

食品安全委員会が自ら行う食品の安全性に関するリスク評価
「デオキシニバレノール及びニバレノールに係る
食品健康影響評価」

かび毒・自然毒等専門調査会での評価結果(案)

自ら評価を行う案件として決定
(2009年3月19日第278回食品安全委員会)

「デオキシニバレノール及びニバレノール」
「オクラトキシンA」
「食品中のヒ素(有機ヒ素、無機ヒ素)」

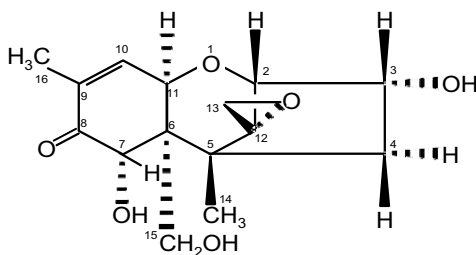
} かび毒・自然毒等専門調査会

内閣府食品安全委員会
かび毒・自然毒等専門調査会

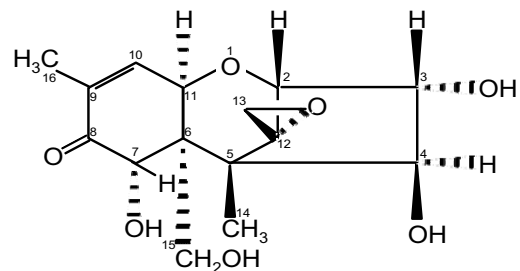
1

1. 物理・化学的性状等

<評価書案 P8~9>



デオキシニバレノール
(Deoxynivalenol: DON)



ニバレノール
(Nivalenol: NIV)

①化学名

・CAS(No.51481-10-8)

・IUPAC名

和名: 12,13-エポキシ-3 α ,7 α ,15-トリヒドロキシトリコテカ-9-エン-8-オン

英名: 12,13-epoxy-3 α ,7 α ,15-trihydroxytrichothec-9-en-8-one

②分子式: C₁₅H₂₀O₆

③分子量: 296.32

④性状: 白色針状結晶

⑤融点: 151~153 °C

⑥溶解性: エタノール、メタノール、酢酸エチル、水及びクロロホルムに溶ける。

①化学名

・CAS(No.23282-20-4)

・IUPAC名

和名: 12,13-エポキシ-3 α ,4 β ,7 α ,15-テトラヒドロキシトリコテカ-9-エン-8-オン

英名: 12,13-epoxy-3 α ,4 β ,7 α ,15-tetrahydroxytrichothec-9-en-8-one

②分子式: C₁₅H₂₀O₇

③分子量: 312.32

④性状: 白色結晶

⑤融点: 222~223 °C

⑥溶解性: 水にわずかに溶ける。極性有機溶媒に可溶。

2

2. 産生生物(フザリウム菌が産生するDONとNIV)

<評価書案 P9~10>

- ・主に温帯で発生する
- ・DONは世界的に汚染
- ・わが国ではDONとNIVの共汚染

菌種	かび毒の産生		主な汚染食品	地理的分布
	DON	NIV		
<i>F.graminearum</i> 種複合体	+	+	麦類、米、トウモロコシ	全世界
<i>F.graminearum</i>	+	-	麦類、米、トウモロコシ	温帯(特に北半球の寒冷地域): 日本(全土)、韓国、中国
<i>F.asiaticum</i>	-	+	麦類、米	温帯(特に温暖地域): 日本(本州以南)、韓国、中国
<i>F.vorosii</i>	+	-	小麦	日本(北海道)、ハンガリー
<i>F.culmorum</i>	+	+	麦類、トウモロコシ	温帯(特に寒冷地域): 欧州、アジア、アフリカ、 南北アメリカ、オセアニア
<i>F.crookwellense</i>	-	+	麦類、トウモロコシ	温帯(特に寒冷地域): 日本(北海道)
<i>F.equiseti</i>	-	+	麦類、トウモロコシ	亜熱帯、温帯
<i>F.kyushuense</i>	-	+	麦類、米	日本(西日本)、中国
<i>F.poa</i>	-	+	麦類、トウモロコシ	温帯(特に寒冷地域): 日本(北海道)
<i>F.pseudograminearum</i>	+	-	麦類	主にオーストラリア

