

イオマーカとして使われている。

最近報告されたフモニシンの新しい毒性としては、神経管閉鎖障害がある。1990年から1991年にかけてテキサス-メキシコ国境付近で神経管閉鎖障害の出生児が他の地域に比べ2倍に増加した。キャメロン郡だけで6週間のうちに6人の無脳症又は脳不全児が生まれた。調査の結果近隣の郡で神経管障害発症率が高いことがわかった。1992年にこの流行は終息したが、テキサス保健当局は、発症の多かった年のトウモロコシにフモニシが高濃度に含まれていたことやその地域の馬にフモニシによる致死性脳疾患が流行していたことから、トウモロコシに汚染するフモニシとの因果関係を疑った。その後の詳細な調査研究が行なわれ、メキシコで主食として食されているトルティーヤの消費量とフモニシ暴露と神経管閉鎖障害リスクの関連についての研究結果が報告された。この研究によれば、妊娠期間の最初の三ヶ月に300-400枚のトルティーヤを食べた場合、100枚以下の場合に比べて神経管閉鎖障害の子どもの生まれるリスクは2倍以上となる。また血液検体からも血中(Sa/So)変動と神経管障害リスクに相関関係があることが示唆された。しかし新しい研究が発表されてもテキサスでの流行がフモニシのせいであるかどうかは不明である。当時のトウモロコシは残っていないので決定的な証拠とはならないが今後さらに研究を進めていく必要がある。

#### (1)-5. ヒトへの影響

フモニシンの摂取とヒト癌との関連については、フモニシ発見当時から食道癌の原因の可能性が示唆されてきた。今回SCFでの毒性評価の結果、肝臓癌、食道癌の発症リスクの高い地域別に、フモニシで汚染された食品標本の割合および汚染の程度に関して、当該地域間で比較検討された。その結果フモニシ摂取の測定は間接的であり、疾患の発生は特定食品、特にトウモロコシの摂取と関係づけられ

た。しかし、偏差、偶然、交絡要素を除外することはできなかった。従って、フモニシの単独での発癌性影響の証拠は限定されたものでしかなかった。

#### (1)-6. 体内動態および代謝

フモニシは消化管から吸収されにくく、急速に循環、排出される。吸収されたフモニシの大部分は肝臓と腎臓に保持され、ラットにおいてフモニシ $B_1$ は、血漿よりも肝臓と腎臓に長く留まる。妊娠したラットとウサギにおいては、非常に低濃度のフモニシ $B_1$ が子宮および胎盤において検出された。しかし胎児にはフモニシ $B_1$ は一切検知されず、胎盤通過がないことが示された。最近の神経管閉鎖障害との因果関係を明らかにする研究が多くなされるようになった。一部のマウスにおいては胎盤通過が疑われているケースもあり、今後の更なる研究が必要であろう。フモニシは、薬物代謝に関係するチトクロームP450酵素により代謝されないが、フモニシ $B_1$ はスフィンゴ脂質生合成を変えるメカニズムを通じてこれらの酵素の活性を抑制することが考えられている。

#### (2) 汚染実情に関する報告

##### (2)-1. 食品汚染実態

FBsの汚染実態報告は、2003年European Commission: EC(欧州委員会)が確立したSCOOP Task(Scientific co-operation task)により報告されている。それによると、とうもろこしでは平均汚染濃度 $357 \mu\text{g}/\text{kg}$ であり、ポップコーン $80 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、コーンフレーク $46 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、小麦粉では $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ であった。本研究事業で行われている我が国の汚染実態調査の結果では、ポップコーンから比較的高い頻度でフモニシが検出されており、大豆からも微量ながら検出されることが報告されている。

##### (2)-2. 一日耐容摂取量

2000年に行なわれたSCFでは、数系統のラットを用いて行なわれた長期摂取試験の結果をもとに、腎

毒性を発現するフモニシン B<sub>1</sub> 量が、他の毒性発現用量に比べて最も低く NOEL が 0.2mg/体重 kg/一日でフモニシンには遺伝原性がないので NOEL の数値に安全係数 100 を乗じて、フモニシン B<sub>1</sub> の暫定一日耐容摂取量を 2 $\mu$ g/体重 kg/一日と設定した。2001 年の JECFA での毒性評価ではフモニシン B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub> の合計で 2 $\mu$ g/体重 kg/一日と設定している。

#### (2)-3. 諸外国の規制値

アメリカでは 2001 年 11 月にフモニシンに対してガイドラインを作成している(表 1)。また、オランダなどヨーロッパ諸国では、実態調査の結果を踏まえて詳細な暴露評価を行い、EU としては 2007 年 10 月に施行する予定で基準値を設定している(表 1)。

#### D. 考察

現在フモニシンで最も問題となっている毒性は、発がん性と神経管閉鎖障害との関連であろう。メキシコボーダーや西アフリカなどトウモロコシを主食としている国においては、その汚染は重大な問題であるし、トウモロコシの供給を輸入でまかなっているわが国としても、フモニシン汚染は基準値設定を視野に入れて、その毒性評価を行っていく必要がある。今年度は、最も新しい毒性評価レポートとして SCF が作成した報告書を参考資料として要約した。

本報告書で毒性学的に問題となった点は、

1. 発がん性のメカニズムに関してはほとんど言っていないほど研究が進んでいない。そのため、細胞接着分子の発現に対するフモニシン B<sub>1</sub> の影響を含めて、研究が実施されるべきである。
2. ヒトの神経管閉鎖障害とフモニシンとの関係に関しては、現在のところフモニシンが葉酸の吸収を阻害する可能性が *in vitro* 実験において示されているにすぎず、葉酸阻害メカニズムによる発症は十分な確証が得られていない。そのため胎盤を通じての胎児までの葉酸運搬を制限するフモニシン B<sub>1</sub> の作

用機序を研究すべきである。また、葉酸をはじめビタミン E、コリンといった食事因子が、実験動物においてフモニシン B<sub>1</sub> が誘発する毒性を緩和するかどうかを判定するための研究が実施されるべきである。

3. ミトコンドリア機能障害によって誘発されるセラミド媒介アポトーシスから細胞を保護するに際し、フモニシンによるセラミド生合成の抑制の役割を判定するための研究が実施されるべきである。

