

厚生労働科学研究費補助金

(食品の安心・安全確保推進研究事業)

平成16年度-18年度 総合研究報告書

食品中のカビ毒の毒性および暴露評価に 関する研究

主任研究者

国立医薬品食品衛生研究所 小西良子

分担研究者

東京大学大学院 農学生命科学研究科 熊谷 進

国立医薬品食品衛生研究所 病理部長 広瀬 雅雄

北里大学医学部 佐藤 敏彦

平成19(2007)年 3月

目次

アフラトキシンの毒性評価とわが国の暴露評価・・・・・・・・・・・・・・・・ 1

主任研究者 小西 良子

オクラトキシニンAとフモニシンの毒性評価とわが国の汚染実態・・・・・・・・ 21

主任研究者 小西 良子

実験動物を用いたニバレノールの毒性実験・・・・・・・・・・・・・・・・ 35

分担研究者 広瀬 雅雄

厚生労働科学研究費補助金研究事業

(食品の安心・安全確保推進研究事業)

総合研究報告書

食品中のカビ毒の毒性および暴露評価に関する研究

I. アフラトキシンの毒性評価とわが国の暴露評価

主任研究者 小西良子 国立医薬品食品衛生研究所
衛生微生物部 第4室室長

分担研究者

熊谷 進 東京大学大学院 農学生命科学研究科

広瀬 雅雄 国立医薬品食品衛生研究所 病理部長

佐藤 敏彦 北里大学医学部

協力研究者

奥山恵美 城西国際大学薬学部 教授

杉浦義紹 神戸市環境衛生研究所 副部長

斉藤 史朗 東京大学

要旨：アフラトキシンは、アスペルギルス属の産生する発ガン性を有するカビ毒であり、食品衛生上問題となることから多くの国で基準値を設けている。我が国では、現在 AFB1 に対して食品衛生法6条2項により規制を行っているが、早急にリスク評価に基づいた基準値を設定する必要がある。コーデックス規格や諸外国では基準値設定としてトータルアフラトキシン（AFB1,B2,G1,G2）を用いる統括的な規制が主流となっているが、我が国に適した基準を策定するにあたり、その科学的根拠として、毒性評価および3年間通年で行った実態調査の結果を基にわが国での暴露評価を行った。

A. 研究目的

アフラトキシンは、熱帯地帯の地域に生息しているカビが産生するカビ毒であり、ヒトや動物に発ガンをはじめとする種々の健康被害を引き起こす。アフラトキシンの汚染は、従来より世界的に、トウモロコシ、香辛料、ナッツ類にとくに高頻度で認められてきたが、大豆、小麦、米などの穀類にも低頻度ながらその汚染が報告されている(1-5)。我が国においてもこれまでに、市販食品の汚染実態調査によって、米製品、トウモロコシ、ゴマ製品、ナッツ類、香辛料のアフラトキシン汚染が報告されている(6)。

我が国においては現在に至るまで約40年

間、AFB1 のみに対して食品衛生法第6条2項によって規制が行なわれてきたが、基準値としては設定されていない。コーデックス規格や主要諸外国では、アフラトキシンの規制を、AFB1 (AFB1)、B2(AFB2)、G1(AFG1)、G2(AFG2)の合算であるトータルアフラトキシンを対象とする方法で設けるのが主流となっている。EU は、トータルアフラトキシンの規制と AFB1 の規制の組み合わせの方法を採用している。

輸出品依存割合の高い我が国としては、国際的動向と協調しながら、わが国の食品の安心・安全を確保するため、的確な対応をしていく必要がある。そのため我が国の規制について

も見直しが必要かどうかを判断するために、毒性や汚染の実情に関する科学的根拠となりうる調査研究を行なう必要がある。

本研究ではこれら科学的根拠を提起するため、アフラトキシンの毒性評価、3年間通じての汚染実態調査およびその結果を基にした暴露評価を行った。

B.研究方法

1.アフラトキシンの毒性評価

アフラトキシンの毒性は、1993年と2002年 IARC Monograph および 1998年 JECFA Monograph に加えて、1993年以降に発表された毒性に関する文献と、AFB₂、AFG₂の代謝に関する文献および遺伝毒性に関する文献について調査した。

2.我が国における汚染事例の調査

過去の知見に照らしてアフラトキシんに汚染されやすいと考えられる食品を収集し、それら食品についてクリーンアップ方法を含め予め検討した分析法を用いて、分析を行なった。対象食品は1年毎に見直しを行い、汚染が検出された食品に関しては検体数を増やしてさらに調査を続け、最新の情報に基づいて、食品目を増やしていった。

試料：米は農林水産省から提供されたものを、その他の食品は全国各地のスーパーマーケット等で購入したものを、それぞれ分析試料とした。

アフラトキシンの分析：試料をミキサーまたは遠心粉碎器で粉碎し混合してから、塩化ナトリウムとメタノール-水(8+2)を加え、振とう抽出した。ろ紙(Whatman No.4)でろ過し、得られたろ液をPBSで希釈し、イムノアフィニティーカラム(VICAM社、およびr-biopharm社)でクリーンアップを行なった。溶出液をトリフルオロ酢酸で処理してから、または処理せずに、HPLC(ODSカラム:4.6mm i.d.×250mm, 5mm, 移動相:アセトニトリル-メタノール-水(1+3+6)、流速:1ml、蛍光検出器:励起波長360nm、蛍光波長450nm)による分析に供した。

