総説

カビ毒のリスク評価と国際的な動向

小西 良子* 杉山 圭一

The Risk Assessment of Mycotoxins and Its International Trends

Yoshiko KONISHI and Kei-ichi SUGIYAMA

Division of Microbiology, National Institute of Health Sciences:
1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; *Corresponding author

1. はじめに

ヘルスカナダの Kuiper-Goodman¹⁾によれば食品を汚染する有害物質の健康被害リスク度は、急性においては、微生物が最も高く、藻類毒、植物毒、カビ毒、残留農薬、食品添加物の順に低くなるが、慢性リスクはカビ毒が首位であるという。そしてその理由として、発がん性と暴露頻度の高さを挙げている。すなわち、カビ毒は慢性疾患の原因物質として、最も憂慮すべき食品汚染物質と考えられている。

カビ毒とは、カビが産生する二次代謝物のうち、ヒトや動物に発がんや腎臓、肝臓、胃腸障害など健康被害を引き起こす化合物を言う。今までに発見されているカビ毒のほとんどは、低分子で熱に強く、食品加工過程での減衰や消失は期待できないため、その暴露頻度は高くなる。また、気候変動などでその汚染の程度が左右されるため、意図的に使用する食品添加物や農薬とは異なり、人間の制御が効きにくい有害物質でもある。すなわち、カビ毒の暴露をいかに最小限に抑えるかが、食品安全確保において克服すべき課題である。

カビ毒防御に向けての国際的な動きとして、生産国では農業規範を守ること、すなわち生産段階および貯蔵段階でのカビ毒の汚染を制御するよう努力し、輸入国では規格基準を設けることでカビ毒の暴露リスクを低減させるよう努力する方向にある。

本稿では、特に食品を介して健康被害を起こす代表的なカビ毒に焦点をあて、最新の毒性およびリスク評価を紹介し、輸入国日本として今後考えていかなければならない制御および規制について紹介する。

【アフラトキシン】

アフラトキシンはビスフランとクマリン骨格にシクロペンタノンが結合した5つの環を基本構造とする化合物で、多くの類似体が存在するが、そのうち食品汚染頻度が高いものとしてアフラトキシン B₁ (AFB₁)、B₂ (AFB₂)、G₁ (AFG₁)、

G₂ (AFG₂)がある (Fig. 1)。乳加工品には、AFB₁の代謝物であるアフラトキシン M₁ (AFM₁)はAFB群の9a位に水酸基が付加した化合物であり²⁾、主に牛乳およびその加工品、鶏卵において検出される。

アフラトキシン産生菌は、*Aspergillus*属の真菌であり、熱帯地方に分布しているため、この地方から輸入される食品は汚染されている可能性が高い。

アフラトキシンの毒性に関しては、肝臓が主な標的臓器である。大量に摂取した場合には黄疸、急性腹水症などの肝臓障害を呈する食中毒 (アフラトキシコース) を起こす。

最近では2002年にケニアにおいて最も深刻なアフラトキシコースが発生しており、患者数317人を数え、そのうち125人が死亡した。米国CDCの調査結果によると、食中毒発生地域のトウモロコシの半数にAFB₁が20 µg/kg以上、3~12%のトウモロコシには100 µg/kg以上のAFB₁が汚染していた³⁾。一方、少量を慢性的に摂取し続けた場合には、原発性肝臓癌を引き起こすことが、国際がん研究機構 (IARC) およびFAO/WHO 合同食品添加物専門委員会 (JECFA) のリスク評価によって明らかとされている。アフラトキシン化合物の中で最も発がん性が高いのはAFB₁であり、ヒトに発がん性があるグループIに分類されている。

アフラトキシンを原発とする肝臓がんは、肝臓のチトクローム P450 酵素 (CYP_S) によってアフラトキシン-8,9 エポキシド体が生成され、DNA に結合することによって起こることが、AFB₁を用いた多くの研究によって解明されている。また、AFB₁と同様、8,9 エポキシド体を生成するAFG₁およびAFM₁にも発がん性があることは、実験動物によって証明されている。しかし発がん性はAFB₁に比べると1/10と考えられている^{4)~6)}。アフラトキシンの活性化体 (アフラトキシン-8,9 エポキシド) の活性化に関する研究は、AFB₁を対象に活発に行われているが、近年の精力的な研究から、肝臓のチトクローム P450 酵素の種類が、その活性化に深く関わっていることが明らかになってきた。摂取されたAFB₁はCYPsによって、極性

* 連絡先

国立医薬品食品衛生研究所 衛生微生物部: 〒158-5801 東京都世田谷区上用賀 1-18-1

Fig. 1. Structures of main mycotoxins

の高い AFQ₁, AFM₁, AFP₁ に代謝され、グルクロン酸抱合体などに解毒されるか、8,9 エポキシド体に代謝される。8,9 エポキシド体にはエクソ-とエンド-の異性体が存在し、エクソ-8,9 エポキシド体は細胞内のタンパク質や DNA に結合し、発がん性や細胞毒性を発現する。一方、エンド-8,9 エポキシド体は DNA と結合する能力を持っていない。主としてエクソ-8,9 エポキシド体生成には CYP3A4 および CYP3A5 がかわっており、エンド-8,9 エポキシド体生成には CYP1A2 がかわっている。両 8,9 エポキシド体は、グルタチオン S 転移フェラーゼ (GST) の作用を受け、グルタチオン抱合体として解毒されるが、エクソ-8,9 エポキシド体から代謝される 8,9 ジハイドロジオールは、ジアルデヒドを経て、一部はタンパク質に代表される高分子細胞成分と結合し、一部はジアルコールとなって解毒・排泄される^{7)~9)}。DNA や高分子タンパク質に結合した AFB₁ は、その後分解され、グアニン-AFB₁ またはリジン-AFB₁ として、尿中や血中に排出されるが (Fig. 2)、これらの物質はアフラトキシンの疫学分野において、アフラトキシンの暴露評価のバイオマーカーとして盛んに使われている^{10)~12)}。最近注目されているアフラトキシンの毒性として、免疫毒性が挙げられる¹³⁾。ヒト特

