

585-590 (1989)

Yamasaki K, Takeyoshi M, Noda S, Takatsuki M.:
Toxicology 176: 101-112 (2002)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究業績

論文

Miwa Takahashi, Makoto Shibutani I, Yoshiko
Sugita-Konishi, Maki Aihara, Kaoru Inoue, Gye-Hyeong
Woo, Hitoshi Fujimoto, Masao Hirose; A 90-day
subchronic toxicity study of nivalenol, a trichothecene
mycotoxin, in F344 rats. Food and Chemical Toxicology,
submitted.

Atsutaka Kubosaki, Maki Aihara, Bong. Joo. Park,
Yoshitsugu Sugiura, Makoto Shibutani, Masao Hirose,
Yoshihiko Suzuki, Kosuke Takatori, Yoshiko
Sugita-Konishi. Immunotoxicity of Nivalenol after
Subchronic Dietary Exposure to Rats, Food and
Chemical Toxicology, submitted.

学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許所得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Table 1.**Food consumption and intake of nivalenol by F344 rats fed diets containing the compound for 90 days.**

Sex	Nivalenol in the diet (ppm)	No. of rats examined	Food consumption (g/rat/day)	Mean daily intake of nivalenol (mg/kg BW/day) ^a	Total intake of nivalenol (mg/kg BW) ^b
Males	0	10	14.7(60.5) ^c	0	0
	6.25	10	14.7(60.1)	0.4	33.8
	25	10	14.2(61.5)	1.5	138.4
	100	10	13.6(68.6)	6.9	617.4
Females	0	10	10.1(65.6)	0	0
	6.25	10	10.0(66.0)	0.4	36.9
	25	10	9.6(64.2)	1.6	148.5
	100	10	8.2*(63.6)	6.4	572.4

^aValues were calculated by multiplying the food consumption (g/kg BW/day) by the dietary level of nivalenol (mg/g diet).

^bValues are the sums of nivalenol administered during the experimental period and were calculated by multiplying the mean daily intake of nivalenol (mg/kg BW/day) by 90 (days).

^cValues in parentheses are for food consumption calculated as g/kg BW/day.

Abbreviation: BW, Body weight.

*: Significantly different from the control value at $P < 0.01$ (Dunnett's test or Dunnett type rank-sum test).

Table 2.**Hematological data for F344 rats fed diets containing nivalenol for 90 days.**

	Nivalenol in the diet (ppm)			
	0	6.25	25	100
Males				
No. of animals examined	10	10	10	9 ^a
RBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	906.5 \pm 18.3 ^b	927.1 \pm 29.7	901.2 \pm 25.3	855.7 \pm 38.2**
Hb (g/dl)	15.3 \pm 0.3	15.6 \pm 0.5	14.8 \pm 1.1	15.0 \pm 0.7
Ht (%)	48.3 \pm 1.0	49.6 \pm 1.4	48.9 \pm 1.4	47.9 \pm 2.0
MCV (fl)	53.3 \pm 0.5	53.5 \pm 0.5	54.3 \pm 0.2*	55.9 \pm 0.4**
MCH (pg)	16.9 \pm 0.4	16.8 \pm 0.3	16.4 \pm 1.0	17.5 \pm 0.3*
MCHC (g/dl)	31.7 \pm 0.6	31.4 \pm 0.6	30.3 \pm 1.8	31.3 \pm 0.6
Plt ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	66.1 \pm 16.7	70.5 \pm 3.8	66.3 \pm 14.8	59.2 \pm 3.4**
WBC ($\times 10^2/\mu\text{l}$)	38.5 \pm 12.2	37.0 \pm 12.2	36.9 \pm 6.1	21.6 \pm 3.9**
Differential leukocyte counts				
Band form neutrophils (%)	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0
Segmented neutrophils (%)	21.1 \pm 5.0	20.5 \pm 4.0	21.3 \pm 2.1	29.7 \pm 5.1**
Eosinophils (%)	0.6 \pm 0.6	0.8 \pm 0.8	0.8 \pm 0.7	1.1 \pm 1.2
Basophils (%)	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0
Lymphocytes (%)	78.2 \pm 4.7	78.4 \pm 3.9	77.5 \pm 2.2	68.8 \pm 5.4**
Monocytes (%)	0.2 \pm 0.2	0.3 \pm 0.6	0.4 \pm 0.6	0.4 \pm 0.2
Reticulocytes (/ 100 cells)	1.1 \pm 1.1	0.9 \pm 0.7	1.0 \pm 1.0	1.9 \pm 1.8
Females				
No. of animals examined	9 ^a	10	10	10
RBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	919.2 \pm 25.8 ^b	917.4 \pm 51.2	900.0 \pm 23.7	874.6 \pm 59.2
Hb (g/dl)	16.3 \pm 0.6	16.2 \pm 0.8	15.5 \pm 1.1	15.3 \pm 1.0*
Ht (%)	51.3 \pm 1.7	51.4 \pm 2.7	50.3 \pm 1.3	48.8 \pm 3.3
MCV (fl)	55.8 \pm 0.4	55.9 \pm 0.4	55.9 \pm 0.4	55.8 \pm 0.5
MCH (pg)	17.8 \pm 0.7	17.6 \pm 0.5	17.3 \pm 1.2	17.5 \pm 0.6
MCHC (g/dl)	31.9 \pm 1.2	31.5 \pm 0.9	30.9 \pm 2.0	31.3 \pm 1.0
Plt ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	76.6 \pm 6.5	73.5 \pm 3.0	74.2 \pm 3.3	60.7 \pm 5.3**
WBC ($\times 10^2/\mu\text{l}$)	38.8 \pm 7.7	30.5 \pm 10.1*	29.7 \pm 5.5*	19.6 \pm 4.5**
Differential leukocyte counts				
Band form neutrophils (%)	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0
Segmented neutrophils (%)	19.3 \pm 6.7	17.6 \pm 3.8	18.3 \pm 4.5	20.2 \pm 3.5
Eosinophils (%)	1.3 \pm 0.6	1.2 \pm 0.9	1.0 \pm 0.8	0.9 \pm 0.9
Basophils (%)	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0
Lymphocytes (%)	79.0 \pm 6.5	80.6 \pm 3.6	80.1 \pm 4.8	78.7 \pm 3.7
Monocytes (%)	0.5 \pm 0.5	0.6 \pm 0.5	0.6 \pm 0.5	0.2 \pm 0.4
Reticulocytes (/ 100 cells)	1.9 \pm 1.1	2.2 \pm 1.6	2.0 \pm 0.9	2.4 \pm 1.6

^aBlood sampling failed in one animal.^bMean \pm SD.

Abbreviations: RBC, red blood cell; Hb, hemoglobin; Ht, hematocrit; MCV, mean corpuscular volume; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; Plt, platelet; WBC, white blood cell.

*, **: Significantly different from the control values at $P < 0.05$ and $P < 0.01$, respectively (Dunnett's test or Dunnett type rank-sum test).