なお、ごま油、ピーナッツ、ピーナッツバターについては、メタノール-水ではなくクロロホルムで抽出し、フロリジルカラム(ク

ロロホルム・メタノール(9:1)で洗浄、アセトン・水(99:1)で溶出)でクリーンアップを行ない、溶出液をトリフルオロ酢酸で処理しHPLCで分析するとともに、処理せずにシリカゲルHPTLC(クロロホルム・アセトン(9:1)、エーテル・メタノール・水(94:4.5:1.5))で分析した。

3.アフラトキシンの暴露評価

(AFB₁の暴露評価)

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ると思われる以下の11品目とした。

- ・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
- ・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)

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サンプルであった(それぞれの細目は表1のとおり)。検出下限は0.1ng/gとした。

(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だが、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ており、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（AFB1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AFB1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。

(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）と、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）の2つのシナリオを適用した。

3) 食品摂取量に関するシミュレーションデータ

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。

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が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が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。カカオからのアフラトキシンの摂取量は、チョコレート類の摂取量から求めた。この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を適切な組み合わせによりグループに分けて推定を行なった。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%

とした。

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、摂取した者のサンプル数が少ない以下のもの

- ・1歳から6歳のアーモンド
 - ・15歳から19歳のピーナツバター
 - ・15歳から19歳のピーナツ
 - ・1歳から19歳のとうがらし
 - ・1歳から19歳のピスタチオ
- についてはそれぞれ適切な割合を用いた。

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 AFB1 の他に B₁ 以外も含めたトータル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、AFB1 とトータルアフラトキシン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 (AFB1 のみ 10 μg/kg)

シナリオ b : AFB1 : 4 μg/kg or

総アフラトキシン : 8 μg/kg

シナリオ c : AFB1 : 10 μg/kg or

総アフラトキシン : 15 μg/kg

シナリオ d : AFB1 : 10 μg/kg or

総アフラトキシン : 20 μg/kg

従って、含有量のシミュレーションでは、AFB1 とトータルアフラトキ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&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. 研究結果

1. アフラトキシンの毒性

1) 急性毒性

LD₅₀ は、50g 体重のアヒルヒナに対して、経口投与でおこなった実験から AFB1 : 18.2 μg, B2 : 84.8 μg, G1 : 39.2 μg, G2 : 172.5 μg と算出された (7)。AFB2 および AFG の LD50 はアヒルでそれぞれ 1.76mg/kg, 2.83mg/kg であった。ラットでは 200mg/kg まで毒性は認められなかった (8)。AFB1 は LD₅₀ の半分以下の用量で急性の肝毒性を起こす。ヒト肝細胞に対する LD50 は AFB1 : 1ppm, G1 : 5ppm, G2 : 16ppm であった (9)。動物細胞や種々の動物実験を用いた毒性実験の結果から、G1、B2、G2 の毒性はそれぞれ B1 の 50%、20% および 10% である (9)。

2) 生殖毒性

妊娠マウスへの投与実験の結果、AFG1 では肝臓の中性脂肪の上昇が見られ、AFB1 では肝臓の中性脂肪と脂肪酸の蓄積および肝臓、腎臓での細胞毒性が認められた。

3) 遺伝毒性

アフラトキシンおよびその代謝物は、チトクローム p450 によって活性型求電子性中間体 (エポキシド) となり、DNA や細胞内たんぱく質と結合し (DNA アダクト、たんぱく質アダクト)、がん化を招来する。AFB1 の遺伝毒性およびがん化メカニズムは広く研究されているが、AFB1 は DNA に結合し、ガン抑制遺伝子である p53 のコドン 239 番目のグアニンをチミジンに変異させ、その機能を失わせる。ガン遺伝子である Ki-ras や c-myc, c-Ha-ras、14-3-3β 遺伝子にも変異を起こし腫瘍細胞を異常増殖させる。これらの変異ががん化メカニズムのひとつだと考えられている。生成されるエポキシドがグルタチオン S- トランスフェラーゼの作用を受けグルタチオンと結合することで解毒され、DNA 損傷は起こらない。IARC のモノグラフにその代

