AFM1 が 3,700~28,000 並びに筋肉では AFB1 が
 26 1,500~9,900 及び AFM1 が 1,300~9,500 であった。

27 トリでは、30 µg/kg 以下の飼料中 AFB1 濃度では、組織及び卵中に AFB1 及
 28 び AFM1 は認められなかった。濃度比は、ブロイラーの肝臓において AFB1 が
 29 5,000~20,000、AFM1 が 140 及び AFL が 50~31,000、筋肉では AFB1 が 5,000、

1 及び AFL が 2,500~130,000 であった。産卵鶏の肝臓では、AFB1 が 500~29,000、
2 AFM1 が 166,000 及び AFL が 80~31,000、腎臓で AFB1 が 600~40,000、AFM1
3 が 5,000~200,000 及び AFL が 1,300~114,000、筋肉では、AFB1 が 700~
4 110,000 並びに卵では AFB1 が 3,000~10,000 及び AFL が 38,000 であった。

5 以上のように、畜産物において飼料中 AFB1 から AFB1 及びその代謝物の移
6 行が比較的多いのは乳であり、乳には主に AFM1 が認められることが確認され
7 た。なお、自然汚染飼料を給餌された動物由来の市販の卵及び食用肉にアフラト
8 キシンの汚染が認められた報告はない。(参照 10(2009)#606, 14(2001)#604,
9 38(1986)#510, 39(1977)#513, 40(1972)#570, 75(1996)#42)

11 (2) 乳の製造・加工・保存による AFM1 の挙動・消長

12 ①加熱又は冷却処理

13 低温殺菌や直火加熱乳(3~4 時間)などの加熱処理により乳製品中の AFM1
14 含有量は変化しなかった。

15 冷却又は凍結保存中の AFM1 の安定性の研究では、結果にばらつきはあるが、
16 汚染した乳及び他の乳製品を冷凍で数ヶ月保存しても AFM1 含有量に影響はな
17 かった。ケフィア³やヨーグルトなどの発酵乳製品の製造でも AFM1 含有量は、
18 有意に減少しなかった。(参照 14(2001)#604, 75(1996)#42)

19 ②乾燥処理

20 AFM1 含有量について加熱乾燥(スプレー又はローラー)及び凍結乾燥による
21 水分除去の効果に関するいくつかの調査結果が公表されている。AFM1 の大きな
22 減少が報告されたが、他の濃縮乳では、AFM1 含有量には影響はなかった。(参
23 照 14(2001)#604)

24 ③その他の加工処理

25 脱脂乳では残留する AFM1 量に減少はみられなかった。

26 チーズの製造において、乳から圧搾したカードへ加工する最初の工程⁴では、
27 ホエイとカード中の AFM1 含有量は原乳中と概ね同じであった。チーズを作る
28 工程において、カードはホエイより高濃度であったため、AFM1 は主にカゼイン
29 とともに存在するとされた。カゼインと AFM1 の関係は、原乳中よりチーズ中
30 に高濃度で含まれることでも示された。乳中の AFM1 濃度をチーズ中濃度で割
31
32

3 コーカサス地方を起源とする発酵乳の一種

4 一般的に、チーズを作る最初の工程では、まず、乳に乳酸菌及び凝乳酵素を加え凝固させる。この固まったものがカード(凝固乳)である。カードを切断し、更に攪拌、加熱、圧搾機にかけて水分(ホエイ)をしぼり、圧搾されたカード(チーズの原型)となる。

1 り、濃縮係数として表した研究では、ソフトチーズで 2.5～3.3、ハードチーズで
2 3.9～5.8 と結論した。チーズ製造の第二段階である熟成中のカードでは、AFM1
3 の安定性に相違はあったものの分解はみられなかった。(参照 14(2001)#604,
4 75(1996)#42)

5 我が国において牛乳からチーズへの AFM1 移行率実験が行われた。AFM1 を
6 添加した原料乳、当該原料乳を用いてチーズを製造した際に排出されたホエイ及
7 び完成したゴーダチーズについて AFM1 濃度が測定された。ホエイ溶液中に
8 48.56±3.28%、ゴーダチーズ中に 42.58±2.08%が移行し、91.14±5.02%が回
9 収された。また、チーズの熟成により濃縮された AFM1 は、AFM1 の添加量に
10 よりばらつきがあるものの、おおむね 250～300%に濃縮された。(参照
11 76(2010)#609)

