

## 1 I. 背景

## 2 1. 経緯

3 食品安全委員会は、リスク管理機関から依頼を受けて食品健康影響評価  
4 を行うほか、自らの判断で食品健康影響評価を行う役割を有している。こ  
5 の「自ら評価」案件については、国民の健康への影響の程度に照らして食品  
6 健康影響評価の実施の優先度が高いと考えられる案件候補を企画等専門調  
7 査会が選定し、国民からの意見・情報の募集等を行った上で、食品安全委  
8 員会が決定している。

9 フモニシン B 群（フモニシン B1、B2 及び B3:それぞれ FB1、FB2 及び  
10 FB3）は、*F. verticillioides*、*F. proliferatum* 等のフザリウム属菌から産生  
11 される二次代謝産物で、世界中のトウモロコシ及びトウモロコシ加工品から  
12 検出されているかび毒である。ヒトへの影響として、トウモロコシを主食と  
13 する地域でフモニシン B 群の摂取と胎児の神経管閉鎖障害との関連が報告  
14 されており、食道がんとの関連も示唆されている。家畜への影響として、フ  
15 モニシン B 群に汚染された飼料は、ウマの白質脳軟化症（equine  
16 leukoencephalomalacia: ELEM）及びブタの肺水腫（porcine pulmonary  
17 edema: PPE）の原因となることが報告されている。また、げっ歯類に FB1  
18 を経口投与する毒性試験により、FB1 の発がん性が示されている。

19 コーデックス委員会では 2014 年に、食品用のトウモロコシ及びその加工  
20 品中のフモニシン（FB1 及び FB2）の最大基準値を設定し、EU、米国等  
21 ではフモニシンの最大基準値又はガイダンスレベルが設定されている。日本  
22 では、厚生労働省において、食品中のフモニシンの実態調査及び農林水産省に  
23 おいて飼料及び飼料原料のフモニシン実態調査等が実施されているが、基準  
24 値は設定されていない。

25 かび毒「フモニシン」については、トウモロコシ及びトウモロコシ加工品  
26 から高頻度で検出されるかび毒であり、国民の健康への影響の程度に照らし  
27 て食品健康影響評価の実施の優先度が高いとして、2015 年 3 月に食品安全  
28 委員会では、「フモニシン」を自ら食品健康影響評価を行う案件として決定  
29 し、かび毒・自然毒等専門調査会で調査審議を行うこととされた。

30

## 31 2. 現行規制等

## 32 (1) 国内規制等

33 国内では基準値等は設定されていない。

34

## 35 (2) 諸外国等の規制又はガイドライン値

36 コーデックス委員会では、食品用のトウモロコシ及びその加工品中の  
37 FB1 及び FB2 の総量として表 1 に示した最大基準値が設定されている(参

1 照 1. FAO/WHO (2014) #452, 2. CODEX\_alimentarius (1995) #444)。ま  
 2 た、2003 年に「穀類のかび毒汚染の防止及び低減に関する実施規範（オ  
 3 クラトキシニン A、ゼアラレノン、フモニシン及びトリコテセン類に関する  
 4 付属書を含む）」(CAC/RCP 51-2003) を定めて、各国に汚染低減策の実  
 5 施を呼び掛けている。

6  
7  
8 表 1 コーデックス委員会によるフモニシンの最大基準値(2014)

| 最大基準値の対象                       | FB1 及び FB2 の総量(µg/kg) |
|--------------------------------|-----------------------|
| 未加工のトウモロコシ粒                    | 4000                  |
| トウモロコシ粉（コーンフラワー）、ひき割り粉（コーンミール） | 2000                  |

9  
10  
11 EU では食品用のトウモロコシ及びその加工品中の FB1 及び FB2 の総  
 12 量として表 2 に示した最大基準値が設定されている(参照 3. EFSA (2014)  
 13 #355)(参照 4. EU (2007) #358)。

14  
15  
16 表 2 EU におけるフモニシンの最大基準値

| 最大基準値の対象  | FB1 及び FB2 の総量(µg/kg) |
|---|-----------------------|
| 未加工トウモロコシ   | 4000                  |
| 直接消費用トウモロコシ及び加工品(トウモロコシが主原料の朝食用シリアル・スナック、加工食品及び乳幼児用トウモロコシ加工食品を除く) | 1000                  |
| トウモロコシが主原料の朝食用シリアル・スナック   | 800                   |
| トウモロコシが主原料の加工食品・乳幼児用トウモロコシ加工食品                                    | 200                   |
| 直接消費用以外の 500 µm より大きい製粉画分   | 1400                  |
| 直接消費用以外の 500 µm 以下の製粉画分   | 2000                  |

1 米国では、食品用のトウモロコシ及びその加工品中の FB1、FB2 及び  
2 FB3 の総量として表 3 に示したガイダンスレベルが設定されている(参照  
3 5. National\_Grain\_and\_Feed\_Association (2011) #49)。

4  
5

6 表 3 米国 FDA ガイダンスによるトウモロコシ及びその加工品中の  
7 フモニシンのガイダンスレベル

| ガイダンスレベルの対象                          | FB1、FB2 及び FB3 の総量 (ppm) |
|--------------------------------------|--------------------------|
| 胚芽を除去した乾式製粉のトウモロコシ製品                 | 2                        |
| ポップコーン用の精選トウモロコシ                     | 3                        |
| 胚芽を全く除去しない又は部分的に胚芽を除去した乾式製粉のトウモロコシ製品 | 4                        |
| 乾式製粉のコーンブラン                          | 4                        |
| マサ (トルティーヤなどの生地) 用精選トウモロコシ           | 4                        |

8  
9

## 1 II. 評価対象

2 フモニシンは、現在までに少なくとも 28 種報告されており、A 群、B  
3 群、C 群及び P 群の 4 種に分類される(参照 6. JP Rheeder, et al. (2002)  
4 #445)。

5 フモニシン B 群の FB1、FB2、FB3 及び FB4 のうち、FB2、FB3 及び  
6 FB4 は、水酸基の数が少ない点で FB1 と異なる。フモニシン A 群の FA1、  
7 FA2 及び FA3 はそれぞれ FB1、FB2 及び FB3 の N-アセチル化体である。  
8 同じく A 群の FAK1 は FA1 の 15-ケト修飾体である。フモニシン C 群の  
9 FC1、FC2、FC3、FC4 はそれぞれ FB1、FB2、FB3 及び FB4 の類似体  
10 であるが、アミノ基に隣接するメチル基を欠く。フモニシン P 群の FP1、  
11 FP2 及び FP3 はそれぞれ FB1、FB2、FB3 のアミノ基の代わりに 3-ヒド  
12 ロキシピリジニウム基を有している(参照 7. EHC (2000) #337)。

