

フモニシンの食品健康影響評価

トウモロコシに自然感染したフザリウム属菌



フモニシンとは（その2）

フモニシンは少なくとも28種報告されており、A群、B群、C群、P群の4群に分類される

A群 FA1, FA2, FA3, FAK1 等	B群 FB1, FB2, FB3, FB4 等	C群 FC1, FC2, FC3	P群 FP1, FP2, FP3
---------------------------------------	--	-------------------------------	-------------------------------

- フモニシンが検出されるのはトウモロコシからがほとんどを占める
- FB1、FB2及びFB3が高頻度に検出され、中でも、FB1は検出頻度が高く、高濃度で検出されることがある

諸外国等の規制又はガイドライン値

- ・ コーデックス委員会：トウモロコシ及びトウモロコシ加工品中のFB1及びFB2の最大基準値を設定
- ・ EU、米国：フモニシンの最大基準値またはガイダンスレベルを設定

今回の評価対象物質

日本では、

- ・厚生労働省：食品中のフモニシンの実態調査
- ・農林水産省：飼料及び飼料原料のフモニシン実態調査

が実施されているが

国内では、食品や飼料に基準値は設定されていない



フモニシンは、トウモロコシ及びトウモロコシ加工品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て食品健康影響評価の優先度が高いとして、**自ら評価案件**として決定し、かび毒・自然毒等専門調査会で調査審議を行うこととした

**評価対象物質：フモニシンB1, B2, B3
(FB1, FB2, FB3)**

動物種による毒性発現部位の違い

フモニシンは家畜・実験動物に**肝毒性**や**腎毒性**を示す

- マウス : 肝腫瘍
- ラット : 腎腫瘍
- ウマ : ウマの白質脳軟化症 (ELEM)
- ブタ : ブタの肺水腫 (PPE)

フモニシンの毒性発現は生物種により臓器特異的な影響がある
(毒性発現部位が動物種によって異なる)

ヒト : 胎児の神経管閉鎖障害 (NTD) *との関連

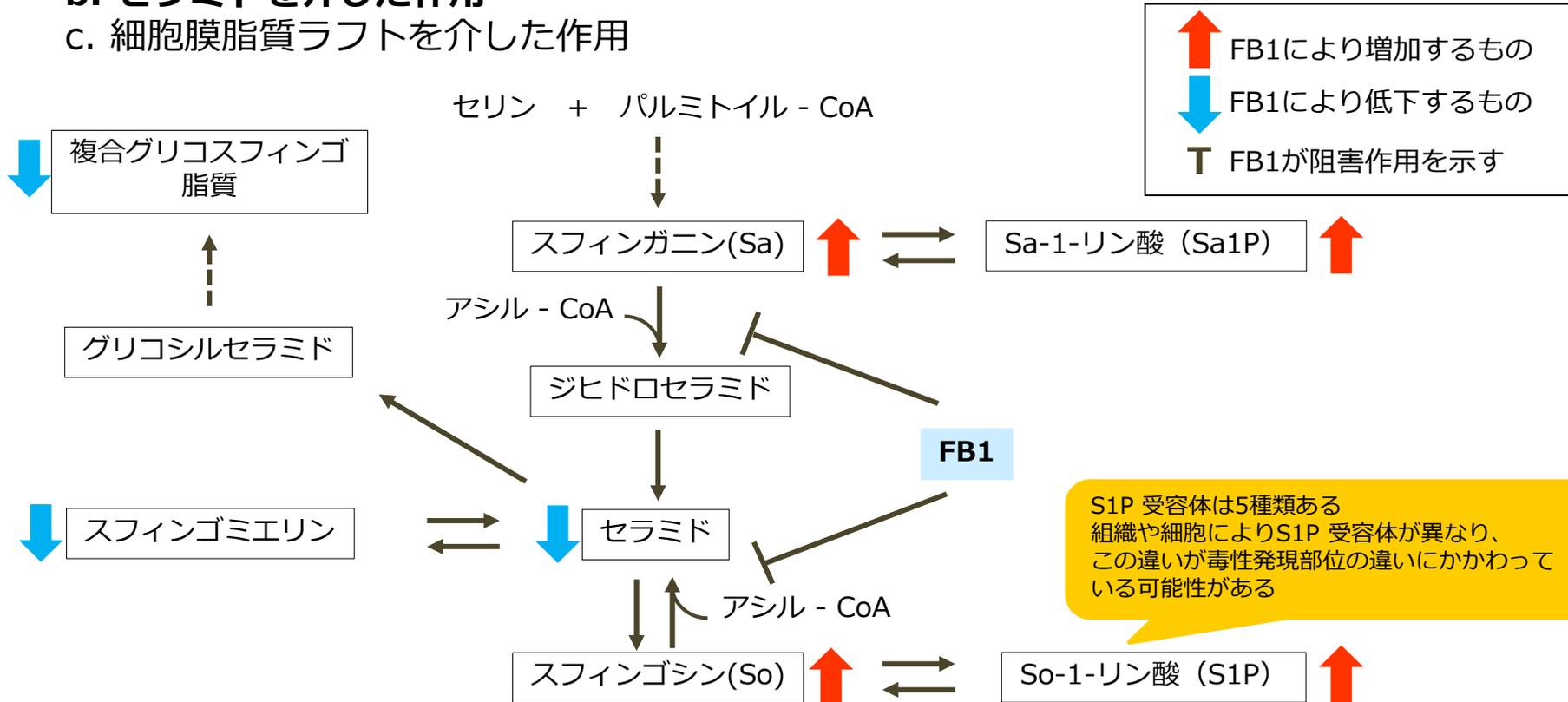
ヒトのNTDの原因の一つとして母体の葉酸不足が挙げられる。
フモニシンは母動物の脂質代謝異常を招き、胎児への葉酸の移行を阻害することが示唆されている

