



府食第261号
平成21年3月19日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿



食品安全委員会
委員長 見上 彪

かび毒評価書

食品健康影響評価の結果の通知について

平成20年9月3日付け厚生労働省発食安第0903001号をもって貴省から当委員会に意見を求められた総アフラトキシン(AフラトキシンB₁、B₂、G₁及びG₂)に係る食品健康影響評価の結果は別添のとおりですので、食品安全基本法(平成15年法律第48号)第23条第2項の規定に基づき通知します。

総アフラトキシン

(アフラトキシンB₁、B₂、G₁及びG₂)

2009年3月

食品安全委員会

目次

○食品安全委員会名簿	5	頁	12
○食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会専門委員名簿	5		12
○他の専門調査会に属する専門委員	5		12
要約	6		12
I. 背景	7		13
1. 経緯	7		14
2. 現行規制等	7		15
(1) 国内規制	7		15
(2) 諸外国等の規制またはガイドライン値	7		16
II. 評価対象物質の概要	9		16
1. 名称、分子式、分子量、構造式	9		17
(1) アフラトキシンB ₁ (AFB1)	9		17
① 化学名	9		18
② 分子式	9		18
③ 分子量	9		18
④ 構造式	9		18
(3) アフラトキシンG ₁ (AFG1)	9		19
① 化学名	9		19
② 分子式	9		19
③ 分子量	9		20
④ 構造式	9		20
(4) アフラトキシンG ₂ (AFG2)	9		20
① 化学名	9		20
② 分子式	10		20
③ 分子量	10		21
④ 構造式	10		21
(4) アフラトキシンG ₂ (AFG2)	10		21
① 化学名	10		21
② 分子式	10		22
③ 分子量	10		22
④ 構造式	10		22
2. 物理化学的特性	10		22
3. 産生生物	11		23
4. 発見の経緯	11		25
III. 安全性に係る知見の概要			12
1. 実験動物等における体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄)			12
(1) 実験動物及び動物組織			12
① 吸収			12
② 分布			12
③ 代謝			12
④ 排泄			13
(2) ヒト組織			14
2. 実験動物等における毒性 (AFB1)			15
(1) 急性毒性			15
(2) 慢性毒性・発がん性			16
① 82週間発がん性試験 (ラット、混餌投与)			16
② 104週間発がん性試験 (ラット、混餌投与)			16
③ 生涯投与発がん性試験 (ラット、混餌投与)			17
④ 生涯投与発がん性試験 (ラット、混餌投与)			17
⑤ 88週間発がん性試験 (ラット、混餌投与)			18
⑥ 82週間発がん性試験 (ラット、強制経口投与)			18
⑦ 78週間発がん性試験 (ラット、強制経口投与)			18
⑧ 86週間発がん性試験 (ラット、強制経口投与)			18
⑨ 500日間発がん性試験 (ラット、強制経口投与)			19
⑩ 104週間発がん性試験 (ラット、強制経口投与)			19
⑪ 104週間発がん性試験 (ラット、強制経口投与)			19
⑫ 66週間発がん性試験 (ラット、強制経口投与)			20
⑬ 90週間発がん性試験 (ラット、飲水投与)			20
⑭ 46週間発がん性試験 (ラット、腹腔内投与)			20
⑮ 65週間発がん性試験 (ラット、皮下投与)			20
⑯ 58週間発がん性試験 (ラット、皮下投与)			20
⑰ 70週間発がん性試験 (マウス、混餌投与)			21
⑱ 24週間発がん性試験 (マウス、腹腔内投与)			21
⑲ 24週間発がん性試験 (マウス、腹腔内投与)			21
⑳ 82週間発がん性試験 (マウス、腹腔内投与)			21
㉑ 15カ月間発がん性試験 (トランスジェニックマウス、腹腔内投与)			22
㉒ 78週間発がん性試験 (ハムスター、強制経口投与)			22
㉓ 発がん性試験 (サル、腹腔内及び経口投与)			22
㉔ 172週間発がん性試験 (ツパイ、混餌投与)			22
㉕ その他			23
(3) 生殖発生毒性			25
① 生殖毒性試験 (ラット、強制経口投与)			25