13 フモニシンは、*F. verticillioides*、*F. proliferatum* 等のフモニシン産生  
14 菌に自然汚染された穀物及びその加工品から検出される。フモニシンが検  
15 出されるのはほとんどがトウモロコシで、世界各地で生産されたトウモロ  
16 コシから FB1、FB2 及び FB3 が高頻度に検出される。そのなかでも、FB1  
17 は検出頻度が高く、高濃度で検出されることがある。フモニシン B 群以外  
18 のフモニシンは、産生菌を培養すると条件により産生が認められるが、野  
19 外で汚染された穀物からはほとんど検出されない(参照 8. A Desjardins  
20 (2006) #51)。なお、近年、一部のフモニシンがデンプンやタンパク質等の  
21 マトリックスに捕捉されて不溶性となり、一般的な検出法として用いられ  
22 ている分析法では検出できないことが示されており、hidden fumonisin  
23 又は bound fumonisin と呼ばれている。このような非共有結合のフモニシ  
24 ンの他、タンパク質やデンプンに共有結合したフモニシン、カルボン酸が  
25 エステル結合したフモニシン、脂肪酸が結合したフモニシン等の化学的修  
26 飾を受けたフモニシンも報告されており、これらも含めて「マスクドフモ  
27 ニシン」又は「モディファイドフモニシン」と呼ばれている(参照 9. EFSA  
28 (2014) #344)このような化学的修飾を受けたフモニシンの毒性や暴露量の  
29 知見は少ない。

30 フモニシン B 群に汚染された飼料を原因として、ウマに致死性の白質脳  
31 軟化症及びブタに肺水腫がみられることが報告されている。ヒトでは、ト  
32 ウモロコシを主食とする地域で、フモニシン B 群の摂取と胎児の神経管閉  
33 鎖障害との関連が示されており、食道がんとの関連も示唆されている。ま  
34 た、げっ歯類に FB1 を混餌投与する毒性試験により、FB1 には発がん性  
35 があることが示されている(参照 10. JECFA (2001) #346, 11.  
36 National Toxicology Program (2001) #103)。FB1 は、毒性のデータもあ  
37 ること、FB2 及び FB3 は、FB1 に比べると汚染濃度は低く、毒性の知見

1 も少ないが、FB1 と同時に検出されることが多いことより、JECFA 又は  
2 EFSA の評価においても、この FB1、FB2 及び FB3 のグループ TDI を設  
3 定している(参照 8. A Desjardins (2006) #51, 12. JECFA (2011) #350, 13.  
4 EFSA (2005) #356)。

5 以上のことから、本調査会における評価対象物質は FB1、FB2 及び FB3  
6 とし、マスクド又はモディファイドフモニシンについての現在の知見を別  
7 添に整理した。

8

## III. 評価対象物質の概要

## 1. 名称、分子式、分子量、構造式

(1) フモニシン B1(FB1) CAS(No. 116355-83-0)

## ①化学名 (IUPAC 名)

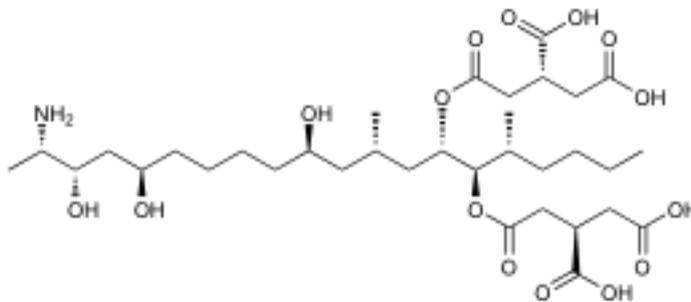
英語名 : (2*R*,2'*R*)-2,2'-[{{(5*R*,6*R*,7*S*,9*S*,11*R*,16*R*,18*S*,19*S*)-19-amino-11,16,18-trihydroxy-5,9-dimethylcosane-6,7-diyl}bis(oxy)}bis(2-oxoethane-2,1-diyl)]disuccinic acid

日本語名 : (2*R*,2'*R*)-2,2'-[{{(5*R*,6*R*,7*S*,9*S*,11*R*,16*R*,18*S*,19*S*)-19-アミノ-11,16,18-トリヒドロキシ-5,9-ジメチルイコサン-6,7-ジイル}ビス(オキシ)}ビス(2-オキシエタン-2,1-ジイル)]ジコハク酸

②分子式 : C<sub>34</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>15</sub>

③分子量 : 721.83

## ④構造式



(2) フモニシン B2(FB2) CAS (No. 116355-84-1)

## ①化学名 (IUPAC 名)

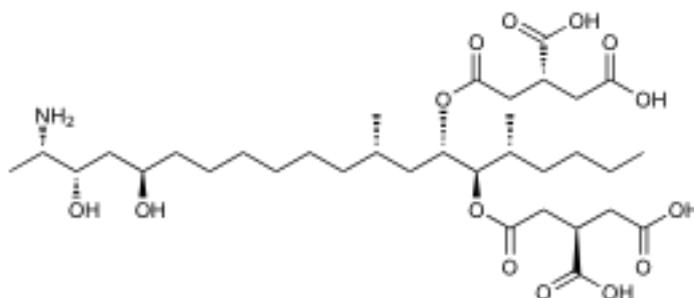
英語名 : (2*R*,2'*R*)-2,2'-[{{(5*R*,6*R*,7*S*,9*S*,16*R*,18*S*,19*S*)-19-amino-16,18-dihydroxy-5,9-dimethylcosane-6,7-diyl}bis(oxy)}bis(2-oxoethane-2,1-diyl)]disuccinic acid

日本語名 : (2*R*,2'*R*)-2,2'-[{{(5*R*,6*R*,7*S*,9*S*,16*R*,18*S*,19*S*)-19-アミノ-16,18-ジヒドロキシ-5,9-ジメチルイコサン-6,7-ジイル}ビス(オキシ)}ビス(2-オキシエタン-2,1-ジイル)]ジコハク酸

②分子式 : C<sub>34</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>14</sub>

③分子量 : 705.83

## ④ 構造式



(3) フモニシン B3(FB3) CAS (No. 136379-59-4)