謝系および変異に関して詳しく書かれているが、DNA に結合する活性および発がん性が最も強いのは AFB1 である。アフラトキシンの構造のなかで、ジヒドロフラン環の 2, 3 の二重結合が発がん性に関与しているため、この構造を有する AFG1、AFM1、AFQ1、アフラトキシコールも AFB1 より弱いが発がん性はある。2001 年に行われた JECFA での AFM1 に対する評価によれば、発ガンリスクは AFB1 の 10 分の 1 と推定された。しかし AFB2 と AFG2 の遺伝毒性に関しては動物実験の結果では DNA 損傷、姉妹染色体交換および細胞のトランスフォーメーションを起こすが、遺伝子変異は起こさない。また、真菌においては遺伝子変異も組み替えも起こさないが細菌に対しては遺伝子変異を起こすことが報告されている。しかしヒトに対する発がん性に関しての見解はない。ただし、AFB2 が代謝系酵素によって AFB1 に変換する可能性を報告した論文があるため、関連文献調査を行った。その結果、アヒル肝臓のポストミトコンドリア上澄液において AFB2 から AFB1 への変換が確認されたが、ラット、マウス、ヒトの上澄液ではそのような変換は検出されなかった。すなわち、動物種により AFB2 から AFB1 への変換は起こるが、ヒトにおいてのその危険性はきわめて少ないといえる。

4) 免疫毒性

ラットにおける実験結果から、低レベルの A F の継続的な曝露は成長期の宿主においての感染やガンに対する感受性を高めることが見出されている。

最近の報告では、アフラトキシン投与によってアレルギー発症に関係の深い Th2 タイプの T 細胞が増加する傾向があることが指摘されている。また、用量によって免疫抑制に働いたり亢進したりすることが見出されている。AFB1 はマクロファージの食食能を低下させ、IL-2 分泌能を低下させるため、感染抵抗性への影響も懸念される。

5) グルコース輸送障害

グルコース代謝に関係の深い Glyoxalase-1 活性は低レベルの AFB1 により抑制される。グルコースに対する耐性の変化が、アフラトキシンを介する肝臓の過酸化を誘引すると考えられている。

6) B 型肝炎ウイルスとアフラトキシン

肝炎ウイルスに感染することにより AFB1 の代謝活性が上昇し、AFB1-DNA アダクト形成ができたのち、その修復を肝炎ウイルス由来タンパクが阻害するため、p53 遺伝子上の変異が進み、相乗的にがん化を促進すると考えられている。

7) ヒトでの発がん性のリスク評価

1998 年の JECFA の評価によると、ヒトに対する AFB1 の原発性肝臓ガンへのリスクは、一日体重 1 kg あたり 1 ng の AFB1 を毎日摂取すると仮定した場合、肝炎ウイルスに感染していない健康なヒトでは 10 万人に 0.01 人が、B 型肝炎ウイルスに感染しているヒトでは 0.3 人が、AFB1 が原因で肝ガンになると推定している。

しかし、ヒトに対する疫学的研究はアフラトキシン摂取と相関性の高い適切なバイオマーカーがまだ検討の段階であることや、人種の違いや個体差により代謝系や解毒酵素の活性が大きく違うことなど検討を有する問題が多い。

2. 我が国での汚染実態調査結果

アフラトキシンは、20 食品目、875 試料を 3 年間通年で調査した。その結果をまとめたものが表 2 であるが、わが国に流通している市販の胡麻油、米、ポップコーン、豆がし、コーンフレーク、生トウモロコシ、スイートコーン、そば、せんべい、ピールからは検出限界以上のアフラトキシンは検出されなかった。ピーナッツ、チョコレート、ピスタチオ、はと麦、そば粉、香辛料、ココア、ピーナッツバター、アーモンド、コーングリッツからは、検出限界以上のアフラトキシンが検出され、はと麦では AFB1 が 9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ も含んでいるものもあったが、おおむねその濃度は低レベルであった。3 年間で測定した検体数を用いて平均汚染濃度を求めたが、いずれの汚染食品目からも 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を超えるような汚染濃度は検出されなかった。このことは、散発的にアフラトキシンの汚染があることを示している。また、ピーナッツ、コーングリッツは、初年度、次年度は汚染が認められなかったが、最終年度に検出限界以上の汚染食品が検出された例から、長期間のモニタリ

ングの必要性が明確となった。

検出された食品における AFB1, B2, G1, G2 の割合を見て見ると、コーングリッツ、ピスタチオ、そば粉、香辛料は B グループが主流と考えられたが、そのほかの食品目では、BG グループが多かった。特にピーナッツでは、B グループより G グループのほうが汚染濃度が高いという現象が見られた。この傾向は、最近頻度を増しており、今後注意深くモニタリングしていく必要がある。

ピーナッツバターを例に個々のアフラトキシンとその総量との関係を示してみると、AFB1 が大部分の試料で最も高く、総量との間の比は 1:2 (AFB1:TAF) 程度であった。この数値は、2007 年に発表された欧州食品安全機構 (EFSA) からのフードチェーン中の汚染物質に関する委員会 (CONTAM パネル) の報告書では、トータルアフラトキシン量を AFB1 の二倍と推定しているため、現在の汚染実態と考えるには、妥当な数値であると考えられた。

3. 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。

4. 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 つの下限値以下の仮定別、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 AFB1 の曝露量は、もっとも安全側をとったシナリオである「現状 (AFB1 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 $2.06 \text{ng}/\text{kg}/\text{day}$ であり、もっとも少なめに見積もられる「AFB1 $4 \mu\text{g}/\text{kg}$, TAF 8

