

## 食品中のデオキシニバレノール (DON) の評価の考え方について (案)

## 1 評価対象物質

デオキシニバレノール (DON) は、*Fusarium* 菌に汚染された穀類に蓄積することが知られている。*Fusarium* 菌は、DON のプレカーサーの 3-アセチルデオキシニバレノール (3-Ac-DON) 及び 15-アセチルデオキシニバレノール (15-Ac-DON) を産生する。また、DON に汚染された穀類は、DON を配糖体 (DON-3-Glucoside) に変換して蓄積することが知られている。

これらのことから、DON に汚染された穀類は、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside にも汚染されていることが想定される。

## (1) 食品安全委員会の食品健康影響評価 (2010 年)

3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON の毒性データが限られていること、3-Ac-DON は生体内で DON に速やかに代謝される報告があるものの 15-Ac-DON の代謝に関するデータが認められなかったことから、検討するための根拠となる知見が十分でないと判断し、DON の耐容一日摂取量 (TDI) を 1 µg/kg 体重/日と設定した。

## (2) JECFA (2011 年)

3-Ac-DON は生体内で DON に代謝されることから、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON は、DON と同一の毒性を有し等価とした。一方、DON-3-Glucoside の十分な知見が無いとして、DON、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON のグループ PMTDI を 1 µg/kg 体重/日と設定した。また、DON、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON をグループとして、ARfD を 8 µg/kg 体重/日と設定した。

## (3) EFSA (2017 年)

3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON の大部分は胃で脱アセチル化され、経口摂取された DON-3-Glucoside は、主に消化管内で DON に変換されることから、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside の毒性を DON と同一とみなし、DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside のグループ TDI を 1 µg/kg 体重/日と設定した。また、DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside をグループとして、ARfD を 8 µg/kg 体重/日と設定した。

## (4) 評価対象物質について

今回、DON の再評価を行うに当たり、DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside を評価対象とし、JECFA 及び EFSA の評価書をベースに議論を進めることとされた。

## 2 安全性に係る知見の概要

### (1) 体内動態に関する知見

#### ① 3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON

ブタを用いた *in vivo* 試験で 3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON を経口投与された後、血漿中 DON 濃度が速やかに上昇することが報告された (参照 1025、3224)。

ヒトの消化管モデルでの *in vitro* 試験で、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON の脱アセチル化が小腸粘膜上皮細胞あるいは肝細胞で行われることが報告された (参照 4119)。

#### ② DON-3-Glucoside (その1)

ヒトの消化管を模した *in vitro* 試験で、胃あるいは小腸における DON-3-Glucoside の脱グルコシド率が低いことが報告された (参照 4044)。また、DON-3-Glucoside は、実験動物の消化管からの吸収率が低いことが報告された (参照 2024)。

#### ③ DON-3-Glucoside (その2)

最近 (2018 年 3 月)、20 人のボランティアにシリアル摂取を制限した後、DON-3-Glucoside を低用量 (1 µg/kg 体重) 投与して 24 時間尿を検査した結果が報告された。尿中に DON (24.3±5.2%)、DON-3-Glucoside (3.7±3.6%)、3-Ac-DON (－)、15-Ac-DON (－)、脱エポキシ化 DON (DOM-1) (7.0±5.8%)、DON-3 グルクロニド (15.7±4.2%) 及び DON-15-グルクロニド (49.1±5.7%) が検出され、投与した DON-3-Glucoside の 58.2±16.0% 回収された。(参照 3223)

#### ④ 体内動態の考え方

経口摂取した 3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON は、吸収されると速やかに DON に変換していると考えられた。

DON-3-Glucoside については、知見が限られている。最近の報告である③の知見では、投与量が単一濃度であり吸収率は設定できず、一報告のみのために再現性などについても注視する必要があるもののこの知見を踏まえれば、経口摂取した DON-3-Glucoside は、低濃度域において比較的効率よく体内に取り込まれて、一部は DON に変換されていると考えられた。

### (2) 毒性に関する知見

#### ① DON

食品安全委員会の食品健康影響評価 (2010 年) では、マウスを用いた 2 年間の慢性毒性試験における体重増加抑制から無毒性量 (NOAEL) を 0.1 mg/kg 体重/日とした。なお、JECFA (2011 年) 及び EFSA (2017 年) の評価でも、同じ知見を用いて NOAEL を設定している。

#### ② 3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON

マウスの腹腔内投与及び経口投与の *in vivo* 試験における DON、3-Ac-DON および 15-Ac-DON の比較毒性は、同等と報告された（参照 2054）。

DON、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON の *in vitro* 試験における比較毒性は、DON に比較して 15-Ac-DON が同等もしくはそれ以上、DON に比較して 3-Ac-DON が同等もしくはそれ以下と報告された（参照 1030、2003、2032）。

### ③ DON-3-Glucoside

マウスを用いた、*in vivo* 試験における比較毒性は、DON よりも DON-3-Glucoside が低いものの DON と同様の毒性を発現した。（参照 2055）

DON および DON-3-Glucoside の *in vitro* 試験における比較毒性は、DON に比較して DON-3-Glucoside が非常に低いか毒性が確認されなかった。（参照 2029、3437）

### ④ 毒性の考え方

3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON は、*in vitro* 試験で細胞毒性が確認されているが、経口投与された体内動態の知見から、吸収されると速やかに DON に変換され、DON として毒性発現すると考えられた。

また、DON-3-Glucoside は、*in vitro* 試験で毒性の低いことが確認されているが、2（1）④体内動態の考え方より、経口投与した DON-3-Glucoside は一部は DON に変換され、DON として毒性発現すると考えられた。

DON の毒性は、食品安全委員会（2010）、JECFA（2011）及び EFSA（2017）で採用しているマウスを用いた 2 年間慢性毒性試験の結果から得られた NOAEL 0.1mg/kg 体重/日を下回る毒性の知見を確認できず、NOAEL 0.1mg/kg 体重/日を妥当と考えた。

## 3 食品中の DON の評価の考え方について

食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査委員会は、評価対象である DON、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON の体内動態の知見及び毒性に関する知見から、経口摂取した 3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON は、吸収されると速やかに DON に変換されて DON として毒性を発現すると考えた。また、DON-3-Glucoside は、吸収率及び再現性を含めて注視する必要があるが、経口摂取した DON-3-Glucoside は、DON-3-Glucoside : DON = 1 : 1 で DON として毒性を発現すると仮定せざるを得ないと考えた。

これらのことから、毒性については、DON として評価することが適切であると考えた。なお、今後のばく露推計については、DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside の摂取の合計で推計する必要があると考えた。