Table 3.**Serum biochemical data for F344 rats fed diets containing nivalenol for 90 days.**

	Nivalenol in the diet (ppm)			
	0	6.25	25	100
Males				
No. of animals examined	9 ^a	10	9 ^a	9 ^a
TP (g/dL)	6.46 ± 0.27 ^b	6.41 ± 0.19	6.27 ± 0.18	6.22 ± 0.10*
A/G	2.12 ± 0.15	2.03 ± 0.07	2.26 ± 0.09	2.76 ± 0.25**
Alb (g/dL)	4.37 ± 0.17	4.30 ± 0.14	4.33 ± 0.12	4.57 ± 0.14*
Total Bil (mg/dL)	0.041 ± 0.006	0.038 ± 0.004	0.042 ± 0.007	0.042 ± 0.004
Conjugated Bil (mg/dL)	0.021 ± 0.003	0.020 ± 0.008	0.027 ± 0.007	0.026 ± 0.005
Free Bil (mg/dL)	0.020 ± 0.007	0.018 ± 0.006	0.016 ± 0.011	0.017 ± 0.005
Glucose (mg/dL)	151.1 ± 8.7	160.3 ± 21.1	144.6 ± 4.4	129.0 ± 10.0**
TG (mg/dL)	62.8 ± 17.8	71.8 ± 33.7	34.8 ± 10.0*	38.3 ± 10.1*
TC (mg/dL)	66.1 ± 4.8	64.6 ± 4.6	58.7 ± 2.8**	56.0 ± 3.8**
BUN (mg/dL)	18.4 ± 1.1	18.4 ± 2.1	16.7 ± 1.4	18.2 ± 1.2
CRN (mg/dL)	0.28 ± 0.03	0.29 ± 0.04	0.25 ± 0.03*	0.22 ± 0.01**
Na (mEQ/L)	144.7 ± 2.1	144.2 ± 2.0	144.3 ± 1.3	145.0 ± 1.0
Cl (mEQ/L)	103.2 ± 0.4	103.2 ± 1.5	104.4 ± 1.8	107.1 ± 2.1**
K (mEQ/L)	4.69 ± 0.17	4.61 ± 0.31	4.58 ± 0.19	4.31 ± 0.24**
Ca (mg/dL)	10.72 ± 0.43	10.62 ± 0.48	10.60 ± 0.19	9.59 ± 2.90
IP (mg/dL)	6.30 ± 0.29	6.25 ± 0.47	6.36 ± 0.61	5.93 ± 0.55
AST (IU/L)	98.0 ± 14.8	91.9 ± 6.6	87.8 ± 10.7	66.8 ± 6.0**
ALT (IU/L)	52.4 ± 16.6	46.1 ± 5.9	37.9 ± 5.9**	36.0 ± 5.3**
Females				
No. of animals examined	9 ^a	10	10	10
TP (g/dL)	6.19 ± 0.21 ^b	6.10 ± 0.21	5.95 ± 0.21*	5.72 ± 0.19**
A/G	2.32 ± 0.16	2.41 ± 0.11	2.58 ± 0.21*	3.13 ± 0.24**
Alb (g/dL)	4.31 ± 0.18	4.31 ± 0.14	4.28 ± 0.09	4.33 ± 0.14
Total Bil (mg/dL)	0.049 ± 0.009	0.052 ± 0.008	0.051 ± 0.009	0.050 ± 0.007
Conjugated Bil (mg/dL)	0.027 ± 0.007	0.031 ± 0.007	0.025 ± 0.01	0.028 ± 0.009
Free Bil (mg/dL)	0.022 ± 0.004	0.021 ± 0.007	0.026 ± 0.005	0.022 ± 0.009
Glucose (mg/dL)	103.0 ± 9.6	103.2 ± 10.3	107.0 ± 5.5	110.4 ± 18.9
TG (mg/dL)	19.8 ± 10.1	14.5 ± 4.8	16.5 ± 5.2	24.0 ± 6.4
TC (mg/dL)	92.8 ± 10.5	85.9 ± 6.1	78.2 ± 8.1**	80.9 ± 7.3**
BUN (mg/dL)	15.6 ± 1.0	14.8 ± 1.1	15.2 ± 1.8	16.6 ± 1.9
CRN (mg/dL)	0.27 ± 0.02	0.26 ± 0.02	0.23 ± 0.02**	0.21 ± 0.02**
Na (mEQ/L)	143.1 ± 1.2	143.2 ± 1.2	142.8 ± 0.6	143.7 ± 0.9
Cl (mEQ/L)	105.6 ± 1.3	104.7 ± 1.3	105.9 ± 1.1	105.6 ± 1.3
K (mEQ/L)	4.32 ± 0.31	4.48 ± 0.40	4.29 ± 0.22	4.50 ± 0.37
Ca (mg/dL)	10.14 ± 0.24	10.18 ± 0.23	10.01 ± 0.13	10.04 ± 0.30
IP (mg/dL)	5.28 ± 0.45	5.50 ± 0.60	5.54 ± 0.63	5.96 ± 0.56
AST (IU/L)	78.9 ± 4.6	72.1 ± 4.5	67.5 ± 5.3**	67.7 ± 10.9**
ALT (IU/L)	31.4 ± 3.0	29.3 ± 3.4	28.8 ± 2.3	30.7 ± 3.8

^a Number of effective animals was reduced to nine due to the failure of blood sampling or insufficient blood volume for serum biochemistry.

^b Mean±SD.

Abbreviations: TP, total protein; A/G, albumin: globulin ratio; Alb, albumin; Bil, bilirubin; TG, triglyceride; TC, total cholesterol; BUN, blood urea nitrogen; CRN, creatinine; Na, sodium; Cl, chloride; K, potassium; Ca, calcium; IP, inorganic phosphate; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

*, **: Significantly different from the control values at $P < 0.05$ and $P < 0.01$, respectively (Dunnett's test or Dunnett type rank-sum test).

Table 4.

Final body and organ weights for F344 rats fed diets containing nivalenol for 90 days.