に幼児は、アフラトキシンの暴露によって栄養障害や免疫系に影響を及ぼし、肝炎などに罹患しやすくなり、発がんリスクがさらに高まるという悪循環が指摘されている。

ヒトへの発がんリスク評価も、AFB₁ を対象に行われている。評価方法としては、JECFA が行っている発がん予測式と欧州食品安全機関 (EFSA) が採り入れている暴露マージン法 (Margin of Exposure: MOE) の 2 つの方法が報告されている。

JECFA 方式では、AFB₁ を一日体重 1 kg 当たり 1 ng を一生摂取した場合、原発性肝臓がん発症リスクは健康人では 10 万人に 0.01 人、B 型肝炎キャリアでは 0.3 人となると評価している。すなわち AFB₁ 摂取量 (ng) が分かれば、 $(0.01 \times \text{健康者の割合} + 0.3 \times \text{B 型肝炎キャリアの割合})$ の式に乗じて、10 万人当たりの発がんリスクが求められることができる⁵⁾。MOE 方式では、ヒトの疫学的結果から計算された“10%のヒトが肝臓がんになる AFB₁ の用量 (ベンチマークドーズ: BMDL10; 870 ng/kg)”を、実際の AFB₁ 摂取量で除した値でリスクを評価する。一般的にはその値が 10,000 以上であれば、問題がないと考えられている¹⁴⁾。

アフラトキシンの制御に関しては、農作物への汚染を化

Fig. 2. The metabolites of aflatoxin B₁

表 1. 主なマイコトキシン、産生菌、汚染食品、一日暫定耐容摂取量および国際的な基準

マイコトキシン	主な産生菌	主な汚染食品	一日暫定耐容摂取量 (/kg (体重)/1 日)	国際的な基準値の有無
アフラトキシン (B ₁ , B ₂ , G ₁ , G ₂) アフラトキシン M1	<i>Aspergillus flavus</i> <i>Aspergillus parasiticus</i> <i>Aspergillus nomius</i>	ナッツ類, トウモロコシ, 米, 麦ハトムギ, 綿実, 香辛料 牛乳, チーズ, ヨーグルト	なし なし	コーデックス: ピー ナッツ (未加工) コーデックス: 牛乳
オクラトキシン A	<i>Aspergillus ochraceus</i> <i>Aspergillus carbonarius</i> <i>Penicillium verrucosum</i>	トウモロコシ, 麦, ナッツ類ワ イン, コーヒー豆, レズン, ビール, 豚肉製品	JECFA: 100 ng/kg (体重)/週	コーデックス: 麦類 (未加工・暫定) EU で設定
トリコテセン系 デオキシニバレノール	<i>Fusarium graminearum</i>	麦, 米, トウモロコシ	JECFA: 1 μg/kg (体重)/日	日本 (暫定) EU で設 定
ニバレノール	<i>Fusarium culmorum</i>	麦, 米, トウモロコシ	EC: 0.7 μg/kg (体重)/日	
T-2, HT-2	<i>Fusarium sporotrichioides</i>	麦, 米, トウモロコシ	JECFA: 0.06 μg/kg (体重)/日	EU で設定
フモニシン	<i>Fusarium moniliforme</i>	トウモロコシ, 麦, 大豆, アス パラ	JECFA: 2 μg /kg (体重)/日	表 3 参照
ゼアラレノン	<i>Fusarium graminearum</i> <i>Fusarium culmorum</i>	麦, ハトムギ, トウモロコシ	JECFA: 0.5 μg/kg (体重)/日 EC: 0.2 μg /kg (体重)/日	表 4 参照
パツリン	<i>Penicillium expansum</i>	リンゴ, リンゴ加工品	JECFA: 43 μg/kg (体重)/日	コーデックス: リンゴ ジュース

学的, 物理的, 生物学的に防御する多くの方法がすでに開発され実行されているが, 最近ではもっと積極的に, ヒトや動物での AFB₁ の解毒を促進する酵素を, 薬剤や食品成分で高める研究が注目されている. すなわち AFB₁-8,9 エポキシドへの生成を抑える薬物や化合物の探索である. 今までに合成ジチオールシオン化合物である oltipraz や食品添加物の Chlorophyllin, 抗酸化効果のある茶ポリフェノールやブロッコリースプラウトが, AFB₁ の DNA 結合を防止し, 原発性肝がんに対して予防効果があることが, 実験動物やヒトボランティアによる実験結果から報告されている^{14)~16)}.

現在わが国では AFB₁ のみを食品衛生法で規制してい

るが, コーデックス委員会も含めて国際的には AFB₁, AFB₂, AFG₁, AFG₂ を合わせたトータルアフラトキシンとして規制している国がほとんどである¹⁷⁾. 現行の AFB₁ 単独の規制に対し科学的根拠を検討するとともに, 国際的な動向に合わせていくことも今後検討すべき問題である (表 1)¹⁸⁾.

【トリコテセン系カビ毒】

C-12,13 にエポキシ環, C-9,10 に二重結合を有する 4 環構造 (トリコテセン骨格) を持つカビ毒は, トリコテセン系カビ毒と呼ばれており (Fig. 1), フザリウム属真菌によって産生されるフザリウム毒素の 1 種である. 構造の違いによりタイプ A~D まで分類されており, 食品の汚

染事例が多いトリコテセン系カビ毒はタイプ A または B がほとんどである。

トリコテセン系カビ毒が起因する食中毒としては、致死の被害を記録した事例に、旧ソビエト連邦シベリア、アムール地区で 1940 年代に起きた食中毒 (alimentary toxic aleukia (ATA 症) 食中毒性無白血血症) があり、その原因は T-2 トキシン (タイプ A) とされている。その代謝物として HT-2 トキシンがあるが、T-2 トキシンと共汚染している事例も多い。JECFA では 2001 年に T-2 トキシンおよび HT-2 トキシンに対して毒性評価を行い、一日耐容摂取量を T-2 トキシンと HT-2 トキシンを合わせて $0.06 \mu\text{g}/\text{kg}$ (体重)/日と設定している¹⁹⁾ (表 1)。