12

13 5. 諸外国における評価

14 (1) 国際癌研究機関(IARC)

15 IARC では、1993 年に AFM1 の発癌性に関する評価を行っている。

16 その結果、ヒトにおいて AFM1 の発癌性は証拠不十分であるが、実験動物を用
17 いた AFM1 の発癌性は、十分な証拠があるとされた。AFM1 については、*in vitro*
18 における試験において変異原性が示されたこと、及び構造活性が AFB1 に似ている
19 ことが根拠とされ、結論として AFM1 は、ヒトに対して発癌性の可能性があると
20 されている (IARC 発癌性分類のグループ 2B)。(参照 12(1993)#614)

21

22 (2) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)

23 JECFA は、1998 年に行ったアフラトキシンの評価の中で、AFM1 の毒性は AFB1
24 と同様のメカニズムで生じ、ニジマス及びラットの比較試験から肝臓における発癌
25 性の作用強度について、AFM1 は、AFB1 と比べて約一桁作用が弱いと推定するこ
26 とが可能であるとしている(参照 15(1998)#602)。

27 その後、JECFA は 2001 年に AFM1 の評価を行い、AFM1 及び AMB1 の発癌
28 試験(参照 2(1987)#22, 36(1974)#560)における肝細胞癌の発生を指標として AFM1
29 と AFB1 の発癌リスクを比較し、AFB1 の発癌リスクは AFM1 のおよそ 10 倍と推
30 計された。ヒトにおいて、AFM1 摂取量、B 型肝炎ウイルス(HBV)又は C 型肝炎ウ
31 イルス(HCV)暴露及び肝臓癌の用量反応関係についての適切な疫学研究は存在し
32 ない。しかし、AFM1 は AFB1 の代謝物であり、AFB1 と同じメカニズムで齧歯類
33 に肝臓癌を誘発し、ヒトにおける HBV 感染の発癌への影響も AFM1 は AFB1 と
34 同等と仮定して、JECFA では、体重 1 kg あたり 1 ng/日の用量で生涯にわたり
35 AFM1 に経口暴露した場合の HBV 感染を考慮した発癌リスクが推定された。その
36 結果、B 型肝炎ウイルス抗原(HBsAg)陰性者で 0.001 人/100,000 人/年/ng/kg 体重/

1 日、HBsAg 陽性者で 0.03 人/100,000 人/年/ng/kg 体重/日となった。また、JECFA
2 では、乳中 AFM1 の規準として 0.05 から 0.5 µg/kg にした場合の発癌リスクの増
3 加を推定している。HBsAg 陽性率が 1%、5%又は 25%の集団を仮定して、乳消費
4 量の多い欧州型食事をもとに摂取するすべての乳製品が規準上限まで汚染されて
5 いるワーストケースを想定して比較された。その結果、推定発癌リスクの増加は非
6 常に小さいとされた。(参照 14(2001)#604)

7
8 JECFA は、食品中の AFM1 を制御する最も有効な手段は、乳牛用飼料中の AFB1
9 量を制御することであるとしている。

10 11 (3) 欧州委員会(EC)の食品安全機構 (EFSA)

12 EC の食品科学委員会(SCF)は 1996 年にアフラトキシンに関する意見書を、また
13 EFSA では、2004 年に飼料中の AFB1 の評価に関する意見書を公表し、AFM1 は
14 遺伝毒性が関与する発癌物質である十分な証拠があり、その発癌性は AFB1 の約
15 1/10 と推察している。EFSA における試算の結果、飼料中 AFB1 から乳中 AFM1
16 への移行は、現行の飼料中 AFB1 の規制下において乳中 AFM1 濃度が規制値を超
17 える可能性は無視できないものの、規制値を超えることは考えにくい結果であり、
18 EU の乳中 AFM1 は、汚染実態調査結果でも低い値であった。EFSA では、AFM1
19 の摂取量は合理的に達成可能な範囲でできる限り低くすべきであり、AFM1 汚染を
20 低く抑えるのに飼料中 AFB1 の規制は有効であるとしている。(参照 7(2004)#605)

