

かび毒・自然毒等専門調査会

第37回会合議事録

1. 日時 平成27年12月14日（月） 14：00～16：10

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) フモニシンの食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

宮崎座長、川原専門委員、久米田専門委員、合田専門委員、
杉山専門委員、鈴木専門委員、山崎専門委員、渡辺専門委員

（食品安全委員会委員）

佐藤委員長、山添委員、熊谷委員、吉田委員、堀口委員

（事務局）

姫田事務局長、東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、高崎評価調整官、
田中課長補佐、本山係長、小山技術参与

5. 配布資料

資料1 「フモニシンに係る食品健康影響評価に関する調査」の進捗状況と
今後の予定について

資料2-1 フモニシンの遺伝毒性について（案）

資料2-2 フモニシンの遺伝毒性に関するまとめ表（案）

資料3 フモニシンの毒性発現の機序について（案）

資料4 食品等のフモニシン汚染実態調査の結果について（案）

参考資料1 日本における食品中のフモニシン汚染実態及び暴露量推定について
（H16～21年度 厚生労働科学研究）

[第35回かび毒・自然毒等専門調査会資料6-1]

参考資料2 食品中のフモニシン汚染実態調査結果（H22～26年度分）

[第35回かび毒・自然毒等専門調査会資料6-2]

参考資料3 フモニシン評価書（骨子案）

参考資料4 「フモニシンに係る食品健康影響評価に関する調査」中間取りまとめ報告書（案）

6. 議事内容

○宮崎座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第37回「かび毒・自然毒等専門調査会」を開催いたします。

本日は、8名の専門委員が御出席でございます。欠席の専門委員は、荒川専門委員、小西専門委員、豊福専門委員、長島専門委員、矢部専門委員の5名でございます。

さらに、本日は、食品安全委員会から5名の委員の方々に御出席をいただいております。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元の資料でございます、第37回「かび毒・自然毒等専門調査会 議事次第」を御覧いただきたいと思います。

それでは、議事に入ります前に、事務局より、本日の資料の確認をお願いします。

○田中課長補佐 それでは、配付資料の確認をさせていただきます。

本日の配付資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿のほかに9点でございます。

資料1、資料2-1、資料2-2、資料3、資料4、また、参考資料1~4を準備しております。

不足の資料は、ございませんでしょうか。

なお、これまでの評価書等につきましては、既に専門委員の先生方に送付しておりますけれども、お席の足元のほうにファイルと、一部はタブレットで準備をしておりますので、必要に応じ、適宜御覧いただけますようお願いいたします。

また、傍聴の方に申し上げますが、専門委員のお手元にあるものにつきましては、著作権の関係と大部になりますことなどから、傍聴の方にはお配りしていないものがございます。調査審議中に引用されたもののうち、閲覧可能なものにつきましては、調査会終了後、事務局で閲覧できるようにしておりますので、傍聴の方で必要とされる場合は、この会議終了後に、事務局までお申し出いただければと思います。

以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

資料については、よろしいでしょうか。

それでは、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お願いします。

○田中課長補佐 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。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の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由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

皆様から提出いただきました確認書につきまして、相違はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、本日の審議に入る前に、前回の専門調査会での審議内容についておさらいをしていきたいと思えます。

前回の専門調査会では、国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所の上垣専門参考人から飼料作物におけるフモニシンの動態についてというお話、それから、同研究機構の食品総合研究所の中川専門参考人からマスクドマイコトキシンの概要と現状について御講演をいただきました。

その後、審議に入りまして、審議の結果、マイコトキンについて、遊離のマイコトキンと、それ以外の、これまでマスクドマイコトキンと言われていたものも含めて、遊離以外のもの、モディファイド・マイコトキンという2つに分類して、モディファイド・マイコトキンについては、現在、知見が限られていることから、引き続き知見の収集、それから、整理を行っていくこととしますが、フモニシンの食品健康影響評価においては、遊離型のフモニシンについて取りまとめるということを確認いただきました。

以上が前回の専門調査会の概要、おさらいでございます。

それでは、議事1に入りたいと思えます。

フモニシンについて、平成27年度食品安全確保総合調査において情報の収集、翻訳及び汚染実態調査を実施しています。

まず、現在の調査事業の進捗状況と、今後のフモニシンの評価スケジュールについて、事務局から御報告をお願いします。

○田中課長補佐 それでは、説明をさせていただきます。資料1を御覧ください。

『「フモニシンに係る食品健康影響評価に関する調査」の進捗状況と今後の予定について』になります。

一番左側に年月、真ん中が調査事業及び検討会、一番右側が、かび毒・自然毒等専門調査会の項目となっております。

まず、平成27年5月、前々回の専門調査会になります。こちらでは、フモニシンの評価に当たりまして、まず、優先的に実施すべき知見であるとか、補完的に汚染実態調査を実施することが望ましい食品等について御議論をいただいたところになります。

この結果を踏まえまして、6月にいきまして、第1回の検討会、こちらが調査事業の検討会になりますけれども、こちらで収集、翻訳する文献のリスト、また、汚染実態調査の対象食品について検討の上、9月までに情報の収集、翻訳、汚染実態調査が実施されたといった状況となっております。

その後、9月にまいりまして、第2回の検討会が行われております。こちらで調査計画と、その進捗状況について確認するとともに、収集した文献、翻訳予定の文献の確認、また、優先的に収集すべきとされた知見のうち、マスクドフモニシ、また、フモニシンの遺伝毒性と毒性発現の機序に係る知見のまとめについて報告及び汚染実態調査の中間報告が行われたところであります。さらに12月までに情報の分析・整理、汚染実態調査の取りまとめが実施されております。

こちらを踏まえまして、前回の10月の専門調査会では、マスクドフモニシについて御議論をいただいております。さらに同日御議論いただく予定でした、フモニシンの毒性発現の機序と汚染実態調査の中間報告については、時間の都合上、繰り越しとなっておりますので、本日、御議論いただく予定としております。

12月中に開催されました調査事業の第3回検討会では汚染実態調査の結果及び調査報告書の中間取りまとめについて報告がされまして、フモニシンの遺伝毒性と発現機序及びフモニシンの暴露評価について検討が行われたところです。

本日は、前回の専門調査会で繰り越しとなったフモニシンの毒性発現の機序を資料3として、汚染実態調査については、調査結果が取りまとめられましたので、資料4として用意をさせていただいております。

また、分厚い資料になりますけれども、参考資料4に調査事業の中間取りまとめの報告書を準備させていただいております。こちらは、後ほど簡単に御説明をさせていただきたいと思っております。

今後のスケジュールになりますけれども、本日の御議論を踏まえまして、最終的な調査事業での調査報告書の作成と提出、また、調査結果報告会を来年の3月までに予定をしているところになります。

フモニシに係る食品健康影響評価のスケジュールとしては、来年4月以降、調査報告書をもとに評価書（案）について御審議をいただく予定ということで、一番右側にございますように、専門調査会を複数回開催の上、評価書（案）取りまとめというスケジュールを考えております。

説明は、以上になります。

○宮崎座長 ありがとうございます。

ただいま、事務局から御説明をいただきました調査事業の進捗状況、それから、今後のフモニシンの評価スケジュールについてですけれども、事務局からの御説明について御質問、御意見ございますでしょうか。

いかがでしょうか。調査事業の概要については、また、別途、今日の後半のほうで御説明をいただくということですのでけれども、大まかな進捗状況と、今後のスケジュールについては、御確認をいただいたということでもよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○宮崎座長 それでは、続いて、フモニシンの食品健康影響評価の項目に移りたいと思い

ます。

まずは、遺伝毒性に関する知見について、事務局から説明をお願いいたします。

○田中課長補佐 それでは、説明をさせていただきます前に、食品安全委員会における遺伝毒性の発がん物質のリスク評価手法について検討しているという状況がございまして、そちらについて、簡単に御報告をさせていただきます。

食品安全委員会においては、平成25年から26年にかけて、食品健康影響評価技術研究におきまして、遺伝毒性発がん物質のリスク評価手法に関する研究というものを実施しております。

こちらの研究において、遺伝毒性発がん物質のヒトに対する経口発がんリスクを定量的に評価するために最適と考えられる手法について整理した、「食品中の遺伝毒性発がん物質によるヒト経口発がんリスクの定量的評価指針(案)」というものが取りまとまっております。ただ、こちらは、まだ、案という段階で、今後、食品安全委員会として、この評価のガイドライン、新たに設置されました評価技術企画室を中心に、このガイドラインを取りまとめる予定となっております。

ということでございまして、現時点では、まだ、このガイドラインは取りまとまっていないという状況でございますので、今般は、これまでどおり、個別の検討を行っていただきたいと考えております。

それでは、資料2-1、2-2を御覧いただきたいと思っております。

フモニシンの遺伝毒性についてということで、資料を準備しております。フモニシにつきましましては、げっ歯類にフモニシンを長期経口投与すると、肝臓や腎臓に腫瘍が認められている、IARCでも、フモニシンB1をグループ2B、ヒトに対して発がんの可能性のあるというものに分類をしているところです。

ただ、JECFAなどでは、遺伝毒性の証拠はないと考えられており、調査会として遺伝毒性発がん物質であるかどうかについて、検討するに当たって、それらの知見を優先的に収集すべきという御意見が、以前の調査会で出されたところであります。

ですので、今般、調査事業で取りまとめたいただきました中間報告の中から、遺伝毒性の知見について、調査事業の検討会の御意見も踏まえまして整理した資料というのが、資料2-1、資料2-2というものになります。こちらについて説明をさせていただきます。

資料2-1が文章になりまして、資料2-2、横紙がまとめ表というところになります。これを両方御覧いただければと思うのですが、まず、資料2-2の*in vitro*試験、一番上です。細菌を用いた復帰突然変異試験というものにつきまして、FB1、FB2、FB3について復帰突然変異試験が行われております。

こちらの結果につきましては、代謝活性化の有無にかかわらず、陰性の結果が得られております。

次に、染色体異常試験及び小核試験について、*in vitro*、*in vivo*について整理しております。

最初に *in vitro* のほうになりますけれども、染色体異常試験につきまして、F344ラット肝臓初代培養細胞を用いて、FB1を用いて行った試験においては、陽性という結果が出ております。