		Nivalenol in the diet (ppm)			
		0	6.25	25	100
Males					
No. of animals examined		10	10	10	10
BW	(g)	303.9 ± 10.5 ^a	306.5 ± 13.9	282.2 ± 10.5**	227.7 ± 8.4**
Brain	(g)	1.93 ± 0.03	1.92 ± 0.05	1.91 ± 0.04	1.88 ± 0.03**
	(g%)	0.636 ± 0.021	0.627 ± 0.029	0.677 ± 0.025**	0.826 ± 0.027**
Thymus	(g)	0.157 ± 0.045	0.187 ± 0.030	0.172 ± 0.019	0.092 ± 0.039**
	(g%)	0.052 ± 0.015	0.061 ± 0.008	0.061 ± 0.006	0.041 ± 0.017
Lungs	(g)	0.977 ± 0.034	1.004 ± 0.083	0.974 ± 0.042	0.924 ± 0.050
	(g%)	0.322 ± 0.009	0.328 ± 0.020	0.345 ± 0.015**	0.406 ± 0.013**
Heart	(g)	0.928 ± 0.049	0.940 ± 0.075	0.912 ± 0.053	0.824 ± 0.043**
	(g%)	0.305 ± 0.012	0.307 ± 0.015	0.323 ± 0.017*	0.362 ± 0.017**
Spleen	(g)	0.622 ± 0.040	0.622 ± 0.032	0.618 ± 0.031	0.557 ± 0.032**
	(g%)	0.205 ± 0.011	0.203 ± 0.004	0.219 ± 0.006	0.245 ± 0.011**
Liver	(g)	7.113 ± 0.45	7.24 ± 0.49	6.54 ± 0.26*	5.81 ± 0.68**
	(g%)	2.34 ± 0.09	2.36 ± 0.08	2.32 ± 0.05	2.55 ± 0.24*
Adrenals	(mg)	34.70 ± 7.617	32.10 ± 4.067	34.30 ± 8.616	33.80 ± 11.98
	(mg%)	11.4 ± 2.6	10.5 ± 1.5	12.2 ± 3.2	14.9 ± 5.4
Kidneys	(g)	1.87 ± 0.08	1.88 ± 0.11	1.82 ± 0.10	1.62 ± 0.08**
	(g%)	0.616 ± 0.023	0.615 ± 0.021	0.644 ± 0.017*	0.710 ± 0.032**
Testes	(g)	3.18 ± 0.10	3.20 ± 0.20	3.21 ± 0.09	3.27 ± 0.07
	(g%)	1.05 ± 0.04	1.04 ± 0.03	1.14 ± 0.05**	1.44 ± 0.04**
Females					
No. of animals examined		10	10	10	10
BW	(g)	167.7 ± 8.1 ^a	167.9 ± 11.6	160.9 ± 5.3	138.5 ± 7.6**
Brain	(g)	1.79 ± 0.04	1.82 ± 0.05	1.80 ± 0.04	1.70 ± 0.11*
	(g%)	1.07 ± 0.05	1.09 ± 0.08	1.12 ± 0.04	1.23 ± 0.10**
Thymus	(g)	0.175 ± 0.043	0.157 ± 0.019	0.154 ± 0.015	0.091 ± 0.020**
	(g%)	0.105 ± 0.024	0.094 ± 0.011	0.096 ± 0.008	0.065 ± 0.013**
Lungs	(g)	0.699 ± 0.049	0.738 ± 0.034	0.730 ± 0.042	0.731 ± 0.091
	(g%)	0.417 ± 0.018	0.441 ± 0.032	0.454 ± 0.026*	0.529 ± 0.067**
Heart	(g)	0.566 ± 0.035	0.594 ± 0.050	0.599 ± 0.032	0.536 ± 0.020
	(g%)	0.338 ± 0.015	0.354 ± 0.031	0.373 ± 0.015*	0.388 ± 0.015**
Spleen	(g)	0.387 ± 0.021	0.400 ± 0.016	0.413 ± 0.025	0.380 ± 0.033
	(g%)	0.231 ± 0.012	0.238 ± 0.018	0.257 ± 0.013**	0.275 ± 0.026**
Liver	(g)	3.67 ± 0.25	3.84 ± 0.26	3.68 ± 0.19	3.38 ± 0.51*
	(g%)	2.19 ± 0.11	2.30 ± 0.22	2.28 ± 0.07	2.45 ± 0.42*
Adrenals	(mg)	37.20 ± 5.224	47.60 ± 13.64	40.20 ± 6.215	33.70 ± 15.81
	(mg%)	22.2 ± 3.0	28.5 ± 9.0	25.0 ± 4.2	24.2 ± 10.8
Kidneys	(g)	1.08 ± 0.06	1.13 ± 0.05	1.14 ± 0.07	1.01 ± 0.03*
	(g%)	0.646 ± 0.022	0.677 ± 0.040	0.711 ± 0.037**	0.729 ± 0.034**

^aMean±SD.

Abbreviation: BW, Body weight.

*, **: Significantly different from the control values at $P < 0.05$ and $P < 0.01$, respectively (Dunnett's test or Dunnett type rank-sum test).

Table 5.

Treatment-related histopathological changes in F344 rats fed diets containing nivalenol for 90 days.

		Nivalenol (ppm)			
		0	6.25	25	100
Dose		No. of animals examined			
		10	10	10	10
Males					
Thymus	Atrophy	0	0	0	8**
Femur/marrow	Decrease of hematopoietic cells (Pancytopenia)	0	0	0	9**
	Decrease of metaphyseal trabeculae	0	0	0	7**
Sternum/marrow	Decrease of hematopoietic cells (Pancytopenia)	0	0	0	7**
	Decrease of metaphyseal trabeculae	0	0	0	8**
Anterior pituitary	Thinning of the diaphysis	0	0	0	10**
	Castration cells (±/+)	4(4/0)	5(5/0)	5(4/1)	9*(0/9) ^{##}
	Focal hypertrophy, basophilic cells	0	1	0	0
	Diffuse hypertrophy, basophilic cells	0	0	2	10**
Thyroid	Increase of dilated follicles lined by flattened epithelium	0	0	0	5*
Adrenal cortex	Vacuolar degeneration, fine vesicular, zona fasciculata	0	0	0	10**
Kidneys	Eosinophilic bodies, proximal tubular epithelium (±/+)	10(0/10)	10(0/10)	10(0/10)	2**(2/0) ^{##}
	Hyaline droplet degeneration, proximal tubular epithelium (±/+)	10(0/10)	10(0/10)	10(1/9)	9(9/0) ^{##}
Submandibular gland	Decrease of granules, secretory granular ductal cells	0	0	0	10**
Mesenteric L.N.	Microgranuloma development	6	7	4	7
	Aggregation of macrophages and mast cells, medullary sinuses	0	0	1	6**
Lungs	Macrophage accumulation, focal, alveolar walls	0	0	0	1
Nasal cavity	Increase of goblet cells, paranasal sinus epithelium (±/+)	0	0	2(2/0)	10**(3/7) ^{##}
Females					
Thymus	Atrophy	0	0	0	7**
Femur/marrow	Decrease of hematopoietic cells (Pancytopenia)	0	0	2	9**
	Decrease of metaphyseal trabeculae	0	0	0	8**
Sternum/marrow	Decrease of hematopoietic cells (Pancytopenia)	0	0	0	10**
	Decrease of metaphyseal trabeculae	0	0	0	10**
	Thinning of the diaphysis	0	0	0	9**
Spleen	Increase of extramedullary hematopoiesis (±/+)	0	0	0	5*(3/2)
Ovary/oviduct	Increase of interstitial glands	0	0	0	10**
	No. of secondary follicles (0-9/10< per animal)	(6/4)	(6/4)	(8/2)	(8/2)
	No. of atretic follicles (0-9/10-19/20< per animal)	(8/2/0)	(7/3/0)	(5/5/0)	(0/7/3) ^{##}
	Loss of corpora lutea	0	0	0	6*
	Mesothelioma	0	0	1	0
Uterus	Atrophy with diestrus endometrial mucosal change	0	0	0	8**
Vagina	Mucosal status classified based on estrous cycle (P/E/M/D)	(2/4/2/2)	(1/3/5/1)	(2/2/6/0)	(4/0/0/6)
Anterior pituitary	Castration cells (±/+)	0	0	1 (1/0)	6**(5/1) [#]
	Focal hypertrophy, basophilic cells	0	0	0	0
	Diffuse hypertrophy, basophilic cells	0	0	1	9**
Mammary glands	Lobular hyperplasia	0	0	0	9**
Thyroid	Increase of dilated follicles lined by flattened epithelium	0	0	1	7**
Adrenal cortex	Vacuolar degeneration, fine vesicular, zona fasciculata	10	10	10	10
Submandibular gland	Decrease of granules, secretory granular ductal cells	0	0	0	10**
Mesenteric L.N.	Microgranuloma development	6	6	7	6
	Aggregation of macrophages and mast cells, medullary sinuses	0	0	1	9**
Lungs	Macrophage accumulation, focal, alveolar walls	1	0	0	6*
Nasal cavity	Increase of goblet cells, paranasal sinus epithelium (±/+)	0	0	2(1/1)	10**(1/9) ^{##}

Grade of change: ±: minimal, +: slight.