1 <別紙 1：検査値等略称>

略称	名称
AFB1	アフラトキシン B ₁
AFB2	アフラトキシン B ₂
AFG1	アフラトキシン G ₁
AFL	アフラトキシコール
AFG2	アフラトキシン G ₂
AFM1	アフラトキシン M ₁
AFP1	アフラトキシン P ₁
AFQ1	アフラトキシン Q ₁
BMD	ベンチマーク用量
CYP	シトクロム P450
DMSO	ジメチルスルホキシド
ELISA	酵素免疫測定法
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ(=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ(γ-GTP))
GST	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
HBsAg	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HBV	B 型肝炎ウイルス
HCV	C 型肝炎ウイルス
HPRT	ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
LD ₅₀	半数致死量
LOH	ヘテロ接合体の消失
OR	オッズ比
PB	フェノバルビタール(ナトリウム)
SCE	姉妹染色分体交換
TAR	総投与放射能
TDI	耐容一日摂取量
UDS	不定期 DNA 合成

2
3

1 <参考文献>

- 2
- 3 1 IARC. AFLATOXINS. 2002; 82: #615
- 4 2 J. M. Cullen, B. H. Ruebner, L. S. Hsieh, D. M. Hyde and D. P. Hsieh.
5 Carcinogenicity of dietary aflatoxin M1 in male Fischer rats compared to
6 aflatoxin B1. Cancer Res. 1987; 47: 1913-7; #22
- 7 3 H. P. Van Egmond. Aflatoxin M₁: Occurrence, toxicity and regulation. .
8 Mycotoxins in Dairy Products, London, Elsevier Applied Science. 1989;
9 11-55.; #27
- 10 4 食品安全委員会. かび毒評価書 総アフラトキシン. 2009; #616
- 11 5 R. Allcroft, Carnaghan, R.B.S Aspergillus flavus toxin (aflatoxin) in
12 animal product : Preliminary communication. . Vet. Rec. 1962; 74:
13 863-864; #1
- 14 6 C. E. Polan, Hayes, J.R. & Campbell, T.C. Consumption and fate of
15 aflatoxin B1 by lactating cows. . J. Agric. Food. Chem. 1974; 22: 635-638;
16 #124
- 17 7 EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food
18 Chain on a request for the Comission related to Aflatoxin B1 as
19 undesirable substance in animal feed. The EFSA Journal. 2004; 39: 1-27;
20 #605
- 21 8 中島正博. 食品中のかび毒のリスクアセスメントに関する調査研究. 厚生科
22 学特別研究事業 分担報告書. 2001; #618
- 23 9 S. Kumagai. Intestinal absorption and excretion of aflatoxin in rats.
24 Toxicol Appl Pharmacol. 1989; 97: 88-97; #590
- 25 10 AFSSA. Évaluation des risques liés à la présence de mycotoxines dans les
26 chaînes alimentaires humaine et animale 2009; #606
- 27 11 小西良子. かび毒のリスク評価と国際的な動向. 食品衛生学雑誌 2008; 49:
28 1-10; #500
- 29 12 IARC. AFLATOXINS. IRAC Monographs on the Evaluation of
30 Carcingenic Risks to Humans. 1993; 56: 243-395; #614
- 31 13 G. S. Bailey, Dashwood., R., Loveland, P.M., Pereira, C. , Hendricks, J.D.
32 Molecular dosimetry in fish : Quantitative target organ DNA adduction
33 and hepatocarcinogenicity for four aflatoxins by two exposure routes in
34 rainbowtrout. . Mutat. Res. 1998; 339: 233-244.; #5
- 35 14 JECFA. AFRATOXIN M1. 2001; #604
- 36 15 JECFA. AFLATOXINS B, G, and M. 1998; #602