また、同じく染色体異常試験でヒトリンパ球を用いた試験でもFB1について陽性という結果が出ております。

また、*in vitro* 小核試験で、ブタ腎臓由来PK15細胞を用いた試験においても、FB1については陽性という結果。

また、同じく *in vitro* 小核試験でヒトリンパ球を用いた試験においても、FB1が陽性。

また、ヒト肝臓由来HepG2細胞を用いた試験においてもFB1が陽性という結果となっております。

一方、*in vitro* の小核試験でF344ラット肝臓初代培養細胞を用いた試験では、FB1は陰性という結果が出ております。

次にまいりまして、*in vivo* のほうの試験になりますけれども、*in vivo* の小核試験になります。CF1マウスにFB1を腹腔内投与して骨髄細胞を用いて実施された小核試験の結果は陽性ということでございます。

一方、同じく *in vivo* の小核試験ですけれども、BALB/cマウスにFB1を投与した結果、骨髄細胞に毒性兆候は見られたものの、いずれの処置においても骨髄細胞に小核の有意な増加は見られなかったと、そういった結果が出ております。

次に、DNA損傷及び修復の試験になりますけれども、*in vitro* の試験になります。大腸菌を用いたSOS試験及びDNA修復試験の結果は、陰性ということが出ております。

また、不定期DNA合成試験につきまして、F344ラット肝臓初代培養細胞を用いた試験においては、2本報告がございますけれども、いずれも陰性という結果が出ております。

次に、DNA損傷コメットアッセイになりますけれども、HepG2細胞、C6細胞を用いたコメットアッセイの結果は、いずれも陽性ということで、FB1によるDNAの損傷が認められたとの報告がございます。

また、ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験の結果は、陽性ということございました。

次に *in vivo* のほうにまいりまして、不定期DNA合成試験につきまして、F344ラットにFB1、FB2を単回投与した不定期DNA合成試験の結果は、いずれも陰性ということございました。

また、ラットを用いたコメットアッセイの試験につきましては、腎臓と肝臓において、腎臓においては2日投与群から、肝臓では7日投与群において有意なDNA損傷の増加が確認されたということがございます。

また、もう一報、コメットアッセイの結果の報告がございます。こちら、FB1でコメットアッセイを行った結果、投与量及び時間依存的なDNA損傷が認められたという報告です。

次に、遺伝毒性の機序ということで、資料2-1に戻っていただきまして、細胞に対する毒性の機序について調べたものがございましたので、幾つか報告を整理してございます。

1つが、細胞周期を調節する遺伝子であるp53が正常なC6細胞と、p53遺伝子を欠損したMEF細胞、こちらにFB1を暴露されると、いずれの細胞においてもDNAが酸化した8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシンが認められ、酸化ストレスの指標となるマロンジアルデヒドの生成が認められたという報告がございました。

また、Caco-2細胞にFB1を暴露されるとMDAの増加、タンパク質及びDNA合成の抑制、DNAのメチル化及び断片化を誘導したという報告もございます。

また、DNAメチル化を調べる目的で、NRK-51E細胞、Clone9細胞に精製FB1を1~50 μ Mの濃度で暴露させたところ、FB1は、ゲノム全体のDNAメチル化レベルに影響しませんでした。Clone9細胞では、がん遺伝子であるc-myc遺伝子のプロモーター領域のメチル化が増加した、また、両細胞ともにがん抑制遺伝子であるVHL遺伝子のプロモーター領域にメチル化が認められたという報告がございました。

また、BALB/3T3細胞に精製FB1を暴露した形質転換試験の結果につきましては、陰性という結果がございました。

また、同様にBhas42細胞にFB1を1~5 μ g/mLの濃度で暴露される形質転換試験の結果、濃度依存性のプロモーション作用が見られたが、イニシエーション作用は認められなかった。

次、11行目以降になりますけれども、*Fusarium*属のかび培養抽出物を用いて、ポストラベル法により、DNA付加体を検出する試験の結果は陽性であり、オリゴヌクレオチドとFB1を用いて、エレクトロスプレーイオン化質量分析法により、DNA付加体を検出する試験の結果は陰性であった。JECFAにおきましては、FB1を用いたポストラベル法では、DNA付加体は検出されなかったとあり、こちらは未公表データと記載されております。

培養抽出物を用いたポストラベル法試験で検出されたDNA付加体は、*Fusarium*属が産生するほかのかび毒によるものと判断されたとされております。

次に、*in vivo*試験になりまして、ラットにFB1を腹腔内投与した試験の結果、血漿、肝臓及び腎臓におけるSa/So比が2日投与群から増加したと。カタラーゼ活性、カルボニル化タンパク質及びMDA濃度への影響は7日投与群で有意に増加したということで、著者らは、スフィンゴ脂質代謝の阻害が腎臓のDNA損傷に関与していると考えたと報告がございません。

また、ラットにFB1を5、50、500 μ g/kg体重の用量で単回投与して、肝臓を用いて組織学的検査や酸化ストレスの指標として、MDAなどを調べた結果、アポトーシス細胞の数は、投与量及び時間依存的に増加したと。ただ、GSH及びMDAの濃度に影響は見られなかったという報告がございました。

次のページ、ラットにFB1を経口投与すると、肝臓ではMDA及びPC濃度に影響はなかったものの、腎臓ではMDA及びPC濃度が有意に増加したという報告もございます。

これまでを総括いたしますと、以上のように、遺伝毒性についてサルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験の結果は代謝活性化の有無にかかわらず陰性という結果が出ております。

ただ、*in vitro*の細胞を用いた染色体異常試験は陽性、*in vitro*小核試験は陰性と陽性、*in vivo*小核試験も陰性と陽性の結果が得られておりまして、こういった結果が一致していない部分があると。

また、DNA損傷と修復を指標とした試験の結果についても陰性と陽性の結果があるというふうなことで、知見を整理したところ、こういった結果になったということでございます。

説明のほうは、以上になります。

○宮崎座長 ありがとうございます。

ただいま、事務局から調査事業のほうで、優先的に調査していただきました、フモニシンの遺伝毒性に関する情報について、収集された情報の取りまとめの結果の概略を御報告いただきました。

事務局からの御説明に対して、御意見あるいは御質問がありましたら、よろしくお願ひします。

合田先生、どうぞ。

○合田専門委員 もうこれは議論されているかどうかというのは、ちょっとわからないのですが、フモニシンのB1とB2とB3で毒性が違うのがありますね。

特に資料2-2の1ページ目のところでです。プラスとマイナスが出ている。これは、何か説明がありましたか。構造から考えると、余り考えにくいのですけれども、水酸基が1つついているか、ついていないかですね。議論というか、文献上何かあったか、何か説明がどこかにされているかとか、情報がありますか。

○田中課長補佐 その違いについて、今のところ、こういった理由でというのが確認できているものはないのですけれども、その部分についてもどう考えるのか、考えるに当たって、こういった知見が必要だということがありましたら、ぜひ、御意見をいただければと思います。

○合田専門委員 1つの可能性は、サンプルのプレパレーションをどうされていたかとか、そういうところで、濃度の差とか、そういうのが意外と効いていたりするのですね。

だから、FB1が多分一番メジャーだから、それで出たという部分は、多分、濃度的にはしっかりしているだろうと思うので、ほかのものの濃度が、もしかしたら、しっかりしていなかったのかもしれない。私は、どうしてもケミストなので、そういう構造の差で、こんなことは簡単に出るかなと、やはり、非常に不思議です。

○宮崎座長 合田先生が、今、おっしゃったのは、資料2-2の1枚目のところの、右の文献番号でいくと、226に相当するところの。

○合田専門委員 そうです。226に相当するところです。ただ、それだけなのですけれども、そこだけが差が出ていましたね。差が出ているというのは、何かあるのかなと思った

のですけれども。

○宮崎座長 事務局、どうぞ。

○本山係長 本日、文献をiPadで御用意をしております。御指摘のありました226番につきましては、精製されたフモニシンB1、B2、B3を使っており、汚染飼料を用いたものではございませんので、先生御指摘のように、汚染飼料中のプリバレンスの問題ではないと思われま。また、考察などを見ても、B1、B2、B3がどうという記載が見当たりませんでしたので、そこは、どういうふうを考えるべきか、ぜひ、御議論をいただければと思っております。

iPadですけれども、起動していただき、下のスライドロックを解除していただきまして、右下にiBooksというオレンジのアイコンがございます。こちらをクリックしていただきますと、文献の番号順に全て入っております、今、御覧いただきました資料2-2の番号の順番に入っております。

資料2-1と資料3につきましては、参照の番号で整理をしているのですが、最後にあります参照文献の一覧のところ、最後にシャープ番号を記載しておりますので、このiPadには、全てシャープ番号で入っております。

今、具体的に御指摘のありました、226番をお開きいただけますか。

○宮崎座長 226の番号のところに行けばいいわけですね。

○本山係長 はい。

○宮崎座長 FB1とFB2は、シグマから買って、FB3はプロメックという会社ですか、そこから買ったということですね。

○合田専門委員 なるほど、普通の試薬レベルなのですね。そうすると、あその水酸基のポイントが、クリティカルポイントなのですね。

○本山係長 かもしれないと。

○合田専門委員 なるほどね。

○宮崎座長 ほかの毒性のところにもかかわってきますけれども、この構造のわずかな違いが、フモニシンのグループの中でどういう影響をするかというのは、遺伝毒性だけではなくて、興味のあるところだと思いますけれども。

○川原専門委員 2カ所の水酸基がないと発現しないと。

○合田専門委員 ということらしいね。

今、構造式を見たのですけれども、また、ちょっと名前が違っているんで、後で訂正します。

○本山係長 ありがとうございます。

○合田専門委員 カルボキシル酸と言わないで、カルボン酸です。それから、ハイホネーションがちょっと違うので、後で訂正します。

○川原専門委員 あと、ダッシュが抜けているのもありましたので、それも後で。

○宮崎座長 そのほか、今、御説明いただきましたフモニシンの遺伝毒性に関する情報に

ついて、御意見、御質問等ありましたら、お願いします。

議論としては、今、概略を御紹介いただきましたけれども、今、合田先生からも御指摘をいただいた、フモニシンB1、B2、B3での違い等の、今後確認していく必要がある、その事項、その御指摘もいただきたいですし、今回の情報では、Ames試験で全て陰性という結果が文献情報ではあるということ。

一方では、染色体異常は認められるということと、あと、付加体形成は、明らかな論文はないですけれども、どうもなさそうだというようなことがありますけれども、この辺について、先生方の御意見あるいは、もっとこういった情報を収集してはどうかというようなことがございましたら、お願いしたいと思います。