4. トウモロコシ製品がヒトの食事の大きな部分を占める地域での肝疾患、腎疾患、および他の疾患(鼻咽癌、食道癌、神経管疾患など)の発症率とフモニシン摂取との関係を疫学的手法で研究される必要がある。

5. 人の腎疾患と肝疾患に関連のある、病原菌とその産生毒についての受容体の発現を、フモニシンが変異させるかどうかを研究する必要がある。であった。

2006 年度に発表された主な学術論文では、ヒトの神経管閉鎖障害とフモニシン摂取量と相関関係が示され、アフラトキシンとの複合汚染においてフモニシンの毒性とアフラトキシンの毒性は相互作用を示すこと、フモニシンが免疫毒性を示すことが毒性としてはあたらしいトピックスとして挙げられる。

また、フモニシンの毒性発現を軽減する食品抽出物や、調理による減衰の詳細な報告などは、今後のフモニシン暴露を抑制するための重要な報告であった。

今回 EU では大規模な暴露評価を実施しているが、計算の基となったフモニシン B<sub>1</sub> の濃度の平均値として 1.4mg/kg (未加工トウモロコシ) が使われている(中央値 0.42mg/kg)。またカビ毒は年毎の汚染能の変動が激しいが、いずれかの年の国際貿易における健康なトウモロコシ中のフモニシン B<sub>1</sub> の平均濃度は、0.2mg/kg と 2.5mg/kg の間であると予想している。わが国の汚染実態調査では、大豆や小麦から検出はさ

れるものの、主な汚染源はトウモロコシである。現在のところその汚染濃度は非常に低いレベルにあるため、健康被害を引き起こす懸念はほとんどないが、わが国は輸入トウモロコシに依存しているため、モニタリングを続け、必要とあれば基準値を設けるべきであろう。

また、トウモロコシは、アフラトキシンや、デオキシニバレノール、ゼアラレノンなどのフザリウム毒素も頻度高く汚染している。これらの複数のカビ毒の毒性に関する研究は始まったばかりであるが、今後加速度的に発展していかなければならない分野である。

#### E. 結論

フモニシンの毒性評価については、2000年にSCFで、2001年にJECFAで行なわれているが、SCFは、2003年に再見直しを行なっている。この評価が信頼性の高く最も新しい参考資料と判断した。フモニシンの毒性は、急性毒性はほとんどないと考えられた。しかし、発がん性がげっ歯類で認められたことから、ヒトへの影響も考慮する必要がある。SCFではフモニシン B<sub>1</sub>を対象に、JECFAではトータルフモニシンを対象に一日耐容摂取量をいずれも2µg/体重kg/一日と設定している。わが国のトウモロコシのフモニシン汚染は、頻度は高いが汚染量は低いレベルにあり、早急に施策を講じる状況には至っていないが、カビ毒は気象条件に大きく影響を受けやすい自然毒であることから、今後も継続したモニタリングを続けていくべきである。

#### 参考文献

JECFA (2001) Safety evaluation of certain mycotoxins and food. WHO Food Additives Series 47.

IARC: (2002) International Agency for Research on Cancer (IARC) - Summaries & Evaluations, Fumonisin, 82

Bolger, M., Coker, R.M., DiNovi, M., Gaylor, D., Gelderblom, W., Olsen, M., Paster, N., Riley, R., Shephard, G. and Speijers, G. J. A. (2001). In: Safety evaluation of certain mycotoxins in food: Fumonisin. Prepared by the 56<sup>th</sup> Meeting of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), WHO Food Additives Series No 47. Pp 104-275, World Health Organization, Geneva, International Programme on Chemical Safety.

EHC (2000). Fumonisin B<sub>1</sub>. Environmental Health Criteria 219, Pp 1-150. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva.

SCOOP (2003). Report on tasks for scientific cooperation. Reports of experts participating in task 3.2.10, April 2003. Collection of occurrence date of *Fusarium* toxins in food and assessment of dietary intake by the population of EU Member States. D. Subtask III : Fumonisin. European Commission, Directorate-General Health and Consumer Protection, Brussels, 485-577. (<http://europa.eu.int/comm/food/fs/scoop/index.en.html>, September 2003)

Van Egmond, H. P. and Jonker, M. A. (2003). Current Mycotoxin Limits and Regulations in Food. Accepted for publication in: Mycotoxins in food: detection and control. N. Magan and M. Olsen (Eds.) Woodhead Publishing Ltd. London, 2004.

#### 1. 論文発表

1) Sugita-Konishi, Y., Nakajima, M., Tabata, S.,

- Ishikuro, E., Tanaka, T., Norizuki, H., Ito, Y., Aoyama, K., Fujita, K., Kai, S. and Kumagai, S., : Occurrence of Aflatoxins, Ochratoxin A and Fumonisin in Retailed Foods in Japan. *J. Food Protect.*, **69**, 1365-1370 (2006)
- 2) Y. Sugita-Konishi, A. Kubosaki, M. Aihara<sup>1</sup>, B. J. Park, T. Tanaka, Y. Suzuki, K. Takatori, M. Hirose, M. Shibutani, Nivalenol targets female reproductive system as well as hematopoietic and immune systems in rats after 90-day exposure through diet. *Food Addit. Contamin.* 2007, in press.
2. 口頭発表
- 1) Y. Sugita-Konishi, A. Kubosaki, M. Aihara, B.-J. Park, Y. Sugiura, M. Shibutani, M. Hirose, Y. Suzuki, K. Takatori, Society of Toxicology, 2007.3, Charlotte, NC., USA
- 2) Y. Sugita-Konishi, A. Kubosaki, M. Aihara, B. J. Park, T. Tanaka, Y. Suzuki, K. Takatori, M. Hirose, M. Shibutani Functional, biochemical and immunological effects of nivalenol after oral administration for 90-day in F344 rats. International Symposium on Mycotoxicology in Bangkok-New Strategies for Mycotoxin Research in Asia-ISMCO Bangkok '06 (2006.12.13)
- 3) Kumagai S., Nakajima M., Tabata S., Tanaka T., Norizuki H., Itoh Y., Sato T, Saito S, Yoshiike N., Takatori K., Sugita-Konishi Y. Surveillance of mycotoxin contamination in retail foods and exposure assessment based on it in Japan 10th International Symposium on Toxic Microorganisms, United State-Japan Cooperative Program on Development and Utilization of Natural resources, Wiley Center, FDA Center for Food Safety and Applied Nutrition (2006.11.9)
- 4) Y. Sugita-Konishi, A. Kubosaki, M. Aihara, B. J. Park, T. Tanaka, Y. Suzuki, K. Takatori, M. Hirose, M. Shibutani, Nivalenol targets female reproductive system as well as hematopoietic and immune systems in rats after 90-day exposure through diet. 10th International Symposium on Toxic Microorganisms, United State-Japan Cooperative Program on Development and Utilization of Natural resources, Wiley Center, FDA Center for Food Safety and Applied Nutrition. (2006.11.9)
- 5) 中島正博、青山幸二、石黒瑛一、堤 徹、法月廣子、大須賀裕美、藤田和弘、甲斐茂美、田端節子、杉浦義紹、田中敏嗣、田中宏輝、高橋正紀、伊藤嘉典、小西良子、熊谷 進：日本に流通する食品中のアフラトキシン、オクラトキシンAおよびフモニシン汚染実態調査（平成17年度）第92回日本食品衛生学会（2006.10）
- 6) 田中敏嗣、小西良子、高島浩介、Chris M. Maragos、田中宏輝、高橋正紀、中島隆：デオキシニバレノールおよびニバレノールを認識するモノクローナル抗体の開発とその応用 第92回日本食品衛生学会（2006.10）
- 7) 五十嵐奈津子、伊佐川聡、藤田和弘、中村宗知、渡井正俊、小西良子、田端節子、中島正博、田中敏嗣、木谷裕亮、青山幸二、平岡久明、牧野大作、石黒瑛一、法月廣子、滝澤和弘：玄米中のオクラトキシンA分析法の複数機関による評価 第92回日本食品衛生学会（2006.10）
- 8) 小西良子、高島浩介、佐藤敏彦、斎藤史朗、吉池信男：我が国に流通するチョコレート中のオクラトキシンA