*, **: Significantly different from the control values at $P<0.05$ and $P<0.01$, respectively (Fisher's exact probability test).#, ##: Significantly different from the control values at $P<0.05$ and $P<0.01$, respectively (Mann-Whitney's U -test).

Abbreviations: L.N., lymph node; P, proestrus; E, estrus; M, metestrus, D, diestrus.

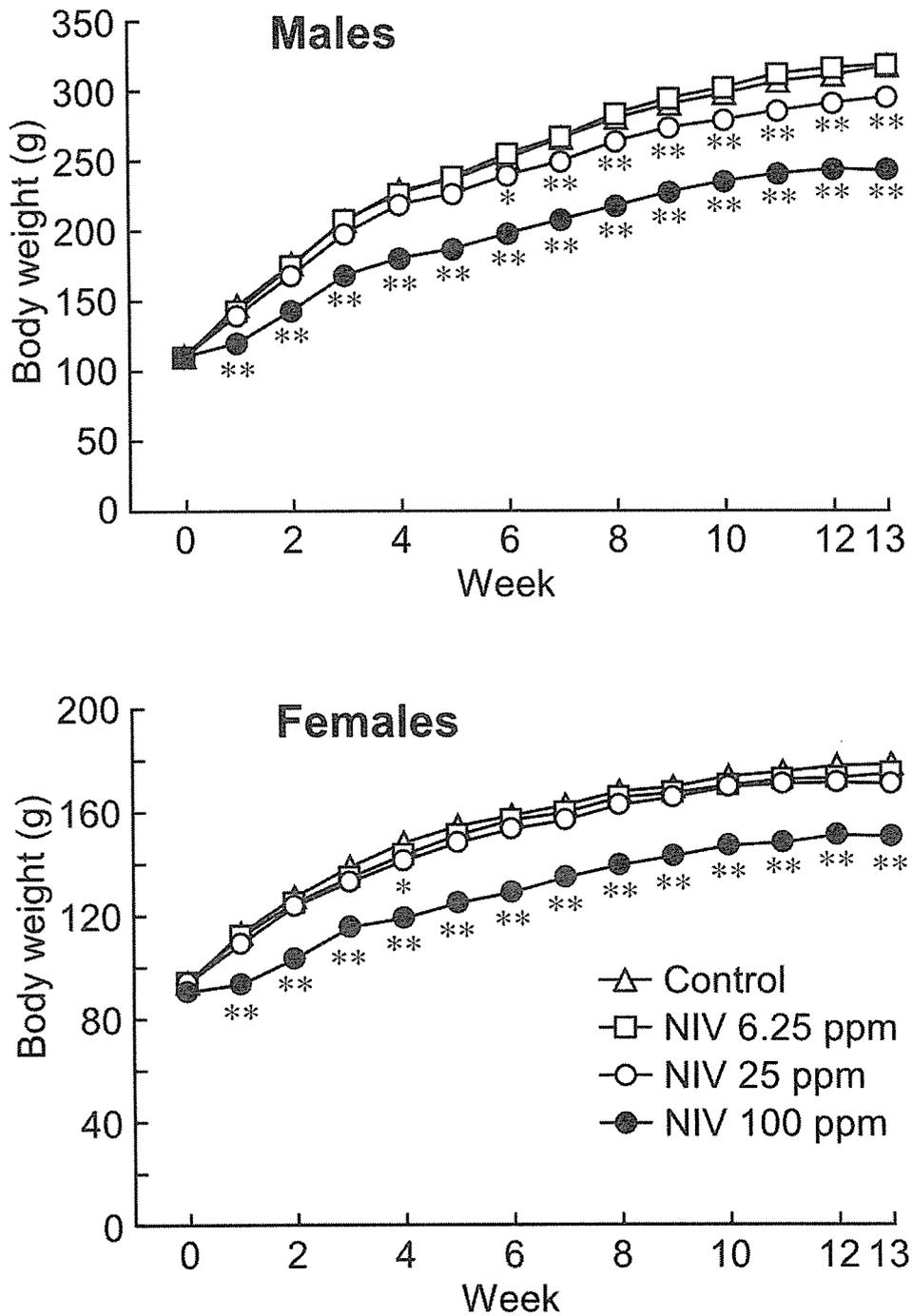


Fig. 1. Body weight curves for male and female F344 rats given nivalenol (NIV) for 90 days. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$, as compared with the untreated controls (Dunnett's test or Dunnett type rank-sum test).

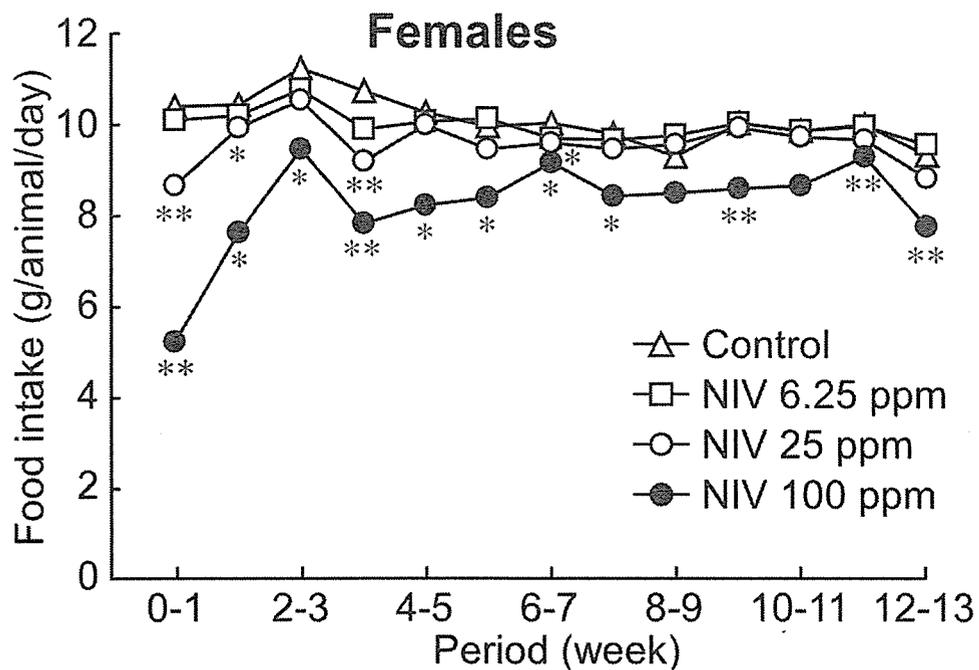
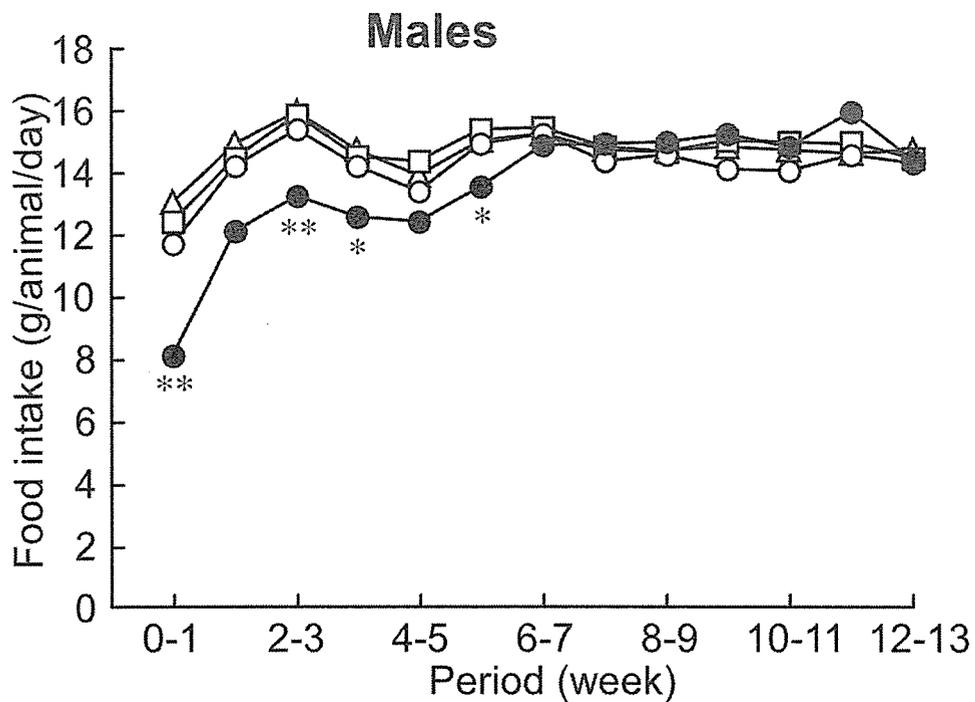