いかがでしょうか。

○杉山専門委員 一点、事務局のほうにお願いがあるのですが、Ames試験の結果、これは、全部文献情報を丁寧に集めていただいたと思うのですが、できれば、もし、あればですけれども、OECDのテストガイドラインに準拠したデータが、あると非常に助かるのですけれども。手元の資料のものは、全部細かく見ると、最高用量とか、株の種類とか、少し足りないものもなくはないのですね。

そういう意味で、完全にそろったデータ、完全にそろったというのは、OECDテストガイドラインに準拠したという意味ですけれども、それが、あれば、非常に助かるという意味で、もちろん、その点について調べていただけると、大変助かります。

○宮崎座長 ありがとうございます。

今、杉山先生から御指摘があった事項について、現時点で、何か事務局のほうで情報はありますか。

○本山係長 今回、調査事業で集めていただいた文献ですと、この情報が全てですので、さらに新しい文献なり、ガイドラインに準拠したものがあるかどうかについて調査事業のほうで、再度確認をお願いしたいと思います。

○宮崎座長 それでは、今、杉山先生から御指摘いただいた部分については、調査事業のほうで再確認していただくということでもよろしくお願いします。

そのほか、いかがでしょうか。

先生、お願いします。

○熊谷委員 資料2-1の3ページのJECFAのところの記載なのですけれども、これは、2001年ですので、もしかすると、このポストラベルのデータが、どこかにありはしないかと思って、私も探してはみたのですが、ないのですけれども、どなたか見つけてくだされば、大変有力な証拠になるのではないかという気がしますので、よろしくお願いします。

それから、遺伝毒性の機序というのは、発がんの機序とかなり重複すると思いますので、果たして、この場所が適切なのかどうかわかりませんが、それは、最終的に調整すればいいと思うのですが、ここに書いてあること以外に、ヒストンを修飾して、その結果というようなものも文献的にはありますので、それも含めた形で、最終的には、発がん

いうところなのでしょうけれども、考察できるといいのではないかと思いますので、それもぜひお考えいただければと思います。

○宮崎座長 今、熊谷委員から御指摘をいただきましたけれども、フモニシンがヒストンに何らかの修飾をして、発がんにつながるというような論文が。

○熊谷委員 修飾という言葉が余りよくないですね。ヒストンをかえるということです。

○宮崎座長 そういう論文報告があるということですね。

その辺についても、現在、集まっている論文の中にあるのでしょうか。

○熊谷委員 たしか、さっき見たら入っていましたので。

○本山係長 この文章上にはないのですけれども、234番の文献に記載が、あと、405番にも記載がございますので、この部分につきましては、また、調査事業のほうで文章に落とさせていただくということによろしいでしょうか。

○宮崎座長 わかりました。ただ、ここは遺伝毒性ということなので、この部分に書き込むかどうかということもあると思いますけれども、いずれにしましても、毒性全般の考察の中で、当然取り上げなければならない情報だと思いますので。

どうぞ。

○山添委員 杉山先生にちょっとお伺いしたいのですが、突然変異の試験のときとか、染色体異常、*in vitro*のときでも、代謝活性化のあり、なしで差があって、*in vitro*の試験では代謝活性化があるときは、全てNDになっていますね。それと、Amesがマイナスということ。それでありながら、2ページ目のところの*in vivo*の小核試験でプラスにやっていますね。

普通考えれば、*in vitro*の小核でS9プラスでマイナスになるということは、何らかの修飾、構造的なものかどうかわかりませんが、フモニシンの構造が変わるなり、いろんな変化が起きると失活してしまうというふうに考えやすいのですけれども、この*in vivo*のCF1マウスでプラスになっているということ、どういうふうに考えたらいいか、ということについて、お教え願いたいのですが。

○杉山専門委員 正確なお答えができるか、わかりませんが、1つの考え方として、私が考えるところは、S9 mix、マイナスしか*in vitro*の試験でプラスが出ない。*in vivo*のほうも直接腹腔投与でポジティブになると。

これは、何らかの修飾を受けて代謝活性化されたものに反応するというのではなく、ダイレクトに細胞内に、標的臓器に取り込まれて反応するというので、このフモニシンB1の構造、ネイティブなものが何らかの反応を起こすと考えるべきではないかと、私は、個人的には考えておりますけれども、お答えになっているでしょうか。

○山添委員 恐らく、先生おっしゃったように、もともとの構造がないと、何らかの生態との相互作用はしないという可能性がありますね。

それと、先ほど、熊谷先生からお話があったように、エピジェネティクスのほうで、最近ヒストンのメチル化がなくて、それと、実際に*vivo*でDNAメチレーション

が起きていますね。もちろん、恐らくタンパク質のメチレーションも起きていると思うのですけれども、そうすると、そういうダイレクトに遺伝子を損傷するわけではなくて、二次的に、染色体に、あるいは細胞周期で増殖が起きているようなときに、いわゆる正常にレギュレートされる細胞の分裂ではなくて、ヒストンに何らかのモディフィケーションが起きて、異常な形のものができるようなことであっても、一応、ここで書いているような、いわゆるプラス陽性に出たような試験で、陽性になる可能性があるのか、ないのか、その辺のところは、どうなのですか。

○杉山専門委員 今、先生がおっしゃったDNAの一次構造、配列に直接アタックをせずに *in vivo*の小核とか、*in vitro*でもいいのですけれども、ということは、今までの私の経験を振り返っても、別にないわけではないと思います。

少し議論が外れてしまって申しわけないのですが、やはり、遺伝毒性、特に、変異原性について、このフモニシンがあるのか、ないのかということが最も遺伝毒性を考える上で重要なポイントになると思うのですけれども、現時点の手元の文献調査をいただいた内容から判断するに、DNAの一次構造、配列に直接アタックするというのではなく、先生がおっしゃるように、DNAのメチレーション、もしくはヒストンの修飾の攪乱、こういうものを介して、染色体に異常を誘発するというものは、今まで一般的に言われている、ミュータジェンではなくクラストジェンというカテゴリーに入ると考えるが、現時点では、最も妥当かなと、私個人としては考えております。

○宮崎座長 よろしいでしょうか。ありがとうございました。

合田先生、どうぞ。

○合田専門委員 今の議論ですけれども、やはり、構造から見ても、多分、直接アタックする可能性は余りないかなと、ずっと思っていたので、多分、先生が言われたような、そういうメカニズムだったらあり得るかなと思いますね。

○宮崎座長 お願いします。

○吉田委員 発がん性とのリンクというところなのですけれども、今回、肝臓と腎臓ということで、いかにもと、少しは思うのですが、実を申し上げますと、NTPのデータが、多分ベースだと思うのですけれども、腎臓を拝見する限り、片性しか発生していないのですね。腎臓の腫瘍はラットの雄だけ、マウスにはない。そして、肝臓は、なぜか雄には出ていなくて、雌だけ、そして、そのほかの病変としては肝臓の肥大が雌雄に出ているということで。腎臓には、ほかの所見が、特に強い毒性というのが出ておりませんので、かなり初期のほうで、アタックというのは、推測はできるのですけれども、なぜ、雌に出ていないか。

あと、肝臓につきましては、本当に、この遺伝毒性が何らかの影響があつて、この肝臓に腫瘍が出たかということにつきましても、少し先生方にあわせてお考えいただけるといかなと、発がんの立場からは思っております。

○宮崎座長 御指摘、ありがとうございました。今後の議論に生かしていきたいと思いま

すけれども、事務局から御説明いただきました遺伝毒性に関する情報について、さらに、皆様から御意見、御質問がありましたら、お願いします。

よろしいでしょうか。

それでは、ただいま、御意見、御質問の中で、幾つか御指摘をいただきました。例えば、Ames試験がOECDのガイドラインに準拠しているかどうかということ。それから、論文226番のフモニシンB1、B2、B3で、その結果が違うことについての細かい情報等、いろいろ御指摘いただきましたけれども、それから、JECFAの2001年の報告以降のDNA付加体についての考え方等についての御指摘とかがありましたけれども、こういったことについては、再度、事務局のほうで知見を整理していただいて、今後、次回以降、毒性全般をいずれにしても議論をしていかなければなりません。先ほど、熊谷委員から御指摘のあったこと、それから、吉田委員から御指摘のあったことを踏まえて、毒性全般の議論の中で御審議いただいて、遺伝毒性についても結論を出していくということで、取りまとめたいと思いますけれども、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

事務局、どうぞ。

○本山係長 申し伝え忘れたのですけれども、今月行われました調査事業の第3回有識者検討会で、DNA付加体については、JECFAの見解として*Fusarium*属のかびの培養抽出物を用いたポストラベル法では、陽性であったという部分について、フモニシンが直接反応したものではなくて、ほかの*Fusarium*属のかびによるものだとされているのですけれども、これについて調査会としてどう考えるのかというところをぜひ御議論いただきたいという御意見がありましたので、お伝えいたします。

○宮崎座長 わかりました。

資料2-1の3ページの真ん中辺ですね。培養抽出物を用いた³²P-ポストラベル法試験で検出されたDNA付加体は、*Fusarium*属が産生する他のかび毒によるものと判断されたというふうな表現になっているのですけれども、このことについて、皆さん、いろいろ疑問をお持ちだと思いますけれども、私、個人的にも、*Fusarium*属が産生する、他のかび毒で、こういったDNA付加体を形成するものというのは、思いつかないのですけれども、こういったことについての情報も含めて、今、事務局のほうで確認していただければという意味も含めて、先ほど、私、そういう発言をしたのですけれども。

山添先生、お願いします。

○山添委員 DNA付加体は、いわゆる厳密な方法での核酸を、いわゆるHPLC/MSにかけて出したデータではなくて、一応、ポストラベルだけなのです。

ポストラベルなのですけれども、初期のころによくあった事例というのは、核酸にモディファイしなくても、実は糖などのリン酸部分を修飾しても、実は、不完全に切れたもの、ヌクレースP1で切るときに、不完全で切れると、移動度の違うアダクトとしてスポットが出てしまうのです。

あとからは、処理の仕方とか、いろんなことをして、そういう糖のリン酸等のアダクト

を外せるようになっているので信頼できるのですが、ときとして、そのスポットというのは出るのですよ、³²Pラベル法でやると。

だから、私は、このフモニシンが何らかの形でリン酸化を受けるなどして、エステル結合して、糖鎖となり、あるいはリン酸と縮合してしまうようなことが、たまたま処理過程にあった場合には、後で両方、二次元であれば、スポットとして出る可能性はあると思うのです。