## ① 化学名 (IUPAC 名)

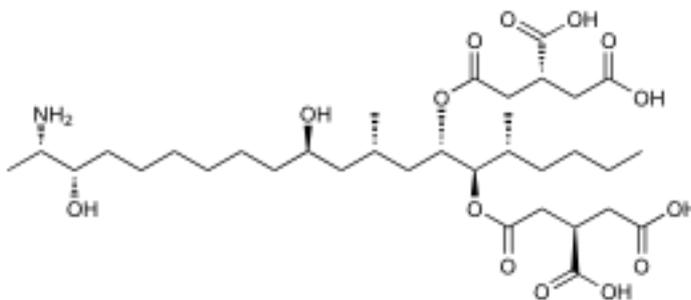
英語名 : (2*R*,2'*R*)-2,2'-[[(5*R*,6*R*,7*S*,9*S*,11*R*,18*S*,19*S*)-19-amino-11,18-dihydroxy-5,9-dimethylcosane-6,7-diyl]bis(oxy)}bis(2-oxoethane-2,1-diyl)]disuccinic acid

日本語名 : (2*R*,2'*R*)-2,2'-[[(5*R*,6*R*,7*S*,9*S*,11*R*,18*S*,19*S*)-19-アミノ-11,18-ジヒドロキシ-5,9-ジメチルイコサン-6,7-ジイル]ビス(オキシ)}ビス(2-オキシエタン-2,1-ジイル)]ジコハク酸

② 分子式 : C<sub>34</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>14</sub>

③ 分子量 : 705.83

## ④ 構造式



((参照 14. SCF (2000) #339, 15. FAO/WHO (2011) #350)

## 2. 物理化学的特性

フモニシン B1(FB1、(参照 16. IARC (2001) #60)

性状 ; 白色吸湿性の粉末

融点 : 不明

1 溶解性：水に可溶(20 g/L)、メタノール、アセトニトリル-水に可溶。  
2 水/オクタノール分配係数(log P)：1.84  
3 安定性：25°C でアセトニトリル-水(1:1)に安定、25°C のメタノール中で  
4 不安定で、メチルエステルを形成。-18°C のメタノール及び 78°C の pH 4.8  
5 ~9 の緩衝液で安定。

6  
7 なお、フモニシン B2,B3 の物理化学的特性については確認できなかった。  
8

### 9 10 3. 産生生物

11 1988年に、フモニシン類の中で FB1 が汚染トウモロコシから最初に発  
12 見された。産生菌は *Fusarium moniliforme* と報告されていたが、1998  
13 年、それまで *Fusarium moniliforme* Sheldon と呼ばれていた産生菌を  
14 *Fusarium verticillioides* (Sacc.) Nirenberg (*F. verticillioides*) と命名  
15 することが正式に認められた(参照 17. EHC (2000) #337)。現在では、*F.*  
16 *verticillioides*、*F. proliferatum* が、トウモロコシから検出される主なフ  
17 モニシン産生菌として報告されており、天然に存在する主要なフモニシン  
18 である FB1、FB2 及び FB3 の産生能があることが知られている(参照 7.  
19 EHC (2000) #337, 18. IARC (2002) #60, 19. MM Reynoso, et al. (2004)  
20 #372, 20. JECFA (2001) #367)。*F. verticillioides*、*F. proliferatum* は無  
21 性世代(アナモルフ)だが、これらの有性世代(テレオモルフ)である  
22 *Gibberella fujikuroi* 及び *Gibberella fujikuroi* species complex と記載さ  
23 れることもある。上記の主要なフモニシン産生菌種の中で、*F.*  
24 *verticillioides* のフモニシン産生能は高いが、*F. proliferatum* は菌株間の  
25 フモニシン産生能の差が大きい。(参照 16. IARC (2001) #60, 21. TFR  
26 No.139 (2003) #15)(参照 22. MM Reynoso, et al. (2004) #372)。近年、  
27 *Aspergillus niger* (*A. niger*) に FB2 の産生能があり、市販ワインから  
28 FB2 が、レーズンから FB2 及び FB4 が検出されることが報告されている  
29 が、検出される FB2 及び FB4 の濃度は低い。(参照 15. FAO/WHO (2011)  
30 #350, 23. JC Frisvad, et al. (2007) #34, 24. A Logrieco, et al. (2010)  
31 #446)。

32 *F. verticillioides* 及び *F. proliferatum* は、米国、カナダ、南アフリカ、  
33 ネパール、オーストラリア、タイ、フィリピン、インドネシア、メキシ  
34 コ、フランス、イタリア、ポーランド、スペイン、南アフリカ、日本等、  
35 世界中に分布している。これらの *Fusarium* 属菌はトウモロコシの赤かび  
36 病 (*Fusarium ear rot*) の病原菌であり、フモニシン蓄積と高い相関がみ  
37 られる。また、これらは通常土壌に生息する土壌腐生菌であり、健常に見

1 えるトウモロコシの可食部や根、茎、葉からも検出されることがある。感  
2 染経路に関しては、トウモロコシの根や茎等に生息しているフザリウム  
3 属菌の分生子が、大気又は雨によって飛散し、トウモロコシの絹糸からト  
4 ウモロコシ穀粒に感染するとの報告がある。(参照 21. TFR No.139  
5 (2003) #15, 25. WP Norred, et al. (1992) #231, 26. SCF (2000) #339)。  
6 フモニシン産生菌は水分活性 0.90 以上で比較的広い温度範囲で生育し、  
7 トウモロコシの穀粒形成期（開花期）の気候が比較的高温で湿度が高い場  
8 合にフモニシン産生菌の感染率が増加することが報告されている。フモ  
9 ニシンは、トウモロコシの収穫前又は乾燥初期に産生され、通常、穀類の  
10 貯蔵中にフモニシン濃度が増加することはないが、湿度等、保管の条件が  
11 不適切な場合、フモニシン産生菌が増殖し、フモニシン濃度が増加する。  
12 (参照 10. JECFA (2001) #346, 27. CCoCiF (CCCF) (2012) #347, 28. CY  
13 Warfield, et al. (1999) #450)。  
14  
15

## 1 IV. 安全性に係る知見の概要

## 2 1. 実験動物等における体内動態

## 3 (1) 吸収、分布、代謝、排泄

4 フモニシンを動物に経口投与すると、体内への吸収率は低い。吸収され  
5 たフモニシンは肝臓や腎臓に分布し、比較的早く排泄される。排泄経路と  
6 しては、糞が多くを占め尿からの排泄は少ない。詳細は以下のとおり。

7  
8 ① 吸収

9 ラット、産卵鶏、アヒル、七面鳥、ブタ、乳牛及びベルベットモンキ  
10 ーに FB1 を経口投与すると速やかに吸収されるが、血中及び臓器中に検  
11 出される FB1 の量は非常に少ない。FB1 の吸収率は投与量の 4%以下と、  
12 ごく低い。FB2 のバイオアベイラビリティ<sup>1</sup>は FB1 より低いと考えられ  
13 ている(参照 7. EHC (2000) #337, 12. JECFA (2011) #350, 29. DB  
14 Prelusky, et al. (1996) #69, 30. KA Voss, et al. (2007) #67)。