Fig. 2. Food consumption by male and female F344 rats given NIV for 90 days. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$, as compared with the untreated controls (Dunnett's test or Dunnett type rank-sum test).

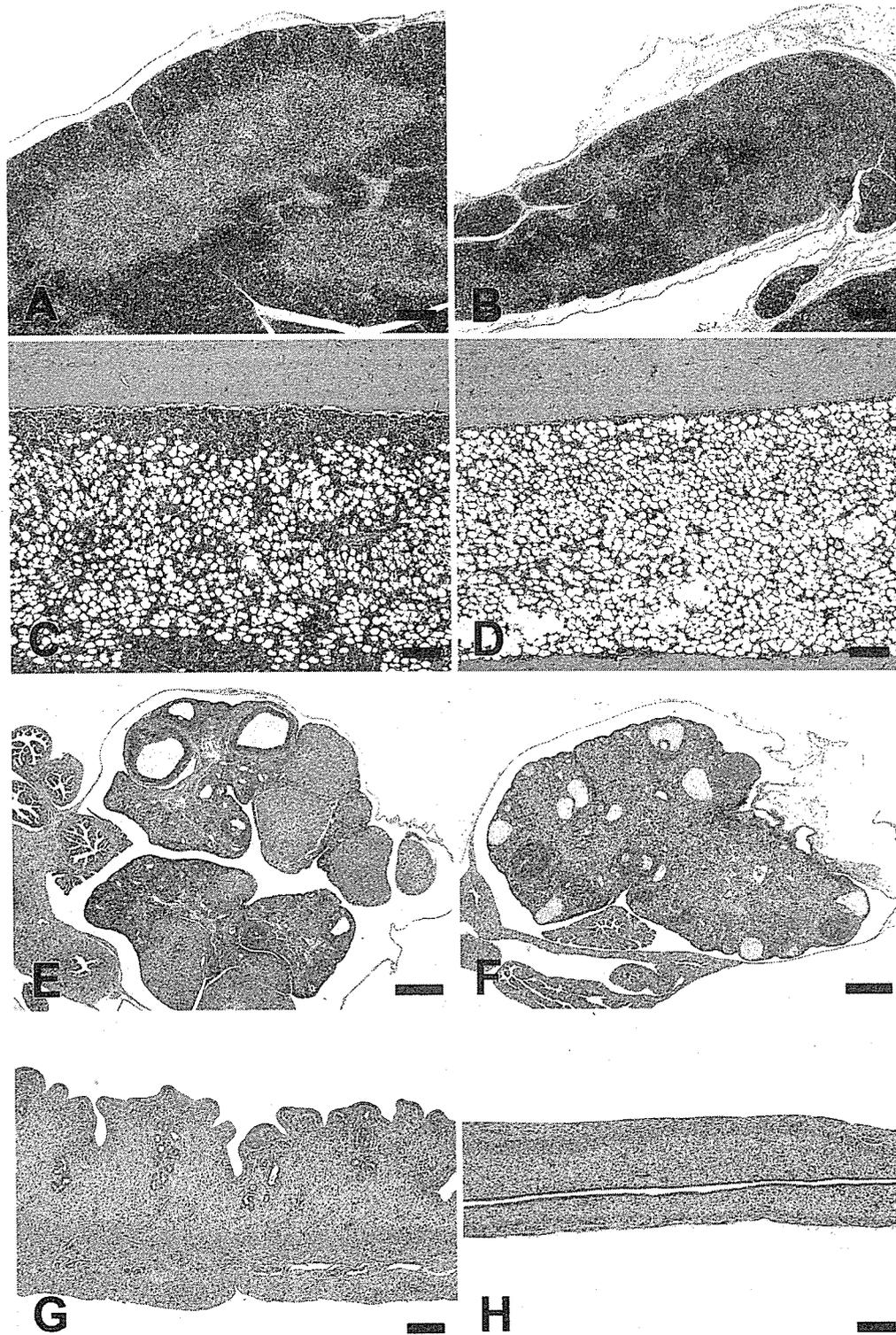


Fig. 3.

Histopathology of the thymus, femur bone marrow, ovary and uterus of rats given 0 or 100 ppm NIV for 90 days. (A) Normal thymus of a male at 0 ppm. (B) Atrophy of the thymus observed in a male at 100 ppm. (C) Femur bone marrow of a male at 0 ppm. (D) Decrease of hematopoietic cells in the bone marrow found in a male at 100 ppm. (E) Normal ovary at 0 ppm. (F) Increase of atretic follicles and interstitial glands and lack of corpora lutea development observed at 100 ppm. (G) Endometrial mucosa in proestrus observed at 0 ppm. The uterine lumen is distended and the endometrium is lined by large columnar cells with many endometrial glands. (H) Atrophy with diestrus endometrial mucosal changes found at 100 ppm. The uterus is markedly reduced in size and the slit-like lumen is lined by low columnar cells. A-D, G, H: Bar=200 μ m. E, F: Bar=500 μ m. Hematoxylin and eosin.

分担研究報告書

モンテカルロ法による日本人の
アフラトキシンB1曝露量の推定

佐藤 敏彦

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全性高度化推進研究事業）
分担研究報告書

モンテカルロ法による日本人のアフラトキシン B1 曝露量の推定

分担協力者
北里大学医学部 佐藤 敏彦

研究要旨

日本人のアフラトキシン B1 曝露による健康リスクを評価するために、日常の食品摂取によるアフラトキシン B1 曝露量の推定評価を行った。研究初年度の 2005 年度には、アフラトキシン B1 を多く含有するピーナッツおよびアーモンド摂取による曝露量を推定したが、今回の推定には、その他にチョコレート、白こしょう、そば粉等、11 の食品品目を対象とした。推定には、平成 17 年度「食品摂取頻度・摂取割合調査」による食品別の摂取量と、検疫および実態調査で得られた各食品中のアフラトキシン B1 含有量データを用いた。推計にはモンテカルロ・シミュレーションの手法を用い、規制値を幾つかのレベルで設定したシナリオ別にアフラトキシン B1 の摂取量を推定した。その結果、アフラトキシン B1 に対して 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で規制をしている現状においては、年齢構成比で重み付けした日本人全体のアフラトキシン B1 の曝露量は、もっとも安全側をとった厳しいシナリオである「現状 (B1 のみ 10 ppb) の A の場合で 99.9 パーセンタイル値が 2.06ng/kg/day であり、もっとも少なめに見積もられる「4ppb 規制値 (B1 として)」の B で 99.9 パーセンタイル値は 1.88ng/kg/day であった。1ng/kg/day を超える割合はいずれのシナリオにおいても 0.2% 程度となった。