② 生殖毒性試験 (ラット、強制経口投与)	25	① 代謝	39
③ 生殖毒性試験 (ラット、腹腔内投与)	25	② 遺伝毒性	39
④ <i>in vitro</i> 生殖毒性試験 (ラット)	25	③ 発がん性	40
⑤ 生殖毒性試験 (マウス、混餌投与)	25	(2) アフラトキシン G ₁ (AFG1)	40
⑥ 生殖毒性試験 (ウサギ、強制経口投与)	25	① 代謝	40
⑦ 生殖毒性試験 (ミンク、混餌投与)	26	② 遺伝毒性	40
⑧ 発達神経毒性試験 (ラット、皮下投与)	26	③ 発がん性	41
⑨ 発達神経毒性試験 (ラット、腹腔内投与)	26	(3) アフラトキシン G ₂ (AFG2)	41
⑩ 発生毒性試験 (ラット、皮下投与)	26	① 遺伝毒性	41
⑪ <i>in vitro</i> 発生毒性試験 (ラット)	26	② 発がん性	42
⑫ 発生毒性試験 (マウス、腹腔内投与)	27	5. 発がんリスクの推定 (AFB1)	42
⑬ 発生毒性試験 (マウス、強制経口投与)	27	(1) JECFA	43
⑭ 発生毒性試験 (マウス、強制経口投与)	27	(2) EFSA	44
⑮ 発生毒性試験 (ニワトリ)	27	6. 暴露状況	44
(4) 遺伝毒性	27	(1) 汚染実態	44
① AFB1 の遺伝毒性試験	27	(2) 暴露量の推計 (AFB1)	48
② AFB1 の遺伝毒性の活性への修飾因子に関する試験	28	IV. 食品健康影響評価	50
③ AFB1 誘発発腫瘍における癌原遺伝子及び腫瘍抑制遺伝子に関する試験	28	<別紙 1: 検査値等略称>	52
(5) その他	29	<別紙 2: 2004~2006 年度に実施されたアフラトキシン汚染実態調査結果>	53
① AFB1 の発がん性を修飾する因子	29	<参照>	54
② 免疫毒性	30	<参考資料>我が国におけるアフラトキシンの暴露量及び発がんリスクの試算	55
3. ヒトにおける知見 (AFB1)	31		
(1) 体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄)	31		
(2) 急性毒性	32		
(3) 発がん性	33		
① 記述調査	33		
② コホート調査	33		
③ 症例対照調査	35		
(4) 生殖発生毒性	35		
(5) 遺伝毒性等	36		
① 尿中及び組織中における DNA 付加体	36		
② タンパク質付加体	37		
③ DNA への結合の修飾因子	38		
④ ヒト肝細胞癌における p53 腫瘍抑制遺伝子の突然変異	38		
⑤ ヒト肝細胞癌におけるその他の遺伝的变化	38		
(6) その他	39		
4. AFB1 以外のアフラトキシンに関する知見	39		
(1) アフラトキシン B ₂ (AFB2)	39		

<審議の経緯>

2008年 9月 3日	厚生労働大臣より食品中の総アフラトキシンに係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
2008年 9月 11日	第254回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年 10月 14日	第9回かび毒・自然毒等専門調査会
2008年 11月 17日	第10回かび毒・自然毒等専門調査会
2009年 2月 5日	第272回食品安全委員会（報告）
2009年 2月 5日	より 3月 6日 国民からの御意見・情報の募集
2009年 3月 16日	かび毒・自然毒等専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2009年 3月 19日	第278回食品安全委員会（報告） (同日付で厚生労働大臣に通知)

<食品安全委員会委員長名簿>

見上 彪（委員長）
小泉直子（委員長代理）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
本間清一

<食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会専門委員名簿>

佐竹元吉（座長）
高島浩介（座長代理）
荒川 修
大島泰克
河合賢一
熊谷 進
合田幸広
小西良子
塩見一雄
渋谷 淳
豊田正武
伏谷伸宏
矢部希見子
山浦由郎
芳澤宅賢

<他の専門調査会に属する専門委員>

広瀬明彦
本間正充
(2008年11月17日 第10回かび毒・自然毒等専門調査会)

要 約

総アフラトキシン（アフラトキシンB₁、B₂、G₁及びG₂）について、JECFA、EFSA及びIARCの資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、体内動態試験、急性毒性試験、慢性毒性試験、慢性毒性・発がん性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、ヒトにおける疫学調査結果等である。

アフラトキシンB₁（AFB₁）の遺伝毒性については、*in vitro*及び*in vivo*ともに広範な試験が実施されており、そのほとんどにおいて陽性の結果が得られている。

発がん性については、ほとんどの動物種において肝臓が標的器官であり、肝細胞癌が最も多く認められた。

非発がん毒性については、実験動物において生殖パラメーターの異常、催奇形性、免疫毒性などが認められた。

人における疫学調査のほとんどにおいて AFB₁ 暴露と肝細胞癌との相関が指摘されている。これらの調査はアフラトキシンの暴露量が多く、かつ、HBV の罹患率が高い地域で実施されており、HBV 感染はリスク因子であることが示唆されている。