タイプ B に分類されているデオキシニバレノール (DON) やニバレノール (NIV) は、大量に摂取すると急性毒性として胃腸障害 (下痢、嘔吐) を呈する食中毒を引き起こす。第 2 次世界大戦時の食糧難のときに、わが国においても小麦などの穀類での食中毒事例が報告されている²⁰⁾。食糧事情のよくなった現在では、このような食中毒を懸念する必要は全くないが、少量の摂取による慢性毒性は憂慮しなければいけない問題である。2001 年に JECFA は、世界的な汚染が懸念されている DON に対して一日耐容摂取量を $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ (体重)/日と設定した (表 1)。この根拠となった毒性としては体重減少であるが、DON には慢性毒性として免疫毒性があることが指摘されている²¹⁾。わが国でも国産小麦には DON が汚染されていることが厚生労働科学研究などで明らかになったことから、2003 年に小麦玄麦を対象に暫定基準値を設定した (表 1)。しかし、国産小麦だけを見れば、フザリウム属真菌の種類によっては、DON と NIV の両方生産するため、DON とともに NIV も汚染する事例も多い。この共汚染が問題になる国は非常に限られていることもあり、NIV の毒性に関する研究は DON に比べると少なく、国際的な毒性評価も遅れている感は否めない。このような背景から、最近筆者らは精製した NIV を用いて、ラットでの 90 日間反復投与毒性試験を行った。その結果、NIV の最低影響量は $0.4 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日であることを見いだした²²⁾。また、免疫毒性に関連する反応も、 $0.4 \text{ mg}/\text{kg}$ (体重)/日から認められた²³⁾。

2000~2001 年にかけて欧州委員会 (EC) では NIV を含めたトリコテセン系カビ毒の毒性評価が行われ、暫定的ではあるが、NIV の一日暫定耐容摂取量を、 $0.7 \mu\text{g}/\text{kg}$ (体重)/日と設定している。しかしここでの根拠となるデータは、NIV を含む米の摂取により得られたものであり²⁴⁾ (表 1)、純度の高い NIV を用いた毒性試験が待たれていた。筆者らが得た最新の知見を基に、NIV に関するリスク評価が行われることが期待される。

【オクラトキシン A】

オクラトキシンは、熱帯地域では *Aspergillus* 属が、温帯地域では *Penicillium* 属が産生するカビ毒であり、食品汚染で問題となるものは、オクラトキシン A (OTA) とオクラト

キシシン B (OTB) である。しかし OTB にはほとんど毒性がないため、毒性評価および基準値策定の対象は OTA に限られている (表 1)。OTA の構造は 3,4-dihydro-3-methylisocoumarin が基本骨格となっており、C-7 のカルボニル基を介して L- β -フェニルアラニンがアミド結合している (Fig. 1)。そのため、フェニルアラニンのアナログとして、タンパク質合成阻害や酵素活性阻害などの毒性を発現するが、最も問題となるのは慢性毒性であろう。

OTA の標的臓器は腎臓であり、ブタではその感受性が最も高く、 $8 \mu\text{g}/\text{kg}$ (体重)/日の投与で腎機能低下を引き起こす。このことからこの値は現在の暫定週耐容摂取量 $100 \text{ ng}/\text{kg}$ (体重)/週の根拠にもなっている²⁵⁾ (表 1)。

OTA の発がん性は、1989 年にアメリカで行われた 2 年間投与毒性慢性試験の結果から、ラットでは無作用量が $21 \mu\text{g}/\text{kg}$ (体重)/日、マウス (♂) では $130 \mu\text{g}/\text{kg}$ (体重)/日と報告されている²⁶⁾。このことを受けて 1993 年 IARC は OTA の発がん性を再評価し、グループ 2B (ヒトに対して発がん危険性の可能性がある) に分類している²⁷⁾。しかし、OTA の発がん性のメカニズムに関しては、遺伝毒性のあるもの、すなわち直接 DNA と結合して起こるものなのか、OTA が細胞内の活性酸素生成 (ROS) や脂質過酸化を引き起こし、間接的に起こすものなのかについては答えが得られていなかった。そのため、OTA の基準値設定は先送りにされていた。2007 年 6 月に開かれた JECFA では、OTA の遺伝毒性に関する新しい知見が討論の対象となったが、*in vivo*, *in vitro* 系の遺伝毒性試験においては、陽性の結果が多く報告されているものの^{28)~33)}、DNA-アダクト形成などの確証的な証拠は得られていないと結論づけられた。しかし、今回初めて OTA の実験動物における結果から BMDL10 が示され (1 週間に 5 日間摂取するとして最適値 $25 \mu\text{g}/\text{kg}$ (体重)/日)、その用量よりも腎障害を引き起こす最小用量 ($8 \mu\text{g}/\text{kg}$ (体重)/日) のほうが低いと判断されたことから、OTA に関しては今までどおり 1 週間耐容摂取量 $100 \text{ ng}/\text{kg}$ (体重)/週でリスク評価を行うこととなった³⁴⁾。

OTA の基準値に関しては、EU 諸国が大規模な実態調査を行い EC では基準値を詳細に細分化して設定している。コーデックス委員会では暫定基準は設定されているものの基準値設定には至っていない (表 1)。

わが国でも、平成 16 年度から 3 年間通年で行った汚染実態調査の結果、規制がある AFB₁ に比べて、多様な食品にその汚染が認められた³⁵⁾。しかしその汚染濃度は低く、すぐに健康被害を懸念する汚染量ではなかった。今後より詳細な調査を継続し、その結果から暴露評価を行い基準値設定の必要性を検討していく必要がある。

【パツリン】

リンゴおよびそれを原料としたリンゴジュースなどの加工品から検出されるカビ毒であり、*Penicillium* 属により産生される^{36), 37)} (Fig. 1)。高濃度の摂取による致死活性が急性毒性として挙げられるが、慢性毒性については現時点

表 2. 各国のパツリンの規制値

国名	対象食品	規制値 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	出典*
日本	リンゴジュース	50 (暫定)	A
米国	リンゴジュース, 濃縮リンゴジュース, 食品中のリンゴジュース成分	50	A
EU	フルーツジュース, 濃縮還元用フルーツジュースおよびフルーツ果汁	50	B
	リンゴならびにリンゴジュースを原料に生産された蒸留酒, シードルおよびその他の酒類	50	
	アップルコンポート, アップルピューレなどリンゴ果実を含むリンゴ製品 (1 および 2 を除く)	25	
	乳幼児用の表示また当該用として販売されているリンゴジュースならびにアップルコンポート, アップルピューレなどリンゴ果実を含むリンゴ製品 (1)	10.0	
	穀類を主原料とした乳幼児用加工食品を除くベビーフード (2)	10.0	

* A: Worldwide regulations for mycotoxins in food and feed in 2003.