研究協力者

斉藤 史朗（東京大学）

A. 研究目的

カビ毒の中でも最も高い毒性を有すると考えられているアフラトキシン B1 の食品摂取することにより体内に取り込まれる曝露量の日本人全体における分布をコンピュータシミュレーションにより推計し、日本人のアフラトキシン B1 曝露によるリスク評価に資することを目的とする。

- ・ 白こしょう
- ・ レッドペッパー
- ・ アーモンド（乾アーモンド、
アーモンドフライ）
- ・ はとむぎ
- ・ そば粉（全層粉）
- ・ そば麺（生そば、ゆでそば、干そば、
ゆで干そば）

B. 研究方法

1. 対象食品

今回検討した食品は、アフラトキシンが含有されられると思われる以下の 11 品目である。

- ・ ピーナッツ（乾ピーナッツ、炒りピーナッツ）
- ・ ピーナッツバター
- ・ チョコレート（ミルクチョコレート、ピュアチョコレート）
- ・ ココア（ミルクココア、ピュアココア）
- ・ ピスタチオ

2. 含有量のシミュレーションデータ

1) 使用データ

今回のシミュレーションで使用した食品の含有量（汚染量）調査のサンプルは、ピーナッツ 150 サンプル、ピーナッツバター 62 サンプル、チョコレート類 42 サンプル、ピスタチオ 159 サンプル、白こしょう 5 サンプル、とうがらし 6 サンプル、アーモンド 15 サンプル、はとむぎ 17 サンプル、そば類 28 サンプルである（それぞれの細目は表 1 のとおり）。検出下限は 0.1ppb を採用した。

2) 各食品のシミュレーション方法

各食品において、対象総サンプル数および検出されたサンプル数割合が異なるために、それぞれに応じたシミュレーション方法を用いた。すなわち、サンプル総数が少ないもの（白こしょう、とうがらし、アーモンド、はとむぎ、そば類）については、対数正規分布を推定することができないので、サンプルに見られた検出値を、同じ割合で発生すると仮定した。

次に、総サンプル数は多いものの、検出されたサンプルの割合が少ないピーナッツについてはそもそも分布を想定することができないので、ランダムに150分の1の確率で観測された汚染量を発現させた。ピスタチオについても、そのままでは分布を推定することができないのであるが、検出下限を上回る6つのサンプルについて、著しく高い汚染量が観察されたものが複数存在した（全サンプルの汚染量は次の通りである。3.5、28.4、60.06、186.8、305、319.2（単位はng/g））。そのほとんどが、規制シナリオで用いる規制値を大きく超えているので、規制値のシミュレーションをする際には、このままの値が均等な確率で発生するという仮定をしてしまうと、流通しているピスタチオの汚染量（アフラトキシンB1の含有量）について過小評価をしてしまうことになるので、この6つのサンプルの平均と分散で対数正規分布を推定した。

ピーナッツバターとチョコレート類（カカオ含有食品）についてはサンプル総数も検出下限を超えたサンプル数も十分にあったため、対数正規分布を仮定し、シミュレーション用のデータセットを作成した。チョコレート類については、それに含まれているカカオがアフラトキシンB1に汚染されているため、チョコレートやココアに含まれているカカオの単位量あたりでシミュレーションを行うことにした。

即ち、チョコレート類（カカオの単位量に換算）については全サンプル42のうち、26サンプルが検出限界以上だったので、全体の57%について、平均0.38、標準偏差0.31の対数正規分布を仮定した。検出下限未満の43%については次項で述べ

る2つのシナリオを用いた。

同様に、ピーナッツバター、ピスタチオでも、それぞれ検出された全体の63%（23/62）、3.8%（6/159）について、平均0.75、265.1、標準偏差1.03、982.2の対数正規分布を仮定した。検出下限未満の37%、96.2%についてはチョコレートと同様2つのシナリオによった。

3) 含有量検出下限以下の取り扱い

検出下限以下のサンプルの取り扱いについては以下の2つのシナリオを適用した。

- ・検出下限以下のものについては、検出下限値である0.1ppbを全てあてる（仮定A）。
- ・検出下限以下のものについては、検出下限値の0.1と0の間の一様分布をすると想定する（仮定B）。

3. 食品摂取量に関するシミュレーションデータ

1) 使用データ

食品摂取量に関するデータは平成17年度の「食品摂取頻度・摂取割合調査」の個票を用いた。これは、各人が原則的に連続3日間行った食物摂取についてのデータであるが、サンプル数を確保するために、同一人の異なる日のレコードはそれぞれ別の摂取サンプルとして取り扱った。全体で17,827のサンプルが得られた。（3日分のデータが取れていない人がいるために、3の倍数にはなっていない。）

2) 年齢階層分け

食品摂取については、年齢層による摂取パターンに差違が認められるので、以下の4つの年齢階層によりその摂取量を推定した。

- ・1歳から6歳
- ・7歳から14歳
- ・15歳から19歳
- ・20歳以上

しかし、食品によっては、そもそも摂取したことのある人が少ないもの、あるいはある年齢層においては摂取したことのある人が少ないものがあり、それぞれの場合につき、複数の年齢層を合わ

せて分布を推定する、あるいは他の年齢層の分布を流用する、もしくはサンプルを単純に3倍に増やして推定するなどの方法を用いた。それぞれについて以下で詳しく説明するが、比較的摂取したことのある人が多かったチョコレート類とそれ以外に分けて述べることにする。

3) チョコレート類の摂取

今回、摂取量推定の元データとなったのは、「カバーリングチョコ」「ミルクチョコ」「ピュアココア」「ミルクココア」の4品目である。全サンプル17827のうちで、それぞれの食品の摂取量がゼロでない、すなわち食べた人の人数を一覧にしたのが表2である。

食べたことのある人についての分布を推定するとして、ピュアココアについては20歳以上を除いて、サンプル数が少なすぎて、分布の推定が困難である。そのため、他の食品とあわせた摂取量の分布を推定する必要がある。また、年齢層1歳から6歳までのカバーリングチョコについても、同じくサンプル数が少ないという問題があるので、年齢層1歳から19歳までのピュアココアについては、ピュアココアとミルクココアを合算した「ドリンクチョコレート」というグループを作成した。また、1歳から6歳までについては、その補集合としてのカバーリングチョコとミルクチョコを合算した「固形チョコレート」というグループの推定精度が良かったので、その組み合わせを採用することにした。

すなわち、1歳から6歳までは、「ドリンクチョコ」と「固形チョコ」、7歳から19歳までは「ドリンクチョコ」と「カバーリングチョコ」「ミルクチョコ」、20歳以上では、「カバーリングチョコ」「ミルクチョコ」「ピュアココア」「ミルクココア」のそれぞれの食品についての分布を推定し、それをもとに、カカオの摂取量合計を推定することとした。

