

1 JECFA におけるフモニシン毒性評価での BMD 法適用

2
3 JECFA は、2001 年にフモニシンの評価を行い、ラットにおける 90 日間の亜
4 急性毒性試験及び慢性毒性試験の結果から、雄ラットにおける腎毒性（尿細管細
5 胞の変性・壊死等）についての NOEL 0.2 mg/kg 体重/日から、不確実係数 100
6 を適用し、暫定最大耐容一日摂取量（PMTDI）を 2 µg/kg 体重/日（FB1、FB2
7 及び FB3 の単独または合計）と設定した（参照 1. IPCS (2001) #465）。

8 2011 年、JECFA において、フモニシンの再評価が実施された（参照 2. JECFA
9 (2011) #350）。

10 11 1 概要

12 2011 年開催の第 74 回 JECFA 会合で、フモニシンの再評価が実施された。
13 2011 年評価においては、用量反応相関が示されている精製 FB₁ または FB₁ を含
14 む *F. verticillioides* 培養物を混餌投与したマウス又はラットの 6 試験のデータ
15 に BMD 法を適用して解析が行われた。最も低い BMDL₁₀ が得られたのは精製
16 FB₁ を混餌投与した雄マウスの肝細胞にみられる巨細胞化（megalocytic
17 hepatocyte）¹ をエンドポイントとしたときの 165 µg/kg 体重/日であった。この
18 BMDL₁₀ 値に不確実係数 100 を適用し、暫定最大耐容一日摂取量（PMTDI）の
19 2 µg/kg 体重/日が求められた。なお、この値は、2001 年の評価で設定されたグ
20 ループ PMTDI 2 µg/kg 体重/日（FB₁、FB₂ 及び FB₃ の単独または合計）と同
21 じ値であったため、このグループ PMTDI が維持された。（参照 2. JECFA (2011)
22 #350）。

23 24 2 BMD 法を適用した試験について

25 BMD 法の実験デザインとしては、精製 FB₁ を用いた試験がより適している。
26 培養物を用いた試験では、一般に、FB₁ が投与されたフモニシンの用量の指標
27 として用いられている。培養物を用いた試験は、*F. verticillioides* から産生され
28 るフモニシン以外のフザリウム毒素が、FB₁ の毒性に相加的又は相乗的効果
29 があることを明らかに示していた。ヒトへの食品を介したフモニシンばく露は、自
30 然汚染されたコーンが主な暴露源であるが、自然汚染されたコーンを投与した
31 適切な試験は確認することができなかった。従って JECFA では、それぞれ解釈
32 は異なるものの、精製 FB₁ または *F. verticillioides* 培養物を用いた各試験のデ
33 ータを基に分析した。

¹ megalocytic hepatocytes. 遺伝子や増殖活性に異常を起こした細胞が、核・細胞質ともに腫大した状態。

1
2
3
4
5
6
7
8

〈BMD 法の適用方法〉

- USEPA の BMDS (ver. 2.1.2)を用いて計算。
- 9 種の非連続データ用モデルでフィッティング
- exponential shape parameter は 1 以上に設定
- BMR は 10%とした。

表 1. BMD 法を適用した試験

| | 投与物質 | 投与期間・経路・用量 | 動物 | エンドポイント | 参照文献 |
|--------|--|---|-------------------------|--|---|
| ① | 精製 FB ₁ | 28 日間混餌投与、10、52 又は 103 mg/kg 飼料 | マウス (雌) | 肝細胞のア ポトーシス 及び肥大 | (参照 3. PC Howard, et al. (2002) #77) |
| ② | 精製 FB ₁ | 6 か月混餌投与、0、 0.4、4 又は 12 mg/kg 体重/日 | マウス (雄) ^a | 肝細胞の巨 細胞化 ^b 及び アポトーシ ス | (参照 4. G Bondy, et al. (2012) #144) |
| ③ | <i>F. verticillioides</i> 培養物 (Total FB: FB ₁ +FB ₂ +FB ₃) | 10 日間混餌投与、1.1 (対照)、13.5 又は 88.6 µg/g 飼料 | ラット (雄) | 腎毒性 | (参照 5. RT Riley, et al. (2006) #58) |
| ④ | <i>F. verticillioides</i> 培養物 | 3-8 週間混餌投与、 0.0251 (対照)、0.103、 0.222、0.354、0.698 又 は 1.804mg/kg 体重/ 日 | ラット (雄) | 腎毒性 | (参照 6. K Voss, et al. (2011) #85) |
| ⑤ * | 精製 FB ₁ | 26 週間混餌投与、 0、0.25、0.76、2.5 又 は 7.5 mg/kg 体重/日 | ラット (雄) | 腎毒性 | (参照 7. National_Tox icology_Prog ram (2001) #103) |
| ⑥ * | 精製 FB ₁ | 2 年間混餌投与、 0、0.25、0.76、2.5 又 は 7.5 mg/kg 体重/日 | ラット (雄) | 腎腫瘍 | * |

9 *ラットを用いた NTP 試験 (発がん性試験、過去の評価結果と比較するため提示)