B: Commission regulation (EC) No. 1881/2006 of 19 December 2006, setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs, Official Journal of the European Union.

では結論は得られていない³⁸⁾。規制値については表 2 に示すとおりである^{39), 40)}。現在, パツリンの規制にあたってわが国は, 米国および EU とは異なり対象食品をリンゴジュースのみとしている⁴¹⁾。この規制値は, 国内におけるリンゴジュースの汚染実態調査結果を基礎データとして策定したものである³⁸⁾。リンゴおよびリンゴジュースを除くその他の加工食品に関しては, EU などにおける規制項目も参考に, 対象食品の拡大および摂取する年齢も考慮した規制の制定を, 今後得られる毒性などの知見を加味したうえで議論する必要がある。

【フモニシン】

フモニシンと呼ばれる一群のカビ毒の多くはフザリウム属, 特に *Fusarium moniliforme* (*F. verticillioides*) の二次代謝産物として産生されるフザリウム毒素の 1 種である^{42), 43)}。フモニシンはその構造的に 4 種類, すなわち, フモニシン A, B, C および P 群に分類されるが, このうち自然界で多く検出されるのはフモニシン B 群 (FBs) であるが (Fig. 1), その 1 種であるフモニシン B₁ (FB₁) は全フモニシン毒素量の 70~80% を占めるため, 毒性学的に重要な毒素である⁴⁴⁾。FB₁ による食品汚染としては, 主にトウモロコシおよびその加工食品に対する汚染が報告されているが (表 1), その汚染レベルは害虫による損傷, またその他の保蔵条件に大きく依存している⁴⁵⁾。さらにトウモロコシへの同カビ毒による汚染実態としては, 他のカビ毒汚染との共汚染の報告があり, DON, ゼアラレノン, AFs, OTA などによる同時汚染が指摘されている⁴⁶⁾。最近ではトウモロコシ以外にもコメ, アスパラガスへの汚染が報告されており^{47)~49)}, 主食作物を含んだ汚染実態が明らかとなっている。

FBs の生体への影響としては, ヒトにおいて食道がんとの関連について報告がある⁴⁶⁾。南アフリカにおいてフモニシンに高度に汚染 (最大 118 mg/kg) されたトウモロコシを原料に醸造されたアルコールを摂取した場合に, 食道がん発生との間に相関が認められるとの報告がある⁵⁰⁾。同様に, 中国においても FBs 汚染されたトウモロコシの産地と食道がん発生率との関連の可能性を指摘する報告があ

Fig. 3. The effects of fumonisins on *de novo* ceramide synthesis

る⁴⁶⁾。ただし, 現時点では同疾患と FBs との因果関係について統一の見解は得られてはいない。一方で FBs による脳, 肝臓, 肺, 腎臓に対する毒性作用も示唆されており⁵¹⁾, これら広範な毒性発現には, FBs によるセラミド合成阻害が関与していると考えられている^{52), 53)}。細胞をセラミドで処理することにより, セラミドの *de novo* 合成系が阻害され, その結果, 細胞内のセラミドの前駆体であるスフィンガニン濃度の急激な上昇が観察される⁵⁴⁾。このスフィンゴリピッドの代謝変動は, 増殖阻害やアポトーシスなどを介して上述した臓器, 器官への障害を惹起する分子基盤と考えられている (Fig. 3)。

FBs 汚染の実例として, 最近ではモロッコにおいてトウモロコシへの汚染率が 50% に達する事例があるが⁵⁵⁾, わが国においてはトウモロコシ, 大豆などから低レベルであるが検出されているに過ぎない³⁵⁾。しかし, 「食」の欧米化が進んだわが国において, フモニシンに対する継続的な汚染実態調査の必要性が高いことは論を待たない。欧米各国におけるフモニシンの規制値の設定状況はフモニシン汚染に対する食品の安全性の確保をすることの重要性を示していると換言できる (表 3)。特に EU は近年さらにそのレベルを下げ, 乳幼児に対して特段の配慮を示している⁴¹⁾。したがって, わが国においても汚染実態を注視したうえで, 諸外国の規制動向も考慮したフモニシンの規制について議論する必要はあろう。

【ゼアラレノン】

ゼアラレノン (ZEA) は, 主に土壤に普遍的に生息する

表 3. 各国のフモニシンの規制値

国名	対象食品	規制値		出典 ^{*1}
		フモニシン	μg/kg	
日本	—	—	—	A
米国	トウモロコシを部分脱胚芽、乾燥および粉化した全加工品、また乾燥・製粉されたトウモロコシふすま、トルティーヤ用洗浄済みトウモロコシ	—	—	A
	ポップコーン用の洗浄済みトウモロコシ	B ₁ +B ₂ +B ₃	3,000	
	トウモロコシを脱胚芽、乾燥および粉化した加工品（トウモロコシ粉など）	B ₁ +B ₂ +B ₃	2,000	
EU	未加工のトウモロコシ	B ₁ +B ₂	2,000 ^{*2}	B
	トウモロコシ粉、トウモロコシ胚芽、精製コーンオイル (1)	B ₁ +B ₂	1,000 ^{*2}	
	トウモロコシを原料に使用した食品（1 と 2 を除く）	B ₁ +B ₂	400 ^{*2}	
	乳幼児用のトウモロコシを主原料に使用した食品 (2)	B ₁ +B ₂	200 ^{*2}	

^{*1} A: Worldwide regulations for mycotoxins in food and feed in 2003.

