

1 フモニシンの毒性発現の機序について（案）

2
3 フモニシンは家畜及び実験動物でいくつかの毒性が知られているが、セラミ
4 ド合成阻害が主とした毒性機序であることが示唆されている。それらについて
5 概要をまとめた。

6 7 ①細胞内への取り込み

8 FB1 は細胞膜を通過することが確かめられている。精製 FB1(純度>98%)を 16
9 μM の濃度でヒト食道癌細胞(SNO)にばく露させ、FB1 抗体を用いて細胞内取
10 り込みを電子顕微鏡で検索したところ、細胞質、核、ミトコンドリア及び細胞膜
11 において陽性シグナルが見られた(参照 1. RB Myburg, et al. (2009) #361)。

12 13 ②細胞内の毒性発現

14 FB1 のセラミド合成阻害は古くから知られている。セラミドの生合成には、
15 スフィンガニン(Sa)とスフィンゴシン(So)を介した経路があり、これらの化学構
16 造が、フモニシンと似ていることから、競合拮抗作用によりセラミド合成酵素
17 であるスフィンガニン（スフィンゴシン）-N-アシル転移酵素の阻害を引き起こ
18 すと考えられている。実験動物にフモニシンを投与すると、セラミド合成酵素
19 阻害作用により、急激に Sa 及び So の濃度が上昇する。このうち、特に Sa の
20 濃度が高値となるため、Sa/So 比が高値となることが、肝臓、腎臓、血清、尿で
21 報告されている。血清中の Sa 濃度は、FB1 のばく露指標となることが家畜等に
22 において示されているが、ヒトでは有用とはされていない(参照 2. E Wang, et al.
23 (1991) #296, 3. YP Dragan, et al. (2001) #75, 4. KA Voss, et al. (2007) #67, 5.
24 AM Domijan (2012) #246)。また、12 日齢の雄ラットへの FB1 の投与では、脳
25 内における Sa/So 比の上昇が報告されている(参照 6. OS Kwon, et al. (1997)
26 #244)。

27 このような FB1 によるスフィンゴ脂質代謝への影響が、細胞毒性、アポトー
28 シス、細胞増殖、そして発がん性に関連すると考えられている(参照 4. KA Voss,
29 et al. (2007) #67, 7. RT Riley, et al. (2001) #190)。スフィンゴ脂質代謝異常が
30 どのように細胞に作用するかは明らかではなかったものの、ラットの初代星状
31 膠細胞、ヒト神経芽細胞腫(SH-SY5Y)、ラット脳組織から単離したミトコンド
32 リアを用いた実験の結果、FB1 は電子伝達系酵素複合体 I を阻害することが示
33 された。著者らは、FB1 の標的はミトコンドリアであり、ミトコンドリアの機
34 能不全により、ミトコンドリア膜の脱分極、細胞内活性酸素種(ROS)の産生、細
35 胞内カルシウムのホメオスタシス不全が生じるものと考えた(参照 8. AM
36 Domijan, et al. (2011) #274)。

1 実験動物等において、神経管閉鎖障害(NTD, Neural Tube Defect)に起因する
2 発達障害が報告されている。NTD は、葉酸欠乏により生じることが知られてお
3 り、フモニシンの葉酸欠乏への関与という観点で研究がなされている(参照 9.
4 FAO/WHO (2002) #359)。フモニシンの作用により、セラミドから合成されるス
5 フィンゴ脂質が低下すると、葉酸レセプターが関与する葉酸の細胞内取り込み
6 が阻害される。葉酸レセプターが発現している Caco-2 細胞を、精製 FB1 を最
7 高濃度 20 µg/mL の濃度で処置し、葉酸の細胞内取り込みが調べられた。その結
8 果、メチオニン合成に関わる 5-メチルテトラヒドロ葉酸の取り込みが濃度依存
9 的及びばく露時間依存的に阻害された。FB1 処理により細胞のスフィンゴ脂質
10 量は明らかに減少していたことから、FB1 がスフィンゴ脂質の合成を阻害する
11 ことにより、葉酸の取り込みが抑制される可能性が示唆されている(参照 5. AM
12 Domijan (2012) #246, 10. VL Stevens, et al. (1997) #362)。

13 14 ③脳血液関門の通過

15 12 日齢の Sprague Dawley 雄ラットに、精製 FB1(純度>91%、FB2 は含まず)
16 が、0.8 及び 8 mg/kg 体重の用量で皮下投与された。投与後 24 時間までの間に
17 経時的に脳組織が採取され(各タイムポイントにつきラット 3~4 匹)、FB1 と Sa
18 並びに So レベルが測定された。その結果、FB1 の 8 mg/kg 体重投与の場合、
19 脳内に FB1 が検出され(血漿中のおよそ 1/50)、いずれの投与用量においても、
20 脳内 Sa 及び Sa/So 比ともに増加した。このことから、FB1 は脳血液関門を微
21 量ながら通過し、スフィンゴ脂質代謝に影響を及ぼすことが示唆された(参照 6.
22 OS Kwon, et al. (1997) #244)。