4) カカオ含有量の仮定

4つの食品のカカオ含有量はそれぞれ

- ・カバーリングチョコレート：35%
- ・ミルクチョコレート：30%

- ・ピュアココア：100%
- ・ミルクココア：30%

とた。また、サンプル数の都合でこれらを合算したドリンクと固形については、年齢層別に、いずれかの摂取があるデータについて、各サンプル毎に実際の摂取カカオ量からカカオ含有量を計算し、それを年齢層について算術平均を取った。それぞれの含有量の値は以下の通りである。

- ・ドリンク（1歳から6歳）：40%
- ・固形（1歳から6歳）：31%
- ・ドリンク（7歳から14歳）：40%
- ・ドリンク（15歳から19歳）：46%

これらのカカオ含有割合を各食品の摂取量にかけて、カカオの摂取量とした。

5) チョコレート類以外の摂取

それぞれの食品の年齢層ごとの摂取者の割合は表2のとおりである。

摂取した者のサンプル数が少ないものについては、次のようにして分布を推定した。

- ・1歳から6歳のアーモンド：7つのサンプルの平均と分散を利用して対数正規分布を推定した。
- ・15歳から19歳のアーモンド：2つの平均値が7歳から14歳の年齢層の平均値に近かったため、7歳から14歳における分布を流用した。
- ・15歳から19歳のピーナツバター：7歳から14歳の年齢層のピーナツバターの分布を流用。
- ・15歳から19歳のピーナツ：7歳から14歳の年齢層のピーナツの分布を流用。
- ・1歳から19歳のとうがらし：この年齢層全体で摂取のある者における摂取量の分布を推定し、摂取のある者がどれくらいの割合になるのかについては、1歳から6歳、7歳から14歳、15歳から19歳の各年齢層ごとの摂取者の割合によった。
- ・1歳から19歳のピスタチオ：20歳以上のピスタチオの摂取量の分布を、1歳から6歳、7歳から14歳、15歳から19歳の各年齢層にそれぞれ流用した。

4. 規制値のシナリオ

今回のシミュレーションで用いた含有量に関するデータはアフラトキシンB1の他にB1以外も

含めた総アフラトキシンのデータもあり、食品によっては B1 以外の値が高いものがあった。従って、今回は、含有量による流通規制について、アフラトキシシン B1 と総アフラトキシシンとの二つの基準を組み合わせた規制シナリオを想定した。すなわち、

シナリオ a : 現状 (アフラトキシシン B1 のみ 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$)

シナリオ b : アフラトキシシン B1 > 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ or
総アフラトキシシン > 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$

シナリオ c : アフラトキシシン B1 > 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ or
総アフラトキシシン > 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$

シナリオ d : アフラトキシシン B1 > 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ or
総アフラトキシシン > 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$

従って、含有量のシミュレーションでは、アフラトキシシン B1 と総アフラトキシシンの両方についての分布を発生させ、それらがシナリオの基準値のどちらかを超えた場合にはそれらを除外することとした。

5. 曝露量のシミュレーション

上記の含有量シミュレーションデータセットと摂取量シミュレーションデータセットを Crystal Ball 2000 日本語版 (株) 構造計画研究所) を用いて、モンテカルロ法により年齢階層別および全人口でのシミュレーションをそれぞれ 1000 万回行った。後者は、日本人人口の各年齢層の総人口に占める割合 (0 歳 : 0.9%, 1 歳~6 歳 : 5.4%, 7 歳~14 歳 : 7.5%, 15 歳~19 歳 : 5.1%, 20 歳以上 : 81.1%) で各年齢層から曝露量サンプルを抽出することにより (年齢が 1 歳未満については、曝露量はゼロと仮定した) シミュレーションを行った。

その上で、各シナリオ (含有量の検出下限未満についての仮定 A と仮定 B、および規制値についての 4 つ (現状 (アフラトキシシン B1 のみ 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) & 3 つの規制方法) の仮定で、全部で 8 つのシナリオ) について、それぞれ、20%点、30%点、40%点、50%点、60%点、70%点、80%点、90%点、95%点、97.5%点、99%点、99.5%点、99.8%点、99.9%点の曝露量を推定した。

C. 結果および考察

1. 摂取量データのシミュレーション結果

表 3 に各食品および食品の組み合わせについての摂取量のデータを「対数正規分布する」と仮定した時の適合度を測定したものを示した。ここでは主に A-D (アンダーソン・ダーリング) 検定 (分布の端に重みをつけ、端の適合度を重視する検定方法であり、今回のように、分布の端で大きな摂取を行うサンプルに注目する場合により検定方法と思われる) の値に注目する。(この値は、小さい方が適合度が良く、1.5 以下だとまずまずの適合度とされている。

2. 推定曝露量分布

モンテカルロシミュレーションを行った結果得られた曝露量分布を 4 つの規制方法、2 つの下限值以下の仮定別、計 8 通りについて表 4 に示す。

年齢構成比で重み付けした日本人全体のアフラトキシシン B1 の曝露量は、もっとも安全側をとった厳しいシナリオである「現状 (アフラトキシシン B1 のみ 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$)」の仮定 A の場合で 99.9 パーセンタイル値が 2.06ng/kg/day であり、もっとも少なめに見積もられる「4ppb 規制値 (B1 として)」の B で 99.9 パーセンタイル値は 1.88ng/kg/day であった。1ng/kg/day を超える割合はいずれのシナリオにおいても 0.2% 程度となった。

D. 考察

一昨年度のナッツ類による曝露量推定に加え、チョコレート等他の食品摂取による曝露を勘案しても 99 パーセンタイル値は 0.05ng/kg/day と低値であった。また、アフラトキシシン B1 に対して 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で規制している現状においては、今回の推定では規制の有無において顕著な差異は認められなかった。これは我が国に流通する食品においてはアフラトキシシン B1 の含有量が、設定した規制値を超えるものの割合が少ないためと考えられる。すなわちこの結果は現在行なっている規制が有効に機能していることに他ならない。

今回の結果を、1ng/kg/day の摂取で B 型肝炎ウイルス感染者において 0.3 人 / 10 万人 / 年の肝がんの発生リスクがあるとするという報告から評価

すると、日本人においてアフラトキシン曝露による肝がん発生のリスクは十分小さいものと考えられる。これまでの知見によれば、アフラトキシン B1 を継続的に 1ng/kg/day 摂取した場合の肝臓がん発生率は B 型肝炎抗原陽性者において 3 件/100 万人・年、同じく陰性者で 0.1 件とされている。今回のシミュレーション結果ではピーナッツ、アーモンド摂取により 1ng/kg/day 以上摂取するものは大きく見積もっても全体の 0.1~2% であり、両者の摂取による肝がんの過剰発生はほとんど見込まれない、と思われる。

E. 参考文献

1. IARC, IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. Volume 56, Some naturally occurring substances: Food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins (1992)
2. 吉池信男. 残留農薬の暴露量試算のための食品摂取量基準データの検討—1995~1997 年国民栄養調査. 食品衛生研究 Vol 50(6),2000
3. 日本人のカドミウム曝露量推計に関する研究 平成 15 年度 総括研究報告書 (2004)