だから、実験そのもののデータでは検出されているかもしれないけれども、核酸のアダクトであるかどうかの判定はできていないというふうにも思うのですけれども。

○宮崎座長 ありがとうございます。

JECFAの2001年の報告では、他のかび毒によるというふうな考察だったようだけれども、今の山添先生のお話だと、そういうことではなくて。

○山添委員 いや、その可能性もありますけれども、昔、³²P-ポストラベリングが始まったころというのは、Ramesh Guptaとか、あの辺のときに、私もいろんなものを見ていましたけれども、そういうところが一番きれいにするときの問題だったという記憶があります。80年代の中ごろから90年代にかけて。

○宮崎座長 ということは、やはり、その付加体の有無というのは、マスのデータが大事だということですか。

○山添委員 やはり、厳密に核酸に修飾したかどうかということ判定するには、やはり、それが必要だと思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。

事務局、調査事業のほうには、どういう形でお返ししたらいいのでしょうか。

○本山係長 検討会では、評価書をまとめるときに、調査会としてどう考えたのかを記載いただくということで、調査事業から出す調査報告書については、あくまで試験結果をそのまま記載するということになりました。

○鋤柄評価第二課長 恐らく、実際に評価をするというのは、また、ことしの調査が全部終わって、いろんな各種のデータが整理されたものをベースに、また、多分年度が変わってからになると思いますが、この調査会で新たに評価をというように進んでいくのだと思っております。

そういった意味では、調査事業のほうでは、いろいろな可能性についてきちんと整理していただくということが、まず、大事だと思っております。多分、結論というところまでは、調査事業では行かずに、データをいろいろ整理するということでもよろしいのではないのかと思っております。

○姫田事務局長 ちょっとつけ加えると、調査事業では、一定のレベルで文献とかをとってもらっております。

ただ、例えば、今、一番キーになるような*in vivo*の小核の、これも別に国にというわけではないけれども、チリのデータなので、また、調査事業から上がってきたものでもキー

になるようなデータについては、先生方によく見ていただいてから、もう一度評価も進めていただかないといけない可能性があるのではないかと考えております。

○宮崎座長 御指摘ありがとうございます。

いずれにしましても、収集された文献情報の精査というのは、今後、必要になってくると思いますので、ありがとうございます。

そのほか、御指摘でございますでしょうか。

それでは、遺伝毒性に関する知見については、この辺で終了させていただいて、いずれにしても、先ほど申し上げましたように、また、今後、調査事業で追加収集されるであろう情報も含めて、次回以降、毒性全般の議論の中で、皆様に御審議していただくということにしたいと思います。

それでは、続きまして、フモニシンの毒性発現機序に関する知見について、事務局から説明をお願いします。

○田中課長補佐 それでは、説明をさせていただきます。資料3を御覧ください。

フモニシンの毒性につきましては、JECFAやEFSAでは、ウマでは、白質脳軟化症が見られることや、ヒトの疫学調査において、妊娠中のフモニシン暴露が神経管閉鎖障害、NTDに関与する可能性があることがまとめられているところです。

第35回の専門調査会におきましても、それらの毒性メカニズムであるとか、フモニシンの血液脳関門や胎盤への移行性についての知見を優先的にまとめるよう御意見があったところですので、今般、調査事業において収集いただいた関連知見について、資料3のほうに整理いたしましたので、説明をさせていただきます。

まず、①といたしまして、フモニシンの細胞内への取り込みになります。

フモニシンB1は細胞膜を通過することが示されている。精製FB1を24時間、SNO細胞に暴露させ、抗体を用いて細胞内取り込みを電子顕微鏡で調べたところ、16 μMの濃度で、細胞質、核、ミトコンドリア及び細胞膜に陽性シグナルが見られたとの報告がございます。

次に、細胞内での毒性発現になります。

FB1は、セラミド合成酵素であるスフィンガニン（スフィンゴシン）-N-アシル転移酵素を阻害するとされており、セラミドの生合成には、スフィンガニン（Sa）とスフィンゴシン（So）を介した経路がございます。これらのスフィンゴ脂質の化学構造がフモニシンと似ていることから、フモニシンは、競合拮抗作用によりセラミド合成酵素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すと考えられています。実験動物にフモニシン（FB1）を投与すると、セラミド合成酵素阻害作用により、急激にSa及びSoの濃度が上昇します。このうち、特にSa濃度が高値となるため、肝臓、腎臓、血清、尿でSa/So比が高値となることが報告されております。血清中のSa濃度やSa/So比は、フモニシンの暴露の指標になることが家畜において示されているが、ヒトでは、これの比がFB1の暴露量指標として有用であるとのデータは得られていないところです。

このような脂質代謝異常というものがどのように細胞に作用するか、そのメカニズムと

いうのは、まだ明らかになっていないところではございます。

FB1によるスフィンゴ脂質代謝異常が、脂質を介したシグナルに関与し、アポトーシス、ネクローシス、細胞増殖阻害、そして発がん性に関連すると考えられている。また、スフィンゴ脂質は、細胞膜の構成成分であることから、その代謝阻害は、細胞膜の機能を変化させる可能性があるとの報告がございませう。

次に、FB1によるスフィンゴ脂質代謝の変化により、細胞膜の機能阻害が起こり、細胞膜上の葉酸受容体を介した葉酸の細胞内取り込みが阻害されることが報告されております。葉酸受容体を発現している Caco-2細胞に、精製FB1を最高濃度 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で添加し、葉酸の細胞内取り込みが調べられた結果、5-メチルテトラヒドロ葉酸の取り込み、こちら葉酸は血漿中で5-メチルテトラヒドロ葉酸として存在して細胞に吸収されるということでございますけれども、このメチルテトラヒドロ葉酸の取り込みがFB1濃度依存的及び暴露時間依存的に阻害されたということでございます。FB1により細胞のスフィンゴ脂質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ことにより、葉酸の取り込みが抑制される可能性が考えられました。FB1を介した葉酸取り込み阻害がNTDに関与しているとの仮説が提唱されているところでございませう。

次に、③血液脳関門の通過になります。

12日齢のSD雄ラットに、精製FB1が、0.8または8 mg/kg体重の用量で皮下投与されました。投与後24時間までの間に経時的に脳組織及び血液が採取され、FB1、Sa及びSo濃度が測定されました。その結果、FB1を8 mg/kg体重の用量で投与した場合、脳内にFB1が検出され、いずれの投与用量においても、脳内Sa濃度及びSa/So比ともに増加いたしました。このことから、FB1は血液脳関門を微量ながら通過し、スフィンゴ脂質代謝に影響を及ぼすことが示唆されたとの報告がございませう。

次に、④血液胎盤関門の通過になります。

妊娠15日目のSDラット2匹に¹⁴C-FB1を静脈内注射し、注射後、1時間後の分布を調べた結果、胎児から検出された放射能は無視できる量であり、FB1は胎盤を通過しないと考えられたとの報告がございませう。

一方、妊娠のLM/Bcマウスに、妊娠7.5日目と8.5日目の2回、5~20 mg/kg体重/日のFB1を腹腔内投与すると、用量依存的に胎児にNTDが見られたとの報告がございませう。NTDの予防効果を調べる目的で、FB1を投与した群に葉酸またはガングリオシド (GM1) を妊娠マウスに腹腔内投与した結果、葉酸はNTDの発症率を79%から50%に抑制し、GM1は、同じく79%から5%に抑制いたしました。著者らは、FB1を妊娠初期に腹腔内投与すると、胎盤及び胎児に¹⁴C-FB1が検出されたこと、ただし、こちらは未公表データでございませうして、データは記載されておりませうでした、また、FB1投与群では胎児のSa濃度が上昇していたことより、母体毒性とは別に、FB1が未熟な胎盤を通過して胎児に影響している可能性が考えられるとしております。

また、同じグループにより、Soのリン酸化物であるスフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) 受

容体とNTDの関係について調べられている。FB1と同じような作用を持つS1Pの受容体作動薬であるFTY720をそれぞれ妊娠マウスに投与するとNTDが認められ、これはFB1も投与しております、それで、NTDが認められ、FTY720は、母体及び胎児より検出されたことが報告されております。著者らは、FB1は、S1P受容体を介してNTDに関与していると考えたとしております。

2011年のJECFAの評価においては、動物試験の結果、FB1が胎児から検出された証拠はなく、FB1は胎盤を通過しないと結論されております。胎児毒性、骨格組織及び軟質組織の奇形といった生殖毒性は、フモニシンによる母胎毒性を介した二次的な影響であるとされております。また、先ほど申しました2012年に公表された論文、FTY720を用いた研究の報告になりますけれども、こちらでは、FTY720が胎児から検出されたことは報告されておりますけれども、FB1の胎児分布に関するデータというのは、記載がございませんでした。

このようにFB1投与により、胎児のSa濃度の上昇やNTDの発生というエビデンスはございますが、FB1の胎盤通過については不明な点が多いということが言えるかと思えます。

説明は、以上になりますけれども、こちらの毒性発現の機序について、調査事業の検討会でも御議論をいただいたところ、今回のデータについては、全てFB1についての実験データということでございまして、FB2やFB3についての知見というものがないということで、そういったFB 2やFB 3についての同様のデータがないかどうか、Sa/So比についてのデータがないかどうか確認、検討をしたほうがよいのではないかというような御意見がありましたことを、あわせて報告させていただきます。

説明は、以上になります。

○宮崎座長 ありがとうございます。

ただいまフモニシンの毒性発現の機序についての調査の概要について御説明いただきましたけれども、事務局からの説明について、御質問、御意見がありましたら、よろしくお願ひします。

いかがでしょうか。血液脳関門については、どうも通過しそうだというようなことですが、胎盤については、ちょっとよくわからないという状況、マウスですと、胎盤形成の、まだ、前半の段階では、関門が不十分で通過するのではないかというような説明もあったと思えますけれども、この辺について、皆様から御意見あるいはこういった追加の情報が必要だとかいうことについて、いかがでしょうか。

合田先生、例えば、先ほども構造と活性のことについてお話がありましたけれども、微細な構造の違いが、そういう血液脳関門とか、胎盤の関門の通過あるいは細胞膜の通過でもいいですけども、そういったことに影響してくる可能性というのは、どうでしょうか。

○合田専門委員 このFB1、FB 2、FB 3のことを考えたときには、多分、この1個の水酸基のところで、そんな差が出るというのは、余り考えにくい。ただし、先ほどの論文を見ましたら、最終オーダーのところで効く、効かないという数字だったのですね。先ほどの