- 1 16 W. J. Busby, Wogan, GN. Aflatoxins. Mycotoxins and N-Nitroso
2 Compounds:Environmental Risks, CRC press Inc. 1981; 3-28; #583
- 3 17 J. R. Hayes, C. E. Polan and T. C. Campbell. Bovine liver metabolism and
4 tissue distribution of aflatoxin B1. J Agric Food Chem. 1977; 25: 1189-93;
5 #569
- 6 18 E. P. Gallagher, L. C. Wienkers, P. L. Stapleton, K. L. Kunze and D. L.
7 Eaton. Role of human microsomal and human complementary
8 DNA-expressed cytochromes P4501A2 and P4503A4 in the bioactivation
9 of aflatoxin B1. Cancer Res. 1994; 54: 101-8; #1007
- 10 19 E. P. Gallagher, K. L. Kunze, P. L. Stapleton and D. L. Eaton. The
11 kinetics of aflatoxin B1 oxidation by human cDNA-expressed and human
12 liver microsomal cytochromes P450 1A2 and 3A4. Toxicol Appl
13 Pharmacol. 1996; 141: 595-606; #41
- 14 20 E. J. Kelly, K. E. Erickson, C. Sengstag and D. L. Eaton. Expression of
15 human microsomal epoxide hydrolase in *Saccharomyces cerevisiae*
16 reveals a functional role in aflatoxin B1 detoxification. Toxicol Sci. 2002;
17 65: 35-42; #533
- 18 21 W. G. Helferich, R. L. Baldwin and D. P. Hsieh. [14C]-aflatoxin B1
19 metabolism in lactating goats and rats. J Anim Sci. 1986; 62: 697-705;
20 #552
- 21 22 R. A. Everley, F. L. Ciner, D. Zhan, P. F. Scholl, J. D. Groopman and T. R.
22 Croley. Measurement of aflatoxin and aflatoxin metabolites in urine by
23 liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Anal Toxicol. 2007;
24 31: 150-6; #229
- 25 23 M. S. Mabee and J. R. Chipley. Tissue distribution and metabolism of
26 aflatoxin B 1 - 14 C in Broiler chickens. Appl Microbiol. 1973; 25: 763-9;
27 #565
- 28 24 J. L. Richard, A. C. Pier, R. D. Stubblefield, O. L. Shotwell, R. L. Lyon
29 and R. C. Cutlip. Effect of feeding corn naturally contaminated with
30 aflatoxin on feed efficiency, on physiologic, immunologic, and pathologic
31 changes, and on tissue residues in steers. Am J Vet Res. 1983; 44: 1294-9;
32 #572
- 33 25 J. D. Groopman, J. Q. Zhu, P. R. Donahue, A. Pikul, L. S. Zhang, J. S.
34 Chen and G. N. Wogan. Molecular dosimetry of urinary aflatoxin-DNA
35 adducts in people living in Guangxi Autonomous Region, People's
36 Republic of China. Cancer Res. 1992; 52: 45-52; #502

- 1 26 J. Fink-Gremmels. Mycotoxins in cattle feeds and carry-over to dairy
2 milk: a review. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk*
3 *Assess.* 2008; 25: 172-80; #501
- 4 27 G. E. Neal, D. L. Eaton, D. J. Judah and A. Verma. Metabolism and
5 toxicity of aflatoxins M1 and B1 in human-derived in vitro systems.
6 *Toxicol Appl Pharmacol.* 1998; 151: 152-8; #109
- 7 28 H. Mykkanen, H. Zhu, E. Salminen, R. O. Juvonen, W. Ling, J. Ma, N.
8 Polychronaki, H. Kemilainen, O. Mykkanen, S. Salminen and H.
9 El-Nezami. Fecal and urinary excretion of aflatoxin B1 metabolites
10 (AFQ1, AFM1 and AFB-N7-guanine) in young Chinese males. *Int J*
11 *Cancer.* 2005; 115: 879-84; #274
- 12 29 I. F. Purchase. Acute toxicity of aflatoxins M1 and M2 in one-day-old
13 ducklings. *Food Cosmet Toxicol.* 1967; 5: 339-42; #126
- 14 30 J. J. Wong and D. P. Hsieh. Mutagenicity of aflatoxins related to their
15 metabolism and carcinogenic potential. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1976;
16 73: 2241-4; #1006
- 17 31 H. L. Gurtoo, R. Dahms and J. B. Vaught. Metabolism of a prototype
18 mycotoxin, aflatoxin B1, and its genetic regulation. *Mycopathologia.*
19 1978; 65: 13-28; #578
- 20 32 T. Shibahara, H. I. Ogawa, H. Ryo and K. Fujikawa. DNA-damaging
21 potency and genotoxicity of aflatoxin M1 in somatic cells in vivo of
22 *Drosophila melanogaster.* *Mutagenesis.* 1995; 10: 161-4; #143
- 23 33 P. M. Loveland, J. S. Wilcox, J. D. Hendricks and G. S. Bailey.
24 Comparative metabolism and DNA binding of aflatoxin B1, aflatoxin M1,
25 aflatoxicol and aflatoxicol-M1 in hepatocytes from rainbow trout (*Salmo*
26 *gairdneri*). *Carcinogenesis.* 1988; 9: 441-6; #589
- 27 34 W. K. Lutz, W. Jaggi, J. Luthy, P. Sagelsdorff and C. Schlatter. In vivo
28 covalent binding of aflatoxin B1 and aflatoxin M1 to liver DNA of rat,
29 mouse and pig. *Chem Biol Interact.* 1980; 32: 249-56; #540
- 30 35 D. P. Hsieh, J. M. Cullen and B. H. Ruebner. Comparative
31 hepatocarcinogenicity of aflatoxins B1 and M1 in the rat. *Food Chem*
32 *Toxicol.* 1984; 22: 1027-8; #54
- 33 36 G. N. Wogan, S. Paglialunga and P. M. Newberne. Carcinogenic effects of
34 low dietary levels of aflatoxin B1 in rats. *Food Cosmet Toxicol.* 1974; 12:
35 681-5; #560
- 36 37 E. Roda, T. Coccini, D. Acerbi, A. F. Castoldi and L. Manzo. Comparative