*胎児の脳や脊髄に起こる障害で、妊娠初期に形成される神経管の癒合不全を原因とする疾病
NTDの病因として、環境、遺伝的背景、栄養等が考えられる

フモニシンの生体機能影響

脂質代謝異常

- a. スフィンガニン、スフィンゴシン及びそれらの1リン酸化物を介した作用
- b. セラミドを介した作用
- c. 細胞膜脂質ラフトを介した作用



・セラミド関連脂質（スフィンゴミエリン、スフィンゴ脂質など）は細胞膜に不可欠な構成物質で、様々な生理活性に関わる

・フモニシンは Sa 及び So と構造が似ているため、Sa 及び So の作用を阻害して、セラミドを含むスフィンゴ脂質が減少する

フモニシンの評価に用いた毒性試験

試験	動物種	観察期間	投与経路	影響
急性毒性試験	マウス、ラット、ウサギ、ブタ	14日以内	経口	肝臓及び腎臓に毒性が認められた 単回投与による死亡例なし
亜急性毒性試験	マウス、ラット、ウサギ、ブタ、トリ	7日～196日間	経口	肝臓及び腎臓に毒性が認められた (標的臓器には性差・動物種差あり)
慢性毒性・発がん性試験	マウス、ラット	2年間	経口	マウス雌で肝腫瘍、ラット雄で腎腫瘍が発生



以上のことから**フモニシンに肝および腎を標的とする毒性と発がん性があると判断**

フモニシンの評価に用いた遺伝毒性試験

細菌を用いた試験：復帰突然変異試験、DNA損傷・修復試験
→陰性

In vitro 試験（哺乳類動物の細胞を用いた試験）とin vivo 試験（げっ歯類）
→陽性、陰性混在

- ・ in vitro : 「試験管内で」という意味
- ・ in vivo : 「生体内で」という意味



In vivo では明確なDNA損傷性は観察されず、DNA損傷に伴う小核の誘発も観察されなかった。
また、DNA付加体を形成しなかった



以上のことから**フモニシンに遺伝毒性*はない**と判断

*物質がDNA構造に変化を与える性質 (genotoxic)

ヒトにおける知見

日本の主なトウモロコシ輸入相手国（2011年～2015年）

1位	2位	3位
米国	ブラジル	南アフリカ共和国

いずれの国においても、トウモロコシ、トウモロコシを原料とする食品からフモニシンが検出されている

疫学研究

神経管閉鎖障害（NTD）発生率
（トウモロコシを主食とするメキシコ系アメリカ人女性）

食道がんの発生率

幼児の発育遅延
（幼児におけるPMTDI（暫定最大耐容一日摂取量）を超える
フモニシンばく露）

フモニシンが原因物質であると
結論付けることのできる十分な
根拠はない

日本におけるフモニシンの汚染実態

<食品における汚染実態調査>

調査期間：2004年～2009年度

調査品目：スーパーマーケット等で購入した市販食品22品目、計1,226検体

- 16/22品目で定量限界（LOQ）以上のフモニシンを検出
- 検出率が最も高かったのはコーングリッツの100%
以下、コーンスナック 87%、ポップコーン 75%、ビール、雑穀米 47%
- コーングリッツのフモニシン濃度は調査品目の中で最も高かった
FB1 196.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, FB2 62.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$, FB3 36.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （6年間の平均値）
- 大豆の検出率は17%
FB1 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$, FB2 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （平均値）、FB3は検出されず