フモニシンのB1、B2、B3の差は、それで、濃度的なところが、振っているところが、桁で大きく書いているわけではなくて、たしか3と10というので、オーダーが変わっているわけではなかったの、水酸基1個の差で、そのぐらいの差はもしかしたらあり得るかもしれないなとは思いました。基本的に、ある、なしという言い方をした場合には、このぐらいの構造の差は多分余り関係ないだろうと思うのですけれども、最後のところで、出てくるか、出てこないかというのは、このぐらいのことはあり得るかなと思いました。

今、実は全然関係なくて、名前がむちゃくちゃ違って、何を考えてこの名前をつけてあるのだろうということばかり気になって、それで、今、調べていたので、余り毒性のほうの話ではなくて、私、正しい構造と名前を昔送ったような気がするのだけれども、大昔に、違いましたか。

○本山係長 先生にいただいたものは、こちらに記載のある構造式です。

○合田専門委員 それだけですか、そこにSciFinderか何かで、これが正しいですよと、多分、構造式も名前もつけたような気がしたのですけれども、つけていないですかね、少なくとも、ここに書いてある名前は、どこから持ってこられたかよくわからないけれども、全く考えられない名前だから。

○本山係長 今、先生が御覧になられているのは、参考資料4の中間取りまとめ報告書(案)かと思うのですけれども、こちらの構造式は、先生に以前御提示いただいたものをそのまま採用させていただいております。

○合田専門委員 構造式は、多分あっていると思うのですが、書いている名前が。

○本山係長 名前等も含めまして、多分、まだこれから先生方に御確認いただくべきところが多々あるかと思しますので、お気づきの点を事務局までお教えいただければと思います。よろしく願いいたします。

○宮崎座長 委員の先生方から、いろいろ御指摘があると思いますけれども、よろしく願いします。

山崎先生、お願いします。

○山崎専門委員 先ほど吉田先生もおっしゃいましたけれども、毒性のメカニズム、発がんを含めた、それを今ありましたけれども、慢性発がん性とか、それにどうかかわってくるのか、性差の問題、ストレインの問題、ストレインというか種の問題ですね、次回からだと思うのですけれど、そこを考えていかなければいけないのか、それに結びつくことができるのかということ少し考えていかなければいけないなと思いました。

○宮崎座長 ありがとうございます。

私個人的にも、いろいろ動物によって種差といいますか、ウマだったら脳軟化症で、ブタだったら肺水腫で、何でそういう同じスフィンゴ脂質代謝を介しているというのであれば、なぜ、そういう差が出るのかということも個人的には興味がありますけれども、では、それでヒトの場合はどうなのかということも含めて興味がありますし、それは、また、いろいろ文献情報等も集まっていく中で、毒性の議論の中で、総合的に皆様から御議論を

いただくことになろうかと思っておりますので、よろしくお願ひいたします。

そのほか、よろしくお願ひします。

○東條事務局次長 先ほど、局長から申し上げた点と共通するのですけれども、今回の毒性発現の機序についてということで、資料3で、2枚紙ぐらいでまとめていますけれども、これに使った参照文献というのは10ほど裏に載っています。

これは、事務局のほうで重要そうだということで挙げてまとめてはいるのですけれども、ここら辺についても、先生方のほうで、本当にこういう論文、調査事業の中から選んだものでいいのかどうか、あるいはもっと違うものが必要かどうかとか、そういう点もぜひまた見ていただければと思っています。

それから、もう一点、今の山崎先生のお話とも共通するのですけれども、実験動物のデータから、やはりヒトの健康影響ということを行わなければいけないので、そのあたりが、今のこの論文で十分なのかどうかとか、そこら辺も少し見ていただいたほうがいいかなと思っていますので、よろしくお願ひしたいと思っております。

○宮崎座長 どうぞ。

○山添委員 この3のところの表で、資料3の2ページのところで、③の血液脳関門の追加というのがあって、今、その論文を見ているのですが、そのところで、FB1は、血液脳関門を微量ながら通過しと書いてありますね。ところが、もとのデータを見ると、検出されていない、テーブル1で見ると。

○本山係長 244番の文献です。

○山添委員 テーブル1のところで、脳内は、血液は出ているのですけれども、そのように思うのですが、154ページの左の上にテーブル1というのがありますね。そのところで、フモニシンB1のところで。

○熊谷委員 AUCゼロと。

○山添委員 脳のところの2.004というものですか。

○熊谷委員 これはスフィンゴシンだから。

○山添委員 そうなのです。

○熊谷委員 そうすると、ここしかないのかな。

○山添委員 ここしかないのです。

○宮崎座長 図2のほうで。

○山添委員 これを入ったという、なるほど。

○熊谷委員 これは、血漿を含んでいない脳組織と言えるかどうか。

○山添委員 そうなのです。だから、すごく低いですね。それで、文章としては、あるとは書いていないですね。どこかに書いてありますか、脳内に通過すると。どちらかというところ、この論文は、スフィンガニンとスフィンゴシンが、濃度が脳内で上がるという趣旨の論文ですね。

○熊谷委員 ただ、アブストラクトの最後の文章に、ダイレクト・アクション・オブ何々

というふうに、ダイレクト・アクション・オブ・FB1・オン・ザ・ドレイン、読むとすると、ここかもしれないです。

○鈴木専門委員 ディスカッションのところの3行目のところに、そういったことが書いてあるのでは。

○山添委員 なるほど、確かに、一応書いてありますね。

○宮崎座長 いずれにしても、この論文は、かなり高濃度に、大量に投与したときには、微量、脳から検出されるということで、熊谷委員からも御指摘があったように、脳のサンプルから血漿が完全に分離できているのかというのは、もちろん、議論もあるかと思えますし、いずれにしても、今、東條事務局次長からも御指摘がありましたように、論文について、その中身について、委員の先生方に精査していただいて、そのデータの確実性等についても、あわせて確認していただいて評価を進めていきたいと思っておりますので、よろしくお願ひします。

そのほか、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

特に、さらに事務局の御説明に対する御意見、御質問がないようでしたら、いずれにしましても、次回以降、この毒性の発現メカニズムについて、さらに論文情報があるのかどうか、それから、ヒトでの疫学情報とか、動物、ウマでの白質脳軟化、それから、ブタの肺水腫というような家畜の毒性についても参考にしながら、毒性の議論の中で審議を進めていきたいと思っておりますので、よろしくお願ひいたします。

それでは、この部分については、よろしいですね。

それでは、次に、フモニシンの汚染実態調査の結果について、事務局から御報告をお願ひします。

○田中課長補佐 それでは、資料4、参考資料1、参考資料2を御覧いただければと思います。

まず、資料4ですが、これは、調査事業の方で補完的にフモニシンの汚染実態調査を実施しておりましたが、その結果が取りまとまりましたので、その結果を整理したものということになります。まず、資料4について説明をさせていただきます。

過去にフモニシンの汚染実態調査は、厚労科研などでも実施されておまして、トウモロコシ加工品でフモニシン汚染が多く見られ、特にコーングリッツやコーンスナック、ポップコーンで汚染頻度、濃度が高いことが、これまでもわかっています。

今回の調査事業におきましては、コーンスープと、過去のこれらの調査で実施されていない小麦粉全粒粉、玄米、ブドウ果汁、ワイン、レーズン、コーヒー、オーツ麦を主原料とするシリアル・グラノーラについてFB1、FB2、FB3の汚染実態調査を行ったものになります。

ワインについては、国産ワインも含めまして、赤ワイン及びロゼワインについて汚染実態調査を行った。

また、コーヒーは液体及び粉末のものについて汚染実態調査を行ったというものになり

ます。

分析法については厚労科研における分析法を参考といたしまして、LC-MS/MS法で定量を行いました。定量下限についても、同等のレベルとしたということでございます。

試料については、1番に対象試料、試料購入地域及び試料数ということで、全部で8品目、25検体ずつ検査を行ったということになります。

次のページ、結果概要ということになります。

さらに、その後、3ページ目以降が、個別の検体ごとの結果ということになります。

まず、コーンスープにつきましては、フモニシンB1が2検体検出されておりますが、値はいずれも2 μ g/kgと3 μ g/kgという結果でございました。

小麦粉全粒粉からは、フモニシンはB1からB3、いずれも検出はされておられません。

玄米につきましては、フモニシンB1が2検体検出されておまして、値としては1 μ g/kgと3 μ g/kgということでした。

ブドウ果汁につきましては、全ての検体において、フモニシンは検出されておられません。

ワインにつきましては、3検体検出がされております。値につきましては、1 μ g/kgと2 μ g/kgが2検体という結果となっております。

レーズンにつきましては、フモニシンのB2が2検体検出されておまして、いずれも1 μ g/kgという結果となっております。

コーヒーにつきましては、検出はされておられません。

シリアル・グラノーラにつきましては、B1、B2、B3ともに検出がされております。

B1につきましては、7検体検出されておまして、範囲としましては1~8 μ g/kg、フモニシンB2につきましては1~2 μ g/kg、フモニシンB3は1 μ g/kgという結果でございました。

こちらの結果、調査事業の検討会のほうでも御確認いただいておりますけれども、検討会におかれましては、陽性が出ておりますけれども、この値というのは、極めて低いと言えるのではないかとという見解をいただいております。

ただ、今後の評価書の中で、この結果をどのように記載していくのか、陽性率といったものをどのように記載するのかについては、検討をしていただきたいという御意見がございました。

以上が、調査事業における結果になります。

この結果を踏まえまして、これまでフモニシンの汚染実態調査、過去にも紹介させていただいたもの、参考資料1、参考資料2がございますけれども、こちらの中で汚染実態調査を実施しております。

まず、参考資料1のほうで、2004年から2009年、厚労科研において食品22品目中のフモニシンの汚染実態調査というものが実施されております。

このデータをもとに、1枚めくっていただきまして「2. 暴露量の推定に関する知見について」とございますけれども、この中で、このとき22品目検査をしているところなのですが、その中で、フモニシンの汚染がある程度認められ、摂取量が全体の1%以上の

品目、コーンスナック、コーンフレーク、雑穀米、ビール、ポップコーンの5品目のデータを用いた暴露量推定というのが過去に行われております。

その結果が、下の3行になりますけれども、JECFAが設定した暫定一日耐容摂取量2000ng/kg体重/日を下回っており、日本人のほとんどがフモニシンの暴露によって健康影響を受けることはないものと推定されたということになっております。