15 雄性 Wistar ラットに 10 mg/kg 体重の用量で FB1 を単回経口投与す  
16 ると、投与量の 3.5%の FB1 が血漿中に認められた。血漿中の最高濃度  
17 ( $C_{max}$ ) は 0.18  $\mu\text{g/mL}$ 、投与後最高濃度に至るまでの時間 ( $T_{max}$ ) が  
18 1.02 時間であり、著者らは、FB1 は速やかに吸収されると考えた。(参  
19 照 31. KA Voss, et al. (2007) #67)。8 週齢の離乳去勢ブタ (ハンガリア  
20 ンラージホワイト) に、*F. verticillioides* (MRC 826)の培養物を用いて  
21 FB1 を飼料中 45 mg/kg の用量で 10 日間混餌投与した結果、FB1 の吸収  
22 率は  $3.9 \pm 0.7\%$ であった。(参照 32. J Fodor, et al. (2008) #63)。

23 10~14 週齢の去勢ブタ (ヨークシャー) に  $^{14}\text{C}$ -FB1 を 0.50 mg/kg 体  
24 重の用量で単回経口投与した試験の結果、FB1 のバイオアベイラビリ  
25 ティは 4.07%であった(参照 29. DB Prelusky, et al. (1996) #69)。

26 乳牛に 0.05 又は 0.2 mg/kg 体重の FB1 を静脈内投与すると、投与 2  
27 時間後には血中に検出できなくなった。1 又は 5 mg/kg 体重の FB1 を経  
28 口投与すると、血中に FB1 は検出できなかった。著者らは、反芻動物で  
29 は FB1 はほとんど吸収されず、バイオアベイラビリティは低いと考えた。  
30 (参照 30. KA Voss, et al. (2007) #67) (original Prelusky1995 未入手)

31  
32 ② 分布及び代謝

33  $^{14}\text{C}$ -FB1 をラット又はブタに経口投与すると、速やかに全身に分布  
34 することが報告されている。最も分布濃度が高かった組織は肝臓及び腎  
35 臓であった。ラットでは血漿や肝臓より腎臓に高い濃度で検出され、腎  
36 臓における半減期も長かった(参照 7. EHC (2000) #337, 12. JECFA

<sup>1</sup> 投与量に対する循環血液中における未変化体の総量の割合。

1 (2011) #350)。

2 3～4 週齢の雄性 Sprague-Dawley ラットに、*F. verticillioides* (MRC  
3 826)の培養物を用いて、フモニシン (FB1、FB2 及び FB3) をそれぞれ  
4 1.1、13.5 及び 88.6 µg/g 飼料の用量で 10 日間混餌投与した。FB1 は、  
5 投与量依存的に腎臓及び肝臓に認められ、腎臓の FB1 濃度は肝臓より有  
6 意に高かった(参照 33. RT Riley, et al. (2006) #58)。

7 雄性 Wistar ラットに 10 mg/kg 体重の用量で FB1 を単回経口投与す  
8 ると、FB1 は主に肝臓と腎臓に分布した。臓器への蓄積を示す  
9  $AUC_{tissue}/AUC_{plasma}$  (AUC : area under the concentration-time curve  
10 (血中濃度-時間曲線下面積)) は、肝臓で 2.03 及び腎臓で 29.89 であっ  
11 たことから、肝臓より腎臓に多く分布していると考えられた。半減期は、  
12 血漿で 3.15 時間、肝臓で 4.07 時間、腎臓で 7.07 時間であった (参照 31.  
13 KA Voss, et al. (2007) #67, 34. MR Martinez-Larranaga, et al. (1999)  
14 #68)。

15 10～14 週齢の去勢ブタ (ヨークシャー) に<sup>14</sup>C-FB1 を 0.50 mg/kg 体  
16 重の用量で単回経口投与し、72 時間後に安楽殺して FB1 の分布を調べ  
17 た結果、放射能活性は全身にみられた。放射能活性が強かったのは肝臓  
18 及び腎臓で、それぞれ投与量の 0.49%及び 0.03%であった。放射能活性  
19 は胆管にも認められた。10～12 週齢の去勢ブタ (ヨークシャー) に  
20 <sup>14</sup>C-FB1 を 2.0～3.0 mg/kg 含む飼料を 24 日間混餌投与した試験におい  
21 ても、肝臓及び腎臓への分布が多くみられたが、投与終了後に 9 日間の  
22 回復期間を経た後では、両組織における放射能活性は検出限界程度であ  
23 った。放射能活性は胆管にも認められた。血漿、脾臓、筋肉、脳、副腎、  
24 脂肪、皮膚に放射能活性は検出されなかった(参照 29. DB Prelusky, et  
25 al. (1996) #69)。

26 8 週齢の離乳去勢ブタ (ハンガリアンラージホワイト) に、*F.*  
27 *verticillioides* (MRC 826)の培養物を用いて FB1 を飼料中 45 mg/kg の  
28 用量で 10 日間混餌投与すると、吸収された FB1 は主に肝臓及び腎臓に  
29 分布し、筋肉及び脂肪ではほとんど検出されなかった。これらの臓器中  
30 では回収された 50%が FB1 として検出され、加水分解 FB1 (HFB1) 及  
31 び部分加水分解 FB1 はそれぞれ 30%及び 20%であった。投与終了後、  
32 10 日間の回復期間を経ても肝臓と腎臓では FB1 及びその代謝物である  
33 HFB1 が検出された。腸内容物から回収された FB1 は、その 1%が HFB1  
34 及び 3.9%が部分加水分解 FB1 であり、FB1 が腸内細菌叢により分解さ  
35 れたと考えられた。投与した FB1 の 69%が試験期間中に糞及び尿から回  
36 収され、そのうち 90%は 10 日間の投与期間中に回収された。投与期間  
37 中に糞中に排泄された FB1 の 47%が部分加水分解 FB1、12%が HFB1

1 であつた。投与した FB1 の 1.5%が試験期間中に尿から回収された。そ  
2 のうち 65%が FB1、16%が HFB1、24%が部分加水分解 FB1 であつた(参  
3 照 35. J Szabo-Fodor, et al. (2008) #74)。