- |   |   |
|---|---|
| <p>およびアフラトキシンの汚染実態と暴露評価 第<br/>9 2回日本食品衛生学会 (2006. 10)</p> | <p>西 良子: トリコテセン系マイコトキシンのマク<br/>ロフアージへのサイトカイン産生能</p> |
| <p>9) 小西 良子、本邦におけるオクラトキシシA汚染の<br/>実態とその汚染カビ-</p>          | <p>日本農芸化学会 2006 年度大会 (2006. 3)</p>                  |
| <p>オーバービュー、第6 0回マイコトキシシ研究会<br/>学術講演会シンポジウム (2006. 8)</p>  | <p>H. 知的財産権の出願登録状況<br/>なし</p>                       |
| <p>10) 松田 瑛奈、朴奉柱、薬袋 裕二、芳賀 実、小</p>                         |   |



表 1 . アメリカのガイドラインおよび EU の基準値

USA ガイドライン

対象食品	FB <sub>1</sub> +FB <sub>2</sub> +FB <sub>3</sub>
胚芽を取り除いたコーン加工品（コーンフラワー、コーングリッツなど、乾燥重量：2.25%）	2 ppm
全粉または一部胚芽を取り除いたコーン加工品（コーングリッツなど、乾燥重量：2.25%）	4 ppm
コーンブラン	4 ppm
マサ用トウモロコシ	4 ppm
ポップコーン用トウモロコシ	3 ppm

EU 基準値（2007年10月から施行）

対象食品	FB <sub>1</sub> +FB <sub>2</sub>
未加工トウモロコシ	2 ppm
コーンフラワー、コーンミール、コーングリッツ、コーン胚芽、コーン製油	1 ppm
直接消費するコーン加工品（上記に規定したものを除く）	0.4 ppm
乳幼児用コーン加工品	0.2 ppm

欧州委員会  
保健消費者保護総局

C 理事会-科学的見解  
C2-科学委員会の運営；科学的な協力およびネットワーク

食品科学委員会

SCF/CS/CNTM/MYC/28最終版

2003年4月4日

フモニシン B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>3</sub>に関する食品科学委員会の最新見解

(2003年4月4日発表)

ベルギー-ブリュッセル B-1049

電話: 交換台 299.11.11. ファックス:(+32-2) 299.4891

([http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html))

## 調査事項

食品科学委員会は、2000年10月17日の見解でフモニシン B<sub>1</sub> の TDI (Tolerable Daily Intake : 耐容一日摂取量) を 2  $\mu$ g/kg bw としたが、この値がフモニシン B<sub>1</sub>、フモニシン B<sub>2</sub> およびフモニシン B<sub>3</sub> の単独または併用でのグループ TDI として適用可能かどうかの検討を要請されている。

## 背景

食品科学委員会は、2000年10月17日にフモニシン B<sub>1</sub> (FB<sub>1</sub>) に関する見解を発表した (SCF、2000年)。委員会は、FB<sub>1</sub> が遺伝毒性を有し、その作用機作に関する情報で閾値法が正当化される十分な証拠はないと結論した。また、食品科学委員会はウマでの FB<sub>1</sub> の NOAEL (無毒性量) がおよそ 0.2mg/kg bw/日であることも考慮に入れた。委員会は、長期暴露されなくても発症し致命的な、ウマの脳白質軟化症 (ELEM) を深刻な影響だと考え、この影響がヒトで発生するならば、短期暴露で発生が認められるだろうと予測した。したがって、委員会は不確実係数を付加する必要性はないと結論し、ラットでの亜慢性毒性試験と長期毒性/発がん性試験の総合的な NOAEL がそれぞれ 0.2mg/kg、0.25mg/kg であることから、安全係数を 100 とし、フモニシン B<sub>1</sub> の TDI を 2  $\mu$ g/kg bw と決定した。また、食品科学委員会は、FB<sub>1</sub> の心血管毒性は他の毒性の発現に関与している可能性があるという最近の指摘の検討も行った。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) が、第 56 回会議でフモニシン B<sub>1</sub>、フモニシン B<sub>2</sub>、フモニシン B<sub>3</sub> の評価を行った (WHO 技術レポートシリーズ、2002年)。フモニシン B<sub>1</sub> の生物学的データがほとんど入手可能で、トウモロコシがその主な摂取源であることから、JECFA はフモニシン B<sub>1</sub> の毒性学的な研究と汚染されたトウモロコシとトウモロコシ製品の摂取に関する研究を中心に評価を行った。JECFA は、多くの研究で培養物質と自然に汚染されたトウモロコシを使用したと発表した。それらはフモニシン B<sub>1</sub> の他に、主にフモニシン B<sub>2</sub>、B<sub>3</sub> を含む他の数種類のフモニシンを含有していた。JECFA はさらに、フモニシン B<sub>2</sub> とフモニシン B<sub>3</sub> の毒性プロファイルはフモニシン B<sub>1</sub> のものに非常に類似していると発表した。JECFA は、フモニシン B<sub>1</sub> の耐容一日摂取量の根拠となる重要な研究が、げっ歯類の短期および長期毒性試験であると結論した。これらの研究によれば、腎毒性の総合的な NOEL (無影響量) は 0.2mg/kg bw/日であった。JECFA は、NOEL が一日あたり 0.2mg/体重 kg であることと安全係数を 100 とし、フモニシン B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>3</sub> を、単独あるいは併用での暫定最大耐容一日摂取量 (PMTDI) が 2  $\mu$ g/体重 kg の群に分類した。