- 1 in vitro and ex-vivo myelotoxicity of aflatoxins B1 and M1 on
2 haematopoietic progenitors (BFU-E, CFU-E, and CFU-GM):
3 species-related susceptibility. *Toxicol In Vitro*. 2009; 24: 217-23; #299
- 4 38 D. L. Park, Pohland, A.E. A rationale for the control of aflatoxin in
5 animal feeds. *Mycotoxins and Phycotoxins*, Amsterdam, Elsevier Science
6 Publishers. 1986; 43-482; #510
- 7 39 S. L. Rodricks J.V. Aflatoxin Residues from Contaminatied Feed in
8 Edible Tissues of Food-Producing animals. *Mycotoxins in human and
9 animal health*. Pathotox Publishers Inc. 1977; 67-79; #513
- 10 40 I. F. Purchase. Aflatoxin residues in food of animal origin. *Food Cosmet
11 Toxicol*. 1972; 10: 531-44; #570
- 12 41 J. A. Van der Linde, Frens, A.M., de Longh, M. & Vles, R.O. . Inspection
13 of milk from cows fed aflatoxin-containing groundnut meal. *Tijdschr.
14 Diergeneesk*. 1964; 89: 1082-1088; #91
- 15 42 J. D. McKinney, G. C. Cavanagh, J. T. Bell, A. S. Hoversland, D. M.
16 Nelson, J. Pearson and R. J. Selkirk. Effects of ammoniation on
17 aflatoxins in rations fed lactating cows. *J Am Oil Chem Soc*. 1973; 50:
18 79-84; #102
- 19 43 D. S. Patterson, E. M. Glancy and B. A. Roberts. The 'carry over' of
20 aflatoxin M1 into the milk of cows fed rations containing a low
21 concentration of aflatoxin B1. *Food Cosmet Toxicol*. 1980; 18: 35-7; #556
- 22 44 R. S. Applebaum, R. E. Brackett, D. W. Wiseman and E. H. Marth.
23 Responses of dairy cows to dietary aflatoxin: feed intake and yield, toxin
24 content, and quality of milk of cows treated with pure and impure
25 aflatoxin. *J Dairy Sci*. 1982; 65: 1503-8; #579
- 26 45 M. W. Trucksess, J. L. Richard, L. Stoloff, J. S. McDonald and W. C.
27 Brumley. Absorption and distribution patterns of aflatoxicol and
28 aflatoxins B1 and M1 in blood and milk of cows given aflatoxin B1. *Am J
29 Vet Res*. 1983; 44: 1753-6; #576
- 30 46 A. Veldman. Effects of sorbenita on carry-over of aflatoxin from cow feed to
31 milk. *Milchwissenschaft*. 1992; 47: 777-780#165
- 32 47 J. A. C. M. A. Veldman, G. J. Borggreve and J. J. Heeres-van der Tol.
33 Carry-over of aflatoxin from cows' food to milk. *Animal Production*. 1992;
34 55: 163-168; #620
- 35 48 F. Galvano. Reduction of carryover of aflatoxin from cow feed to milk by
36 addition of activated carbons. *J. Food Prot*. 1998; 5: 551-554; #585