AFB₁ 以外のアフラトキシンについては、アフラトキシン G₁ では遺伝毒性及び発がん性が認められた。アフラトキシン B₂ 及び G₂ に関するデータは限られている。

IARC では、自然界で生じるアフラトキシン混合物はヒトに対して発がん性がある物質（グループ1）と分類している。

上記のことから、総アフラトキシンは遺伝毒性が関与すると判断される発がん物質であり、発がんリスクによる評価が適切であると判断された。一方、非発がん影響に関しては、TDI を設定するための定量的評価に適用できる報告はなく、非発がん性を指標とした TDI を求めることは困難と判断された。発がんリスクについては、人の疫学調査の結果から、体重 1kg あたり 1 ng/日の用量で生涯にわたり AFB₁ に経口暴露した時の肝臓癌が生じるリスクとして、HBsAg 陽性者では 0.3 人/10 万人/年（不確実性の範囲 0.05～0.5 人/10 万人/年）、HBsAg 陰性者では 0.01 人/10 万人/年（不確実性の範囲 0.002～0.03 人/10 万人/年）となった。

暴露量の推定結果から、AFB₁ に対して 10 µg/kg を検出限界として規制をしている現状においては、落花生及び木の实（アーモンド、ヘーゼルナッツ、ピスタチオ）について、総アフラトキシンの規格基準を設定することによる食品からの暴露量に大きな影響はなく、現状の発がんリスクに及ぼす影響もほとんどないものと推察された。しかしながら、アフラトキシンは遺伝毒性が関与すると判断される発がん物質であり、食品からの総アフラトキシンの摂取は合理的に達成可能な範囲で出来る限り低いレベルにするべきである。汚染実態調査の結果、BG グループの汚染率が近年高くなる傾向が見られていることを考慮すると、落花生及び木の实について、発がんリスク及び実行可能性を踏まえ適切に総アフラトキシンの基準値を設定する必要がある。

1. 背景
1. 経緯

現在、我が国においては、アフラトキシン B₁ (AFB₁) を検出した食品は食品衛生法第 6 条第 2 号に違反するものとして規制されているところであるが、コーデックス委員会における木の実へのアフラトキシンの規格策定の動き等を受け、厚生労働省では平成 16 年度から厚生労働科学費等で食品中のアフラトキシンについて調査研究を行ってきた。

当該調査研究の結果を踏まえ、2008 年 7 月 8 日に厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会食品規格部会において審議が行われた結果、

- ① 落花生について、AFB₁、アフラトキシン B₂ (AFB₂)、アフラトキシン G₁ (AFG₁) 及びアフラトキシン G₂ (AFG₂) の複合汚染が増加していること
- ② 我が国で流通する落花生において AFB₁ より AFG₁ の汚染濃度が高い場合があること
- ③ 我が国は、木の実の輸入国であること

等に鑑み、現在の規制に加えて、今後、落花生及び木の实 (アーモンド、ヘーゼルナッツ、ピスタチオ) について、コーデックス規格と同様に総アフラトキシン (AFB₁、AFB₂、AFG₁ 及び AFG₂) の規格基準の設定を検討するとの結論が得られた。

この結論を受け、食品安全委員会は、厚生労働省より、食品安全基本法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品中の総アフラトキシンに係る食品健康影響評価について意見を求められた。(参照1)

2. 現行規制等

(1) 国内規制

全ての食品において、AFB₁ が不検出 (昭和 46 年 3 月 16 日付環食第 128 号) (総アフラトキシンに関する規制なし)

(2) 諸外国等の規制またはガイドライン値

諸外国等における規制またはガイドライン値は表 1 ～ 4 に示すとおりである。

表 1 コーデックス委員会 (CODEX STAN 193-1995, REV. 3-2007)

食品	総アフラトキシンの最大基準値 (µg/kg)
落花生 (加工原料用)	15
直接消費用木の实 (アーモンド、ヘーゼルナッツ、ピスタチオ)	10
加工用木の实 (アーモンド、ヘーゼルナッツ、ピスタチオ)	15

表 2 米国 (Compliance Policy Guide)

食品	総アフラトキシンの最大基準値 (µg/kg)
全ての食品	20
ブラジルナッツ	20
落花生及び加工品	20
ピスタチオ	20

表 3 オーストラリア (Food Standards Code 1.4.1)

食品	総アフラトキシンの最大基準値 (µg/kg)
落花生	15
木の实	15

表 4 EU (COMMISSION REGULATION (EC) No 1881/2006)