## 見解

食品科学委員会は JEFCA で評価を行った以下の情報 (WHO 技術レポートシリーズ、2002 年) を検討した。

- 1) フモニシンはフザリウム属菌が産生するマイコトキシンである。フモニシン B<sub>1</sub> は、プロパン-1,2,3-トリカルボン酸と 2S-アミノ-12S,16R-ジメチル-3S,5R,10R,14S,15R-ペンタヒドロキシエココサンとのジエステルであり、C-14 位と C-15 位のヒドロキシ基がプロパン-1,2,3-トリカルボン酸の末端カルボキシ基でエステル化されている。フモニシン B<sub>2</sub> はフモニシン B<sub>1</sub> の C-10 位デオキシ体であり、対応するエココサン骨格の立体部位は同じ立体配置を有している。フモニシン B<sub>3</sub> の完全立体構造は未知であるが、フモニシン B<sub>3</sub> のアミノ末端はフモニシン B<sub>1</sub> と同じ絶対配置を有している (WHO テクニカルレポート、2002 年)。
- 2) フモニシン B<sub>1</sub> のほとんどの生物学的データが入手できるので、委員会は 2000 年にフモニシン B<sub>1</sub> の毒性学的研究に集中して評価を行った。しかし、フモニシン B<sub>2</sub>、B<sub>3</sub> の毒性プロファイルは、入手できる毒性データに関する限り、フモニシン B<sub>1</sub> の毒性プロファイルに非常に類似している。フモニシンのさまざまな化学誘導体が、構造活性相関に関する知見を得るため、多くの生物試験系で試験されてきた。フリーのアミノ基が、フモニシン B<sub>1</sub> の生物活性に特別に関与していると考えられる (WHO テクニカルレポート、2002 年)。

食品科学委員会は、雄のフィッシャーラットを使ったイニシエーション/プロモーションモデルでの肝細胞性結節を誘発する可能性と初代ラット肝細胞に対する相対的な細胞毒性に関するフモニシン B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>3</sub> の比較試験の結果も検討した。乳酸デヒドロゲナーゼの放出により評価した細胞毒性はフモニシン B<sub>2</sub> で最も高く、次にフモニシン B<sub>3</sub>、フモニシン B<sub>1</sub> であった。ラットに 21 日間、3 種類のフモニシンを 500mg/kg または 1000mg/kg の濃度で食餌とともに投与すると、すべて肝細胞性結節を誘発した (Gelderblom ら、1993 年)。

さらに、7 種類のラット肝細胞癌細胞株と一種類のイヌ腎細胞株で試験したところ、ほとんど同じ細胞毒性がフモニシン B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub> に認められた (Shier ら、1991 年)。

また、食品科学委員会は、初代ラット肝細胞でフモニシン B<sub>2</sub> はフモニシン B<sub>1</sub> と同様にスフィンゴ脂質のデノボ合成を阻害する効果を示している (Wang ら、1991 年および Norred ら、1992 年) ことも指摘した。種々の年齢、性別のポニーで、フモニシン B<sub>2</sub> または B<sub>3</sub> を 75mg/kg 含有する食餌を与えたところ (0.75mg/kg bw に相当)、比較対照に比べ、肝臓での

遊離のスフィンガニン濃度がそれぞれ 136 倍、27 倍増加し、腎臓ではそれぞれ 56 倍、11 倍増加した。委員会は、フモニシン B<sub>2</sub> を含む食餌はフモニシン B<sub>1</sub> も 3mg/kg 含むこと (Relay、1997 年) を指摘した。

## 結論

食品科学委員会は上記の結果を根拠として、フモニシン B<sub>1</sub> の TDI を発展させ、フモニシン B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>3</sub> の単独または併用での総計のグループ TDI を 2 μg/体重 kg とすることが可能であると結論した。

## 参考文献

WHO Technical Report Series (2002). Evaluation of certain mycotoxins in food, Fifty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series No 906, 16- 26, WHO, Geneva, Switzerland.

SCF (Scientific Committee on Food) (2000). Opinion of the Scientific Committee on Food on Fusarium toxins. Part 3: Fumonisin B<sub>1</sub> (FB<sub>1</sub>). Expressed on 17 October 2000. Available at [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html).

Gelderblom, W.C.A., Cawood, M.E., Snyman, S.D., Vleggaar, R. and Marasas, W.F.O. (1993). Structure-activity relationships of fumonisins in short-term carcinogenesis and cytotoxicity assays. *American Journal of Epidemiology*, **316**, 407-414.

Norred, W.P., Wang, E., Yoo, H., Riley, R.T. and Merrill, A.H. (1992). In vitro toxicology of fumonisins and the mechanistic implications. *Mycopathologia*, **117**, 73-78.

Riley, R.T., Showker, J.L., Owens, D.L. and Ross, P.F. (1997). Disruption of sphingolipid metabolism and induction of equine leukoencephalomalacia by *Fusarium proliferatum* culture material containing fumonisin B<sub>2</sub> or B<sub>3</sub>. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **3**, 221-228.

Shier, W.T., Abbas, H.K. and Mirocha, C.J. (1991). Toxicity of the mycotoxins fumonisins B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub> and *Alternaria alternata* f.sp. *lycopersici* toxin (AL) in cultured mammalian cells. *Mycopathologia*, **116**, 97-104.