10 a: トランスジェニックマウス (p53^{+/+}) 及び野生型マウスを使用。毒性所見に差がなかった

- 1 め、両遺伝子型マウスの結果を合わせて解析している。
 2 b: 本所見は低用量群 (0.4 mg/kg 体重/日) から認められた (←該当試験の NOAEL が設定で
 3 きない例になる)。

4
 5

6 3 結果

- 7 (1) 精製フモニシンを用いた試験 (表 2 : ①#77、②#144、⑤及び⑥#103)
 8 解析の結果、最小の BMDL₁₀値は、165 µg/kg 体重/日 (#144) であった。こ
 9 の値に、不確実係数 100 (種差及び個体差:それぞれ 10) を適用し、グループ
 10 PMTDI 2 µg/kg 体重/日 (FB1、FB2 及び FB3 の単独または合計) とされた。

11
 12

13 表 2. 精製 FB1 を混餌投与したときの BMD₁₀及び BMDL₁₀値の範囲

| | エンドポイント | BMD ₁₀ (µg/kg 体重/日) | BMDL ₁₀ (µg/kg 体重/日) | 参考文献 |
|--------|-------------------|-----------------------------------|------------------------------------|---|
| ① | マウス・肝細胞 アポトーシス | 2053 - 8443 | 944-2064 | (参照 3. PC Howard, et al. (2002) #77) |
| ① | マウス・肝細胞 肥大 | 1109-10260 | 673-3939 | |
| ② | マウス・肝細胞 の巨細胞化 | 284-1675 | 165-1178 | (参照 4. G Bondy, et al. (2012) #144) |
| ② | マウス・肝細胞 アポトーシス | 969-3342 | 463-1216 | |
| ⑤ * | ラット・腎毒性 | 431-602 | 286-356 | (参照 7. National_Toxicolo gy_Program (2001) #103) * |
| ⑥ * | ラット・腎腫瘍 | 1603-2118 | 1108-1692 | |

14 *ラットを用いた NTP 試験 (発がん性試験、過去の評価結果と比較するため提示)

15
 16

1 (2) 培養物を用いた試験 (表 3 : ③#58、④#85)

2 解析の結果、FB1 をマーカーとして求めた最小 BMDL₁₀値は、17 µg/kg 体重
3 /日 (④#85) であった。JECFA は TDI の設定根拠資料としてこの試験を採用し
4 なかった。採用しなかった理由としては、培養物の成分の詳細が不明であること
5 及び培養物が自然汚染状況を反映していない可能性もあることが挙げられてい
6 る。

7

8 表 3. *F. verticillioides* 培養物を混餌投与したラットの BMD₁₀及び BMDL₁₀
9 値の範囲

| | エンドポイント | BMD ₁₀ (µg/kg 体重/日) | BMDL ₁₀ (µg/kg 体重/日) | 参考文献 |
|---|---------------------|-----------------------------------|------------------------------------|---|
| ③ | ラット・腎毒性 (5-10 日) | 134-778 | 62-208 | (参照 5. RT Riley, et al. (2006) #58) |
| ④ | ラット・腎毒性 (3 週間) | 35-139 | 21-79 | (参照 6. K Voss, et al. (2011) #85) |
| ④ | ラット・腎毒性 (8 週間) | 47-76 | 17-47 | |

10

11

12

1

2 < 参照文献 >

3

4 1 IPCS. Fumonisin. World Health Organization, International Programme on
5 Chemical Safety. 2001; TRS 906-JECFA 56/16: #465

6 2 JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants. Seventy
7 fourth report of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food
8 Additives. . WHO Technical Report Series no 966. 2011; 70-94 #350

9 3 P. C. Howard, L. H. Couch, R. E. Patton, R. M. Eppley, D. R. Doerge, M. I. Churchwell,
10 M. M. Marques and C. V. Okerberg. Comparison of the toxicity of several fumonisin
11 derivatives in a 28-day feeding study with female B6C3F(1) mice. Toxicol Appl
12 Pharmacol. 2002; 185: 153-165 #77

13 4 G. Bondy, R. Mehta, D. Caldwell, L. Coady, C. Armstrong, M. Savard, J. D. Miller, E.
14 Chomyshyn, R. Bronson, N. Zitomer and R. T. Riley. Effects of long term exposure to
15 the mycotoxin fumonisin B1 in p53 heterozygous and p53 homozygous transgenic
16 mice. Food Chem Toxicol. 2012; 50: 3604-3613 #144

17 5 R. T. Riley and K. A. Voss. Differential sensitivity of rat kidney and liver to fumonisin
18 toxicity: organ-specific differences in toxin accumulation and sphingoid base
19 metabolism. Toxicol Sci. 2006; 92: 335-345 #58

20 6 K. Voss, R. Riley, L. Jackson, J. Jablonski, A. Bianchini, L. Bullerman, M. Hanna and
21 D. Ryu. Extrusion cooking with glucose supplementation of fumonisin contaminated
22 corn grits protected against nephrotoxicity and disrupted sphingolipid metabolism in
23 rats. Mol Nutr Food Res. 2011; 55: S312-S320 #85

24 7 National Toxicology Program. NTP technical report on the toxicology and
25 carcinogenesis studies of fumonisin B1 (CAS No.116355-83-0) in F344/N rats and
26 B6C3F1 mice (feed studies). NTP Technical Report 496. 2001; #103

27