食品	最大基準値 (µg/kg)	
	AFB ₁	総アフラトキシン
1. 落花生であって、人が直接食べる、または食品の原材料として用いられる前に、選別やその他の物理的処理が行われるもの	8.0	15.0
2. ナッツ類であって、人が直接食べる、または食品の原材料として用いられる前に、選別やその他の物理的処理が行われるもの	5.0	10.0
3. 落花生、ナッツ類及びそれらの加工品で人が直接食べるもの、または食品の原材料として用いられるもの	2.0	4.0
4. 乾燥果実であって、人が直接食べる、または食品の原材料として用いられる前に、選別やその他の物理的処理が行われるもの	5.0	10.0
5. 乾燥果実及びそれらの加工品で人が直接食べるもの、または食品の原材料として用いられるもの	2.0	4.0
6. 穀類及びそれらの加工品 (穀類の加工品を含む製品を含む) (7、9 及び 10 の食品を除く)	2.0	4.0
7. トウモロコシであって、人が直接食べる、または食品の原材料として用いられる前に、選別やその他の物理的処理が行われるもの	5.0	10.0
8. 以下の種類のスパイス類 唐辛子類 (乾燥したものであって、チリ、粉唐辛子、カイエン、パプリカを含む) コンショウ類 (白及び黒コンショウを含む) ナツメグ シヨウガ ターメリック	5.0	10.0
9. 穀類を原材料とする食品及び乳幼児用ベビーフード	0.10	
10. 乳幼児向け特殊医療目的の栄養食品	0.10	

(参照3)

II. 評価対象物質の概要

1. 名称、分子式、分子量、構造式

(1) アフラトキシンB₁ (AFB₁)

① 化学名

CAS (No. 1162-65-8)

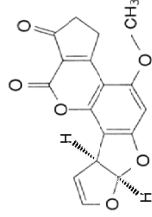
和名：(6a*R*,9a*S*)-2,3,6a,9a-テトラヒドロ-4-メトキシシクロペンタ[*c*]フロロ-
(3',2':4,5)フロ[2,3-*h*][*l*]ベンゾピラン-1,11-ジオン(9CI)

英名：(6a*R*,9a*S*)-2,3,6a,9a-Tetrahydro-4-methoxycyclopenta[*c*]furo-
(3',2':4,5)furo[2,3-*h*][*l*]benzopyran-1,11-dione (9CI)

② 分子式

C₁₇H₁₂O₆

④ 構造式



③ 分子量

312.3

(2) アフラトキシンB₂ (AFB₂)

① 化学名

CAS (No. 7220-81-7)

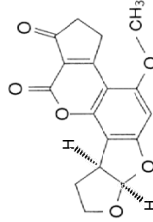
和名：(6a*R*,9a*S*)-2,3,6a,8,9,9a-ヘキサヒドロ-4-メトキシシクロペンタ[*c*]-
フロ[3',2':4,5]フロ[2,3-*h*][*l*]ベンゾピラン-1,11-ジオン(9CI)

英名：(6a*R*,9a*S*)-2,3,6a,8,9,9a-Hexahydro-4-methoxycyclopenta[*c*]-
furo[3',2':4,5]furo[2,3-*h*][*l*]benzopyran-1,11-dione (9CI)

② 分子式

C₁₇H₁₄O₆

④ 構造式



③ 分子量

314.3

(3) アフラトキシンG₁ (AFG₁)

① 化学名

CAS (No. 1165-39-5)

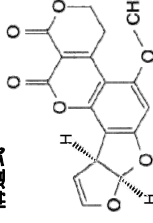
和名：(7a*R*,10a*S*)-3,4,7a,10a-テトラヒドロ-5-メトキシ-1*H*,12*H*-フロロ-
[3',2':4,5]フロ[2,3-*h*]ピラノ[3,4-*d*][*l*]ベンゾピラン-1,12-ジオン(9CI)

英名：(7a*R*,10a*S*)-3,4,7a,10a-Tetrahydro-5-methoxy-1*H*,12*H*-furo-
[3',2':4,5]furo[2,3-*h*]pyranol[3,4-*c*][*l*]benzopyran-1,12-dione (9CI)

② 分子式

C₁₇H₁₂O₇

④ 構造式



③ 分子量

328.3

(4) アフラトキシンG₂ (AFG₂)

① 化学名

CAS (No. 7241-98-7)

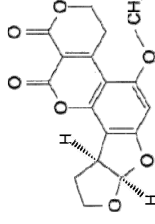
和名：(7a*R*,10a*S*)-3,4,7a,9,10,10a-ヘキサヒドロ-5-メトキシ-1*H*,12*H*-フロ
[3',2':4,5]フロ[2,3-*h*]ピラノ[3,4-*d*][*l*]ベンゾピラン-1,12-ジオン(9CI)