1 mg = 1000 μg

1 μg = 1000 ng

米国で新生児のNTDが多く発生した時期（1990年5月～1991年4月）のコーンミール中のFB1とFB2の合計フモニシン濃度：平均 **1.22 mg/kg**

<飼料を介したフモニシンの畜産物への移行試験>

対象動物：ウシ、ブタ、ニワトリ

調査方法：精製FB1を一定期間強制経口投与し、筋肉、脂肪等への移行を測定

- いずれも検出限界（LOD）未満であった

日本におけるばく露量の推定

**調査品目：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
(5品目)**

**調査方法：汚染実態調査の結果を基に、年齢階層別食品摂取データを用いて
モンテカルロシミュレーション手法でばく露推定**

- 一日ばく露量は、1～6歳の階層が最も高く、年齢が上がるに従って低下した
- 7歳以上の階層の99パーセンタイル*値は、100 ng/kg 体重/日 以下であった
- 日本におけるフモニシンばく露の主な要因はコーンスナックであることから
幼児と子供のばく露量が高くなると考察

* **パーセンタイル**

いくつかの測定値を、小さい方から順番に並べ、何パーセント目に当たるかを示す言い方。
例えば、測定値として100個ある場合、50パーセンタイルは小さい数値から数えて50番目であり、
95パーセンタイルは小さい数値から数えて95番目である。

フモニシンの食品健康影響評価（その1）

- FB1の体内への吸収率は低く、ほとんどが未変化体のまま糞中に排泄される
- 吸収された少量のFB1は全身に分布するが、主に**肝臓**及び**腎臓**に検出される（筋肉・脂肪ではほとんど検出されない）
- 亜急性毒性試験では、実験動物のほとんどで**肝毒性**又は**腎毒性**が認められた
 - ・ 最も低い用量で毒性が認められたのはラット雄
 - ・ NOAEL（無毒性量）は3 mg/kg 飼料（**0.21mg/kg 体重/日**）
- 慢性毒性・発がん性試験では、マウス雌で肝腫瘍、ラット雄で腎腫瘍が発生した
- 遺伝毒性試験の結果、フモニシンに**遺伝毒性はない**と判断した



フモニシンは**非遺伝毒性発がん物質**と判断 → TDIの設定が可能
(耐受一日摂取量)

$$\text{TDI} = 0.21 \text{ mg/kg 体重/日} \div 100 = \text{2 } \mu\text{g/kg 体重/日}$$

NOAEL（ラットの亜急性毒性試験）

不確実係数 種差 10, 個体差 10

フモニシンの食品健康影響評価（その2）

- 国内に流通する市販食品のフモニシン汚染実態調査結果から、喫食量の多い食品（コーンスナック、コーンフレークなど）のばく露量推計を実施
 - ・ 1～6歳の階層のばく露量推計：191.56 ng/kg 体重/日、170.29 ng/kg 体重/日
 - ・ 7歳以上の階層のばく露量推計：100 ng/kg 体重/日 以下