このときに実施した実態調査の結果は、最後のページの横紙についているところです。22品目調査が、2004年から2009年度まで実施されているところです。

それ以降、2010年以降も厚生労働省のほうで、食品中のフモニシン汚染実態の結果について、参考資料2のほうで実施をしております。

コーンフレーク、コーングリッツ、コーンスナック、ベビーフード、雑穀米、ビール、大豆ということで、汚染実態調査が引き続いて実施されているところでございます。

ただ、これらのその後の、厚労科研以降の厚労省の汚染実態調査、また、今般の汚染実態調査の結果につきましても、いずれも厚労科研による2004年から2009年に実施された汚染実態調査の傾向と大きく変わるものではないのかと、何か特別に別の品目で非常に高い値が出ているとか、傾向が大きく変わるものではないのかなと考えておまして、それを踏まえた上で、暴露量推定についてどうするか、1つは、厚労科研という中で、暴露量推定が算出されておりますけれども、こういったものを用いるのかどうかについて、御議論をいただければと考えております。

説明については、以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から、今年度の調査事業でやっております、補足的なフモニシンの汚染実態調査の結果について、それから、参考情報として、これまで行われてきた厚労科研費による日本における食品中のフモニシンの汚染実態及び暴露量推定についてという厚労科研費の結果、その後、5年間にわたって厚労省で実施された食品中のフモニシンの汚染実態調査の結果について御説明いただきました。

事務局からの御説明に対して、御意見、御質問等ありましたら、よろしく申し上げます。

○合田専門委員 教えていただきたいのですが、コーングリッツのフモニシンB1の汚染実態調査でグラフが、参考資料2の裏側のページにありますね。これは、何で2007年から2010年は高く2009年が突出して高いのかというのは、何か理由があるのですか。

○東條事務局次長 ちょっと今、きちんと調べるところですけれども、恐らく、輸入のトウモロコシの汚染が、この年、特異的に多かったということだと思っておりますけれども、その原因は、恐らくアメリカの不作だとか、病虫害の被害だとか、それでかびが蔓延したとか、そういうことではないかと思っておりますけれども、きちんとしたデータがあれば、また、御報告したいと思います。

○合田専門委員 2007年から2010年までに、そこそこ高かったというのは、毎年不作ということなのですか、それとも古いものが残っていたからとか、そんなことですか。

私、実は大昔、1990年代に自分でやっていたのですけれども、高い年もあるけれども、低い年もあるという感じで、こんな集中的に、あるところからばっと高くなるようなピークになった記憶はないので、こういうことが起きるのかなと思ったのですけれども、高いときもあります。だけれども、低いときもあるという感じだったので、特にコーングリッツをやっていたので、不思議だなと思ったのですけれども、これは、どこかが毎年、毎年ずっと高い年が続いたということですね。

○東條事務局次長 たしか記憶では平成20年、2008年前後ですね。非常に不作な年があったと記憶しているのですけれども、正確なところは、また、調べて御報告したいと思いません。2012年はひどかったですね。

○合田専門委員 だからフモニシンの汚染をするような状況が、多分、トウモロコシはアメリカですね。そこで集中的に何かあって、それがあったから対策をとって、置いて戻ったとか、そんなことなのですかね。

○本山係長 ただいま御指摘いただいた部分につきまして、第34回の調査会のときにも同じような御指摘がありまして、2008年のアメリカのトウモロコシの作柄が悪くて、多分、次の年も高かったのではないかということ。また、今もありましたが、2012年ぐらいにも悪かったので、動きを注視したほうが良いというような議論がなされました。

その結果、厚労科研費の後のデータの部分を注視して見たけれども、それ以降については、そんなに高くないというような結果となっているという状況でございます。

○宮崎座長 いずれにしても、2008年前後に、アメリカでトウモロコシに赤かび病が出やすいような状況があったということのわけですね。

○合田専門委員 また、これは、細かいデータを見ていないのであれですが、要するに、これは、それなりにn数がしっかりあって、こんなものであるということは、年度別のものに対しては考えてよろしいレベルのデータですか。数がすごくいっぱいあって、非常に全体的なところを平均していると、これだと言えるのですけれども、その辺のところ、nが少ないと、たまたまそのラインの部分だけということになりますね。要するに、こういうものの平均値がどうかというリスクが発生するのと、それから、多分、最大が、少ない年の10倍ぐらいありますね。その10倍ぐらいあって、本当に代表しているデータなのかというところは大丈夫ですか。

実は、これも自分の経験で、私がやっていたころは、余りたくさんn数がとれなかったもので、これはいいのかなという心配が昔ありながらやっていたのですよ。どこがやられているのか、私は知りませんが、その部分のn数に対して、代表値として、これが使えるものなのかどうなのか、ちょっとわかりません。

○川原専門委員 それに関連してなのですけれども、これを見ていると、2004年から2006年までは、3年ごとに、恐らく厚労科研は3年タームで動いてきていますので、このデータだけでは常に同じ方が同じ条件でデータをとっているのかどうかわかりません。別の機関でとったデータが、ただ載せられているとすると、若干そこで数字が変わってくる

可能性もあるのかなと思います。要するに、常に同じ条件で測定されたデータの蓄積の値が、こういう形になったということであれば、その年度によって、確かに2007年から2009年ぐらいは多いですねというのはわかるのですけれども、もし、測定しているところが違う状況で、バリデーション的なところがちゃんととれているのかどうかというのは、ちょっと気になるところではあるのですけれども。

○宮崎座長 事務局、お願いします。

○本山係長 まず、1点目のサンプル数ということにつきましては、参考資料1の最後にエクセルのようなデータで厚労科研のサンプル数が載っております。コーングリッツにつきましては、年によって8サンプルから15サンプルという状況でございます。

厚生労働科学研究が終わった後の厚生労働省の調べにつきましては、参考資料2に載っております、コーングリッツにつきましては、年によって15サンプルから20サンプルという状況になっております。

もう一点、川原先生から御指摘があった点につきまして、同じ品目であれば、継続してやっているというようなお話は聞いていたかと思えます。

○宮崎座長 事務局から、今、説明がありましたけれども、よろしいですか。

どうぞ。

○東條事務局次長 余りあやふやなことを申し上げるつもりはないのですけれども、よく言われるのが、アメリカでGMのトウモロコシが普及していつていますけれども、その中で、ヨーロッパコーンボーラーですかね、芯を食う虫がいます、そういうのにやられると、かびが生えやすくなるということがあって、最近そういうのに対するBTの入ったようなトウモロコシが相当ふえてきたということがあります。

ひょっとすると、そういうのがふえたので、余り害虫による被害が起こらなくて、かびの発生も少なかったということも、一部そんなようなことも言われていますので、これ全部がそうかどうかわかりませんが、ひょっとすると、そういうこともあるかもしれません。

○宮崎座長 BTトウモロコシのようなものについては、確かに私もそういう文献を読んだことがありますけれども、アフラトキシンをつくるアスペルギルスなどは、そういう虫がつくった傷から入ってということがあるみたいですが、少なくとも赤かび病については、また、菌の入り方が違うと思いますので、組み換え作物とは関係なく、気象の要因が大きいのかなと思いますけれども、私も専門家ではありませんので、いずれにしても、その辺については、もう少し何か情報があったら、あるいは知見をお持ちの先生方がいらっしゃいましたら。

○姫田事務局長 2011年からアメリカ飼料穀物協会が、輸出トウモロコシについてデータ提供し始めているのです。ですから、アメリカ側のリスク管理がある程度きちんといっているのではないかということと、2012年のときは、全部アフラトキシンをはかって、アウトのものは出航させていないのですね。ですから、そういう意味で、アメリカ側の管理が進んだ可能性はあるかと思えます。

○宮崎座長　お願いします。

○合田専門委員　コーングリッツが、大体年平均10検体、10個ですね。10というのはどの10なのかなというのがわからないのです。例えば、全国の輸入量のところで、代表的なコーングリッツを適切に、その数にバランスよく見て、10個だったら、10もかなりよいのですけれども、例えば、横浜検疫所でたまたま入ったそのタイミングのときだけ10個持ってこられると、その10個で代表ではないのです。その問題が、この手のモニタリングをするときにどうすべきかというのは、90年代ぐらいに議論はしたのです。こういうデータは、実はぱっと数字がひとり歩きしてしまうのだけれども、昔は、厚労省で全部やっていたので、そういう議論があったのだけれども、そこがうまく改善されて10だったら、多分、すごく代表的なデータだと思いますね。そこまで、本当は情報がつかめると、いろんな議論ができると思います。

○宮崎座長　サンプリングについては、非常に重要なところだと思いますけれども、事務局、何か情報はありますか。

○本山係長　実態から申しますと、厚労科研のデータは、市場で流通しているものをただ単に10サンプルとっただけです。

○合田専門委員　これは、購入したコーングリッツなのですね。

○本山係長　そうでございます。

○合田専門委員　なるほど。

○宮崎座長　購入したということは、全国のいろいろな小売店から集めたということですね。

　　ありがとうございます。そのほか、いかがでしょうか。

　　事務局、どうぞ。

○本山係長　先生方、足元に置いております、過去の調査会資料というものに、今の合田先生の御質問に、ご参考になろうかと思われる資料がございます。第35回の専門調査会の資料6-3にFAMICで実施された、飼料としてサンプリングされたものについての検査結果が載っております。とうもろこしというところを御覧いただきますと、2009年と2012年の値が高いという傾向が見られます。ですので、あくまで推定の域を出ないものですが、2012年については、飼料用と食用とで、リスク管理の影響があったのかもしれませんが。

○堀口委員　参考資料2のグラフは、平均値を書かれているのですね。

○本山係長　こちらは平均です。

○堀口委員　平均値と書いていないので平均値と書いたほうがいいのかと思いつつ、参考資料2の表を見ると、調査数が15から20で、平均を出すにも点数としてぎりぎりかなという気がするのと、最大値を見ると、最大値のぶれが、例えば、平均値が80台であっても、最大値が200、300、500に近いみたいな感じになっているので、ばらつきがわかるほうが資料としては混乱しないのではないかと思ったのですけれども。

○合田専門委員　多分、マイコの汚染は出るときはどばっと出てしまうので、ばらつきの

普通の分布をするわけではないから、私は、このデータでかなり十分かなと思うのですが、平均値はすごく大事だけれども、ばんと高い値がどのぐらい出るかというのは、すごく情報としては大きいのですね。

それで、SDをやってもn数の問題があるので、右側のほうに普通はふれるわけですね。普通、1つの値に収束するものではないですね。

○堀口委員 いや、別に正規分布をするものではないので、その平均にこだわらないほうがよくて、最大値をきちんと見ておかないといけないから、ひげではないですけども、あったほうが一瞬いいのかなと思ったのです。