23 24 ④胎盤の通過

25 2001 年の JECFA の評価においては、ウシでは胎盤を通過せず高用量投与し
26 た後でも乳中に FB1 は検出されないと結論された(参照 9. FAO/WHO (2002)
27 #359)。また、生殖影響(胎児毒性、骨格組織及び軟質組織の奇形)が母胎毒性に
28 よる二次的なもので、¹⁴C ラベル化 FB1 が経口投与後に胎盤を通過しないと結
29 論された。それ以降、マウスモデルを用い、強制経口(妊娠 7.5 日及び 8.5 日目)
30 または腹腔内(約 20 mg/kg 体重/日)のいずれかで投与された場合、FB1 が *in vivo*
31 で NTDs を誘発するかどうか確認された。¹⁴C ラベル化 FB1 は、生体形成初期
32 (妊娠 10.5 日)に腹腔内投与された場合、胎芽に侵入することが認められ(ただし、
33 未公表データ)、これは胎芽中のスフィンガニンレベル上昇により確認された(参
34 照 11. J Gelineau-van Waes, et al. (2005) #55)。また、近年では、FB1 と合成
35 スフィンゴ塩基 FTY720 を妊娠マウスに投与する実験が行われているが、この
36 報告においても FB1 や FTY720 投与により NTD は発現しているが、FTY720

1 が胎児中で検出された結果はあるものの、FB1 のデータはなかった(参照 12. J
2 Gelineau-van Waes, et al. (2012) #217)。

3 このように胎児組織に FB1 が移行することを示したデータは未発表データの
4 みであり、胎児のスフィンガニンの上昇や NTD の発生というエビデンスはある
5 もの、胎盤通過の如何については不明なところが多い。

6
7
8 < 参照 >

9 1 R. B. Myburg, N. Needhi and A. A. Chuturgoon. The ultrastructural effects
10 and immunolocalisation of fumonisin B1 on cultured oesophageal cancer cells
11 (SNO). S. Afr. j. sci. 2009; 105: 217-222 #361

12 2 E. Wang, W. P. Norred, C. W. Bacon, R. T. Riley and A. H. Merrill, Jr.
13 Inhibition of sphingolipid biosynthesis by fumonisins. Implications for
14 diseases associated with *Fusarium moniliforme*. J Biol Chem. 1991; 266:
15 14486-14490 #296

16 3 Y. P. Dragan, W. R. Bidlack, S. M. Cohen, T. L. Goldsworthy, G. C. Hard, P.
17 C. Howard, R. T. Riley and K. A. Voss. Implications of apoptosis for toxicity,
18 carcinogenicity, and risk assessment: fumonisin B1 as an example. Toxicol
19 Sci. 2001; 61: 6-17 #75

20 4 K. A. Voss, G. W. Smith and W. M. Haschek. Fumonisins: toxicokinetics,
21 mechanism of action and toxicity. Anim. Feed Sci. Technol. 2007; 137: 299–
22 325 #67

23 5 A. M. Domijan. Fumonisin B1: a neurotoxic mycotoxin. Arh Hig Rada
24 Toksikol. 2012; 63: 531-544 #246

25 6 O. S. Kwon, J. A. Sandberg and W. Slikker, Jr. Effects of fumonisin B1
26 treatment on blood-brain barrier transfer in developing rats. Neurotoxicol
27 Teratol. 1997; 19: 151-155 #244

28 7 R. T. Riley, E. Enongene, K. A. Voss, W. P. Norred, F. I. Meredith, R. P.
29 Sharma, J. Spitsbergen, D. E. Williams, D. B. Carlson and A. H. Merrill, Jr.
30 Sphingolipid perturbations as mechanisms for fumonisin carcinogenesis.
31 Environ Health Perspect. 2001; 109 Suppl 2: 301-308 #190

32 8 A. M. Domijan and A. Y. Abramov. Fumonisin B1 inhibits mitochondrial
33 respiration and deregulates calcium homeostasis-implication to mechanism
34 of cell toxicity. Int J Biochem Cell Biol. 2011; 43: 897-904 #274

35 9 FAO/WHO. Fumonisins. Safety evaluation of certain food additives and
36 contaminants. 2012; WHO Food Additives 325-794 #359

1 10 V. L. Stevens and J. Tang. Fumonisin B1-induced sphingolipid depletion
2 inhibits vitamin uptake via the glycosylphosphatidylinositol-anchored folate
3 receptor. *J Biol Chem.* 1997; 272: 18020-18025 #362

4 11 J. Gelineau-van Waes, L. Starr, J. Maddox, F. Aleman, K. A. Voss, J.
5 Wilberding and R. T. Riley. Maternal fumonisin exposure and risk for neural
6 tube defects: mechanisms in an in vivo mouse model. *Birth Defects Res A*
7 *Clin Mol Teratol.* 2005; 73: 487-497 #55

8 12 J. Gelineau-van Waes, M. A. Rainey, J. R. Maddox, K. A. Voss, A. J. Sachs, N.
9 M. Gardner, J. D. Wilberding and R. T. Riley. Increased sphingoid base-1-
10 phosphates and failure of neural tube closure after exposure to fumonisin or
11 FTY720. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012; 94: 790-803 #217

12