英名：(7a*R*,10a*S*)-3,4,7a,9,10,10a-Hexahydro-5-methoxy-1*H*,12*H*-furo
[3',2':4,5]furo[2,3-*h*]pyranol[3,4-*c*][*l*]benzopyran-1,12-dione (9CI)

② 分子式

C₁₇H₁₄O₇

④ 構造式



③ 分子量

330.3

2. 物理化学的特性

物理的性状：無色から淡黄色の結晶。紫外線照射下で強い蛍光を発生し青色 (Blue) のものが B グループ、緑色 (Green) のものが G グループと命名された。AFB₁ 及び AFB₂ は青色、AFG₁ は緑色、AFG₂ は青緑色の蛍光を発生する。

融点：表 5 参照

吸収スペクトル：表 5 参照

溶解性：水にはわずかに溶解 (10~30 µg/mL)

非極性溶媒には不溶性

中程度の極性を有する有機溶媒 (クロロホルム等)、メタノール及びジメチルスルホキシドには易溶性

安定性：食品中のアフラトキシンは安定性が極めて高く、通常の加熱調理条件等

ではほとんど分解されない。純粋なアフラトキシンは酸素存在下での紫外線照射、強酸条件下 (pH 3以下) や強アルカリ条件下 (pH 10以上) 等の強い条件下では分解されるとされている。

反応性：アルカリ条件下では、ラクトン環が開くが、可逆的反応である (酸を加えると閉環する)。アルカリ条件下で加熱すると、ラクトン環が開いて、脱炭酸が起こり分解し、さらにメトキシ基が脱離して芳香環化する。

表5 アフラトキシンの融点及び紫外部吸収

名称	融点 (°C)	紫外部吸収 (エタノール)	
		λ_{\max} (nm)	ϵ (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)
AFB1	268~269 (分解)	223	25,600
		265	13,400
		362	21,800
AFB2	286~289 (分解)	265	11,700
		363	23,400
AFG1	244~246 (分解)	243	11,500
		257	9,900
		264	10,000
		362	16,100
AFG2	237~239 (分解)	265	9,700
		363	21,000

(参照9、13)

3. 産生生物

アフラトキシンは主に真菌類の不完全菌類に属するかびである *Aspergillus flavus* 及び *Aspergillus parasiticus* によって産生される二次代謝産物の毒素である。これらの菌は、土壌や食品など自然界に広く分布する。アフラトキシンを産生する主要な菌の種類及び産生するかび毒については表6に示されている。

表6 食品におけるアフラトキシンの産生に関連する主要な *Aspergillus* 属かびの種類

	かび毒の産生		主要な発生源	地理的分布
	AFB	AFG		
<i>A. flavus</i>	+	-	各種食品	温暖な地域
<i>A. parasiticus</i>	+	+	落花生	特定の地域
<i>A. nomius</i>	+	+	蜂	米国、タイ

AFB：アフラトキシンBグループ AFG：アフラトキシンGグループ (参照13)

4. 発見の経緯

アフラトキシンは、1960年に英国で10万羽以上の七面鳥が死亡した中毒事件の原因物質として、飼料に使用されていたブラジル産ピーナッツミールから発見された。主な産生菌である *A. flavus* (アスペルギルス フラバス) のトキシシン (毒: toxin) という意味から、アフラトキシシン (Aflatoxin) と命名された。(参照9)

III. 安全性に係る知見の概要

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) (1998 及び 2008 年)、欧州食品安全機関 (EFSA) (2007 年)、国際がん研究機関 (IARC) (1993 及び 2002 年) の資料等を基に、安全性に関する主な科学的知見を整理した。(参照11, 12, 13, 14, 15)

検査値等略称は別紙1に示されている。

1. 実験動物等における体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄)

(1) 実験動物及び動物組織

① 吸収

AFB1 は、ヒツジ及びラットでは消化管から吸収され、血液を介して輸送された。ラットでは、AFB1 の気管内注入後の吸収は経口投与よりも速やかであったが、体内分布及び排泄パターンには、投与経路の影響はみられなかった。

AFB1 をラット血漿と混和、または AFB1 をラットに腹腔内投与した結果、AFB1 は主要な輸送タンパク質であると考えられているアルブミンと非共有結合した。(参照12)

② 分布

静脈内投与後の AFB1 の挙動を動物種間で比較した結果、ラット及びサル (AFB1 の急性毒性に対して感受性が高い) では、マウス (感受性が低い) に比べてアフラトキシンの分布容積は大きく、血漿及び肝臓中濃度が高く、血漿での消失半減期も長かった。