Wang, E., Norred, W.P., Bacon, C.W., Riley, R.T. and Merrill, A.H. (1991). Inhibition of Sphingolipid Biosynthesis by Fumonisin. *Journal of Biological Chemistry (Baltimore)*, **226**, 14486-14490.

WHO Technical Report Series

906

E v a l u a t i o n o f C e r t a i n  
M y c o t o x i n s i n F o o d

Fifty-sixth report of the  
Joint FAO/WHO Expert Committee on  
Food Additives

Geneva, 6-15 February 2001

### 3.2 フモニシン B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>3</sub>

フモニシンは、フザリウム属の菌が産生するマイコトキシンである。有意な量のフモニシンを産生する菌は、*F. verticillioides*(Sacc.)Nirenberg(=*F. moniliforme* (シエルドン) )および *F. proliferatum* (マツシマ) Nirenberg だけである。しかし他の 10 種類以上のフザリウム属菌も、フモニシンを産生する。*F. verticillioides* と *F. proliferatum* は、汚染の頻度が最も高い食品であるトウモロコシに関連がある一般的な菌であり、トウモロコシの傷んだ粒と傷んでいない粒の両方から採取されることがある。これらの菌は、暑い気候における重要な疾患であるトウモロコシのフザリウム穀粒腐敗病を引き起こす。虫害と、他のフザリウム属菌 (*F. graminearum* など) が原因であるフザリウム穀粒腐敗病との間にも、強力な関係が存在する。適当地域外で栽培される栽培品種においては特に、温度によるストレスも重要な役割を果たすことがある。*F. verticillioides* と *F. proliferatum* は、広い温度範囲において成長するが、比較的高い水分の活量 (約 0.9 以上) においてのみ、収穫前または乾燥の早い段階中にだけ、フモニシンはトウモロコシ中に形成される。極端な条件下である場合を除き、フモニシンの濃度は、穀物保管中には増加しない。畑におけるフモニシンの形成と、成熟期終盤に勢いを示す *F. verticillioides* と *F. proliferatum* の発生とは、正の相関がある。フモニシンは地理的に広く分布し、トウモロコシにおけるその自然発生は世界の多くの地域で報告されている。特に重要なのは、自耕自給農家といった特定副次集団が生産し消費するトウモロコシに、高濃度のフモニシンが見出されることである。汚染におけるかなり大きな年毎の差異が認められている。フモニシンは、モロコシ、アスパラガス、コメ、ビール、ヤエナリといった他の食品においてまれに発生する。

フモニシン B<sub>1</sub> は、プロパン-1,2,3-トリカルボキシリック酸および 2S-アミノ-12S,16R-ジメチル-3S,5R,10R,14S,15R-ペンタヒドロキシエイコサンのジエステルであり、それにおいては、プロパン-1,2,3-トリカルボキシリック酸のターミナルカルボキシルグループにより、C-14 と C-15 ヒドロキシルグループがエステル化される。フモニシン B<sub>2</sub> は、フモニシン B<sub>1</sub> の C-10 デオキシ類似化合物であり、その中ではエイコサンバックボーン上の対応するステレオジェニックユニットが、同一の構成を持つ。フモニシン B<sub>3</sub> と B<sub>4</sub> の完全な立体化学構造は不明であるものの、フモニシン B<sub>3</sub> のアミノターミナルの端は、フモニシン B<sub>1</sub> のそれと同一の絶対的構成を持つ。

本評価は、「食品添加物と汚染物質に関するコーデックス委員会」の第 32 回会議 (12) において、同委員会がフモニシン B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>3</sub> を評価する目的で出した要求に応じて実施された。これらのマイコトキシンは、同委員会によって過去に評価されていなかった。2000 年に、「国際化学物質安全性計画 (IPCS)」がフモニシン B<sub>1</sub> の研究論文を作成した。それは本評価の基礎情報の多くを提供している。

フモニシン B<sub>1</sub> に関してほとんどの生物学的データが入手できた。トウモロコシは最大の摂取源であるので、コーデックス委員会は、フモニシン B<sub>1</sub> の毒性研究、および汚染されたトウモロコシとトウモロコシ製品の分析と摂取に関する研究に、評価の焦点を置いた。フモ

ニンシンに関する多くの研究において、培養物および自然汚染されたトウモロコシが使用されたが、それらは他の数種類のフモニシン、主にフモニシン B<sub>2</sub>、B<sub>3</sub> を含むことがある。フモニシン B<sub>2</sub>、B<sub>3</sub> の毒性の特徴は、フモニシン B<sub>1</sub> のそれと非常に似ている。フモニシンのさまざまな化学的派生物が多数の生物学試験システムにおいて試験されており、その構造と活性との関係が究明されている。簡単に述べれば、フモニシン B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>3</sub> は、*in vitro* では加水分解した或いは N-アセチル化した相対物より、毒性が強い。これらの化合物の生物学的活性において、遊離アミノグループが特殊な役割を果たしていることは明らかである。

### 吸収、循環、代謝、排出

調査したすべての動物種において、フモニシンは消化管からの吸収は非常に少なく、急速に循環、排出される。吸収されたフモニシンの大部分は肝臓と腎臓に保持され、ラットにおいてフモニシン B<sub>1</sub> は、血漿によりも肝臓と腎臓に長く留まる。妊娠したラットとウサギにおいては、非常に低濃度のフモニシン B<sub>1</sub> が子宮と胎盤において採取された。胎児にはフモニシン B<sub>1</sub> は一切検知されず、胎盤通過がないことが示された。哺乳期の有意な移転の証拠はほとんど得られず、フモニシンは *in vitro* でも *in vivo* でも代謝されないようである。フモニシンは、サイトクロム P450 酵素により代謝されないが、フモニシン B<sub>1</sub> はスフィンゴ脂質合成を変えるメカニズムを通じてこれらの酵素の活性を除去することがあり得る。フモニシンは構造的にスフィンゴイド塩基と関係がある。トリカーバリリック酸（プロパン-1,2,3-トリアカルボキシレート）の側鎖の除去は、おそらく消化管の微生物叢によるものであり、フモニシン B<sub>1</sub> を、セラミドシンターゼの基質に転換させる。フモニシン B<sub>1</sub> のような酵素反応の生成物は、*in vitro* で酵素を抑制する。