F: *Fusarium*の略

3

3. 発見の経緯

<評価書案 P10~11>

日本において、1950年代に赤かび病の被害を受けた米・麦を摂食した人や家畜の間に急性赤カビ中毒症が多発



我が国において、菌学・化学・毒性学の専門家を集めた共同研究が組織化(DON・NIVの発見等の成果)



DON・NIVともに、我が国を中心に国際的にも研究が進められた。

表: 主なかび毒の発見

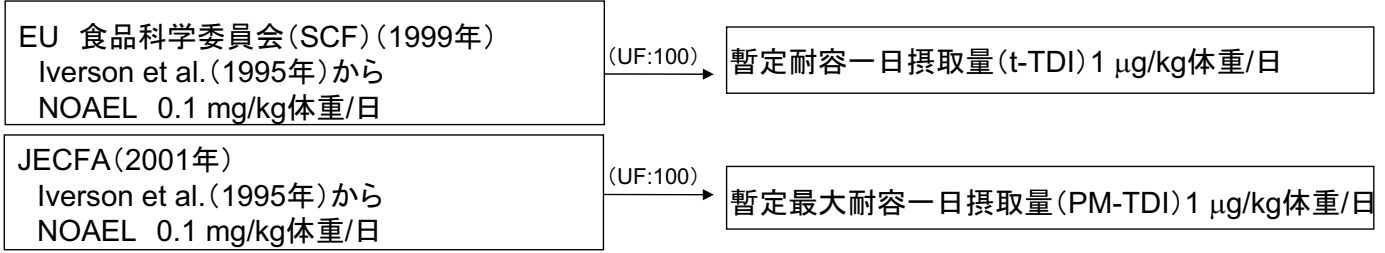
かび毒名	発表年	研究者	国名
パツリン	1949	Woodward & Singh	アメリカ
アフラトキシンB1	1965	Asao <i>et al.</i>	アメリカ
オクラトキシンA	1965	Van der Merwe <i>et al.</i>	南アフリカ
ゼアラレノン	1966	Urry <i>et al.</i>	アメリカ
T-2 トキシン	1968	Bamburg <i>et al.</i>	アメリカ
ニバレノール	1969	Tatsuno <i>et al.</i>	日本
デオキシニバレノール	1973	Yoshizawa & Morooka	日本

4

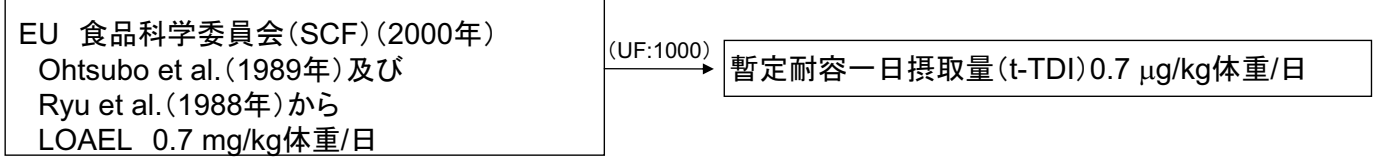
4. DON及びNIVの国際的な評価状況(概要)

<DON>

<評価書案 P64~66>



<NIV>



国際がん研究機関(IARC)の評価(1993年)
フサリウム毒素(DON・NIV等)について、「ヒトに対する発がん性について分類できない」(グループ3)