ラットに 20 µg の ¹⁴C-AFB1 を腹腔内投与した結果、乳汁中に主として AFB1 の水酸化体であるアフラトキシン M₁ (AFM₁) (図1参照) が排泄された。AFM₁ は、乳児ラットの肝臓及び肺にタンパク質及び RNA 等の高分子化合物と結合した形で存在したが、DNA との結合は検出されなかった。AFM₁ は種々の哺乳動物 (ヒツジ、ヤギ、乳牛) において乳汁中に排泄されることが認められている。

ラットに 7 mg/kg 体重の ¹⁴C-AFB1 を腹腔内または経口投与した結果、投与30分後に肝臓で AFB1 及び AFM₁ の濃縮が認められたが、24時間後にはいずれも痕跡量に減少した。マウスを用いた全身オートラジオグラフィによる体内分布試験では、AFB1 及び代謝物は鼻腺、網膜色素細胞、ハーダー腺色素中に濃縮された。ウシのメラニンを用いた *in vitro* の試験では、未変化の AFB1 と色素との可逆的結合が認められた。(参照12)

③ 代謝

生体内において AFB1 はミクロゾーム系により、AFM₁、アフラトキシン P₁ (AFP₁)、アフラトキシン Q₁ (AFQ₁) 及び活性代謝物と推定される AFB1-8,9-エポキシド等、種々の代謝物に代謝される (図1参照) が、動物種間でこれら代

謝物の量比にかなりのばらつきがある。

*in vitro*での肝ミクロソームによる主要代謝物は、マウスではAFPIであったが、ラットではAFQ1であった。サイトゾームの酵素によりアフラトキシコロール(図1参照)が生成されたが、アフラトキシコロールH₁及びM₁は、サイトゾールとミクロソームの酵素の組み合わせで生成された。

*in vivo*においてAFB1の発がん性に対する感受性が低いマウスなどの動物種では、AFPIが多く生成され、血漿中のアフラトキシコロール濃度は低かった。¹⁴C-AFB1を静脈内投与したラットでは、アフラトキシコロールは投与50分後の血清中の主要代謝物として認められたが、マウス及びサルは血清中では検出されなかった。

AFB1に暴露されたラットでは、AFB1のエポキシ化に続いてDNA付加体が形成された。

ラットにおいて、薬剤の投与によって肝臓サイトゾームのグルタチオン抱合化活性を増加させると、同活性に反比例して*in vivo*でのAFB1のDNA結合が減少することが認められた。また、AFB1主要代謝物は硫酸抱合化またはグルクロン抱合化を受け、これも認められている。

代謝活性体であるAFB1エポキシドを含め、ミクロソームによるAFB1代謝物の生成は、シトクロムP450(CYP)の誘導によって影響を受けた。AFB1-8,9-ジヒドロジオールはAFB1-8,9-エポキシドの水酸化によって生成され、さらに中性pHでシッフ塩基反応によりタタンパク結合性の化合物となった。*in vivo*では、血清アルブミンのリジンにシッフ塩基反応で結合したAFB1が認められる。(参照12)

④ 排泄

ラット、ヒツジ、ブタ及び乳牛では、尿中にAFM1が総投与放射能(TAR)の2~9%の割合で検出された。AFB1を腹腔内投与したアカガザルでは、尿中にAFM1が2.3%TAR、抱合化されたAFPIがTARの20%以上の割合で検出された。抱合体は尿中代謝物の60%(グルクロン酸抱合体50%、硫酸抱合体10%)を占め、3%が非抱合体であった。

AFB1に暴露されたラットで形成されたAFB1-N7-グアニンは脱プリンによりDNAから放出され、暴露後24時間で大部分が用量依存的に尿中に排泄された。1 mg/kg体重のAFB1を腹腔内投与したラットでは、肝臓中に存在したDNA付加体の30~40%が48時間で排泄された。

¹⁴C-AFB1を腹腔内投与したラットでは、AFB1の代謝物は尿中より糞中に多く排泄され、グルタチオン抱合体ではその大部分が胆汁を介して排泄された。ラット腎臓においては、メルカプツール酸経路の酵素によるAFB1-グルタチオン抱合体の分解が*in vitro*で認められており、硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体と共に尿中に排泄されるAFB1-メルカプツール酸の濃度は、動物種の

AFB1に対する感受性に相関していた。(参照12)