### 毒性研究

調査したすべての動物種において、肝臓はフモニシン B<sub>1</sub> の標的臓器であった。また多くの種において腎臓も標的であった。腎臓における初期の影響はしばしば、遊離スフィンゴイド塩基の増加、腎臓の細管細胞アポトーシス、細胞再生である。肝臓においては、アポトーシスと腫脹による壊死、卵形細胞の増殖、胆管の過形成と再生が初期の毒性徴候である。既知の発癌イニシエーターを給餌され、さまざまな腫瘍発生・増進手順を使って調査したラットとマスにおいては、純化したフモニシン B<sub>1</sub> が肝臓癌の発生を助長した。有意な肝毒性の原因となった、高用量の短期投与または低用量の長期投与は、グルタチオン S-トランスフェラーゼ（胎盤型）GST-P 陽性細胞の出現、肝細胞の小塊形成、および他の肝臓癌発生の前駆症状をもたらした。げっ歯類において、フモニシン B<sub>1</sub> の毒性は、血統および性によって異なった。たとえば、BDIX 血統の雄のラットは、フモニシン B<sub>1</sub> の肝毒性影響に対し、他の種のラットよりより敏感であることが明らかになった。これに対し、Fischer 344N、Sprague-Dawley、RIVM:WU 血統のラットは、腎毒性の影響に対し、より敏感であること

が明らかになった。マウスにおいては、フモニシン B<sub>1</sub> の毒性に対し、腎臓より肝臓の方が敏感であり、雌は雄より敏感であった。長期給餌試験において、純化したフモニシン B<sub>1</sub> は、げっ歯類において肝臓ならびに腎臓の腫瘍の原因となった。フモニシン B<sub>1</sub> により雄の Fischer 344N ラットに誘発させた癌腫は、腎臓細管腫瘍の極めて悪性の変異体であったが、その侵しゅう性の危険性は不明であった。Fischer 344 ラットにおける腎臓癌および腎毒性の無影響濃度 (NOEL) はそれぞれ、1 日当たり 0.67mg/kg bw と 0.2mg/kg bw であった (表 2 と 3)。給餌による摂取を制限した雄の BDIX ラットおよび雌の B6C3F1 マウスの肝臓癌の NOEL はそれぞれ、1 日当たり 0.8mg/kg bw と 1.9mg/kg bw であった。

表 2

純化したフモニシン B<sub>1</sub> を含む餌を 2 年間で与えた雄の Fischer 344N ラットにおける腎毒性および腎臓腫瘍についての用量反応関係

フモニシン B <sub>1</sub> の用量 (1 日当たり mg/体重 kg)	腎毒性または腎臓腫瘍の徴候を示したラットの数		
	細胞障害または 再生障害	特殊な細管増殖	腎臓腫瘍
無処置対照群	0/42	0/48	0/48
0.22	0/40	0/40	0/40
0.67	23/33	0/48	0/48
2.2	42/42	4/48	10/48
6.6	43/43	9/48	16/48

表 3

純化したフモニシン B<sub>1</sub> を含む餌を 90 日間で与えた雄の Fischer 344N ラットにおける腎毒性についての用量反応関係

フモニシン B <sub>1</sub> の用量 (1 日当たり mg/体重 kg)	腎毒性の徴候を示した ラットの数
無処置対照群	0/10
0.1	0/10
0.2	0/10
0.6	9/10
1.9	10/10
5.7	10/10

主にフモニシン B<sub>1</sub>(MRC 826)を産生する *F.verticillioides* 分離株、またはフモニシンによって自然汚染されたトウモロコシから採った培養物を含む餌を、げっ歯類、人間以外の霊長類、および他の動物に与えての調査では、肝臓と腎臓に毒性の影響が示された。それは純化したフモニシン B<sub>1</sub> を動物に給餌しての調査で観察された影響と似ていた。MRC826 と自然汚染されたトウモロコシは共に、純化したフモニシン B<sub>1</sub> を給餌したげっ歯類に肝臓腫瘍を引き起こしたのと同様の用量において、ラットに肝臓腫瘍を引き起こした。*F. verticillioides* 培養物を含む餌を与えたミドリザルにおけるフモニシン全体の毒性の NOEL は、腎臓と肝臓の両方について 1 日当たり 0.11mg/kg bw であった。

純化したフモニシン B<sub>1</sub>、*F. verticillioides* 培養物、および自然汚染されたトウモロコシはすべて、肝毒性のみならず、ウマの脳白質軟化症およびブタの肺水腫と水胸症をも誘発した。肺水腫と水胸症は共に、ブタの心血管機能不全の二次的症候として起きた。他の動物種では心血管への影響も見られている。フモニシンで汚染されたトウモロコシの消費と関連があるウマの脳白質軟化症およびブタの肺水腫の発生は、米国を含む数カ国で報告されている。ウマの脳白質軟化症におけるフモニシン B<sub>1</sub> の NOEL は、*F. verticillioides* 培養物を含む餌を与えられた動物では 1 日当たり 0.3mg/kg bw に相当した。*F. verticillioides* 培養物を給餌されたブタにおいて、1 日当たり 0.4mg/kg bw に相当するフモニシン B<sub>1</sub> の濃度において、肺水腫の兆候が認められた。自然汚染されたトウモロコシを給餌されたブタにおいては、肺水腫を誘発するために必要なフモニシン B<sub>1</sub> の濃度は、ずっと高かった。ただし、肝毒性の NOEL は同程度であった (1 日当たり 0.2mg/kg bw に相当)。