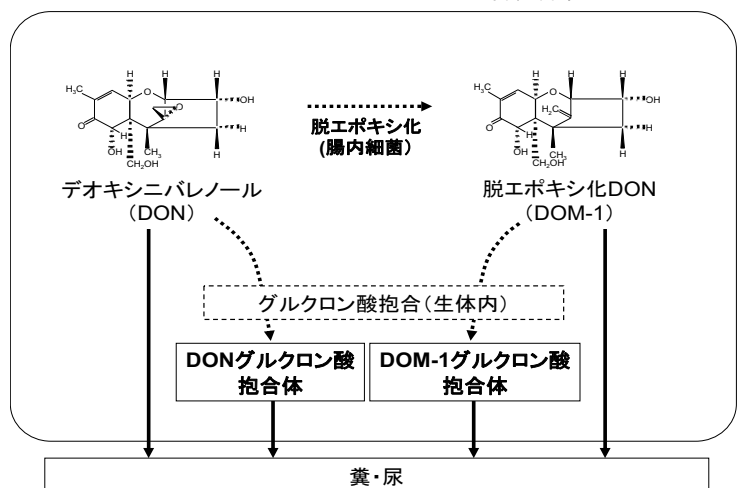
(DON・NIVに関するグループTDIの設定について)
 OEU 食品科学委員会(SCF)(2002年)
 トリコテセン類の複合影響については、入手可能なデータが限られており、グループTDIの設定の裏付けにはならない。
 OJECFA(2001年)
 食品中に存在する可能性があるデオキシニバレノール及び他のトリコテセン類の複合影響に関する試験が必要である。トリコテセン類は、強さは異なっても同様な毒性を有するので、十分なデータが入手可能になった場合、毒性等価係数(TEF)を策定することを勧告する。

5. 体内動態に関する知見

1. DON

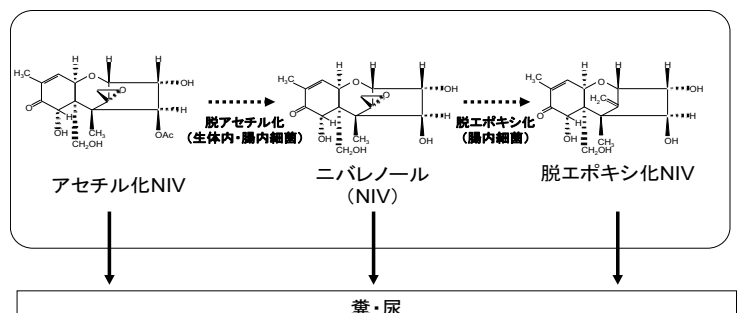
- 腸内細菌叢により脱エポキシ化
- 生体内でグルクロン酸抱合体化
- 変換/代謝産物が、元のDONと共に尿及び糞便中に排泄

<評価書案 P12~21>



2. NIV

- 腸内細菌叢によって、脱エポキシ化
- 脱エポキシ化体が、元のNIVと共に尿及び糞便中に排泄



6. 毒性に関する知見のとりまとめ方針

<評価書案 P21~P22>

- ✓毒性データのとりまとめにあたっては、精製物を経口投与した試験を基に評価を行う。
(自然汚染試料を用いた試験については、他のかび毒汚染による影響も考えられるため。)
- ✓原則として、原著論文が入手できたものを基に整理を行う。
(総説のみで原著論文が確認できないものについては、耐受一日摂取量(TDI)の設定根拠とはしない。)

評価項目

- 実験動物等における毒性
 - ①急性毒性
 - ②亜急性毒性
 - ③慢性毒性・発がん性
 - ④生殖発生毒性
 - ⑤遺伝毒性
 - ⑥その他(免疫毒性・血液毒性等)
- ・DONとNIVの複合毒性
- ヒトにおける知見

- ◎ 調査事業等により収集した、約800の論文・海外の評価書等を調査し評価を行った。
(このうち287報を評価書案の引用文献として用いた。)

7

7. DONの毒性

<評価書案 P80>

1. 主な毒性所見:

- ① 嘔吐、摂餌量の減少、体重増加抑制及び免疫系に及ぼす影響
- ② ①よりも高用量で胎児毒性及び催奇形性

2. 遺伝毒性試験

染色体異常試験等の一部において(比較的弱い)陽性

3. 発がん試験

マウスを用いた2年間の慢性毒性試験で発がん性は認められなかった



生体内で影響を及ぼすような遺伝毒性を有する可能性は低い

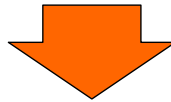


遺伝毒性及び発がん性があるとは判断できず、TDIを設定することが可能。

<DONにおける嘔吐所見の取り扱いについて>

<評価書案 P80>

- ブタの単回経口投与試験において、かなり低い用量(0.05~0.1 mg/kg体重)で嘔吐が認められた。
- ただし、これは強制経口投与(溶媒:水又は生理食塩水)の結果であり、混餌投与ではこれよりも高い用量(0.19~0.6 mg/kg体重/日)で嘔吐は認められていない。