- 1 49 F. Masoero, Gallo, A., Moschini, M., G. Piva G., and Diaz D. Carryover
2 of aflatoxin from feed to milk in dairy cows with lower high somatic cell
3 counts. *Animal*. 2007; 1: 1344-1350; #1010
- 4 50 社団法人、日本科学飼料協会. アフラトキシン B1 を含む飼料を摂取した泌
5 乳牛、豚及び産卵鶏における畜産物へのアフラトキシン B1 及び M1 の移行.
6 平成 21 年度生産資材安全確保調査・試験事業「飼料中の有害物質等残留基
7 準を設定するための家畜等への移行調査委託事業」報告書. 2009; #613
- 8 51 G. Battacone, A. Nudda, A. Cannas, A. Cappio Borlino, G. Bomboi and G.
9 Pulina. Excretion of aflatoxin M1 in milk of dairy ewes treated with
10 different doses of aflatoxin B1. *J Dairy Sci*. 2003; 86: 2667-75; #196
- 11 52 G. Battacone, A. Nudda, M. Palomba, M. Pascale, P. Nicolussi and G.
12 Pulina. Transfer of aflatoxin B1 from feed to milk and from milk to curd
13 and whey in dairy sheep fed artificially contaminated concentrates. *J*
14 *Dairy Sci*. 2005; 88: 3063-9; #555
- 15 53 G. Battacone, A. Nudda, M. Palomba, A. Mazzette and G. Pulina. The
16 transfer of aflatoxin M1 in milk of ewes fed diet naturally contaminated
17 by aflatoxins and effect of inclusion of dried yeast culture in the diet. *J*
18 *Dairy Sci*. 2009; 92: 4997-5004; #197
- 19 54 J. C. van Eijkeren, M. I. Bakker and M. J. Zeilmaaker. A simple
20 steady-state model for carry-over of aflatoxins from feed to cow's milk.
21 *Food Addit Contam*. 2006; 23: 833-8; #322
- 22 55 W. G. Helferich, W. N. Garrett, D. P. Hsieh and R. L. Baldwin. Feedlot
23 performance and tissue residues of cattle consuming diets containing
24 aflatoxins. *J Anim Sci*. 1986; 62: 691-6; #553
- 25 56 R. M. Furtado, A. M. Pearson, M. G. Hogberg and E. R. Miller. Aflatoxin
26 residues in the tissues of pigs fed a contaminated diet. *J Agric Food*
27 *Chem*. 1979; 27: 1351-4; #567
- 28 57 R. M. Furtado, A. M. Pearson, M. G. Hogberg, E. R. Miller, J. I. Gray and
29 S. D. Aust. Withdrawal time required for clearance of aflatoxins from pig
30 tissues. *J Agric Food Chem*. 1982; 30: 101-6; #566
- 31 58 G. L. Neff and G. T. Edds. Aflatoxins B1 and M1: tissue residues and feed
32 withdrawal profiles in young growing pigs. *Food Cosmet Toxicol*. 1981;
33 19: 739-42; #539
- 34 59 D. M. Miller, D. M. Wilson, R. D. Wyatt, J. K. McKinney, W. A. Crowell
35 and B. P. Stuart. High performance liquid chromatographic
36 determination and clearance time of aflatoxin residues in swine tissues. *J*