### 4 5 ③ 排泄

6 7~10 週齢の雌雄 F344 ラットに、純度 95%以上の  $^{14}\text{C}$ -FB1 を 0.69  
7  $\mu\text{mol}/\text{kg}$  体重の用量で強制単回経口投与し、投与後 84 時間目に安楽殺し  
8 た。尿及び糞は 12 時間ごとに採取した。その結果、 $^{14}\text{C}$ -FB1 の尿中への  
9 排泄は 0.5%で、性差はみられなかつた。15 週齢の雌 Sprague-Dawley  
10 ラットに、 $^{14}\text{C}$ -FB1 を 0.69  $\mu\text{mol}/\text{kg}$  体重の用量で強制単回経口投与し、  
11 胆管カニューレにより投与後 9.5 時間目まで 30 分ごとに胆汁を採取した。  
12 胆汁への排泄は、投与 4 時間までに投与量の平均 1.4%であつた。投与後  
13 9.25 時間目まで継続的に胆汁に少量の排泄がみられた(参照 36. WR  
14 Dantzer, et al. (1999) #1)。

15 9~10 週齢の雄性 F344 ラットに、FB1 を 0.69  $\mu\text{mol}/\text{kg}$  体重の用量で  
16 単回強制経口投与し、尿及び糞への排泄が調べられた。糞からの FB1 の  
17 回収率は 101%、尿からの回収率は 2.7%であつた(参照 37. EC Hopmans,  
18 et al. (1997) #2)。

19 5 週齢の雄性 F344 ラットに、*F. moniliforme* 培養物から精製した FB1  
20 (純度~98%) を 0、10 及び 25  $\text{mg}/\text{kg}$  体重の用量で強制単回経口投与  
21 した。また、5 週齢の雄性 F344 ラットに、0、1.0 及び 2.5  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/  
22 日の用量で 5 週間にわたって強制連続経口投与した。単回及び連続投与  
23 のいずれにおいても、用量依存的に FB1 の尿及び糞への排泄量が増加し  
24 た。FB1 単回投与群の糞中 FB1 濃度は投与後 12 時間目から上昇し、1  
25 日目にピークとなつた。糞中 FB1 は、投与 3 日目には検出できなかつた。  
26 尿中 FB1 濃度は、投与 12 時間目にピークとなり、10 日目にはほとんど  
27 検出できなかつた(参照 38. Q Cai, et al. (2007) #53)。

28 5 週齢の雄性 F344 ラットに、25  $\text{mg}/\text{kg}$  体重の FB1 を強制単回経口投  
29 与し、投与後 72 時間目まで継時的に尿への排泄が調べられた。投与後  
30 12 時間目に尿中の濃度がピークとなり、その後急激に減少した(参照 39.  
31 NJ Mitchell, et al. (2014) #73)。

32 50 日齢の雄性ニュージーランドホワイトウサギに 31.5  $\text{mg}/\text{kg}$  体重の  
33 精製 FB1 (純度>95%) を強制単回経口投与した結果、糞中への FB1 の  
34 排泄は投与後 24 時間目がピークで、濃度は 490.56  $\mu\text{g}/\text{g}$  であつた。尿中  
35 への FB1 排泄は投与 12 時間後にピークとなり、濃度は 1.13  $\mu\text{g}/\text{g}$  であ  
36 った。FB1 の主な排出経路は糞で、腸肝循環していることが示唆された。  
37 投与された FB1 の 55%が投与後 7 日目までに糞に排泄された(参照 40.

1 RB Orsi, et al. (2009) #54)。

2 10～14 週齢の去勢ブタ（ヨークシャー）に  $^{14}\text{C}$ -FB1 を 0.50 mg/kg 体  
3 重の用量で単回経口投与又は 0.40 mg/kg 体重の用量で静脈内投与して、  
4 投与後 72 時間目まで排泄が調べられた。単回経口投与した FB1 は、72  
5 時間目までに、尿中に 0.60%、糞中に 90.8%排泄された。静脈内投与し  
6 した FB1 は、胆汁中に 70.8%、尿中に 16.2%、糞中に 1.5%排泄された(参  
7 照 29. DB Prelusky, et al. (1996) #69)。

8 8 週齢の離乳去勢ブタ（ハンガリアンラージホホワイト）に、*F.*  
9 *verticillioides* (MRC 826) の培養物を用いて FB1 を飼料中 45 mg/kg  
10 の用量で 10 日間混餌投与し、投与後 10 日間の回復期間が設定された。  
11 20 日間の試験期間中に、投与した FB1 の 69%が糞及び尿から回収され  
12 た。そのうちの 90%は 10 日間の投与期間中に排泄され、排泄されたう  
13 ちの 47%は部分加水分解 FB1、12%は HFB1 であった。試験期間中に尿  
14 から回収されたのは、投与量の 1.5%で、そのうち 65%は FB1、16%が  
15 HFB1 及び 24%は部分加水分解 FB1 であった(参照 32. J Fodor, et al.  
16 (2008) #63, 41. J Szabó-Fodor, et al. (2008) #74)。

17 8 週齢の去勢ブタ(ランドレース×ラージホホワイト×デュロック)に、*F.*  
18 *verticillioides* (MRC826)の培養抽出物 (FB1 と FB2 が含まれる) を 5  
19 mg/kg 体重の FB1 用量で強制単回経口投与し、投与後 96 時間目まで尿  
20 及び糞が採取された。尿から回収された FB1 は投与量の 0.93%であった。  
21 尿中 FB1 は、投与後 75 分目～41 時間目の間に検出され、ピークは投与  
22 後 8～24 時間目にかけてであった。糞から回収された FB1 は投与量の  
23 76.5%であった。糞中から FB1 が検出されたのは、投与 8 時間目から 84  
24 時間目の間で、ピークは投与後 8 時間目から 24 時間目にかけてであった  
25 (参照 42. P Dilkin, et al. (2010) #62)。

26 20～43 ヲ月齢の雌性ベルベットモンキーに、1.6 mg/kg 体重の用量で  
27 FB1 を静脈内投与又は 8 mg/kg 体重の用量で強制経口投与した。投与用  
28 量の 47%が FB1 及び HFB1 として 5 日間にわたって尿と糞に排泄され  
29 た。投与群では、糞中の排泄が 61%で、尿へは 1.2%であった(参照 43. GS  
30 Shephard, et al. (1994) #70)。

31 10名のボランティアにトウモロコシ由来の市販食品を 3 日間摂取して  
32 もらい、尿を採取して尿中の FB1、FB2、FB3 及び HFB1 を分析した。  
33 FB1 摂取量は 4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日であった。尿中には FB1 のみが検出され  
34 た。市販食品摂取 3 時間後には尿への FB1 の排泄が認められ、摂取終了  
35 後 5 日目には、尿中に FB1 は検出されなくなった。尿に排泄されたのは、  
36 FB1 総摂取量の 1%未満であった (参照 44. RT Riley, et al. (2012) #72)。  
37