というのは、各年数にほぼ100%出ているのですね、だから出ないものが余りないということからすると、これは平均なのですけども、平均が棒グラフになっているというよりは、ひげ図、幅がそれぞれに書いてあるほうがいいのかなと思ったのですけれども。

○宮崎座長 先生がおっしゃっているのは、参考資料2の裏側のグラフですね。

○堀口委員 そうです。グラフを工夫すれば、今のような質問がクリアーになるのかなと思ったのです。

○宮崎座長 御指摘ありがとうございます。

いずれにしても、今後の議論、評価書の中にも取り込むべき資料かと思しますので、表現法については、また、改めて事務局のほうで検討していただければと思います。

そのほか、御意見、御指摘等ありましたら、お願いします。

いずれにしても、今日、事務局からお示しいただきましたけれども、汚染実態調査については、平成16年からの厚労科研費の調査、その後、それを引き継いだ厚労省での汚染実態調査、それから、今年度補足的に実施した汚染調査がありまして、暴露量の推定については、最初の6年間の厚労科研費で暴露量の推定が行われているのですけれども、その後の汚染実態調査、厚労省の実態調査については、厚労科研費で行われた汚染実態調査と大きな差はないということだと思えます。

それから、今年度行った補足的な汚染実態調査については、先ほど、資料4ですけども、事務局から説明があったとおり、非常に検出頻度も低くて、濃度も低いという状況であるということでございます。

ということで、現在ある情報から判断すると、厚労科研費で行われた暴露量推定ということを使って、今後の評価におきましても、平成16年から26年度に行われた厚労科研費での暴露量推定を使っていくということが妥当かなと思うのですけれども、この辺について、委員の先生方から、改めて御意見をいただければと思います。いかがでしょうか。

いずれにしても、厚労科研費のところの結論としては、JECFAが設定した暫定一日耐容摂取量、2,000 ng/kg体重/日というのを99パーセントイル値、7歳以上の階層でも、かなり下のレベルであるという結論になっていますけれども。

よろしいでしょうか。

ありがとうございます。御意見ないようでしたら、汚染実態調査、それから、暴露量推

定のところについては、ただいま私が申しましたように、厚労科研費の結果を本調査会としても用いていくということにさせていただきたいと思います。

ありがとうございました。

それでは、続いて、評価書、骨子案に沿った形での中間取りまとめの報告書がまとめられていますので、中間取りまとめの概要について、事務局から説明をお願いします。

○田中課長補佐 それでは、説明をさせていただきます。

1枚紙の参考資料3と、参考資料4を御準備いただければと思います。

参考資料4が、今般、調査事業での中間取りまとめ報告書（案）というものになります。こちらにつきましては、参考資料3で、既に調査会でも御確認いただいておりますけれども、フモニシン評価書の骨子案、こちらに基づきまして、調査事業のほうで知見を整理していただいたという内容が、参考資料4というものになります。

非常に大部になりますので、簡単に項目を御説明させていただきます。こちらは、まだ中間取りまとめという状況ではございますので、今後さらに内容について、先生方から御意見をいただいて、さらに精査をしていく予定となっております。

では、開いていただきまして、目次がございまして、4ページ目から、まず、背景の経緯のところを記載しております。

フモニシンがみずから評価案件として決定した旨が記載されております。

その次、4ページ目の2といたしまして、現行規制で、現在、フモニシンは国内の基準値等が設定されていないという状況が記載されております。

また、(2)の諸外国の規制ということで、コーデックスのでフモニシンB1、B2について、未加工のトウモロコシ及び、粉のひき割りに対する最大基準値が設定された旨、記載されております。

また、EU、米国の基準値についても、5ページ目のほうに記載をしております。

6ページ、評価対象物質の概要ということで、フモニシンについては、A、B、CやP群など、これまで15種類のフモニシンの報告がされているということです。

そのうち、安全性が問題になるのが、フモニシンB1、B2、B3ということで、世界中のトウモロコシから高頻度、高濃度に検出され、そのうちFB1が最も多く、FB2、FB3と続くとされております。

18行目から、フモニシンB1、B2、B3の化学名、分子式、分子量などを記載しております。こちらは、後ほど、多分御指摘をいただく部分なのかもしれませんが、現在、このような形で整理をしています。

8ページ、3といたしまして、産生成物ということで、産生菌についてFB1などの産生菌が記載をされております。

*Fusarium*の*verticillioides*や、*proliferatum*などが主な産生菌として定義されていますという旨が記載されています。

また、9ページ目の*Fusarium*属かび以外では、*Alternaria alternata*もフモニシンBの産

生が報告されている。

また、最近 *Aspergillus niger* による FB2 の産生が報告されているという記載がされております。

また、*Fusarium* 属のかびの一般的な *Fusarium* 赤かび病と同様に重要な穀類の疾病であるトウモロコシ穂腐れ病の病原菌であるという記載もされております。

9ページの29行目から安全性に関する知見の概要ということで、まず、1といたしまして、実験動物等における体内動態、(1) 吸収、分布、代謝、排泄について記載しております。

①の吸収ということで、こちら実験動物を用いて、最初はブタを用いた知見、FB1の吸収率が3.9%であったというような知見の部分、また、次にラットについての知見、ここでは肝臓、腎臓にFB1が分布していたということで、代表的な AUC_{tissue}/AUC_{plasma} が 2.03 及び 29.9 であったことということで、肝より腎に分布していると考えられたという報告が記載されています。

また、経皮吸収性についてはみられなかったという報告があるということがございます。

分布については、16行目からラットでの分布ということで、FB1の腎臓や肝臓への分布とともに、スフィンガニンの上昇が認められた報告が記載されております。

排泄の部分、胆汁への排泄、また、尿中への排泄といったものが実験動物と、12ページ目に行きますと、ヒトでの尿サンプルをとったものについてのFB1の検出状況についても、こちらの知見がございましたので、記載がされているところです。

12ページの14行目「(2) 酵素及び他の生化学的パラメータへの影響」ということで、フモニシンの毒性に、先ほど説明いたしました、スフィンゴ脂質生合成経路に重要な役割を担うセラミド合成酵素の阻害が大きく関連しているということが明らかになっている旨、記載がされております。

その後、この毒性について、JECFAの意見書の記載であるとか、また、次の13ページ、3行目に、フモニシンの発がん性について、スフィンゴ脂質代謝への影響が関連する可能性が示唆される報告があるという記載もございます。

その下の図1が、フモニシンB1によるセラミド合成阻害作用について図示をしたものも入れられてございます。

次に(3)で、これらの体内動態のまとめを記載されているところでございます。

次に14ページ目に行きまして「2. 実験動物における毒性」ということで、急性毒性ということで、6行目で「精製FB1の単回投与による致死を示す研究はなかった」ということで、マウス、ラット、ウサギ、ブタに関する急性毒性の試験を整理していただいております。

また、17ページ目にまいりまして、(2)で亜急性毒性の試験で、まずは、精製フモニシンB1を用いた知見といたしまして、マウスを用いた知見。

次に、19ページに行きまして、ラットを用いた知見、さらに20ページでウサギを用いた

知見、21ページでブタを用いた知見、また、21ページの18行目で培養物を用いた知見ということで、マウス、ラット、ウサギ、ブタ等について、ウマとその他、そういった知見についても整理しております。

26ページ目の(3)に慢性毒性・発がん性ということで、これまで確認されている知見を整理してございます。

26ページ目の35行目からは、IARCにおいて2002年にFB1の発がん性について結論を出しているということが、27ページの1行目、2行目に総合評価として、FB1は、人に対して発がん性があるかもしれないグループ2Bということで、結論づけておりまして、その後も、グループ2Bの結論は変わっていないという状況でございます。

また、28ページ目から(4)といたしまして生殖毒性の記載を、マウス、ラット、ウサギ、ブタ、また、*in vitro*の知見を整理しております。

また、33行目から遺伝毒性の知見です。こちらは、現在、記載されているものから、今回資料としましたのは、さらに検討会での意見なども踏まえまして、修正したものを今回の資料2として準備しておりますので、こちらについては、今後、記載について修正予定としております。

さらに37ページ目から(6)で神経毒性といたしまして、40ページの(7)で免疫毒性という整理にしております。

46ページ目から毒性発現の機序を記載しまして、最後、まとめという形で、48ページ目にまとめとしております。

49ページ目から「3. ヒトにおける知見」ということで、(1)で各国における暴露量と、フモニシンの暴露量について各国ごとの情報を整理しております。

また、52ページ目の「(2)疫学研究」というところで、成長遅延、神経管閉鎖不全、食道がんに関する研究があり、それぞれについてまとめたということで、①としまして成長への影響、フモニシン暴露が成長遅延に関連することに関する知見、また、神経管閉鎖不全、南テキサス地方において発生したNTDの関連する知見が記載されております。

また、53ページで、中国における食道がんの知見、高リスク地方と低リスク地方におけるコーン中のFB1、FB2の分析がされたという知見についても記載がされております。

54ページ目、(3)としまして、ヒトにおける知見のまとめをしております。

さらに、55ページ目から諸外国における評価ということで、JECFA、IARC、EFSA、オランダ、ノルウェーについて評価の内容を記載しております。

5番目から暴露評価ということで、日本における汚染実態ということで、これは、既に厚労科研の記載や、あとは、この調査事業で実施したフモニシンの汚染実態調査の結果を入れております。

63ページで、加工調理による影響ということで、知見を整理して、最後に、これは調査会として最終的に取りまとめる場合に記載される食品健康影響評価という形で、今、項目ごとに整理されております。

また、65ページからは、前回御審議いただいたマスクドフモニシの知見について整理をしているものになります。

駆け足で大変恐縮ですけれども、今の段階の中間取りまとめとして、こういった形で御整理いただいております。

項目立てであるとか、取りまとめの方向性などにつきまして、もし、御意見がございましたら、ぜひいただければと思います。

よろしく願いいたします。

○宮崎座長 ありがとうございます。

事務局から、今、中間取りまとめ報告書（案）について御説明いただきました。かなり中身のあることですし、細かいところ、なかなか御指摘というのは難しいかもしれませんが、お気づきの点、それから、全体の取りまとめの方向、方針、内容等について御意見がありましたら、よろしく願いします。いかがでしょうか。

特に、御意見、御質問等ございませんでしょうか。

熊谷先生、お願いします。

○熊谷委員 もしかすると、文献の中に入っているかもしれないのですが、ウマで、心臓循環器系に対する影響を調べて、その記載が抜けているのではないかと思っているのが1点。