- 1 Assoc Off Anal Chem. 1982; 65: 1-4; #574
- 2 60 M. W. Trucksess, L. Stoloff, W. C. Brumley, D. M. Wilson, O. M. Hale, L.
3 T. Sangster and D. M. Miller. Aflatoxicol and aflatoxins B1 and M1 in the
4 tissues of pigs receiving aflatoxin. J Assoc Off Anal Chem. 1982; 65:
5 884-7; #537
- 6 61 R. W. Beaver, D. M. Wilson, M. A. James, K. D. Haydon, B. M. Colvin, L.
7 T. Sangster, A. H. Pikul and J. D. Groopman. Distribution of aflatoxins in
8 tissues of growing pigs fed an aflatoxin-contaminated diet amended with
9 a high affinity aluminosilicate sorbent. Vet Hum Toxicol. 1990; 32: 16-8;
10 #535
- 11 62 M. W. Trucksess, L. Stoloff, K. Young, R. D. Wyatt and B. L. Miller.
12 Aflatoxicol and aflatoxins B1 and M1 in eggs and tissues of laying hens
13 consuming aflatoxin-contaminated feed. Poult Sci. 1983; 62: 2176-82;
14 #587
- 15 63 C. Chen, A. M. Pearson, T. H. Coleman, J. I. Gray, J. J. Pestka and S. D.
16 Aust. Tissue deposition and clearance of aflatoxins from broiler chickens
17 fed a contaminated diet. Food Chem Toxicol. 1984; 22: 447-51; #559
- 18 64 A. Wolzak, A. M. Pearson, T. H. Coleman, J. J. Pestka and J. I. Gray.
19 Aflatoxin deposition and clearance in the eggs of laying hens. Food Chem
20 Toxicol. 1985; 23: 1057-61; #527
- 21 65 A. Wolzak, A. M. Pearson, T. H. Coleman, J. J. Pestka, J. I. Gray and C.
22 Chen. Aflatoxin carryover and clearance from tissues of laying hens.
23 Food Chem Toxicol. 1986; 24: 37-41; #568
- 24 66 C. Micco, M. Miraglia, R. Onori, C. Brera, A. Mantovani, A. Ioppolo and D.
25 Stasolla. Long-term administration of low doses of mycotoxins to poultry.
26 1. Residues of aflatoxin B1 and its metabolites in broilers and laying hens.
27 Food Addit Contam. 1988; 5: 303-8; #562
- 28 67 C. A. Oliveira, E. Kobashigawa, T. A. Reis, L. Mestieri, R. Albuquerque
29 and B. Correa. Aflatoxin B1 residues in eggs of laying hens fed a diet
30 containing different levels of the mycotoxin. Food Addit Contam. 2000;
31 17: 459-62; #525
- 32 68 J. G. Kim, Y. W. Lee, P. G. Kim, W. S. Roh and H. Shintani. Reduction of
33 aflatoxins by Korean soybean paste and its effect on cytotoxicity and
34 reproductive toxicity--Part 3. Inhibitory effects of Korean soybean paste
35 (doen-jiang) on aflatoxin toxicity in laying hens and aflatoxin
36 accumulation in their eggs. J Food Prot. 2003; 66: 866-73; #521

- 1 69 A. Bintvihok, S. Thiengnin, K. Doi and S. Kumagai. Residues of
2 aflatoxins in the liver, muscle and eggs of domestic fowls. J Vet Med Sci.
3 2002; 64: 1037-9; #523
- 4 70 C. A. Oliveira, J. F. Rosmaninho, P. Butkeraitis, B. Correa, T. A. Reis, J.
5 L. Guerra, R. Albuquerque and M. E. Moro. Effect of low levels of dietary
6 aflatoxin B1 on laying japanese quail. Poult Sci. 2002; 81: 976-80; #519
- 7 71 A. Zaghini, G. Martelli, P. Roncada, M. Simioli and L. Rizzi.
8 Mannan oligosaccharides and aflatoxin B1 in feed for laying hens: effects
9 on egg quality, aflatoxins B1 and M1 residues in eggs, and aflatoxin
10 B1 levels in liver. Poult Sci. 2005; 84: 825-32; #327
- 11 72 I. Pandey and S. S. Chauhan. Studies on production performance and
12 toxin residues in tissues and eggs of layer chickens fed on diets with
13 various concentrations of aflatoxin AFB1. Br Poult Sci. 2007; 48: 713-23;
14 #516
- 15 73 Z. Hussain, M. Z. Khan, A. Khan, I. Javed, M. K. Saleemi, S. Mahmood
16 and M. R. Asi. Residues of aflatoxin B1 in broiler meat: effect of age and
17 dietary aflatoxin B1 levels. Food Chem Toxicol. 2010; 48: 3304-7; #558
- 18 74 C. A. Oliveira, J. F. Rosmaninho, A. L. Castro, P. Butkeraitis, T. A. Reis
19 and B. Correa. Aflatoxin residues in eggs of laying Japanese quail after
20 long-term administration of rations containing low levels of aflatoxin B1.
21 Food Addit Contam. 2003; 20: 648-53; #282
- 22 75 F. Galvano, Galofaro, V., Galvano, G. . Occurrence and stability of
23 aflatoxin M₁ in milk and milk products: A worldwide review. J. Food.
24 Prot. 1996; 59: 1079-1090; #42
- 25 76 小西良子. 食品中のかび毒に係る試験検査アフラトキシン M1 改訂版. 平成
26 20 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査 規格基準関係 2010;
27 #609
28
29