(2) フモニシンの生化学的パラメータへの影響

フモニシンは、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作用を有し、この作用がフモニシンの毒性に関与していることが示唆されている。

スフィンゴ脂質は、スフィンゴシン (So)、スフィンガニン (Sa) 等のスフィンゴイド塩基と呼ばれる長鎖アミノアルコールを基本骨格に持つ脂質の総称で、生体膜の主要な構成成分であるとともに、細胞内シグナル伝達分子として様々な細胞機能に関与している。Sa 及び So は、セラミド合成酵素である Sa(So)-N-アシルトランスフェラーゼによるアシル化反応を経てセラミドに変換される (図 1)。フモニシンは、Sa 及び So と化学構造が類似していることから、競合拮抗作用によりセラミド合成酵素を阻害する(参照 45. E Wang, et al. (1991) #296)。この阻害作用により、Sa、So の蓄積と共にセラミドを含むスフィンゴ脂質が減少する。組織における違いはあるが、実験動物に精製 FB1 を投与すると、組織、血液、尿等の Sa、So 濃度の上昇がみられ、このうち、特に Sa 濃度が高値となり、Sa/So 比が高くなることが報告されている。変化したこれらパラメータの値は FB1 投与を中止すると元に戻る(参照 46. E Wang, et al. (1992) #300, 47. RT Riley, et al. (1994) #293, 48. GS Shephard, et al. (2007) #66)。

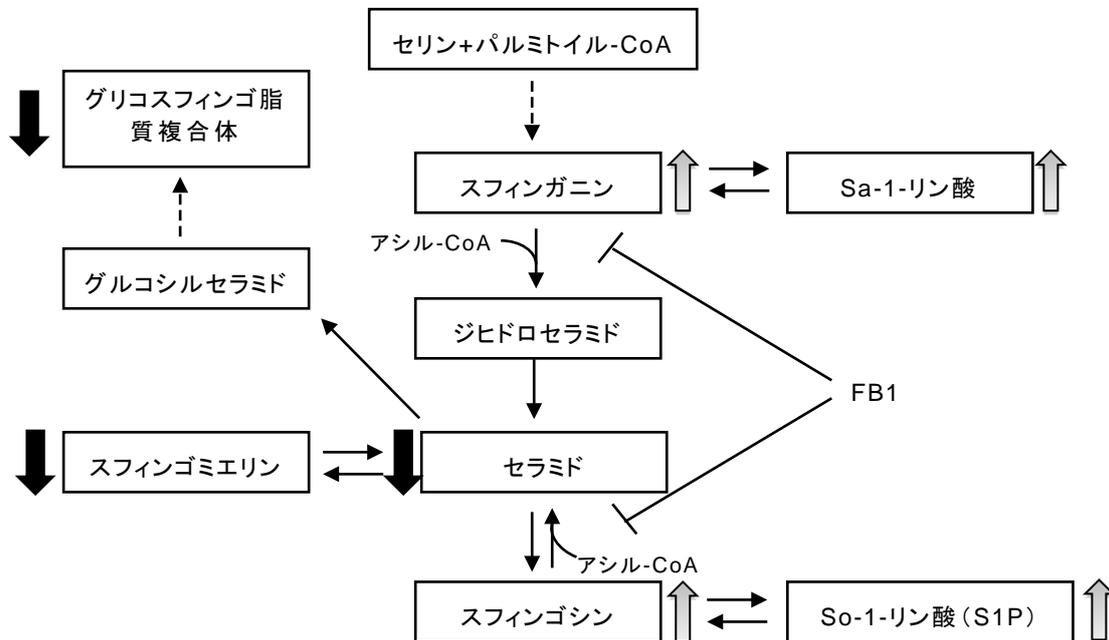


図 1 フモニシン B1 (FB1) によるセラミド合成酵素阻害作用 (FB1 により増加するものを ↑ 低下するものを ↓ で示した。)

(参照 49. S Muller, et al. (2012) #199) の Fig.2 を改変)

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24

FB2 及び FB3 のセラミド合成酵素阻害作用について、雄性 Sparague-Dawley ラットの肝臓切片に FB2 又は FB3 をばく露させた研究では、いずれの物質のばく露でも So に変化はなかったが、Sa と Sa/So は対照と比較して有意に上昇したことより、FB2 及び FB3 のセラミド合成酵素阻害作用は FB1 とほぼ同等であった、と著者らは報告している(参照 50. WP Norred, et al. (1997) #7)。

初代培養肝細胞を用いて、FB1 と FB2 の So 合成への影響を調べた結果、<sup>14</sup>C-セリンから <sup>14</sup>C-So への変換は、FB1 と FB2 のいずれにおいても同じ程度阻害された(参照 45. E Wang, et al. (1991) #296)。

FB1 及び FB2 のセラミド合成酵素阻害作用について、初代培養ラット肝細胞及びブタ 腎臓近位尿細管由来上皮細胞株 (LLC-PK1 細胞) を用いて調べられた。肝細胞において FB1 はセリンから脂質への変換を阻害し、IC<sub>50</sub> は 0.1 μM であった。FB2 も同程度の変換阻害を起こした。腎臓 近位尿細管由来上皮細胞株 において、FB1 の IC<sub>50</sub> は 35 μM であった(参照 51. WP Norred, et al. (1992) #113)。

FB2 又は FB3 を 75 mg/kg の濃度でそれぞれ含む飼料をポニーに混餌投与し、スフィンゴ脂質濃度を調べた。血清中の Sa/So 比は、FB2 で投与 4 日目に、FB3 で 11 日目に有意に上昇した。FB2 を投与したポニーでは、肝毒性の指標となる血清中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 活性の上昇が 34 日目に明らかとなり、臨床症状は 48 日目から認められた。一方、FB3 を投与したポニーでは、65 日間の投与期間中異常が認められなかった(参照 52. RT Riley, et al. (1997) #295)。