表1 食品別アフラトキシンB1含有割合

食品名	細目	全サンプル数	検出下限以上(%)
ピーナッツ	ピーナッツ乾	150	1(0.67)
	ピーナッツ煎		
ピーナッツバター	ピーナッツバター	62	23(37.1)
チョコレート類	カバーリングチョコ	42	26(61.9)
	ミルクチョコ		
	ピュアココア		
	ミルクココア		
ピスタチオ	ピスタチオ	159	6(3.77)
白こしょう	白こしょう	5	4(80.0)
とうがらし	レッドペッパー	6	1(16.7)
アーモンド	アーモンド乾	15	5(33.3)
	アーモンドフライ		
はとむぎ	はとむぎ	17	6(35.3)
そば	全層粉	28	2(7.14)
	生そば		
	ゆでそば		
	干しそば		
	ゆで干しそば		

表2-1食品摂取人数

	年齢(人数)					TOTAL(17827)
	1-6(788)	7-14(1359)	15-19(948)	20-(14732)		
カバーリングチョコ	26	69	51	161	307	
ミルクチョコ	65	125	94	697	981	
ピュアココア	11	14	11	83	119	
ミルクココア	70	85	36	346	537	
チョコ総合	153	258	177	1222	1810	
アーモンド	7	54	2	104	167	
はとむぎ	0	0	0	42	42	
ピーナッツバター	16	31	6	130	183	
ピーナッツ	18	47	7	277	349	
とうがらし	3	7	11	175	196	
ピスタチオ	1	1	1	15	18	
そば粉	28	40	16	768	852	
そば麺	0	0	0	14	14	
白こししょう	27	63	49	746	885	

表2-2食品摂取割合(%)

	年齢(人数)					TOTAL(17827)
	1-6(788)	7-14(1359)	15-19(948)	20-(14732)		
カバーリングチョコ	3.30	5.08	5.38	1.09	1.72	
ミルクチョコ	8.25	9.20	9.92	4.73	5.50	
ピュアココア	1.40	1.03	1.16	0.56	0.67	
ミルクココア	8.88	6.25	3.80	2.35	3.01	
チョコ総合	19.42	18.98	18.67	8.29	10.15	
アーモンド	0.89	3.97	0.21	0.71	0.94	
はとむぎ	0.00	0.00	0.00	0.29	0.24	
ピーナッツバター	2.03	2.28	0.63	0.88	1.03	
ピーナッツ	2.28	3.46	0.74	1.88	1.96	
とうがらし	0.38	0.52	1.16	1.19	1.10	
ピスタチオ	0.13	0.07	0.11	0.10	0.10	
そば粉	3.55	2.94	1.69	5.21	4.78	
そば麺	0.00	0.00	0.00	0.10	0.08	
白こししょう	3.43	4.64	5.17	5.06	4.96	

表3 年齢階層別摂取量シミュレーションデータ

1～6歳

	n	平均	標準偏差	AD値	摂取者割合(%)
カバーリングチョコ	26	0.12	0.11	0.4	3.30
ミルクチョコ	65	0.13	0.15	0.77	8.25
ピュアココア	11	n.a	n.a	n.a	1.40
ミルクココア	70	0.03	0.02	0.23	8.88
ドリンク(ピュア+ココア)	81	0.03	0.02	0.35	10.28
固形(カバー+ミルク)	90	0.13	0.14	0.42	11.55
アーモンド	7	0.36	1.01	1.31	0.89
ピーナッツバター	16	0.82	0.72	0.64	2.03
ピーナッツ	18	0.29	2.36	1.1	2.28
とうがらし	3	0.01	0.01	0.91	0.38
ピスタチオ	1	0.35	0.51	0.34	0.12
そば麺	28	6.94	5.6	0.46	3.55
白こしょう	27	0.01	0.01	1.51	3.42

7～14歳

	n	平均	標準偏差	AD値	摂取者割合(%)
カバーリングチョコ	69	0.09	0.08	0.85	5.08
ミルクチョコ	125	0.13	0.15	0.77	9.20
ピュアココア	14	n.a	n.a	n.a	1.03
ミルクココア	85	0.03	0.02	0.73	6.25
ドリンク(ピュア+ココア)	98	0.03	0.02	0.56	7.28
固形(カバー+ミルク)	188	0.08	0.09	0.47	14.28
アーモンド	54	0.1	0.53	4.22	3.97
ピーナッツバター	31	0.37	0.24	0.45	2.28
ピーナッツ	47	0.26	3.44	3.93	3.46
とうがらし	7	0.01	0.01	0.91	0.51
ピスタチオ	1	0.35	0.51	0.34	0.12
そば麺	40	4.72	3.75	0.69	2.94
白こしょう	63	0.01	0.01	1.47	4.63

15～19歳

	n	平均	標準偏差	AD値	摂取者割合(%)
カバーリングチョコ	51	0.07	0.06	1.06	5.38
ミルクチョコ	94	0.05	0.05	1.03	9.92
ピュアココア	11	n.a	n.a	n.a	1.16
ミルクココア	36	0.02	0.02	0.43	3.80
ドリンク(ピュア+ココア)	47	0.02	0.03	0.43	4.96
固形(カバー+ミルク)	141	0.06	0.06	1.95	15.30
アーモンド	2	0.1	0.53	4.22	0.21
ピーナッツバター	6	0.37	0.24	0.45	0.63
ピーナッツ	7	0.26	3.44	3.93	0.74
とうがらし	11	0.01	0.01	0.91	1.16
ピスタチオ	1	0.35	0.51	0.34	0.11
そば麺	16	2.37	1.39	0.59	1.68
白こしょう	49	0.003	0.004	6.66	5.17

20歳～

	n	平均	標準偏差	AD値	摂取者割合(%)
カバーリングチョコ	161	0.05	0.04	1.64	1.09
ミルクチョコ	697	0.04	0.04	2.4	4.73
ピュアココア	83	0.01	0.01	0.61	0.56
ミルクココア	346	0.02	0.03	1.41	2.35
ドリンク(ピュア+ココア)	427	0.02	0.03	1.07	2.91
固形(カバー+ミルク)	848	0.04	0.04	3.5	5.82
アーモンド	104	0.16	0.3	2.7	0.71
はとむぎ	42	0.11	0.34	0.87	0.29
ピーナッツバター	130	0.24	0.22	0.67	0.88
ピーナッツ	277	0.49	0.77	7.31	1.89
とうがらし	175	0.01	0.01	1.13	1.19
ピスタチオ	15	0.35	0.51	0.34	0.11
そば粉	14	0.01	0.01	0.59	0.09
そば麺	768	2.64	1.56	6.51	5.21
白こしょう	746	0.004	0.007	79.84	5.06

表4 アフラトキシンB1一日推定曝露量分布(全人口)

規制 下限値以下仮定	(ng/kg・BW/day)											
	B1:10のみ		B1:4, total:8		B1:10, total:15		B1:10, total:15		B1:10, total:20		B1:10, total:20	
	仮定A	仮定B	仮定A	仮定B	仮定A	仮定B	仮定A	仮定B	仮定A	仮定B	仮定A	仮定B
10/パ-センタイル	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
50/パ-センタイル	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
80/パ-センタイル	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
90/パ-センタイル	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
95/パ-センタイル	0.003	0.004	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.004
97.5/パ-センタイル	0.009	0.010	0.009	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.009	0.009	0.010
99.0/パ-センタイル	0.045	0.051	0.041	0.048	0.043	0.043	0.049	0.049	0.042	0.042	0.042	0.049
99.5/パ-センタイル	0.305	0.307	0.259	0.261	0.283	0.283	0.285	0.285	0.285	0.285	0.285	0.286
99.9/パ-センタイル	2.063	2.063	1.881	1.880	1.956	1.956	1.956	1.956	1.956	1.859	1.859	1.958