B: Commission regulation (EC) No. 1881/2006 of 19 December 2006, setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs, Official Journal of the European Union.

^{*2} 本規制値は平成 19 年 10 月 1 日より適用される予定.

Fig. 4. The effects of zearalenone

F. garminarum, *F. culmorum*, *F. cerealis*, *F. equiseti*, *F. crookwellense*, *F. semitectum* などのフザリウム属が産生するカビ毒であり、トリコテセン系カビ毒との共汚染が多い。

ZEA はトウモロコシ、オオムギ、オート麦、小麦、モロコシ、アワ、コメなど広く穀類にその汚染が認められる（表 1）。またその加工品である小麦粉、麦芽、大豆、ビールなどからも検出されるが、トウモロコシへの汚染はその頻度において最も問題視されている。

穀類への ZEA 汚染は世界的に認められ、その汚染は他のフザリウム毒素であるトリコテセン系のカビ毒ならびにフモニシンよりも高頻度に観察されている⁵⁰⁾。わが国においては、1990 年代において小麦やオオムギへの ZEA の汚染実態が報告されている^{57)~59)}。

ZEA の一日耐容摂取量を、2000 年の JECFA で 0.5 μg/kg 体重/日と設定している⁶⁰⁾（表 1）。一方、亜急性毒

性および亜慢性毒性についてはエストロゲンレセプターを介したと予想される毒性が見られ、その毒性はげっ歯類よりブタ、ヒツジのほうがより感受性が高いことが認められている^{60), 61)}。ZEA にはまた肝細胞ならびに血液毒性が指摘されているが、発がん性については IARC からヒトに対する発がん性について分類できないとされるグループ 3 に分類されている⁶²⁾。ただし、最近の研究から、エストロゲンレセプターを発現しているヒト breast cancer cell に対して増殖促進をすることが報告されており、乳がん発症リスクの上昇が懸念されている⁶³⁾。生殖系への影響についても、げっ歯類と比較しブタ、ヒツジのほうがより感受性が高いことが知られており、妊娠期においては胚の生存率の低下や、場合によっては胎児の体重の減少も報告されている⁶⁴⁾。また子宮への影響として黄体形成ホルモンとプロゲステロンの減少および子宮組織の形態変化が確認されている⁶⁵⁾。

表 4. EU のゼアラレノンの規制値

対象食品	規制値 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
トウモロコシ以外の未加工の穀類	100
未加工のトウモロコシ	200*
食用穀類, 穀粉, 食用ふすまおよび胚芽 (1, 2 および 3 を除く)	75
トウモロコシ粉, トウモロコシ胚芽, 精製コーンオイル (1)	200*
トウモロコシスナックおよびトウモロコシを主原料としたブレックファーストシリアルを除く パン, ペストリー, ビスケット, シリアルスナック, ブレックファーストシリアル	50
トウモロコシスナックおよびトウモロコシを主原料としたブレックファーストシリアル	50*
乳幼児用のトウモロコシを除く穀物を主原料とした加工食品およびベビーフード (2)	20
乳幼児用のトウモロコシを主原料とした加工食品 (3)	20*

【出典】Commission regulation (EC) No. 1881/2006 of 19 December 2006, setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs, Official Journal of the European Union.

(*本規制値は平成 19 年 7 月 1 日より適用)

内分泌系への ZEA の影響については、多くの研究報告からその作用としてエストロゲン様作用が報告されている (Fig. 4). ZEA の構造はエストラジオールと類似しており、エストロゲン受容体と結合することにより内分泌かく乱作用を示す⁶⁶⁾. ZEA のエストロゲン作用は他の環境中に存在する内分泌かく乱物質である polychlorinated biphenyl (PCB) や bisphenol-A より高いとの報告もある⁶⁷⁾. したがって、家畜、特にブタにおける ZEA が示すエストロゲン作用と同カビ毒の生殖系への影響の関連が強く示唆されている^{68), 69)}. このような毒性を考慮に入れ、JECFA では 2000 年に、EU では 2001 年に一日耐容摂取量をそれぞれ設定している (表 1).

現在わが国においては、飼料に対して $1,000 \mu\text{g}/\text{kg}$ の規制値が設定されているが、食品に対しては未設定となっている⁴¹⁾. 一方、世界的には、1996 年時点では規制値を設けている国は 6 か国であったが、2003 年では 16 か国が食品および飼料に対して規制値を設定するに至っている⁵⁶⁾. また EU においてはその規制値は $20 \sim 200 \mu\text{g}/\text{kg}$ と他のフザリウム毒素である DON ならびに FBs よりも低い値が示されている⁴¹⁾ (表 4). このような世界的な傾向を踏まえ、わが国でも食品中に含まれる ZEA に対して規制を検討する必要があると考えられる. ただし、検討にあたっては、同カビ毒に最も感受性が高いと考えられているブタに対する内分泌かく乱作用を基準にその安全性を評価するという JECFA の見解を参考にしつつ⁵⁶⁾ (表 1), 健康被害が長期暴露もしくは高濃度において認められることを考慮し、わが国の汚染されうる食品の消費実態を反映し総合的に判断する必要があると思われる.

おわりに

2006 年度のわが国の食料自給率はついに 40% を割り、先進国の中で最低クラスになった. すなわち輸入食品の安全確保がわが国の食品の安心安全確保の根幹を握っていることになる. このような背景から、わが国は輸入国の代表として、規制によるカビ毒摂取低減化を示していく必要があるだろう. そのために、科学的根拠のある毒性評価や暴露評価を基に、わが国に適切な規格基準値を設定し、輸入

食品のみならず国産品を含めたモニタリングを強化すべきである.

さらにわが国は本格的な高齢化社会を迎え、慢性疾患の顕在化がクローズアップされてくるであろう. 慢性毒性が懸念されるカビ毒への対応を再認識すべきではないだろうか.