- 1 < 参照文献 >
- 2 1 FAO/WHO. Working document for information and use in discussions related  
3 to contaminants and toxins in the GSCTFF. CCCF Eighth Session. 2014; CF/9  
4 INF/1: 65-67 #452
- 5 2 CODEX\_alimentarius. GENERAL STANDARD FOR CONTAMINANTS AND  
6 TOXINS IN FOOD AND FEED (CODEX STAN 193-1995). 1995; #444
- 7 3 EFSA. Evaluation of the increase of risk for public health related to a possible  
8 temporary derogation from the maximum level of deoxynivalenol, zearalenone  
9 and fumonisins for maize and maize products. EFSA Journal. 2014; 12: 3699  
10 #355
- 11 4 EU. Amending Regulation (EC) No 1881/2006 setting maximum levels for  
12 certain contaminants in foodstuffs as regards Fusarium toxins in maize and  
13 maize products. EC No 1126/2007. 2007; #358
- 14 5 National\_Grain\_and\_Feed\_Association. FDA Mycotoxin Regulatory Guidance.  
15 2011; #49
- 16 6 J. P. Rheeder, W. F. Marasas and H. F. Vismer. Production of fumonisin analogs  
17 by Fusarium species. Appl Environ Microbiol. 2002; 68: 2101-2105 #445
- 18 7 EHC. Environmental Health Criteria 219: fumonisin B1, International  
19 Programme on Chemical Safety (IPCS; UNEP, ILO and WHO). Eds.  
20 W.H.O. Marasas, J.D. Miller, Riley, R.T. and A. Visconti. WHO, Geneva. 2000;  
21 #337
- 22 8 A. Desjardins. Chapter 3. Fumonisins. In Fusarium mycotoxins: chemistry,  
23 genetics, and biology. The American Phytopathological Society, U.S.A. 2006;  
24 #51
- 25 9 EFSA. Scientific opinion on the risks for human and animal health related to  
26 the presence of modified forms of certain mycotoxins in food and feed. . EFSA  
27 Journal. 2014; 12: 3916 #344
- 28 10 JECFA. Fumonisins.  
29 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v47je03.htm>. 2001; #346
- 30 11 National\_Toxicology\_Program. NTP technical report on the toxicology and  
31 carcinogenesis studies of fumonisin B1 (CAS No.116355-83-0) in F344/N rats  
32 and B6C3F1 mice (feed studies). NTP Technical Report 496. 2001; #103
- 33 12 JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants.  
34 Seventy fourth report of the joint FAO/WHO Expert Committee  
35 on Food Additives. . WHO Technical Report Series no 966. 2011; 70-94 #350
- 36 13 EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in Food Chain on a  
37 request from the Commission related to fumonisins as undesirable substances

- 1 in animal feed. The EFSA Journal. 2005; 235: 1-32 #356
- 2 14 SCF. Opinion of the Scientific Committee on Food on Fusarium toxins. Part 3:  
3 Fumonisin B1 (FB1). Expressed on 17 October 2000. Available at  
4 [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html). 2000; #339
- 5 15 FAO/WHO. FAO/WHO–World Health Organization. Evaluation of Certain Food  
6 Addit Contam. Series 65. FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.  
7 WHO Technical Report Series 966, p70-94. 2011; #350
- 8 16 IARC. Fumonisin B1. IARC [International Agency for Research on Cancer]  
9 Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. 2001; 82: #60
- 10 17 EHC. Environmental Health Criteria 219: fumonisin B1, International  
11 Programme on Chemical Safety (IPCS; UNEP, ILO and WHO). Eds.  
12 W.H.O.Marasas, J.D. Miller, Riley, R.T. and A. Visconti. WHO, Geneva. 2000;  
13 150 #337
- 14 18 IARC. Fumonisin B1. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic  
15 Risk to Humans. 2002; 82: #60
- 16 19 M. M. Reynoso, A. M. Torres and S. N. Chulze. Fusaproliferin, beauvericin and  
17 fumonisin production by different mating populations among the *Gibberella*  
18 *fujikuroi* complex isolated from maize. Mycol Res. 2004; 108: 154-160 #372
- 19 20 JECFA. Fumonisin. JECFA 47. 2001; #367
- 20 21 T. F. R. No.139. Mycotoxins: Risks in Plant, Animal, and Human Systems. 2003;  
21 #15
- 22 22 M. M. Reynoso, A. M. Torres and S. N. Chulze. Fusaproliferin, beauvericin and  
23 fumonisin production by different mating populations among the *Gibberella*  
24 *fujikuroi* complex isolated from maize. Mycol Res. 2004; 108: 154-160 #372
- 25 23 J. C. Frisvad, J. Smedsgaard, R. A. Samson, T. O. Larsen and U. Thrane.  
26 Fumonisin B2 production by *Aspergillus niger*. J Agric Food Chem. 2007; 55:  
27 9727-9732 #34
- 28 24 A. Logrieco, R. Ferracane, A. Visconti and A. Ritieni. Natural occurrence of  
29 fumonisin B2 in red wine from Italy. Food Addit Contam Part A Chem Anal  
30 Control Expo Risk Assess. 2010; 27: 1136-1141 #446
- 31 25 W. P. Norred, R. D. Plattner, R. F. Vesonder, C. W. Bacon and K. A. Voss. Effects  
32 of selected secondary metabolites of *Fusarium moniliforme* on unscheduled  
33 synthesis of DNA by rat primary hepatocytes. Food Chem Toxicol. 1992; 30:  
34 233-237 #231
- 35 26 SCF. Opinion of the Scientific Committee on Food on Fusarium toxins. Part 3:  
36 Fumonisin B1 (FB1). [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html).  
37 2000; #339

- 1 27 C. C. o. C. i. F. (CCCF). Discussion paper on proposed draft maximum levels for  
2 fumonisins in maize and maize-products and associated sampling plans. 2012;  
3 #347
- 4 28 C. Y. Warfield and D. G. Gilchrist. Influence of kernel age on fumonisin B1  
5 production in maize by *Fusarium moniliforme*. *Appl Environ Microbiol.* 1999;  
6 65: 2853-2856 #450
- 7 29 D. B. Prelusky, H. L. Trenholm, B. A. Rotter, J. D. Miller, M. E. Savard, J. M.  
8 Yeung and P. M. Scott. Biological fate of fumonisin B1 in food-producing  
9 animals. *Adv Exp Med Biol.* 1996; 392: 265-278 #69
- 10 30 K. A. Voss, G. W. Smith and W. M. Haschek. Fumonisins: toxicokinetics,  
11 mechanism of action and toxicity. *Anim. Feed Sci. Technol.* 2007; 137: 299-325  
12 #67
- 13 31 K. A. Voss, G. W. Smith and W. M. Haschek. Fumonisins: toxicokinetics,  
14 mechanism of action and toxicity. *Anim Feed Sci Technol.* 2007; 137: 299-325  
15 #67
- 16 32 J. Fodor, K. Balogh, M. Weber, M. Miklos, L. Kametler, R. Posa, R. Mamet, J.  
17 Bauer, P. Horn, F. Kovacs and M. Kovacs. Absorption, distribution and  
18 elimination of fumonisin B(1) metabolites in weaned piglets. *Food Addit*  
19 *Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2008; 25: 88-96 #63
- 20 33 R. T. Riley and K. A. Voss. Differential sensitivity of rat kidney and liver to  
21 fumonisin toxicity: organ-specific differences in toxin accumulation and  
22 sphingoid base metabolism. *Toxicol Sci.* 2006; 92: 335-345 #58
- 23 34 M. R. Martinez-Larranaga, A. Anadon, M. J. Diaz, M. L. Fernandez-Cruz, M. A.  
24 Martinez, M. T. Frejo, M. Martinez, R. Fernandez, R. M. Anton, M. E. Morales  
25 and M. Tafur. Toxicokinetics and oral bioavailability of fumonisin B1. *Vet Hum*  
26 *Toxicol.* 1999; 41: 357-362 #68
- 27 35 J. Szabo-Fodor, L. Kametler, R. Roland Posa, R. Rene Mamet, V. Rajli, J. Bauer ,  
28 P. Horn, F. Kovacs and M. Kovacs. Kinetics of fumonisin B 1 in pigs and  
29 persistence in tissues after ingestion of a diet containing a high fumonisin  
30 concentration. *Cereal Res. Commun.* 2008; 36: 331-336 #74
- 31 36 W. R. Dantzer, J. Hopper, K. Mullin, S. Hendrich and P. A. Murphy. Excretion of  
32 (14)C-fumonisin B(1), (14)C-hydrolyzed fumonisin B(1), and (14)C-fumonisin  
33 B(1)-fructose in rats. *J Agric Food Chem.* 1999; 47: 4291-6 #1
- 34 37 E. C. Hopmans, C. C. Hauck, S. Hendrich and P. A. Murphy. Excretion of  
35 fumonisin B1, hydrolyzed fumonisin B1, and the fumonisin B1-fructose adduct  
36 in rats. *J Agric Food Chem.* 1997; 46: 2618-2625 #2
- 37 38 Q. Cai, L. Tang and J. S. Wang. Validation of fumonisin biomarkers in F344