$\mu\text{g}/\text{kg}$ 」の B で 99.9 パーセンタイル値は $1.88 \text{ng}/\text{kg}/\text{day}$ であった。 $1 \text{ng}/\text{kg}/\text{day}$ 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

アフラトキシンの毒性は、急性毒性、生殖毒性、免疫毒性、遺伝毒性から評価されているが、IARC が評価しているように、発ガン性が最も重要な健康被害である。そのメカニズムに関しては、AFB1 で詳細に研究されているが、アフラトキシンのジヒドロフラン環の 2, 3 の二重結合が発ガン性に関与しており、二重結合の部分がチトクローム P450 により 8, 9 エポキシド化し、DNA や細胞内タンパクに特異的に結合し、遺伝子変異を起こすことによりガン化が引き起こされるには AFB1 よりも弱い発ガン性が認められている。一方、エポキシド化からグルタチオン S-トランスフェラーゼの作用を受けた場合には、グルタチオン抱合体を形成し、AFB1 は解毒される。すなわちこのエポキシドからの DNA への結合変換と解毒へのバランスがガン化の大きなファクターとなっている。マウスなどの動物種では AFB1 の原発性ガン原性に抵抗性があるが、これはラットなどの AFB1 に対して感受性の高い動物に比べて 3 倍から 5 倍グルタチオン S-トランスフェラーゼ活性が高いからだといわれている。ヒトはラットやマウスに比べ 8, 9-エポキシド複合体に対するグルタチオン S-トランスフェラーゼ活性は低いので、アフラトキシンに対する解毒能力は低いことが考えられる。

AFB1 の他、同様に二重結合を有する AFG1, AFM1, AFQ1, AFP1 およびアフラトキシコールは AFB1 ほど活性が強くないが発ガン性を有する。

二重結合をもたない AFB2 および AFG2 の発ガン性に関する信頼性の高い報告はなされていない。しかしアヒルにおいては AFB2 が代謝によって AFB1 になることが報告されており、AFB2 および AFG2 が発ガン性を示す場合には、何らかの代謝を受け AFB1 あるいは AFG1 に変換するプロセスが重要であると考えられる。いままでの報告では、ヒト細胞を用いた *in vitro* の実験からはこのような

変換が起こる可能性は示されていない。しかし AFB2 および AFG2 の急性毒性は、実験動物や培養細胞を用いた実験から、それぞれ AFB1 の 20% および 10% であることが明らかになっており、遺伝毒性はなくても基準値を設定する場合には AFB2 および AFG2 も考慮に入れるべきであろう。現時点ではアフラトキシンの発がん性リスクの推定には、AFB1 の汚染濃度が使われているが、コーデックス規格であるトータルアフラトキシンとして基準値を設定する方法は、AFB1 以外のアフラトキシン類による発ガン性をも含めた健康被害を未然に防止する目的では妥当であるといえる。

毒性評価の結果を基に基準値を設定するためには、現在わが国に流通している食品がどの程度アフラトキシンに汚染しているか、また、その食品を摂取することによりどの程度わが国の国民がアフラトキシンに暴露されているかを把握し、正確にわが国におけるアフラトキシンのリスクを評価する必要がある。そこで、平成16年度から平成18年度までアフラトキシンに汚染された報告のある食品目を中心に、20食品目875検体を対象にアフラトキシン汚染を調査した。

その結果、ピーナッツ、チョコレート、ピスタチオ、はと麦、そば粉、香辛料、ココア、ピーナッツバター、アーモンド、コーングリッツに、定量限界値以上の濃度の汚染が認められた。特にピーナッツバターは、スーダンのアフラトキシン汚染地帯においては、ピーナッツバターが肝臓癌のリスク因子であることが見出されている(10)ことから、我が国におけるピーナッツバターの消費形態の調査を踏まえた対応が必要である。そば粉は汚染が認められたが、いまのところそば麵からは検出されていない。その他、香辛料、ココア、チョコレート、ホワイトチョコレート、ハトムギ、アーモンド、ピスタチオナッツ、ピーナッツ、コーングリッツにも汚染が認められたことから、今後これら食品もアフラトキシン汚染のリスク食品として対応する必要がある。

3年間の実態調査結果と検出された食品の摂取量から、確率論的手法により、わが国のアフラトキシン暴露量の推定を行なった。また、基準値を設定すると仮定した場合、以下の4

つのシナリオ

シナリオ a: 現状 (AFB1 のみ $10 \mu\text{g}/\text{kg}$)、
シナリオ b: AFB1: $4 \mu\text{g}/\text{kg}$ および総アフラトキシン: $8 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、

シナリオ c: AFB1: $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ および総アフラトキシン: $15 \mu\text{g}/\text{kg}$

シナリオ d: AFB1: $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ および総アフラトキシン: $20 \mu\text{g}/\text{kg}$

を想定して、それぞれの暴露量の推定を試みた。もっとも安全側をとったシナリオでも 99.9パーセンタイル値が $2.06\text{ng}/\text{kg}/\text{day}$ であり、もっとも少なめで 99.9パーセンタイル値は $1.88\text{ng}/\text{kg}/\text{day}$ であった。 $1\text{ng}/\text{kg}/\text{day}$ 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。