(2) ヒト組織

ヒト肝ミクロソームによりAFB1は代謝活性化される。すなわち、付加体の水酸化によって生成されるAFB1-8,9-ジヒドロジオールが認められたことから、中間代謝物としてAFB1-8,9-エポキシドが生成されることが示された。ヒト肝ミクロソームによる代謝によってAFQ1(水溶性代謝物の70~90%)、AFB1-8,9-ジヒドロジオール(10~30%)及びAFM1(痕跡量)が生成された。ヒト肝サイトゾールでは、AFB1-グルタチオン抱合体生成の触媒能力は低かった。

しかし、μクラス1のグルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)を有する24人の健康者から得られた肝サイトゾールは、このクラスの酵素を遺伝的に欠損している人の肝サイトゾールに比べ、AFB1のDNAへの結合をより強く阻害した。

タイにおける肝癌患者20人の肝組織を用いて、CYP分子種及びGST活性について検討した試験においては、CYP活性に個人差があり、CYP3A4で57倍、CYP2B6で56倍、CYP2A6で120倍の差異がみられた。肝ミクロソームによるAFB1のAFB1-8,9-エポキシドとAFQ1への代謝は、CYP3A3/4及びCYP2B6の濃度と関連していた。癌細胞では主要なCYPの減少がみられ、サイトゾールのGSTについては、α及びμクラスの活性は低下し、πクラスは増加していた。また、癌細胞ではGST活性は低下していた。肝ミクロソームでは、AFB1の8,9-エポキシドのグルタチオン抱合化は認められなかった。

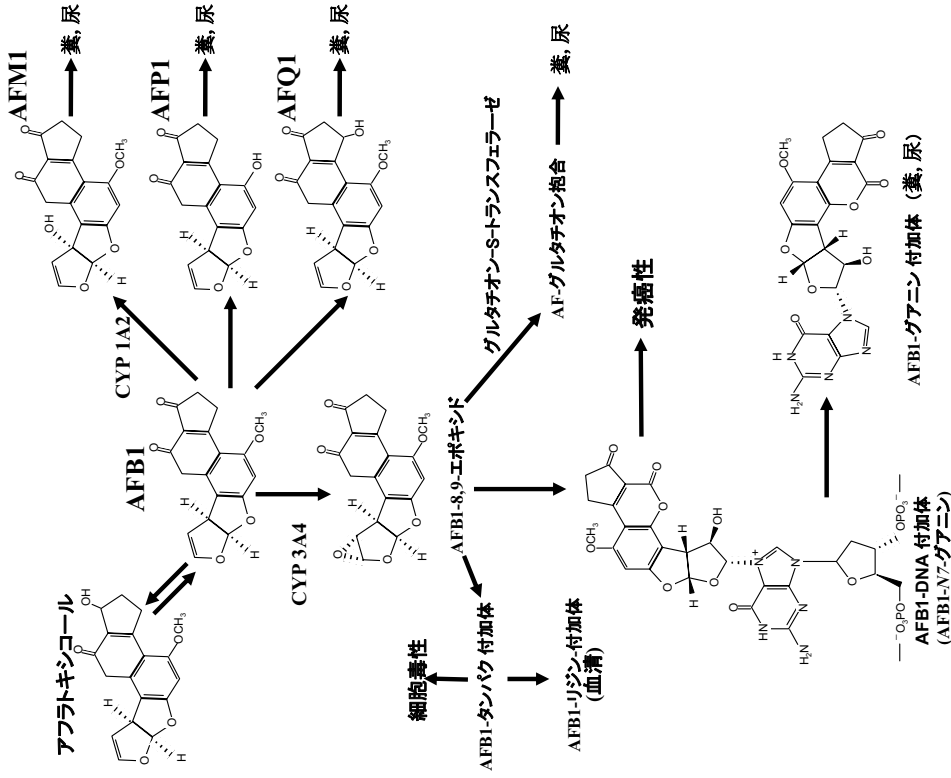
B型肝炎ウイルス(HBV)及びC型肝炎ウイルス(HCV)に感染した肝細胞では、CYP2A6、CYP3A4、CYP2B1濃度は増加したが、CYP1A2に影響はみられなかった。

ヒト気管支及び結腸の培養系においても、AFB1はDNA結合性の化合物に代謝され、代謝活性は結腸よりも気管支において高かった。形成された付加体はAFB1-N7-グアニン(8,9-dihydro-8-(N7-guanyl)-9-hydroxyafatoxin B₁)及びビミダゾールの開裂したAFB1(8,9-dihydro-8-(N5-formyl-2',5',6'-triamino-4'-oxo-N5-pyrimidyl)-9-hydroxyafatoxin B₁)であった。(参照12、13)