文 献

- 1) Kuiper-Goodman, T. "Mycotoxins and Phycotoxins—Developments in Chemistry, Toxicology and Food Safety", Miraglia, M., van Egmond, H., Brera, C., and Gilbert, J. ed. Proceedings of the IX IUPAC International Symposium, Fort Collins, CO., Alaken Inc., 1998, p. 25–48.
- 2) Holzapfel, CW., Steyn, P. S. Isolation and structure of aflatoxins M_1 and M_2 , Tetrahedron Lett., **25**, 2799–2803 (1966).
- 3) Probst, C., Njapau, H., Cotty, P. J. Outbreak of an acute aflatoxicosis in Kenya in 2004: Identification of the causal agent. Appl. Environ. Microbiol., **73**, 2762–2764 (2007).
- 4) IARC (International Agency for Research on Cancer) "Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene". IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum., **82**, 1–556 (2002).
- 5) Joint FAO/WHO expert committee on Food Additives 47th Report ed. "Evaluation of certain veterinary drug residues in food". Geneva, WHO, 1998, p. 359–468.
- 6) Joint FAO/WHO expert committee on Food Additives 47th Report ed. "Safety evaluation of certain mycotoxins in food". Geneva, WHO, 2001, p. 1–102. (ISBN92-4-166047-3)
- 7) Guengerich, F. P. Cytochrome P450s and other enzymes in Drug Metabolism and Toxicity. AAPS J., E101–E111 (2006).
- 8) Kelly, E. J., Erickson, K. E., Sengstag, C., Eaton, D. L. Expression of human microsomal epoxide hydrolase in *Saccharomyces cerevisiae* reveals a functional role in aflatoxin B_1 detoxification. Toxicol. Sci., **65**, 35–42 (2002).
- 9) Kelly, V. P., O'Connor, T., Ellis, E. M., Ireland, L. S., Slat-

- tery, C. M., Sherratt, P. J., Crouch, D. H., Cavin, C., Schilter, B., Gallina, A., Hayes, J. D. Aflatoxin aldehyde reductases. Aldo-Keto reductases and toxicant metabolism. ACS Symposium Series, **865**, 155–170 (2004).
- 10) Kensler, T. W., He, X., Otieno, M., Egner, P. A., Jacobson, L. P., Chen, B., Wang, J. S., Zhu, Y. R., Zhang, B. C., Wang, J. B., Wu, Y., Zhang, Q. N., Qian, G. S., Kuang, S. Y., Fang, X., Li, Y. F., Yu, L. Y., Prochaska, H. J., Davidson, N. E., Gordon, G. B., Gorman, M. B., Zarba, A., Enger, C., Munoz, A., Helzlsouer, K. J. Oltipraz chemoprevention trial in Qidong, People's Republic of China: modulation of serum aflatoxin albumin adduct biomarkers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **7**, 127–134 (1998).
 - 11) Turner, P. C., Mendy, M., Whittle, H., Fortuin, M., Hall, A. J., Wild, C. P. Hepatitis B infection and aflatoxin biomarker levels in Gambian children. *Trop. Med. Int. Health*, **5**, 837–841 (2000).
 - 12) Tiemersma, E. W., Omer, R. E., bunschoten, A., van't, V. P., Kok, F. J., Idris, M. O., Kadaru, A. M., Fedail, S. S., and Kampman, E. Role of genetic polymorphism of glutathione-S-transferase T1 and microsomal epoxide hydrolase in aflatoxin-associated hepatocellular carcinoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **10**, 785–791 (2001).
 - 13) Williams, J. H., Phillips, T. D., Jolly, P. E., Stiles, J. K., Jolly, C. M., Aggarwal, D. Human aflatoxicosis in developing countries: a review of toxicology, exposure, potential health consequences, and interventions. *Am. J. Clin. Nutr.*, **80**, 1106–1122 (2004).
 - 14) Wang, J. B., Zhu, Y. R., Zhang, B. C., Wu, Y., Zhang, Q. N., Qian, G. S., Kuang, S. Y., Gange, S. J., Jacobson, L. P., Helzlsouer, K. J., Bailey, G. S., Groopman, J. D., Kensler, T. W. Chlorophyllin intervention reduces aflatoxin-DNA adducts in individuals at high risk for liver cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 14601–14606 (2001).
 - 15) Luo, H., Tang, L., Tang, M., Billam, M., Huang, T., Yu, J., Wei, Z., Liang, Y., Wang, K., Zhang, Z. Q., Zhang, L., Wang, J. S. Phase IIa chemoprevention trial of green tea polyphenols in high-risk individuals of liver cancer: modulation of urinary excretion of green tea polyphenols and 8-hydroxydeoxyguanosine. *Carcinogenesis*, **27**, 262–268 (2006).
 - 16) Talaly, P., Dinkova-Kostova, A., Holtzclaw, W. D. Importance of phase 2 gene regulation in protection against electrophile and reactive oxygen toxicity and carcinogenesis. *Adv. Enzyme Regul.*, **43**, 121–134 (2003).
 - 17) FAO Worldwide regulations for mycotoxins in food and feed in 2003, Rome, FAO, 2004, p. 17–22. (ISBN92-5-105162-3) (Available at URL: <http://www.fao.org/docrep/007/y5499e/y5499e00.HTM>)
 - 18) 小西良子ほか “平成 16 年度厚生労働省科学研究総括・分担研究報告書：食品中のカビ毒の毒性および暴露評価に関する研究”，2005.
 - 19) Joint FAO/WHO expert committee on Food Additives 47th Report ed. “Safety evaluation of certain mycotoxins in food”. Geneva, WHO, 2001, p. 570–680.
 - 20) Yoshizawa, T. “Trichothecenes—Chemical, Biological and Toxicological Aspects”, Ueno, Y., ed. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1983, p. 195–209.
 - 21) Joint FAO/WHO expert committee on Food Additives 47th Report ed. “Safety evaluation of certain mycotoxins in food”. Geneva, WHO, 2001, p. 419–556.
 - 22) Takahashi, M., Shibutani, M., Sugita-Konishi, Y., Aihara, M., Inoue, K., Woo, G-H., Fujimoto, H., Hirose, M. A 90-day subchronic toxicity study of nivalenol, a trichothecene mycotoxin, in F344 rats. *Food and Chemical Toxicology*, in press (2007) DOI: 10.1016/j.fct.2007.07.005
 - 23) Kubosaki, A., Aihara, M., Park, B. J., Sugiura, Y., Shibutani, M., Hirose, M., Suzuki, Y., Takatori, K., Sugita-Konishi, Y. Immunotoxicity of Nivalenol after Subchronic Dietary Exposure to Rats. *Food and Chemical Toxicology*, in press (2007) DOI: 10.1016/j.fct.2007.08.003
 - 24) European Commission. 2000. Opinion of the Scientific Committee on Food on Fusarium Toxins. Part 4.1: Nivalenol (NIV), SCF/CS/CNTM/MYC/26 Final. (Available at: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out74_en.pdf)
 - 25) Joint FAO/WHO expert committee on Food Additives 47th Report ed. “Safety evaluation of certain mycotoxins in food”. Geneva, WHO, 2001, p. 281–387.
 - 26) US-NTP (United States-National Toxicology Program), 1989. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Ochratoxin A (CAS No. 303-47-9) in F344/N Rats (Gavage Studies). Technical Report Series No. 358. NTIS Publication No. PB90-219478/AS. Research Triangle Park, NC and Bethesda, MD: National Toxicology Program, 1989, p. 142.
 - 27) IARC (International Agency for Research on Cancer), 1993. Ochratoxin A (Group 2B). Summaries and Evaluations **56**, 1993, p. 489–549. Lyon, France. (Available at URL: <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol56/13-ochra.html>)
 - 28) Ehrlich, V., Darroudi, F., Uhl, M., Steinkellner, H., Gann, M., Majer, B. J., Eisenbauer, M., Knasmüller, S. Genotoxic effects of ochratoxin A in human-derived hepatoma (HepG 2) cells. *Food Chem. Toxicol.*, **40**, 1085–1090.
 - 29) Simaro Doorten, Y., Nijmeijer, S., de Nijs-Tjon, L., Fink-Gremmels, J. Metabolism-mediated 14 ochratoxin A genotoxicity in the single cell gel electrophoresis (Comet) assay. *Food Chem. Toxicol.*, **44**, 261–270 (2006).
 - 30) Arbillaga, L., Azqueta, A., Ezpeleta, O., de Cerain, A. D. Oxidative DNA damage induced 11 by ochratoxin A in the HK-2 human kidney cell line: evidence of the relationship with cytotoxicity. *Mutagenesis*, **22**, 35–42 (2007).
 - 31) Arbillaga, L., Azqueta, A., van Delft, J. H. M., de Cerain, A. D. *In vitro* gene expression data 14 supporting a DNA non-reactive genotoxic mechanism for ochratoxin A. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **220**, 216–224 (2007).
 - 32) Mally, A., Pepe, G., Ravoori, S., Fiore, M., Gupta, R.,