すなわち AFB1 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 AFB1 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。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を強く支持している。

今回の結果を、 $1\text{ng}/\text{kg}/\text{day}$ 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(表 5)。これまでの知見によれば、AFB1 を継続的に $1\text{ng}/\text{kg}/\text{day}$ 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 $1\text{ng}/\text{kg}/\text{day}$ 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。

Codex は 2005 年に未加工アーモンド・ヘーゼルナッツ・ピスタチオの総アフラトキシン規制値 $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ を提案した。2006 年会合では Codex はこれら調理済みナッツについて $8 \mu\text{g}/\text{kg}$ / kg を提案しているがまだ最終決定はされていない。

これを受けて2007年6月にJECFAが開かれ、そのリスクに関して討議される予定になっているが、EFSAのフードチェーン中の汚染物質に関する委員会（CONTAMパネル）は、加工アーモンド・ヘーゼルナッツ・ピスタチオの最大規制値（トータルアフラトキシン：4 μ g/kg, B1：2 μ g/kg）と比較して、三種のナッツのこれまでより高い新しい規制値により消費者の健康リスクが高くなる可能性について科学的根拠の提供を諮問された。

CONTAMパネルの報告書によると（11）、各種食品中アフラトキシン濃度について約4万の分析結果を調査した結果、約75%の検体からは検出されず、検出された場合においては主にAFB1が大半を占めていた。しかし、トータルアフラトキシン量を想定するときにはAFB1の二倍と仮定した。三種のナッツのアフラトキシン最大規制値の4から8又は10 μ g/kgへの変更は、平均アフラトキシン暴露量を1%程度しか変化させなかった。このことからアーモンド・ヘーゼルナッツ・ピスタチオの最大規制値が増加することは全ての食品に由来する総量や発ガンリスクにはわずかな影響しか与えない。この評価にあたってCONTAMパネルは高レベル摂取者についても考慮している。

わが国ではアフラトキシン汚染食品の種類も汚染量も少なく、かつナッツの消費量は非常に少ないことから寄与率が小さく、Codexの提案に関して大きなリスクの変化はないものと考えられた。

E.まとめ

1993年、2002年 IARC Monograph および1998年 JECFA Monograph に加えて、最近の文献調査結果を加えて、トータルアフラトキシン（AFB1, AFB2, AFG1, AFG2）の毒性評価をした。トータルアフラトキシンの内 AFB1, AFG1 はエポキシドを形成し、DNA 結合活性を有するため、発ガン性がある。一方、AFB2 および AFG2 は、発ガン性はヒトでは評価されていないが、急性毒性があることや、代謝によって AFB1 や AFG1 に変換する可能性が否定できないことから、トータルアフラトキシンとして、4種類のアフラトキシン化合物をす

べて規制対象にすることは、発ガン性以外の毒性を含めた健康被害を防止する目的から意味のあるものである。

わが国でのアフラトキシン汚染実態を3年間通年で調査した結果、ピーナッツ、チョコレート、ピスタチオ、はと麦、そば粉、香辛料、ココア、ピーナッツバター、アーモンド、コーングリッツに、定量限界値以上の濃度の汚染が認められたが、これらの濃度は低レベルであった。

日本人の AFB1 曝露評価は、3年間通年で行った実態調査結果を基に、日常の食品摂取による AFB1 曝露量の推定評価として行った。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 AFB1 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 AFB1 の摂取量を推定した。その結果、AFB1 に対して 10 μ g/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 AFB1 の曝露量は、もっとも安全側をとったシナリオである「現状（AFB1 のみ 10 μ g/kg）」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「4 μ g/kg 規制値（AFB1 として）」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。

多くの食品においては、AFB1 が汚染の大半を占めていたが、今年度ピーナッツから AFB1 より AFG1 の濃度が高いものが検出された。全体的にみれば AFB1 優勢であるが、今後さらなる調査を続け、総アフラトキシンに占める各アフラトキシンの割合を注意深くモニタリングしていき、AFB1 のみの現行の規制を継続していくべきかどうかを見直す必要がある。