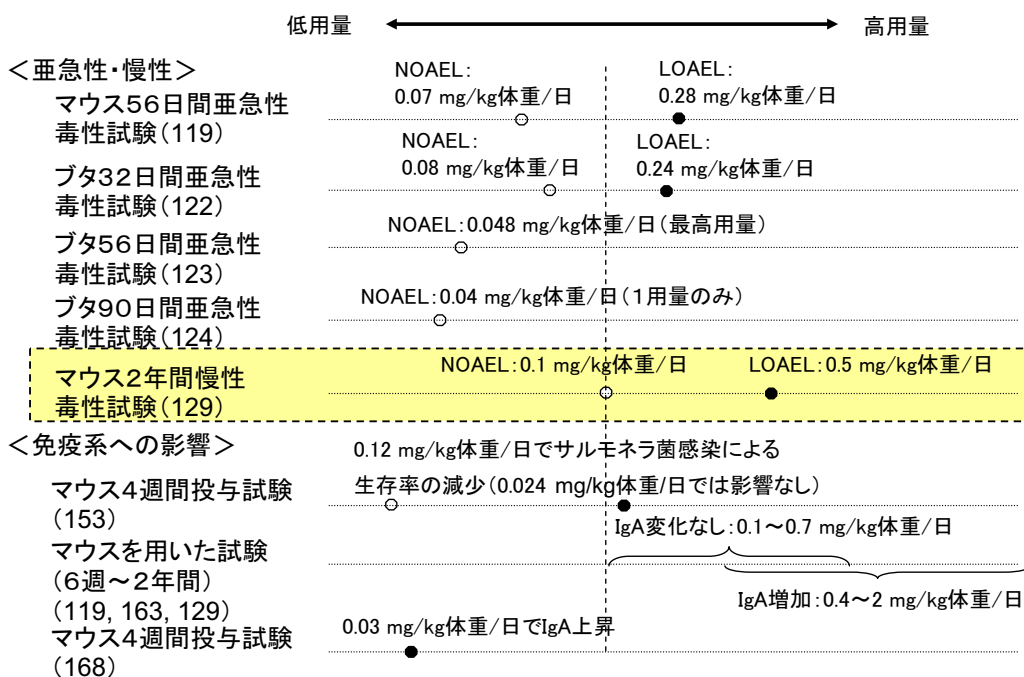


ブタの強制経口投与で認められた嘔吐は急速摂取の影響と考えられ、実際に人が食品から暴露する場合には、混餌投与による結果を考慮すべきと考えられた。

9

DONの各種毒性試験における無毒性量等の比較 (無毒性量等が低用量の試験を抜粋)

<評価書案 P25~49>



注意:(数値)は評価書の参照文献番号

10

8. NIVの毒性

<評価書案 P81>

1. 主な毒性所見:
 - ① 摂餌量の減少、体重増加抑制及び免疫系に及ぼす影響
 - ② ①よりも高用量で胚毒性
2. 遺伝毒性試験
 - ・染色体異常試験等の一部において(比較的弱い)陽性の結果
 - ・コメットアッセイの一部で陽性
 - ・トランスジェニックマウスを用いた突然変異の誘発性陰性
 しかしながら、既存のデータは限られており現時点では評価は困難
3. 発がん試験

