

FAO/WHO と EFSA の評価概要【暫定版】

	FAO /WHO(2002 年#336、2012 年#359)	EFSA (2000 年#339、2003 年#342、2014 年#343)
ADME	・経口摂取したフモニシンの消化管からの吸収は摂取量の 4%未満で、吸収されたフモニシンはすみやかに体中に分布後排泄される。	
マウス 致死量	・データなし。	
急性毒性	<ul style="list-style-type: none"> ・マウスにフモニシン B1 を経口又は腹腔内投与すると、25 mg/kg 体重でサイトカイン産生、血清中酵素活性及び血球数の一過性の変動がみられた。 ・ラットにフモニシン B1 を経口投与すると、21.5 mg/kg 体重の投与量で摂餌量が低下した。 	<ul style="list-style-type: none"> ・各種動物では経口投与による急性毒性は高用量を投与しないとみられない。
亜急性 毒性	<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓と腎臓が FB1 のターゲット。 ・ラットの腎障害：FB1 の NOAEL は 0.2 ～0.44 mg/kg 体重/日 (#162)。 ・ウマの白質脳軟化症：汚染試料を投与した場合に 10 mg/kg 飼料以上でリスクが上昇する。NOAEL は 6 mg/kg 飼料 (#265)。 ・ブタの肺水腫：フモニシンを短期間に大量に暴露すると 2-7 日目には発症。心機能不全が原因と考えられる。この用量で、肝障害も同時にみられることが多い。 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓と腎臓が FB1 のターゲット。 ・マウスの肝障害：FB1 の NOAEL は 1.8 mg/kg 体重/日 (#162)。 ・ラットの腎障害：FB1 の NOAEL は 0.2 ～0.44 mg/kg 体重/日 (#162)。 ・ウマの白質脳軟化症：FB1 汚染試料を投与した場合の NOAEL は 0.2 mg/kg 体重/日 (#265)。 ・ブタの肺水腫：NOAEL <4.5 mg/kg 体重/日 (#132)。 ・ブタ、ベルベットモンキー、ヒヒで心機能不全。
慢性毒性・発 がん性 (NT P、#103)	<ul style="list-style-type: none"> ・ラット (雄)：0、5、15、50 又は 150 mg/kg 飼料の FB1 (0、0.25、0.76、2.5 又は 7.55 mg/kg 体重/日相当) を 2 年間混餌投与する慢性・発がん性試験の結果、 腎腫瘍の増加がみられたのは 50 mg/kg 飼料以上の FB1 投与群、 腎障害は 15 mg/kg 飼料以上の FB1 投与群 ・マウス (雌)：0、5、15、50 又は 80 mg/kg 飼料の FB1 (0、0.7、2.1、7.1 又は 12.4 mg/kg 体重/日相当) を 2 年間混餌投与する慢性・発がん性試験の結果、 肝腫瘍の増加がみられたのは 50 mg/kg 飼料以上の FB1 投与群 肝障害の NOAEL は 15 mg/kg 飼料以上の FB1 投与群 ・ラットに 2 年間 FB1 を投与した NTP 試験における腎毒性の NOAEL は 0.2 mg/kg 体重/日 (#187)。 	