それから、ブタの肺水腫について、やはり、循環器系の影響の二次的な毒性ということに記載した文献が、もしかすると、抜けているかなというのでよろしく願いします。

ほかにも精査すれば、いろいろあるとは思っているのですが、今、とりあえず、気づいた点です。

それから、表現でちょっとよくわからないのですが、33ページの12行目で「DNA付加体生成が認められ」と書いてあるのですが、この方面は、余り私、詳しくないのですが、果たしてこの記載がいいのかなど。これは、酸化ストレスのインディケータースですね。なので、それがちょっと気になります。

それから、34ページの25行目で「したがって、FB1が発がんイニシエーション活性を有する証拠はなく」と書いてあるのですが、南アフリカのマラサスのグループが、彼らの実験結果をイニシエーションという表現を使っているのがありますので、ここは、ちょっと何か補足が必要かもしれないと思います。

ちょっと気がついた細かい点なのですが、以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田委員 今、事務局が御説明いただいた取りまとめの大体の流れのことが、きょうはどうしても先生方に議論していただくと、内容の細かい点は、また次回までということでもよろしいのですか。

では、私は専門が毒性なので、生殖発生毒性の一部にも神経に対する影響が出ているし、

神経毒性のところにも、お母さんに投与して、子供に対する神経毒性、ちょっと混ざっているようなところがあると思います。むしろ、マターナル経由の研究については、生殖発生のところにもまとめていただいたほうが、わかりやすいのではないかと思う点か1点。

それと、先ほど熊谷先生がおっしゃった33ページの遺伝毒性の、34ページの16行目から20行目のことというのは、これはがんに関するところで、遺伝毒性の項目に記載すべきところではないと思います。これは、発がんのほうなり、発がんの機序研究みたいなどころがあるならば、そのようなどころに入れていただくべきではないかなというように思います。

また、非常に細かいところですが、いろいろ毒性に関する所見のところでも、普通は、こう訳さないというところがありそうなので、それは、また事務局にお知らせします。

○宮崎座長 細かい点、お気づきの点は、先生方もお気づきの点がありましたら、事務局のほうへ、ぜひ御連絡いただければと思いますが、この場でお気づきの点、あるいは全体の取りまとめ方針、これについて現時点でお気づきの点がありましたら、よろしくお願ひします。

合田先生、お願いします。

○合田専門委員 相変わらず、元のデータのところにひっかかっているのですけれども、あるデータでしかやりようがないので、ここにある厚労科研費のデータでやるというのには賛成なのですけれども、コーングリッツが汚染率100%で、平均値が196.5とあっていうのが出ますね。

これは、日本以外というか、米国とか、そういうところでやられているデータがあって、そこと同じような結果であれば、このデータで私はいいと思うのですけれども、コーングリッツというのは、非常に細かいものがたくさんあって、いろんなものを混ぜ込めますね。だから、汚染率は絶対高くなるのですね。それは、明らかに、1個でも混ざったらいきますね。

それから、数値の場合には、最大値が出ているから、この最大値自身が、たまたますごく汚染が高いので、それを引っ張ってきているかもしれないのです。

それで、コーンスナックも同じように混ぜて、小さく、コーングリッツから材料にする方も、そうなるかもしれないのですけれども、数値が低いものというのは、確率の問題で数値が低くなるというか、生トウモロコシなどは、絶対に普通に持ってくるから、そのホールのもを持ってきてしまえば、出てくる確率は、まずないですね。

それから、コーンスターチは洗うから、これも多分出ないだろうというのは、かなり確率として、もうでんぷんになってしまっているのです。表面のところには汚染されますから。

だから、最後に結論を持ってくるときに、具体的にデータから、最後、どのぐらいヒトの摂取量がどうでとかという推論をするので、一度、ほかの国の汚染も、こういうデータが出ているかどうかというのを調べていたほうが安心できるかなと思います。汚染率の間

題は説明できるのですけれども、最大値の問題は、平均値の問題は、このぐらいのところでいくかということで、この話はかなり影響がありますね。だから、一般則として、こういう話であれば問題ないのですけれども、ただ、日本のデータの中でやってしまうと、ちょっと気になります。

以上です。

○宮崎座長 事務局、今、何か手持ちの情報がありますか。

○本山係長 たびたびで恐縮なのですが、過去の専門調査会資料の35回、資料7で、JECFAでまとめられているデータがございます。食品に含まれるフモニシンのB1のデータ、トータルフモニシン、B1、B2、B3ですね。それと飼料中のフモニシンB1、B2、B3のレベルについての記載がございます。コーングリッツの値はないと思うのですが、Maizeの部分が参考となる値なのかなと思いましたが、御参考までお伝えいたします。

○姫田事務局長 ちょっとわからないのですけれども、これは、Maizeと書いてあるのと、下にSweet cornがあるので、ひょっとしたらMaizeは、デントコーンの穀物だけ言っていて、Maizeは、いわゆる缶詰に入っているコーンの類は下のほうかもしれません。ちょっと、これだけでは読み切れないのですけれども。

○合田専門委員 そうですね。Maizeのサンプル数もむちゃくちゃ多いから、それは、マキシマムは高くなるだろうなと思いますけれども。

○宮崎座長 いずれにしても、海外の汚染状況については、こういう情報があるということですから、こういったものも評価書の中で取り入れて議論したほうが良いということでしょうか。

○合田専門委員 いや、ほかのところと同じようなことであれば、この数字を信用できるというか、最後、基本的に出てくる影響は、コーングリッツからのデータが一番影響ありますね。要するに、コーングリッツの数字が高くて、コーングリッツの件数が高くて、そこでどういうヒトの推定暴露量とか、そこにもろに効いてくるので、コーングリッツが、こんなものだねというのが、それなりに何か確認ができると、すごく信頼度が高いデータになるかなと思うのです。

コーングリッツのことが一般則であるかどうかということが、要するに、一般的にこのぐらいのものであれば、問題ないと思うのですけれども、本当に、コーングリッツというのは、高いものが、このぐらいの割合で出てくるのだという話であれば、問題ないと思いますが。

○宮崎座長 ありがとうございます。

そうしましたら、35回の資料には、こういう情報はありますけれども、そのほかに、海外での汚染状況について、何か参考になる資料が入手できるのかどうか、ちょっと事務局で御検討いただいて、また、次回に、もしお示しいただけるようでしたら、お示しいただいてということにしたいと思いますけれども、事務局、そういうことでよろしいでしょうか。

○本山係長 はい。

○宮崎座長 では、お願いします。

そのほか、いかがでしょうか。

どうぞ。

○合田専門委員 あと、今、たまたま35回というので、私が出ていないときだから、私は訂正しようがなかったのですけれども。ここは、水酸基、Oがみんな入っていないので、それで、もう一回新しいのを送ります。これはみんなエステル結合しているところが、エステルになっていないのです。

○宮崎座長 ありがとうございます。

今、合田委員から御指摘のあった点については、改めて事務局のほうで確認をお願いします。

○合田専門委員 もう一回出し直しますから、私しか多分、訂正する人はいないのだろうと思うから。

○宮崎座長 では、合田専門委員、よろしくお願いします。

それでは、そのほかに、いかがでしょうか。

山崎専門委員、お願いします。

○山崎専門委員 ちょっと流れを確認したいのですけれども、これは、きょう、中間取りまとめの報告書として出されましたが、これをこの専門調査会で、これに対してのコメントを出すということですね。それで、3月に最終的な報告書が出ると、それが次の段階では評価書になるという流れでよろしいのですかね。というのは、これを見た場合、イメージミスがいっぱいあるのですね。だから、そこらあたりを、これを出すときには、これを依頼したところと、事務局と協議して、これが出たのではないわけですね。どういう流れになっているのかなと思って、この参考資料4です。

○宮崎座長 どうぞ。

○本山係長 参考資料4につきましては、あくまで調査事業で出てきたものそのままですので、先生御指摘のように、例えば、構造式とか名前にしてもそうなのですけれども、間違いなり、誤字なりも、あろうかと思えます。

これは、あくまでニュートラルな知見を集めたものという整理になろうかと思えますので、単純な誤記ですとか、間違いについては、事務局にお知らせいただけましたら、事務局から伝えさせていただきます。専門調査会としての見解は、調査報告書が3月に取りまとめられてから、調査会でつけ加えていって評価書にするという形でいかがかなと考えております。

○姫田事務局長 そうではなくて、これは、あくまでも資料ですので、これは資料として受け取っていただければと思っています。専門調査会では、別途きちんとした評価書をつくっていただくということで、もちろん、この中にあるデータを全部お使いになる必要もないし、これから、別途さらにデータを入れることも当然あると思いますが、これをたた

き台ということではなくて、あくまでも、これは資料として見ていただくということだと思います。

ですから、この中間取りまとめ報告書は、専門調査会が何ら責任を負われるものではないのですが、一般論として、先生方として見苦しいところがあったら、事務局のほうに御意見をいただければということでございます。

○宮崎座長 局長から補足をいただきましたけれども、そういうことで、皆さんから御意見、御指摘がありましたら、よろしくお願いします。

よろしいでしょうか。

どうぞ。

○渡辺専門委員 細かいことは、ちょっと個別に事務局のほうにお伝えすればいいかなと思うのですが、8ページ目から9ページ目の産生生物のところ、ちょこちょこ複数カ所、例えば、私は分類が専門なので、すごく気になる部分があったり、種類が混同され、明確ではないとか、参照文献5に関するくだりのあたりとかは、ちょっと記述が余り正確ではないのですが、そもそもこういう *Fusarium* 属菌の分類に関する、ずっと議論されている問題とかは、余りこの書類の中には必要ないのではないかと思われる記述が、結構たくさんあるので、あとで、このあたりと具体的にお知らせしたいと思うのですが、結構要らないかなというものがたくさんありますので、ちょっとお知らせしておこうと思いました。

○宮崎座長 ありがとうございます。

いずれにしても、この調査事業のほうの報告書について、姫田局長からは、見苦しくない範囲という表現をされましたけれども、そういうことで、皆様、お気づきの点がありましたら、事務局のほうへお伝えいただいて、事務局から、こちらの事業主体のほうへ伝えていただくということにしたいと思います。

よろしいでしょうか。

この場で、特に、さらに御意見がないようでしたら、この中間取りまとめの報告書についての審議は、これで終わりたいと思います。

本日、予定されていた議事については、一とおりの御議論いただきました。

事務局のほうから、何か追加の案件はありますでしょうか。

○田中課長補佐 特にございません。

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、本日の審議は、以上とさせていただきます。

次回につきましては、日程調整の上、事務局からお知らせするということになると思いますので、よろしく申し上げます。

本日は、どうもありがとうございました。