F. 引用文献

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

- (2) Scudamore KA, Nawaz S, Hetmanski MT, Rainbird SC (1998) Mycotoxins in ingredients of animal feeding stuffs: III. Determination of mycotoxins in rice bran. *Food Addit. Contam.*, 15, 185-94.
- (3) Escobar A, Regueiro OS (2002) Determination of aflatoxin B1 in food and feedstuffs in Cuba (1990 through 1996) using an immunoenzymatic reagent kit (Aflacen). *J. Food Prote.*, 65, 219-21.
- (4) Williams JH, Phillips TD, Jolly PE, Stiles JK, Jolly CM, Aggarwal D (2004) Human aflatoxicosis in developing countries: a review of toxicology, exposure, potential health consequences, and interventions. *Am. J. Clin. Nutr.*, 80, 1106-22.
- (5) Park JW, Kim EK, Kim YB (2004) Estimation of the daily exposure of Koreans to aflatoxin B1 through food consumption. *Food Add. Cont.*, 21, 70-5
- (6) Tabata S, Kamimura H, Ibe A, Hashimoto H, Iida M, Tamura Y, Nishima T (1993) Aflatoxin contamination in foods and foodstuffs in Tokyo: 1986-1990. *J. AOAC Int.*, 76, 32-5.
- (7) B.A. Carnaghan, et al., Toxicity and fluorescence properties of the aflatoxins. *Nature*, 1101 (1963)
- (8) Wogan, G.N., et al., Structure-activity relationship in toxicity and carcinogenicity of aflatoxins and analogs. *Cancer research*, 31, 1936 (1971)
- (9) K. Terao, and K. Ohtsubo, Mycotoxins and animal foods, Chapter 21, pp 455 (1986)
- (10) Omer RE, Verhoef L, Van't Veer P, Idris MO, Kampman E, Bunschoten A, Kok FJ Peanut butter intake, GSTM1 genotype and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Sudan. *Cancer Causes Control*, 12, 23-32. (2001)
- (11) Opinion of the Scientific Panel CONTAM related to the potential increase of consumer health risk by a possible increase of the existing maximum levels for aflatoxins in almonds, hazelnuts and pistachios and derived products 1 March 2007

http://www.efsa.europa.eu/en/science/contam/contam_opinions/ej446_aflatoxins.html

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sugita-Konishi, Y., : The mechanism of the carcinogenic effect of aflatoxins and the occurrence of Aflatoxin in nuts in Japan. *Mycotoxins*, **55**, 129-132 (2005)
- 2) 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)
- 3) Maragos, C. M., Busman, M., and Sugita-Konishi, Y., : Production and Characterization of a Monoclonal Antibody Cross-Reactive With the Mycotoxins Nivalenol and 4-Deoxynivalenol. *Food Additives Contamin.*, **23**, 816-825 (2006)
- 4) Sugita-Konishi, Y., Tanaka, T., Nakajima, M., Fujita, K., Norizuki, H., Mochizuki, M. and Takatori, K.: The Comparison of two clean-up procedures, multifunctional column and immunoaffinity column, for HPLC determination of ochratoxin A in cereals, raisins and green coffee beans. *TALANTA*, **69**, 650-655 (2006)
- 5) Park, B. J., Takatori, K., Sugita-Konishi, Y., Kim, I.K., Lee, M.H., Han, D.H., Chung, K.H., Hyun, S.O., and Park, J.C.: Degradation of mycotoxins using microwave-induced argon plasma at atmospheric pressure. *Surface and Coating Technology*, in press (2007)
- 6) 小西良子：実験動物を用いての毒性評価マイコトキシンス, 56-2, 105-115(2006)
- 7) Y. Sugita-Konishi, A. Kubosaki, M. Aihara¹⁾, 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.

- 8) S. Kumagai, M. Nakajima, S. Tabata, E. Ishikuro, T. Tanaka, H. Norizuki, Y. Itoh, K. Aoyama, K. Fujita, S. Kai, T. Sato, S. Saito, N. Yoshiike, Y. Sugita-Konishi, Aflatoxin and ochratoxin A contamination in retail foods and intake of these mycotoxins in Japan. *Food Addit. Contamin.* 2007, in press.
- 9) Y. Sugita-Konishi, A. Kubosaki, M. Aihara, B. J. Park, T. Tanaka, Y. Suzuki, K. Takatori, M. Hirose, M. Functional, biochemical and immunological effects of nivalenol after oral administration for 90-day in F344 rats. ISOMYCO'06 Bangkok, proceedings
- 10) M. Takahashi, M. Shibutani, Y. Sugita-Konishi, M. Aihara, K. Inoue, G-H. Woo, H. Fujimoto, M. Hirose; A 90-day subchronic toxicity study of nivalenol, a trichothecene mycotoxin, in F344 rats. *Food and Chemical Toxicology*, submitted.
- 11) A. Kubosaki, M. Aihara, B. J. Park, Y. Sugiura, M. Shibutani, M. Hirose, Y. Suzuki, K. Takatori, Y. Sugita-Konishi, Immunotoxicity of Nivalenol after Subchronic Dietary Exposure to Rats, *Food and Chemical Toxicology*, submitted.
2. 口頭発表
- 1) 小西良子「アフラトキシン—その発ガン性と汚染実態」マイコトキシン研究会学術講演会、2005年1月
- 2) Y. Sugita-Konishi, S. Kumagai “Occurrence of Aflatoxins, Ochratoxin A and Fumonisin in Retailed Foods in Japan,” 40th Toxic Microorganisms Joint Panel Meeting, Matsushima, Japan, Nov. (2005)
- 3) A. Kubosaki, Y. Sugita-Konishi “Production of reactive oxygens species following Aflatoxins exposure in human hepatoma cell line” 40th Toxic Microorganisms Joint Panel Meeting, Matsushima, Japan, Nov.
- 4) 小西良子「実験動物を用いての毒性評価」マイコトキシン研究会学術講演会、2006年1月
- 5) 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, (2006)
- 6) 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-ISMICO Bangkok '06* (2006)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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）
- 10) 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