	FAO /WHO(2002年#336、2012年#359)	EFSA(2000年#339、2003年#342、2014年#343)
発生毒性・生殖毒性	<ul style="list-style-type: none"> ・実験動物でフモニシンの乳への移行及び胎盤の通過は認められなかった。 	
遺伝毒性	<ul style="list-style-type: none"> ・FB1、FB2、FB3を用いた各種サルモネラ菌における Ames 試験の結果、活性化の有無にかかわらず変異原性は認められなかった。 ・FB1を用いた <i>in vivo</i> 及び <i>in vitro</i> 不定期 DNA 合成試験は陰性、<i>in vivo</i> 小核試験の結果は陽性及び陰性、<i>in vitro</i> 小核試験の結果は陰性であった。 ・FB1は、一部の試験で染色体異常を誘発した。 	
発がんプロモーション作用	<ul style="list-style-type: none"> ・ラット(雄)に diethylnitrosamine (DEN)を腹腔内投与してイニシエーションし、10、50、100、250、500 mg/kg 飼料の FB1 を 21 日間混餌投与して FB1 のプロモーション作用が調べられた。50 mg/kg 飼料以上の投与群で肝臓において、胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ酵素 (GSTP) 陽性の結節の大きさと数が明らかに増加した (#195)。 	
毒性メカニズム	<ul style="list-style-type: none"> ・脂質代謝の阻害と通常の細胞増殖に必須の酵素の活性や発現の変化 (FB1)。 ・動物実験より、スフィンゴ脂質の代謝阻害の程度とフモニシンの毒性の程度が相関することが示されている。 	<ul style="list-style-type: none"> ・スフィンゴ糖脂質の生合成を抑制。セラミド合成酵素阻害の指標となるスフィンガニン (Sa) とスフィンゴシン (So) の比 (Sa/So) の増加は 0.2 mg/kg 体重投与より認められた。 ・ラット肝臓の初代培養細胞を用いた <i>de novo</i> スフィンゴ脂質合成試験では、FB2 の阻害作用は FB1 とほとんど同等であった (#296、#113)。
ヒト疫学	<ul style="list-style-type: none"> ・ウマに致死性の白質脳軟化症が生じる濃度 (>100 mg/kg) で汚染された食料を喫食してもヒトでは急性毒性がみられない。 ・複数の地域のデータより、トウモロコシの <i>F. vericillioides</i> 汚染と食道がんの関連性が示唆されているが、用量反応関係が明らかでなく、メカニズムも不明であり、証拠は不十分。 ・タンザニアにおける調査結果は、PMTDI である 2 µg/kg 体重/日を超えるフモニシン暴露が幼児の成長障害と関連している可能性を示していた。 ・南アフリカ、中国、米国でトウモロコシ製品のフモニシン濃度が高かった時期に神経管閉鎖障害 (NTD) の発生率が高かった報告がある。 ・米国とメキシコの国境付近で生じた NTD 症例の研究より、妊娠中のフモニシン暴露は NTD 発症リスクを高める要因の一つかもしれない。 	<ul style="list-style-type: none"> ・118~155 mg/kg といった高濃度のフモニシンが含まれる食品を喫食した場合でも急性毒性は報告されていない。 ・南アフリカ、中国、イタリアのトウモロコシがフモニシンに高濃度に汚染されていた地域で食道がんの罹患率の高い人々にトウモロコシの摂取が多かったことが報告されているが、FB1 との明らかな関連性は示されていない。
ヒトの暴露	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒトの暴露はフモニシンに汚染されたトウモロコシである。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ヨーロッパにおける汚染実態調査の結果、トウモロコシ及び各種トウモロコシ

	FAO /WHO(2002年#336、2012年#359)	EFSA(2000年#339、2003年#342、2014年#343)
量推計	<ul style="list-style-type: none"> 畜産動物を介したフモニシンに汚染された飼料からヒトへの移行はなく、ヒトの健康に影響しない。 	<p>製品の汚染率及び汚染濃度が高かった。米(汚染率は2%)、小麦(汚染率は79.1%)(#301)。畜産物中へのフモニシンの移行はみとめられておらず、畜産物のモニタリングは必要ない。</p>
UF	<ul style="list-style-type: none"> ラットの亜急性及び長期毒性試験における腎毒性のNOAELを基に、UF100を適用し、FB1、FB2、FB3の単独又は合計で2 µg/kg 体重/日。 FB1をげっ歯類に経口投与した毒性試験のうち、用量相関が明らかであった4試験を基に、BMD法を用いて解析した。最も低いBMDL₁₀となったのは、雄マウスの肝臓にみられる巨大核細胞(#144)をエンドポイントとしたときの165 µg/kg 体重/日であった。UF100を適用すると、PMTDIの2 µg/kg 体重/日となった。グループ PMTDI を保持。 	<p>FB1に遺伝毒性があるとする十分な証拠はなく、閾値に基づいた評価が可能と考えた。</p> <p>FB1のラットにおける腎障害及びラットの長期毒性/発がん性試験のNOAEL、それぞれ0.2及び0.25 mg/kg 体重/日にUF100を適用し、TDIは2 µg/kg 体重/日と結論した。</p>
PMTDI/TDI	FB1、FB2、FB3の単独又は合計で 2 µg/kg 体重/日	FB1、FB2、FB3の単独又は合計で 2 µg/kg 体重/日
備考		<p>EFSAでは、食品及び飼料中のモディファイドマイコトキシン*)の健康影響に係る科学的意見書を報告している。モディファイドフモニシンについては、毒性に関するデータがなく、TDIは設定されなかった。フモニシン類のマスクド型がヒトの暴露量の推計に寄与する割合については、60%が加算されると考えられた。これに基づき、マスクドフモニシンの毒性を親物質であるフモニシンと同等として、年齢層別の暴露量が推計された結果、幼児及び子供の暴露量がPMTDIを上回っていることが懸念された(#344)。</p>