- 1 rats. Toxicol Appl Pharmacol. 2007; 225: 28-39 #53
- 2 39 N. J. Mitchell, K. S. Xue, S. Lin, A. Marroquin-Cardona, K. A. Brown, S. E.  
3 Elmore, L. Tang, A. Romoser, W. C. Gelderblom, J. S. Wang and T. D. Phillips.  
4 Calcium montmorillonite clay reduces AFB1 and FB1 biomarkers in rats  
5 exposed to single and co-exposures of aflatoxin and fumonisin. J Appl Toxicol.  
6 2014; 34: 795-804 #73
- 7 40 R. B. Orsi, P. Dilkin, J. G. Xavier, S. Aquino, L. O. Rocha and B. Correa. Acute  
8 toxicity of a single gavage dose of fumonisin B1 in rabbits. Chem Biol Interact.  
9 2009; 179: 351-5 #54
- 10 41 J. Szabó-Fodor, L. Kametler, R. Pósa, R. Mamet, V. Rajli, J. Bauer, P. Horn, F.  
11 Kovács and M. Kovács. Kinetics of fumonisin B 1 in pigs and persistence in  
12 tissues after ingestion of a diet containing a high fumonisin concentration.  
13 Cereal Res Commun. 2008; 36: 331-336 #74
- 14 42 P. Dilkin, G. Direito, M. M. Simas, C. A. Mallmann and B. Correa.  
15 Toxicokinetics and toxicological effects of single oral dose of fumonisin B1  
16 containing *Fusarium verticillioides* culture material in weaned piglets. Chem  
17 Biol Interact. 2010; 185: 157-62 #62
- 18 43 G. S. Shephard, P. G. Thiel, E. W. Sydenham, J. F. Alberts and M. E. Cawood.  
19 Distribution and excretion of a single dose of the mycotoxin fumonisin B1 in a  
20 non-human primate. Toxicol. 1994; 32: 735-41 #70
- 21 44 R. T. Riley, O. Torres, J. L. Showker, N. C. Zitomer, J. Matute, K. A. Voss, J.  
22 Gelineau-van Waes, J. R. Maddox, S. G. Gregory and A. E. Ashley-Koch. The  
23 kinetics of urinary fumonisin B1 excretion in humans consuming maize-based  
24 diets. Mol Nutr Food Res. 2012; 56: 1445-55 #72
- 25 45 E. Wang, W. P. Norred, C. W. Bacon, R. T. Riley and A. H. Merrill, Jr. Inhibition  
26 of sphingolipid biosynthesis by fumonisins. Implications for diseases  
27 associated with *Fusarium moniliforme*. J Biol Chem. 1991; 266: 14486-14490  
28 #296
- 29 46 E. Wang, P. F. Ross, T. M. Wilson, R. T. Riley and A. H. Merrill, Jr. Increases in  
30 serum sphingosine and sphinganine and decreases in complex sphingolipids in  
31 ponies given feed containing fumonisins, mycotoxins produced by *Fusarium*  
32 *moniliforme*. J Nutr. 1992; 122: 1706-1716 #300
- 33 47 R. T. Riley, D. M. Hinton, W. J. Chamberlain, C. W. Bacon, E. Wang, A. H.  
34 Merrill, Jr. and K. A. Voss. Dietary fumonisin B1 induces disruption of  
35 sphingolipid metabolism in Sprague-Dawley rats: a new mechanism of  
36 nephrotoxicity. J Nutr. 1994; 124: 594-603 #293
- 37 48 G. S. Shephard, L. Van Der Westhuizen and V. Sewram. Biomarkers of exposure

- 1 to fumonisin mycotoxins: a review. *Food Addit Contam.* 2007; 24: 1196-1201 #66  
2 49 S. Muller, W. Dekant and A. Mally. Fumonisin B1 and the kidney: modes of  
3 action for renal tumor formation by fumonisin B1 in rodents. *Food Chem*  
4 *Toxicol.* 2012; 50: 3833-46 #199  
5 50 W. P. Norred, R. D. Plattner, M. A. Dombrink-Kurtzman, F. I. Meredith and R. T.  
6 Riley. Mycotoxin-induced elevation of free sphingoid bases in precision-cut rat  
7 liver slices: specificity of the response and structure-activity relationships.  
8 *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997; 147: 63-70 #7  
9 51 W. P. Norred, E. Wang, H. Yoo, R. T. Riley and A. H. Merrill, Jr. In vitro  
10 toxicology of fumonisins and the mechanistic implications. *Mycopathologia.*  
11 1992; 117: 73-78 #113  
12 52 R. T. Riley, J. L. Showker, D. L. Owens and P. F. Ross. Disruption of  
13 sphingolipid metabolism and induction of equine leukoencephalomalacia by  
14 *Fusarium proliferatum* culture material containing fumonisin B(2) or B(3).  
15 *Environ Toxicol Pharmacol.* 1997; 3: 221-228 #295  
16