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)

- 11) 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)
- 12) 小西良子, 高鳥浩介, 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およびアフラトキシンの汚染実態と暴露評価 第92

回日本食品衛生学会 (2006)

- 13) 小西 良子: 本邦におけるオクラトキシンA汚染の実態とその汚染カビ-オーバービュー, 第60回マイコトキシン研究会学術講演会シンポジウム, (2006)
- 14) 松田 瑛奈, 朴奉柱, 葉袋 裕二, 芳賀実, 小西 良子: トリコテセン系マイコトキシンのマクロファージへのサイトカイン産生能, 日本農芸化学会 2006 年度大会 (2006)

H. 知的財産権の出願登録状況

なし

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 平成16年度から平成18年度までのアフラトキシン汚染実態調査結果

アフラトキシン 3年間 食品目 20 検体数 875

	年度			合計	汚染件数	平均汚染濃度(範囲、 $\mu\text{g}/\text{kg}$)				
	H16	H17	H18			B1	B2	G1	G2	Total Af
ピーナッツ	60	60	30	150	1	4.88	0.31	20.9	1.90	28.0
チョコ	/	41	23	64	34	0.27(0.1-0.88)	0.13(0.1-0.18)	0.13(0.1-0.33)	0.1(0.1)	0.33(0.1-1.21)
ピスタチオ	/	/	5	5	1	0.38(0.38)	-	-	-	0.38(0.38)
はと麦	/	/	17	17	6	2.45(0.29-9.0)	0.38(0.1-0.58)	0.16(0.1-0.30)	-	2.77(0.31-9.71)
そば粉	12	11	6	28	2	0.53(0.24-0.81)	0.17(0.173)	-	-	0.61(0.238-0.987)
香辛料	/	/	21	21	5	0.36(0.1-1.0)	-	0.2(0.2)	-	0.44(0.1-1.0)
ココア	/	/	11	11	8	0.33(0.17-0.60)	0.13(0.1-0.15)	0.11(0.1-0.11)	-	0.40(0.17-0.85)
ピーナッツバター	21	20	21	62	21	0.86(0.1-2.59)	0.25(0.1-0.52)	0.37(0.1-0.81)	0.2(0.12-0.46)	1.18(0.1-3.92)
アーモンド	/	/	24	24	6	0.37(0.1-0.89)	0.14(0.1-0.17)	0.1(0.1-0.12)	-	0.43(0.1-1.06)
コーングリッツ	10	10	10	30	2	0.20(0.19-0.21)	-	-	-	0.20(0.19-0.21)
胡麻油	10	10	10	30	0	-	-	-	-	-
こめ	53	30	10	93	0	-	-	-	-	-
ポップコーン	10	10	10	30	0	-	-	-	-	-
豆がし	/	20	20	40	0	-	-	-	-	-
コーンフレーク	20	15	15	50	0	-	-	-	-	-
生トウモロコシ	10	/	/	10	0	-	-	-	-	-
スイートコーン	50	30	10	90	0	-	-	-	-	-
そば	39	20	25	84	0	-	-	-	-	-
せんべい	/	/	20	20	0	-	-	-	-	-
ビール	/	/	20	20	0	-	-	-	-	-

表3-1 食品摂取人数

	年齢(人数)					TOTAL(17827)
	1-6(788)	7-14(1359)	15-19(948)	20-(14732)		
カバリーリングチョコ	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3-2 食品摂取割合(%)

	年齢(人数)					TOTAL(17827)
	1-6(788)	7-14(1359)	15-19(948)	20-(14732)		
カバリーリングチョコ	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	B1:10のみ		B1:4, total:8		B1:10, total:15		B1:10, total:20		(ng/kg·BW/day)	
	仮定A	仮定B	仮定A	仮定B	仮定A	仮定B	仮定A	仮定B	B1:10, total:20	仮定B
10パーセンタイル	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
50パーセンタイル	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
80パーセンタイル	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
90パーセンタイル	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
95パーセンタイル	0.003	0.004	0.003	0.003	0.003	0.003	0.004	0.003	0.003	0.004
97.5パーセンタイル	0.009	0.010	0.009	0.010	0.010	0.010	0.010	0.009	0.009	0.010
99.0パーセンタイル	0.045	0.051	0.041	0.048	0.043	0.043	0.049	0.042	0.042	0.049
99.5パーセンタイル	0.305	0.307	0.259	0.261	0.283	0.283	0.285	0.285	0.285	0.286
99.9パーセンタイル	2.063	2.063	1.881	1.880	1.956	1.956	1.956	1.859	1.859	1.958

毒性学的研究 <抜粋>

1. 急性毒性

他の review で述べられているのでここでは省略する。

2. 生殖毒性

● 妊娠マウスを用いて、AFG1 4.8 ng/kg bw/day および AFB1 0.8ng ng/kg bw/day を独立にまたは共に飼料に混ぜて与えた場合、子供マウスにおいて、AFG1 では肝臓の中性脂肪の上昇が見られ、AFB1 では肝臓の中性脂肪と脂肪酸の蓄積および肝臓、腎臓での細胞毒性が認められた。