*) モディファイドマイコトキシン(modified mycotoxins) : 植物や真菌等の代謝及び食品製造過程における加熱等により構造が変化したかび毒。マスクドマイコトキシンを含む。フモニシンの場合は、植物の生体高分子と共有結合又は生体高分子にからめとられて非共有結合の状態が存在するものもあり、EFSAではこれらもモディファイドフモニシンとしている(#344)。

• マスクドマイコトキシン(masked mycotoxins) : 植物や真菌等の代謝により構造が変化したかび毒。構造変化により、通常分析法では検出されないが、ほ乳類の腸管内で親化合物が遊離される(#344)。

《参照》

- #103) NTP, Toxicology and Carcinogenesis Studies of Fumonisin B1 (CAS No. 116355-83-0) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies).2001
- #113) Norred WP, Wang E, Yoo H, Riley RT, Merrill AH Jr., In vitro toxicology of fumonisins and the mechanistic implications. *Mycopathologia*. 1992 Feb; 117(1-2):73-8.
- #132) Motelin GK, Haschek WM, Ness DK, et. al., Temporal and dose-response features in swine fed corn screenings contaminated with fumonisin mycotoxins. *Mycopathologia*. 1994 Apr;126(1):27-40.
- #144) Bondy G, Mehta R, Caldwell D, et. al. Effects of long term exposure to the mycotoxin fumonisin B1 in p53 heterozygous and p53 homozygous transgenic mice. *Food Chem Toxicol*. 2012 Oct; 50(10):3604-13.
- #162) Voss KA, Chamberlain WJ, Bacon CW, Herbert RA, Walters DB, Norred WP., Subchronic feeding study of the mycotoxin fumonisin B1 in B6C3F1 mice and Fischer 344 rats. *Fundam Appl Toxicol*. 1995 Jan;24(1):102-10.
- #187) Hard GC, Howard PC, Kovatch RM, Bucci TJ, Rat kidney pathology induced by chronic exposure to fumonisin B1 includes rare variants of renal tubule tumor. *Toxicol Pathol* 2001. 29: 379-386.
- #195) Gelderblom WC, Snyman SD, Lebepe-Mazur S, et. al, The cancer-promoting potential of fumonisin B1 in rat liver using diethylnitrosamine as a cancer initiator. *Cancer Lett*. 1996 Dec 3;109(1-2):101-8.
- #265) Ross PF, Nelson PE, Owens DL, Rice LG, Nelson HA, Wilson TM., Fumonisin B2 in cultured *a*, M-6104, causes equine leukoencephalomalacia. *J Vet Diagn Invest*. 1994 Apr;6(2):263-5.
- #296) Wang E, Norred WP, Bacon CW, Riley RT, Merrill AH Jr., Inhibition of sphingolipid biosynthesis by fumonisins. Implications for diseases associated with *Fusarium moniliforme*. *J Biol Chem*. 1991 Aug 5;266(22):14486-90.
- #301) TASK 3.2.10 Collection of occurrence data of fusarium toxins in food and assessment of dietary intake by the population of EU member states. Subtask III: Fumonisins. EU SCOOP 2003.
- #336) FAO/WHO, Fumonisins. Safety evaluation of certain mycotoxins in food, Food Additives Series 47. 2001.
- #339) SCF, Opinion of the Scientific Committee on Food on Fusarium toxins. Part 3: Fumonisin B1 (FB1). 2000.
- #342) SCF, Updated opinion of the Scientific Committee on Food on Fumonisin B1, B2 and B3. 2003.
- #343) EFSA. 2014. Scientific Opinion on the safety and efficacy of fumonisin esterase (FUMzyme®) as a technological feed additive for pigs.
- #344) Scientific Opinion on the risks for human and animal health related to the presence of modified forms of certain mycotoxins in food and feed
EFSA J 2014;12(12):3916
- #359) FAO/WHO, World Health Organization. Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. Series 65. 2012.