フモニシンで汚染された餌を与えられた動物において報告された毒性影響を説明するために、いくつかの生化学的活性作用が考えられた。2 つの仮説において、脂質代謝の失調を最初の段階として考えられている。第 1 の提案メカニズムは、セラミドシンターゼの抑制を通じてスフィンゴ脂質代謝の失調を伴うというものである。肝臓と腎臓におけるこの酵素の抑制の実証された結果は、スフィンゴ脂質のすべての主要プールにおける変化であり、その変化は、遊離スフィンゴイド塩基とその代謝産物の濃度の上昇、またセラミドおよびセラミドを含有する他のスフィンゴ脂質の生合成の低下を招く。グリセロリン脂質代謝も悪影響を受ける。スフィンゴ脂質代謝のフモニシン誘発失調の明らかな証拠は、脳を除くすべての標的組織において、また試験をしたすべての動物種において得られている。第 2 の提案メカニズムは、脂肪酸とグリセロリン脂質の代謝の失調を伴うというものである。脂肪酸の特性およびプロスタグランジンにおけるフモニシンが誘発した変化は、ラットの肝臓において *in vivo* で実証されている。これら 2 つの提案された脂質ベースの作用メカニズムは、細胞生理機能に対する最終的影響に関し、多くの点で類似しており、*in vitro* と *in vivo* 研究 (げっ歯類における短期毒性研究と長期発癌性研究) の結果と一致している。またフモニシンは、脂質代謝の失調とは明らかに無関係である細胞制御のサイトにも悪影響を与える。しかし動物において観察された癌および他の毒性影響は、脂質代謝、膜構造、および脂質二次メッセンジャーが仲介する信号変換経路のさまざまな要素の失調に左右されるようである。実証された細胞への影響は、さまざまな変質 (細胞増殖、アポトーシスの速度、細胞間シグナル伝達、および細胞粘着における変質)、酸化ストレスの誘発、遺伝子発現の変調などがある。提案された生化学作用メカニズムは、新たな生合成経路の変質を伴うので、フモニシン B<sub>1</sub> の潜在性およびげっ歯類に観察された毒性影響の判定に際し、栄養因子は重要な役割を果たすかもしれない。

入手できる *in vivo* 研究での報告によると、フモニシン B<sub>1</sub> により乱れた脂質代謝によって

起こりうる作用機構に一致している。結果としての細胞死の増加が、酸化的損傷の発生により、再生細胞増殖と結び付くと、今度は標的組織における腫瘍発生の増加につながるかもしれない。細胞の損失と再生の持続の最大の証拠は、ラットの腎臓に置けるそうした影響の観察である。

*In vitro* の多数の研究および *in vivo* の1つの研究において、フモニシン B<sub>1</sub> も他のフモニシンも明白に遺伝毒性があるとは示されなかった。同様に、フモニシンの DNA とのいかなる付加生成も見出されていない。

フモニシンが *in vitro* で胚毒性があるという証拠はあったが、フモニシンが家畜において発達毒性または生殖毒性を引き起こすという結論を裏付けるいかなるデータも発表されていない。ハムスターを使った1つの研究を除き、胚毒性は実験動物（ラット、マウス、ウサギ）において母体毒性に付随して起きている。

#### ヒトにおける観察

インドでは、フモニシンを含有するモールドィソルガム（モロコシ）またはトウモロコシの 64mg/kg を上限とする濃度での摂取が、胃腸症状を伴うヒトの疾患の発生と関連があった。その穀物は、他の毒素原性菌に汚染されていたとも報告されている。

フモニシンの摂取とヒト癌との関連についての入手できる報告は、数点の相関関係研究に限られた。概してそれらの研究では、数箇所の地域が対象にされ、食道癌または肝臓癌のリスクに関し人口が広範囲に類別された。次に、フモニシンで汚染された食品標本の割合および汚染の程度に関して、当該地域が比較された。場合によっては、フモニシン摂取の測定は間接的であり、疾患の発生は特定食品、特にトウモロコシの摂取と関係づけられた。すべてをまとめ合わせると、それらの研究の結果は、食品の菌汚染と食道癌または肝臓癌との関連を示していると解釈できるかもしれない。ただし、偏差、偶然、交絡要素は除外できなかった。従って、フモニシンの単独的発癌性影響の証拠は限定されたものでしかなかった。

神経管閉鎖障害の発生におけるフモニシンの特定の役割が、仮説として提示されている。この仮説は、葉酸膜伝達の失調におけるフモニシンの決定的役割を含むが、*in vivo* でこのメカニズムを確認するために行われた研究はない。

#### 分析方法

液体クロマトグラフィーを使用した2つの分析方法がフモニシンのために開発され、有効性が確認されている。第1の方法は、前処理のために強い陰イオン交換による溶媒抽出法

を使用するもので、トウモロコシにおけるフモニシン B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>3</sub> について有効性が確認されている。この方法は、トウモロコシを使用した食品におけるフモニシンの濃度を判定するために使用されてきた。しかし、特定食品からの採取は、問題を含むことがあり得る。第2の方法は、抽出効率がより高く、前処理のためにイムノアフィニティカラムを使用する。この方法は、トウモロコシとコーンフレークのフモニシン B<sub>1</sub> と B<sub>2</sub> について有効性が確認されている。液体クロマトグラフ法に基づく明確な検知と共に質量分析による検知のための方法も採用可能であるものの、コストが高くつくため、通常は使用されない。また薄層クロマトグラフ法に基づくスクリーニングテスト、およびフモニシン B シリーズ向けに ELISA が開発されている。特にフモニシン B<sub>4</sub> 向けの方法は記述されておらず、フモニシン B<sub>4</sub> の発生についてはほとんど知られていない。ただしフモニシン B<sub>4</sub> は、本会議で評価されたフモニシンより低濃度で発生することを、限られた証拠は示している。フモニシン標準溶液の濃度を判定する方法がないことは、依然問題である。トウモロコシとトウモロコシを使用した食品におけるフモニシンの自然発生のデータを最新評価のために提供した研究所では、主に液体クロマトグラフ法が、溶媒抽出、固相抽出（前処理のため）、蛍光 0-フタルジアルデヒドのプレカラム法による定量化と共に使用された。検出の限界は一般的に <50µg/kg であり、回収率は 70% を上回った。

#### サンプリング手順

大量の標本を集め、1.1kg 試験標本を 2 組に分けた後で、殻を取ったトウモロコシのフモニシンのためのサンプリングの差異が調査された。2mg/kg の濃度でフモニシンに汚染されたバッチについては、サンプリング（1.1kg の標本）、標本作成（製粉と 25g 分析部分）、および分析に関連した変動係数はそれぞれ、17%、9.1%、9.7%であった。これらの係数は、試験したフモニシン（フモニシン B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>3</sub> またはすべてのフモニシン）とは無関係であった。試験全体の手順（サンプリング、標本作成、分析）に関連した変動係数は 21% であった。これは、殻を取ったトウモロコシにおけるアフラトキシンの同様の試験手順による測定の変動係数と大よそ同じであった。