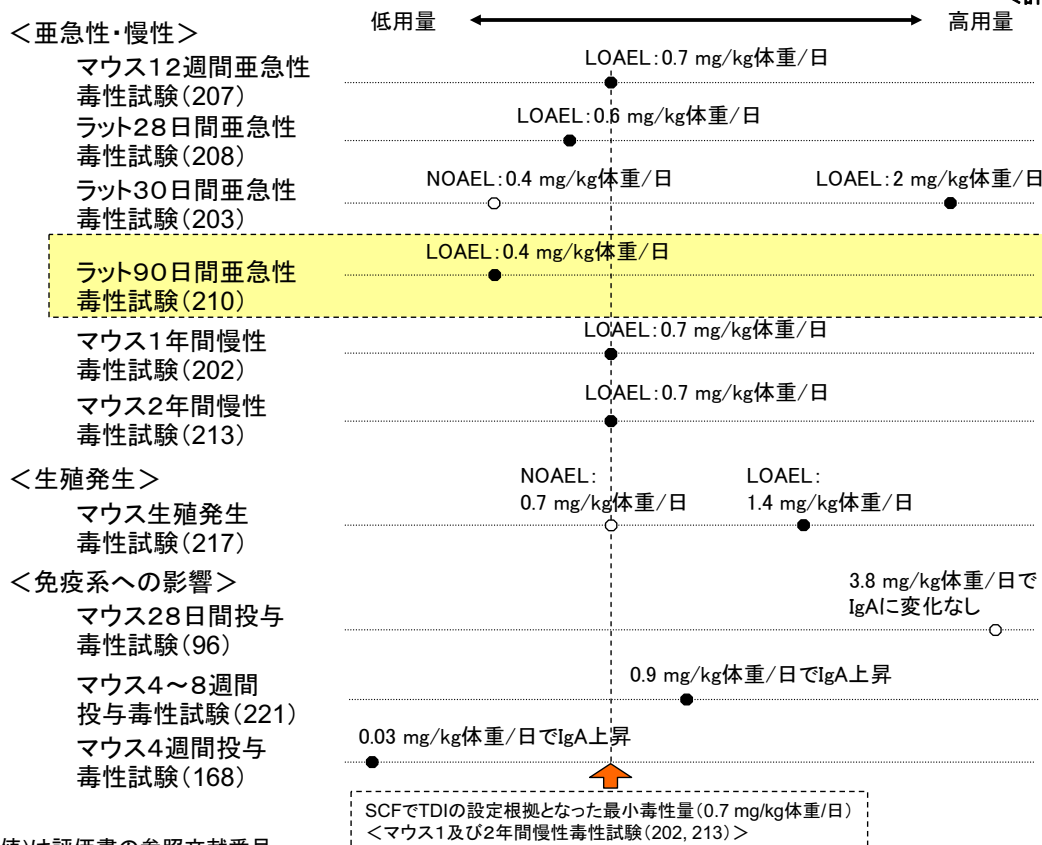
マウスを用いた2年間の慢性毒性試験で発がん性は認められなかった



遺伝毒性が関与する発がん性物質であるとは判断できず、TDIを設定することが可能

NIVの各種毒性試験における無毒性量等の比較 (無毒性量等が低用量の試験を抜粋)

<評価書案 P49~61>



注意:(数値)は評価書の参考文献番号

9. DON・NIVのTDIの設定

<評価書案 P83>

◎デオキシニバレノール(DON)

TDI 1 µg/kg体重/日

(TDI設定根拠)	慢性毒性試験
(動物種)	マウス
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量の設定根拠所見)	体重増加抑制
(無毒性量)	0.1 mg/kg体重/日
(不確実係数)	100(種差・個体差各10)

◎ニバレノール(NIV)

TDI 0.4 µg/kg体重/日

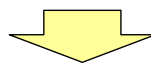
(TDI設定根拠)	亜急性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	90日間
(投与方法)	混餌
(最小毒性量の設定根拠所見)	白血球数の減少(雌)
(最小毒性量)	0.4 mg/kg体重/日
(不確実係数)	1,000(種差・個体差各10、 亜急性毒性かつ最小毒性量を使用10)

13

10. DONとNIVのグループTDIの設定について

<評価書案 P82>

- ✓ DONとNIVの複合影響について検討した試験は限られており、試験結果も一致した結果が得られていない
- ✓ 作用メカニズムが明らかでない



現時点ではDON・NIVのグループTDI設定は困難

しかしながら、

- ・DONとNIVはその化学構造が非常に類似していること。
- ・同様な毒性作用を有する可能性が高いと推察されること。

今後、関連する知見が集積されれば、グループTDI設定の必要性について検討することが望ましいと考える。

14

11. 汚染実態・暴露量の推定(1)