- Dekant, W., Mosesso, P. Ochratoxin A causes DNA damage and cytogenetic effects but no DNA adducts in rats. *Chem. Res. Toxicol.*, **18**, 1253–1261 (2005).
- 33) Zeljezic, D., Domijan, A.-M., Peraica, M. DNA damage by ochratoxin A in rat kidney 33 assessed by the alkaline comet assay. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, **39**, 1563–1568 (2006).
- 34) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives 68th Meeting: SUMMARY AND CONCLUSIONS, World Health Organisation, Geneva, Switzerland, 2007. (Available at URL: <http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/summary68.pdf>)
- 35) 小西良子ほか “平成 16–18 年度厚生労働省科学研究総合研究報告書：食品中のカビ毒の毒性および暴露評価に関する研究”，2007.
- 36) Martins, M. L., Gimeno, A., Martins, H. M., Bernardo, F. Co-occurrence of patulin and citrinin in Portuguese apples with rotten spots. *Food Addit. Contam.*, **19**, 568–574 (2002).
- 37) Tangni, E. K., Theys, R., Mignolet, E., Maudoux, M., Michelet, J. Y., Larondelle, Y. Patulin in domestic and imported apple-based drinks in Belgium: Occurrence and exposure assessment. *Food Addit. Contam.*, **20**, 482–489 (2003).
- 38) Takatori, K., Aihara, M., Sugita-Konishi, Y. Hazardous food-borne fungi, and the present and future approaches to the mycotoxin regulations in Japan. *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, **124**, 21–29 (2006).
- 39) Worldwide regulations for mycotoxins in food and feed in 2003, Rome, FAO, 2004, p. 23–26. (ISBN 92-5-105162-3)
- 40) COMMISSION REGULATION (EC) No. 1881/2006. of 19 December 2006. setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. Available at URL <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2006/L364/L36420061220en00050024.pdf>
- 41) Sugiyama, K., Sugita-Konishi, Y. Mycotoxin regulations in foods in European Union, United States and Japan. *A Technical Journal on Food Chemistry & Chemicals*, **264**, 73–78 (2007).
- 42) Gelderblom, W. C., Jaskiewicz, K., Marasas, W. F., Thiel, P. G., Horak, R. H., Kriek, N. P. Fumonisin—Novel mycotoxins with cancer-promoting activity produced by *Fusarium moniliforme*. *Appl. Environ. Microbiol.*, **54**, 1806–1811 (1988).
- 43) Edrington, T. S., Kamps-Hotzapple, C. A., Harvey, R. B., Kubena, L. F., Elissalde, M. H., Rottinghaus, G. E. Acute hepatic and renal toxicity in lambs dosed with fumonisin-containing culture material. *J. Anim. Sci.*, **73**, 508–515 (1995).
- 44) Rheeder, J. P., Marasas, W. F., Vismer, H. F. Production of fumonisin analogs by *Fusarium* species. *Appl. Environ. Microbiol.*, **68**, 2101–2105 (2002).
- 45) Plumlee, K. H., Robeson, N. E., ed. “Current Therapy in Equine Medicine”, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1997, p. 668.
- 46) Agag, B. I. Mycotoxins in foods and feeds 4-fumonisin. *Ass. Univ. Bull. Environ. Res.*, **8**, 115–140 (2005).
- 47) Abbas, H. K., Cartwright, R. D., Shier, W. T., Abouzied, M. M., Bird, C. B., Rice, L. G., Ross, P. F., Sciumbato, G. L., Meredith, F. I. Natural occurrence of fumonisins in rice with fusarium sheath rot disease. *Plant Dis.*, **82**, 22–25 (1998).
- 48) Logrieco, A., Doko, M. B., Moretti, A., Frisullo, S., Visconti, A. Occurrence of fumonisin B₁ and B₂ in *Fusarium proliferatum* infected Asparagus plants. *J. Agric. Food Chem.*, **46**, 5201–5204 (1998).
- 49) Shetty, P. H., Bhat, R. V. Natural occurrence of fumonisin B₁ and its Co-occurrence with aflatoxin B₁ in Indian sorghum, maize and poultry feeds. *J. Agric. Food Chem.*, **45**, 2170–2173 (1997).
- 50) Rheeder, J. P., Marasas, W. F., Thiel, P. G., Sydenham, E. W., Shephard, G. S., Van Schalkwyk, D. J. *Fusarium moniliforme* and fumonisins in corn in relation to human esophageal cancer in Transkei. *Phytopathology*, **82**, 353–357 (1992).
- 51) Wang, E., Riley, R. T., Meredith, F. I., Merrill, A. H. Jr. Fumonisin B₁ consumption by rats causes reversible, dose-dependent increase in urinary sphinganine and sphingosine. *J. Nutr.*, **129**, 214–220 (1999).
- 52) Merrill, A. H. Jr., Sullards, M. C., Wang, E., Voss, K. A., Riley, R. T. Sphingolipid metabolism: roles in signal transduction and disruption by fumonisins. *Environ. Health Perspect.*, **109** (Suppl. 2), 283–289 (2001).
- 53) Riley, R. T., Enongene, E., Voss, K. A., Norred, W. P., Meredith, F. I., Sharma, R. P., Spitsbergen, J., Williams, D. E., Carlson, D. B., Merrill, A. H. Jr. Sphingolipid perturbations as mechanisms for fumonisin carcinogenesis. *Environ. Health Perspect.*, **109** (Suppl. 2), 301–308 (2001).
- 54) Desai, K., Sullards, M. C., Allegood, J., Wang, E., Schmelz, E. M., Hartl, M., Humpf, H. U., Liotta, D. C., Peng, Q., Merrill, A. H. Jr. Fumonisin and fumonisin analogs as inhibitors of ceramide synthase and inducers of apoptosis. *Biochim. Biophys. Acta*, **1585**, 188–192 (2002).
- 55) Silva, L. J., Lino, C. M., Pena, A., Molto, J. C. Occurrence of fumonisins B₁ and B₂ in Portuguese maize and maize-based foods intended for human consumption. *Food Addit. Contam.*, **24**, 381–390 (2007).
- 56) Zinedine, A., Soriano, J. M., Moltó, J. C., Mañes, J. Review on the toxicity, occurrence, metabolism, detoxification, regulations and intake of zearalenone: An oestrogenic mycotoxin. *Food Chem. Toxicol.*, **45**, 1–18 (2007).
- 57) Sugiura, Y., Fukasaku, K., Tanaka, T., Matsui, Y., Ueno, Y. *Fusarium poae* and *Fusarium crookwellense*, fungi responsible for the natural occurrence of nivale-nol in Hokkaido. *Appl. Environ. Microbiol.*, **59**, 3334–3338 (1993).
- 58) Yoshizawa, T., Jin, Y. Z. Natural occurrence of acetylated derivatives of deoxynivalenol and nivalenol in wheat and barley in Japan. *Food Addit. Contam.*, **12**, 689–694 (1995).
- 59) Yoshizawa, T. Geographic difference in trichothecene