3. 遺伝毒性

● AFB1 はDNAに結合し、p53 のコドン 249 番目のグアニンをチミジンに変異させる作用を持つ。この変異は p53 遺伝子特有の働きを阻害するのだが、一般にこのような毒性を異型接合性と呼んでいる。ヘテロロジニアスな化学物質に対する代謝系を有する *Saccharomyces cerevisiae* 試験種を用いた実験結果から、活性化された AFB1 は DNA 組み換えを潜在的に誘引することが明らかになった。

● ラットは AFB1 原発性肝ガンに感受性が高く、マウスは低い。この種による感受性の違いを、AFB1-アルブミンアダクトの量により比較してみると、ラットでは染色体異常量と血中の AFB1-アルブミンアダクトに相関性があった。また、マウスよりラットの方が AFB1-アルブミンアダクトの量が高かった。

● AFB1-アルブミンアダクトの生成は、異なる種における AFB1 原発性肝ガンに対する感受性を反映している。尿中の AFB1-N7 グアニンアダクトも中国の集団例においては肝ガン発症の進行に関係するリスクと関係していた。

4. 免疫毒性

● ラットにおける実験結果から、低レベルの A F の継続的な曝露は成長期の宿主においての感染やガンに対する感受性を高めることが見出されている。

● 呼吸器からの AF の曝露も、肺の局所および全身の免疫防除機構を衰えさせる。

5. アフラトキシンの発がん性を修飾する因子

● 低カロリー食は AFB1 が誘引する DNA 合成を肝臓と腎臓において遅延させる。

● 低タンパク食は AFB1 が誘発する腫瘍が出現するために要する期間は長くなったが、腫瘍の大きさ、数などが減少した。

● 高脂肪食は高炭水化物食よりチトクローム 1A1 と 2B1 活性を高くする。このことは AFB1 の解毒を促進し、肝高分子タンパク質と結合する AFB1 の量を減らすことに役立つ。

● 今後の重要な問題として次のものが挙げられる。

- 1) アフラトキシンから生物活性を有するエポキシド代謝物への異なる代謝経路
- 2) エポキシドから生物活性体への変換活性と解毒活性へのバランス
- 3) AFB1 エポキシドと DNA との関係とガン化への変異
- 4) AFB1 エポキシドの細胞毒性と発ガン性に対する役割
- 5) 毒性発現における非エポキシドの重要性
- 6) マイコトキシンに関連性のない疾病の進行への寄与度
6. 核酸およびタンパクと結合したアフラトキシン残基
 - セリンの前処理は、用量依存性に AFB1-DNA 結合を阻害する。
 - ヒト、マウス、ラットで生成された AFB1-DNA アダクトは標的細胞で DNA 損傷をおこすが、ゲッシー類で得られた結果が、ヒトにおける AFB1-DNA アダクトの影響に関する結果が不完全であることからそのままヒトに外挿することは出来ない。
7. グルコース輸送
 - グルコース代謝に関係の深い Glyoxalase-1 活性は低レベルの AFB1 により抑制されるので、グルコースに対する耐性の変化が、肝臓の AF を介する過酸化を誘引すると考えられている。
8. コットンシード中のアンモニア処理アフラトキシンの影響
 - 大気圧を用いた試料中のアンモニウム処理は、飼料中の AFB1, AFM1 のミルクへの移行を減少させる。このことによって肝ガンへのリスクを減らすことが出来る。
9. ウッドチャック、アヒル、リス、ツバイにおける B 型肝炎ウイルスとアフラトキシン
 - 肝炎ウイルスに感染することにより AFB1 の代謝活性が上昇し、AFB1-DNA アダクト形成に影響がでるものと考えられていることから、AFB1 と B 型肝炎ウイルスは、相乗作用をもつ。
10. ヒトにおける情報
 - 10-1. アフラトキシン曝露のバイオマーカー
 - ゲッシー類では、血清中の AFB1-アルブミンアダクトは、肝で出来ている AFB1-DNA アダクトのマーカーであり、これらのパラメーターは少なくとも、AFB1 原発性肝ガンへの感受性と関係している。このマーカーは今後検討していかなければならない問題である。
 - 10-2. ヒト肝細胞ガンにおける p53 ガン抑制遺伝子の変異
 - p53 ガン抑制遺伝子上にいくつかの変異はアフラトキシン曝露の特異的マーカーとなるであろうという仮定は、肝ガン疫学的調査の分野の突破口となるかもしれない。特に p53 とアフラトキシンの関係の特異性を確かめることは、アフラトキシンが肝ガン発症の原発であるかどうかの評価や肝炎ウイルスとの相互作用の可能性を見定めることに役立つであろう。
 - 10-3. 原発性肝ガンの疫学的調査

アフリカやアジアなど食物にアフラトキシンが相当含まれている地域における多くの疫