#### 加工の影響

さまざまな食品加工方法がフモニシン汚染の程度に及ぼす影響が調査されている。たとえば、トウモロコシの不良殻粒（ふるいにかけた残り）は、殻粒全体よりも高濃度のフモニシンを含有する。不良殻粒の分離と除去は、貯蔵中のフモニシンの量を減らすのに役立つ方法である。湿式製粉の最中にトウモロコシを水溶液に浸すと、フモニシンが抽出されるので、これはトウモロコシ製品中のフモニシンの濃度を下げるのに有効である。フモニシンは熱安定性がかなり高い、また温度が 150°C を超える加工の最中のみにはトキシシン含有量は有意に減らされる。トウモロコシの乾式製粉は、トウモロコシのさまざまな構成要素へのフモニシンの分散を引き起こす。湿式製粉では、一部のフモニシンが浸す水の中に引き

出される。発酵の最中はフモニシンの減損はほとんどない。トウモロコシのアルカリ調理と加熱（ニックスタマリゼーション）は、フモニシンの加水分解をもたらすが、汚染されたトウモロコシを完全に無毒化するわけではない。加工中に多数の要素がこれらのマイコトキシンの運命に影響を与える。またこれらのマイコトキシンは、毒性が不明の物質に転換することがある。

#### 食品消費と食事での摂取量評価

国際レベルでのフモニシン B<sub>1</sub> の推定摂取量の分布は、GEMS/Food 地域別食品消費量(4)およびトウモロコシ中のフモニシン B<sub>1</sub> の濃度の公表された分布に基づいている。その公表された分布の使用を支持するデータが、アルゼンチン、ブラジル、カナダ、中国、デンマーク、スウェーデン、英国、ウルグアイ、米国により提出された。消費されたすべてのトウモロコシは、分布曲線図を作成するために使用された未加工トウモロコシ標本中に見出された濃度において、フモニシン B<sub>1</sub> を含有していた、という想定の下で、摂取量の推定が行われた。フモニシン B<sub>1</sub> の濃度の平均値として使用されたのは、1.4mg/kg（未加工トウモロコシ）であった（中央値 0.42mg/kg）。しかし、数年間に渡って実施された調査では、トウモロコシ中の濃度の中央値または平均値は変動が大きい。いずれかの年の国際貿易における健康なトウモロコシ中のフモニシン B<sub>1</sub> の平均濃度は、0.2mg/kg と 2.5mg/kg の間であると予想されるかもしれない。フモニシン B<sub>1</sub> のこれらの濃度と共に、GEMS/Food 地域別食品消費量におけるトウモロコシの摂取量を使用すると、フモニシン B<sub>1</sub> の摂取の予想分布の平均値を、ここに報告された値の 1/7 から 2 倍にまで変えるだろう。

表 4

#### GEMS/Food 地域別食品消費量に基づくフモニシン B<sub>1</sub> の推定摂取量

分布	フモニシン B <sub>1</sub> の推定摂取量（1 日当たり µg/体重 kg）				
	アフリカ	欧州	極東	中南米	中東
平均値	2.4	0.2	0.7	1.0	1.1
90 パーセンタイル	7.3	0.6	2.1	2.9	3.3

表 5

#### フモニシン B<sub>1</sub> の国別推定摂取量

国または地域	摂取量（1 日当たり µg/体重 kg）	
	平均値または中央値	90 パーセンタイル
アルゼンチン	0.2	NR
カナダ	0.02	0.08
オランダ	0.06 <sup>a</sup>	NR
	1.0 <sup>b</sup>	NR
スイス	0.03	NR
英国	0.03	0.1
米国	0.08	NR

NR: 報告されていない、若しくは計算されていない

<sup>a</sup> 人口全体

## ♫ トウモロコシを常食する人

フモニシン B<sub>1</sub> の推定摂取量平均値は、下は欧州の食品消費における 1 日当たり 0.2µg/kg bw で、上はアフリカの食品消費における 1 日当たり 2.4µg/kg bw の範囲であった (表 4)。

また本委員会は、アルゼンチン、カナダ、オランダ、スイス、米国の公表された国別フモニシン推定摂取量も検討した。またフモニシン B<sub>1</sub> の摂取は、トウモロコシを含有する食品の消費に関するデータ、ならびに英国が提出したフモニシン B<sub>1</sub> の関連濃度をも基準にして推定された。国別推定摂取量は、ここに示される国際推定摂取量より低かった。その理由として、国別推定摂取量は加工の影響を考慮に入れており、より具体的データ (農産品の摂取ではなく消費された食品の摂取) から作成されたからである。フモニシン B<sub>1</sub> の国別推定摂取量の平均値は、1 日当たり 0.02 µg/kg ~1.0µg/kg bw 範囲であった (表 5)。これらの推定値は、控え目な推定を確実にする多数の前提を含む。たとえば、すべての人が既定の濃度においてフモニシン B<sub>1</sub> を含有する食品を消費した場合である。最後に本委員会は、トウモロコシを栽培し自分で食べる自耕自給農民は、ここに報告された量より多くフモニシン B<sub>1</sub> を消費するかもしれないことに注意を払った。

フモニシン B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>3</sub> が同一標本において定量化された場合、それらの比率は約 10 対 3 対 1 であった。従って、3 種類のフモニシン各々の摂取量を概算するには、フモニシン B<sub>1</sub> について得られた摂取量の値を 40%引き上げるべきである。

## 汚染防止とコントロール

フモニシンによる汚染を収穫前に減らすための戦略は、農耕方法、品種改良、遺伝子工学などがある。ただしあらゆる品種改良プログラムは、開発した品種の十分な適応を確実にするよう、特定地域の生育条件を考慮に入れるべきである。

収穫後のフモニシン汚染を防止する主要手段は、穀粒を速やかに乾燥させることである。化学的防腐剤による貯蔵前の処理、または貯蔵中の温度引き下げや空気調節などの物理的手段の使用も、菌の生長およびそれに伴うマイコトキシンの形成を防ぐことができる。

## 評価

数種の血統のラットに観察された腎毒性は、純粋なフモニシン B<sub>1</sub> の最も感度の高い毒性影響であった。入手できる調査が明らかに示しているところによれば、長期の腎毒性は、このマイコトキシンが誘発する発癌現象の先行条件であるため、腎臓の発癌の可能性は、腎毒性の用量反応関係により包含される。よって、フモニシン B<sub>1</sub> の許容摂取量を定める基準としての役割を果たすかもしれない主要調査は、げっ歯類における短期ならびに長期の毒性調査であった (表 2 と 3 を参照)。これらの調査に基づくと、腎毒性の全体的 NOEL は、