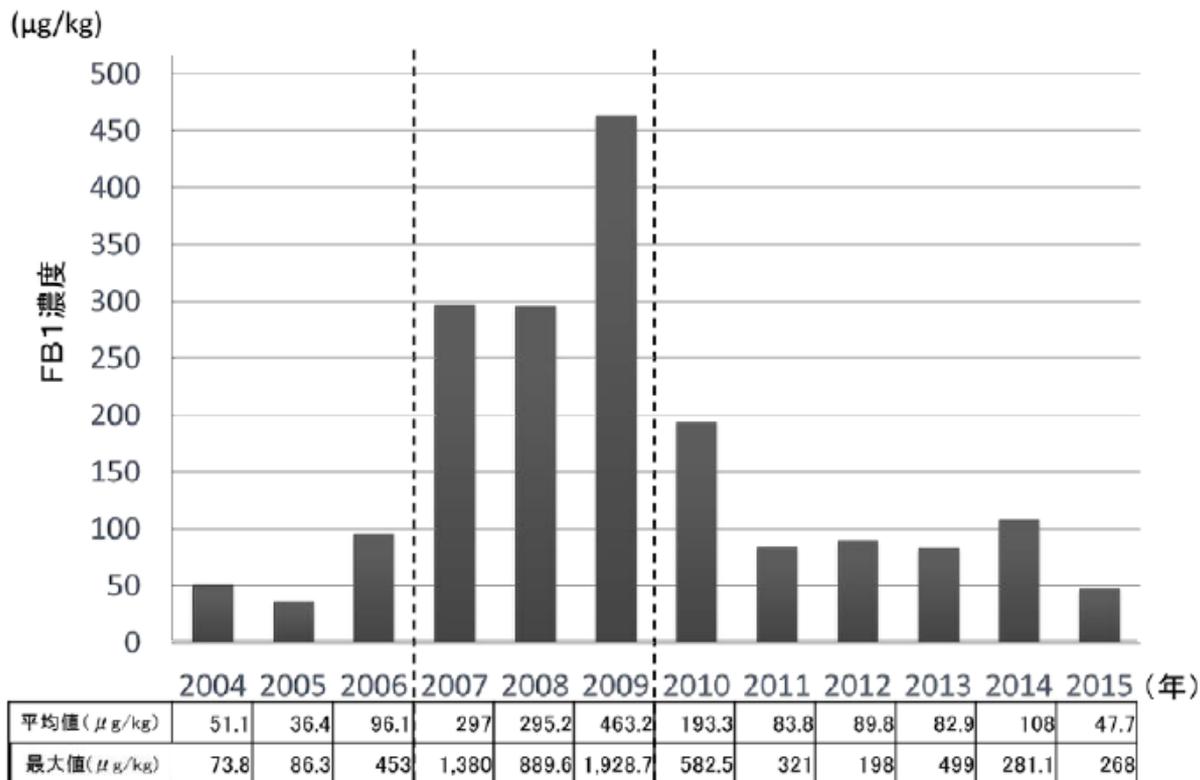
TDI (2 μ g/kg 体重/日) を下回っている

- 飼料から畜産物へのフモニシンの移行試験結果：いずれも検出限界未満



ばく露量が高リスク消費者においても設定したTDIを下回っていると推定されることから、食品からのフモニシンの摂取が一般的な日本人の健康に悪影響を及ぼす可能性は低い

コーングリッツ中 FB1 濃度の年平均値の推移



2004～2006:平成16～18年度「食品中のカビ毒の毒性及び暴露評価に関する研究」

2007～2009:平成19～21年度「かび毒を含む食品の安全性に関する研究」

2010～2015:平成27年4月8日付け厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課提出資料

を基に食品安全委員会事務局が作成

- かび毒の汚染は作物が収穫された年の気候等に影響される
- リスク管理機関（*）において、汚染状況のモニタリングとその結果を踏まえて規格基準について検討することが望ましい

* 農林水産省及び厚生労働省

●発がん性

ある物質を生体内に摂取することによって、その影響で体内に腫瘍を発生させる（イニシエーション作用）、又は発生を促進する（プロモーション作用）性質のこと。

●遺伝毒性

物質がDNA塩基の構造に変化を与え、細胞機能に悪影響を及ぼすこと。

●モンテカルロシミュレーション

本来不確実な要素を、値の範囲（確率分布）で置き換えることによって、起こり得る結果を示すモデル。具体的には、乱数表を用いてシミュレーションを繰り返すことにより近似解を求める。

●量の単位

1 mg = 1000 µg = 1,000,000 ng

「食品の安全性に関する用語集」もご利用ください。

<http://www.fsc.go.jp/yougoshu.html>



©2017 Food Safety Commission, Cabinet Office, Government of Japan
doi: 10.14252/foodsafetyfscj.2017004
Food Safety 2017; Vol. 5, No. 3, 75–97

Review

Possible Role of Phosphatidylcholine and Sphingomyelin on Fumonisin B1-mediated Toxicity

Yasushi Yamazoe¹, Noriko Koyama¹ and Susumu Kumagai^{1,2}

¹ Food Safety Commission, Cabinet Office, Government of Japan
Akasaka Park Bldg 22F, 5-2-20 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-6122, Japan

² Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo,
Yayoi 1-1-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8657, Japan

A major corn-related mycotoxin, fumonisin B1 (FB1), continues to attract attention of researchers as well as risk-assessors

「食品安全委員会電子ジャーナル」にもフモニシンに関する論文が掲載されています。

<http://www.jstage.jst.go.jp/browse/foodsafetyfscj>