汚染実態調査

<評価書案 P66~70>

<DON>

- 国内産小麦：・暫定基準の定められた2002年度から調査を実施。
 ・2002年度を除き、暫定基準値(1.1 mg/kg)を超えるものは確認されていない。
 ・定量限界以上の割合が36~84%、平均値についても0.015~0.16 mg/kg。
 ・年度によってばらつきが認められる。
- 輸入小麦：・暫定基準の定められた2002年度から、輸入小麦の検査項目にDONを追加し、輸入商社に検査の実施を義務付け。
 ・違反事例なし。
 ・国内産同様、年度によって、ばらつきが認められる。

<NIV>

- 国内産小麦：・国内産小麦のかび毒の含有実態調査の中で、DONと共に実施。
 ・小麦では、定量限界以上の割合が32~70%、平均値が0.010~0.087 mg/kg。
 ・年度によって、ばらつきが認められる。

参考：小麦の国内生産量及び国別輸入量(単位：万トン)

		2002年度	2003年度	2004年度	2005年度	2006年度	2007年度	2008年度
国産		83	86	86	88	84	91	88
輸入	アメリカ	230.3	286.0	275.7	257.7	272.6	294.5	294.2
	カナダ	122.1	100.4	109.2	114.2	108.6	109.5	111.9
	オーストラリア	87.6	119.8	112.9	106.8	114.8	85.3	79.9
	その他						0.3	0.3
輸入合計		440.0	506.1	497.9	478.7	496.0	489.6	486.3

15

11. 汚染実態・暴露量の推定(2)

<評価書案 P82~83>

暴露量の推定

汚染実態及び食品摂取量を踏まえれば、小麦を含有する製品が主な暴露源と推定された。

手法	DON	NIV
TDS(トータルダイエツスタディー法)を用いた試算	11.36~14.85 ng/kg体重/日	すべての検体で不検出のため推定不能
汚染実態調査に基づく平均値を用いた試算	0.13~0.17 µg/kg体重/日(全年齢群) 0.29~0.36 µg/kg体重/日(1-6歳)	—
確率論的手法を用いた試算(95パーセンタイル値)	1 µg/kg体重/日以下(全年齢群)	0.4 µg/kg体重/日以下(全年齢群)

◎ 留意すべき事項

- ① 加工・調理工程による減衰を考慮していないため、実際の暴露量はより低くなると考えられる。
- ② 確率論的手法において、小麦の摂取量について対数正規分布を仮定する際、最大値の設定を行っていない。
→特に高いパーセンタイルにおいて、影響が大きくなる。
- ③ かび毒の汚染は収穫された年の気候等に影響され、ばらつきが大きいという不確実性を含んでいる。
- ④ 国内産小麦の汚染実態調査結果のみを用いた試算であり、輸入小麦の汚染実態は考慮されていない。

16

12. 暴露状況

<評価書案 P83~P84>

現状では、我が国におけるDON及びNIVの暴露量は今回設定したTDI(DON:1 µg/kg体重/日、NIV:0.4 µg/kg体重/日)を下回っていると考えられる。



一般的な日本人における食品からのDON及びNIV摂取が健康に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

なお、確率論的手法を用いた暴露量の推定を行った結果において、特に小児でTDIと比較的近い推定値が得られていること、かび毒の汚染は収穫された年の気候等に影響さればつきが大きいことを考慮すると、現在行われている生産段階における汚染低減対策を着実に進めるとともに、規格基準の必要性について検討することが望ましいと考える。

17

13. 今後の課題

<評価書案 P84>

今回のDON及びNIVの食品健康影響評価の審議において、今後、更にリスク評価を向上させるために必要なデータ等として、以下の項目が挙げられた。

- ・ DON及びNIVの類縁体(アセチル化体、グリコシド体等)の安全性に関する知見
- ・ 遺伝毒性に関する知見(特にNIV)
- ・ マウス以外の動物種における慢性毒性・発がん性に関する知見
- ・ DON及びNIVを含むトリコテセンの複合影響に関する知見
- ・ ヒトの疫学データ
- ・ DON及びNIV(アセチル化体、グリコシド体などの類縁体を含む)の汚染実態に関するデータ
- ・ TDIの設定におけるベンチマークドーズ法の活用の検討

18