- occurrence in Japanese wheat and barley. Bull. Inst. Compr. Agric. Sci. Kinki University, **5**, 23–30 (1997).
- 60) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives “Safety evaluation of certain food additives and contaminants”, Geneva, WHO, 2000, series 44.
- 61) Kuiper-Goodman, T., Scott, P. M., Watanabe, H. Risk assessment of the mycotoxin zearalenone. Regul. Toxicol. Pharmacol., **7**, 253–306 (1987).
- 62) IARC, Overall evaluations of carcinogenicity to humans. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs, **1-73**, 1–36 (1999).
- 63) Ahamed, S., Foster, J. S., Bukovsky, A., Wimalasena, J. Signal transduction through the ras/Erk pathway is essential for the mycoestrogen zearalenone-induced cell-cycle progression in MCF-7 cells. Mol. Carcinog., **30**, 88–98 (2001).
- 64) D’Mello, J. P. F., Placinta, C. M., Macdonald, A. M. C. *Fusarium* mycotoxins: a review of global implications for animal health, welfare and productivity. Anim. Feed Sci. Technol., **80**, 183–205 (1999).
- 65) Etienne, M., Dourmad, J. Y. Effects of zearalenone or glucosinolates in the diet on reproduction in sows: a review. Livest. Prod. Sci., 99–113 (1994).
- 66) Bacha, H., Chekir, L., Ellouz, F., Hadidane, R., Creppy, E. E. “Effects of zearalenone on fertilization and gestation in rats”. Scudamore, K. A., ed., Proceedings of the UK Workshop, Mycotoxin, The University of West London, Central Sciences Laboratory, London, 1993, p. 258–262.
- 67) Urraca, J. L., Marazuela, M. D., Moreno-Bondi, M. C. Analysis for zearalenone and α -zearalenol in cereals and swine feed using accelerated solvent extraction and liquid chromatography with fluorescence detection. Anal. Chim. Acta, **524**, 175–183 (2004).
- 68) Kim, I. H., Son, H. Y., Cho, S. W., Ha, C. S., Kang, B. H. Zearalenone induces male germ cell apoptosis in rats. Toxicol. Lett., **138**, 185–192 (2003).
- 69) Avantaggiato, G., Havenaar, R., Visconti, A. Assessing the zearalenone-binding activity of adsorbent materials during passage through a dynamic *in vitro* gastrointestinal model. Food Chem. Toxicol., **41**, 1283–1290 (2003).