以上より、ヒトや動物に摂取されたAFB1は水酸化体にて代謝され、AFM1、AFPI、AFQ1等として、または抱合体に転換されて、尿中または糞中に排泄されることが示された。哺乳動物の場合は、乳中にもAFM1などが排泄される。また、肝臓の代謝物代謝酵素であるCYPによる代謝を受けてDNA結合性のAFB1-8,9-エポキシドが生成され、DNA付加体が形成される。AFB1-N7-グアニンは脱プリンによりDNAから放出されて尿中に排泄される(図1参照)。

1: 化学物質の解毒作用等に関わるグルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)は、α、μ、πなど数種類のクラスに分類される。

図1 AFB1の主な代謝経路



2. 実験動物等における毒性 (AFB1)

(1) 急性毒性

経口投与による半数致死量 (LD₅₀) は表 7 に示されている。AFB1 はヒト及び実験動物で急性肝毒性を引き起こすことが認められている。雄のウサギに AFB1 及び AFB2 の混合物が、総量として 0~10mg/kg 体重となるように 24 時間間隔で半量ずつ皮膚に局所投与され、初回投与 48 時間後の肝臓の所見が評価された。16 µg/kg 体重以上の投与では、いずれも肝障害が誘発さ

れ、グリコーゲンの減少がみられた。さらに、1,400 µg/kg 体重以上の場合には、10 匹中 8 例に肝細胞の脂肪変性を伴う小葉中間帯壊死、細胞質の硝子様好酸性変化が認められた。一方、50 µg/kg 体重未満の投与では肝臓に病変は認められなかった。(参照2、9、12)

表 7 各種動物における AFB1 の LD₅₀

動物種	LD ₅₀ 値 (mg/kg 体重)
ラット (雄)	5.5~7.2
ラット (雌)	7.4~17.9
マウス	9.0
ウサギ	0.3~0.4
サル	2.2~7.8
ブタ	0.62~1.0
イヌ	0.5~1.0
ヒツジ	1.0~2.0
ニワトリ	6.5
ニジマス	0.8

(2) 慢性毒性・発がん性

① 82 週間発がん性試験 (ラット、混餌投与)

Fischer ラット (一群雌雄各 25 匹) に、AFB1 を 0、15、300、1,000 µg/kg 飼料の濃度で 52 週間または腫瘍発生時まで混餌投与 (基礎飼料: 半合成飼料) する発がん性試験が実施された。さらに一群 (雌雄各 25 匹) を設定し、AFB1 を 1,000 µg/kg 飼料の濃度で 14 週間混餌投与した後、15 週から試験終了まで対照飼料で飼育した。

肝細胞癌の発生頻度及び発生時期は表 8 に示されている。

15 µg/kg 飼料以上投与群の雌雄で肝細胞癌、肝細胞腺腫、肝前癌病変 (変異肝細胞巢) が認められた。また、15 µg/kg 飼料投与群の雄 1 例に、投与 68 週で結腸腺癌が認められた。1,000 µg/kg 飼料の 14 週間投与群の試験 82 週における肝細胞癌の発生頻度は、雄で 1/16、雌で 1/13 であった。(参照12)

表 8 肝細胞癌の発生頻度及び発生時期

投与量 (µg/kg 飼料)	0	15	300	1,000
発生頻度	0/25	12/12	6/20	18/22
発生時期 (週)	-	68	35~52	35~41
発生頻度	0/25	13/13	11/11	4/4
発生時期 (週)	-	80	60~70	64

② 104 週間発がん性試験 (ラット、混餌投与)

雄の Fischer ラットに、0、1、5、15、50、100 µg/kg 飼料の濃度で AFB1 を混餌投与 (基礎飼料: 半合成飼料) し、臨床症状の悪化が観察されるまで投与を継続する発がん性試験が実施された。

肝細胞癌及び過形成細胞巢の発生頻度及び発生時期は表 9 に示されている。

全投与群において、肝前癌病変（過形成細胞巣及び変異肝細胞巣）及び肝細胞癌の発生頻度が用量及び投与期間に依存して増加した。（参照12）

表 9 肝細胞癌及び過形成細胞巣の発生頻度及び発生時期

投与量 (µg/kg 飼料)	0	1	5	15	50	100
過形成細胞巣	1/18	7/22	5/22	13/22	15/25	12/28
肝細胞癌	0/18	2/22	1/22	4/21	20/25	28/28
発生時期 (週)	-	104	93	96	82	54

③ 生涯投与発がん性試験（ラット、混餌投与）

Wistar ラット（一群雌雄 16～26 匹）に、0、250、500 または 1,000 µg/kg 飼料の AFB1 を 147 日間混餌投与し、その後は死亡まで基礎飼料を摂取させる発がん性試験が実施された。

肝細胞癌及び腎細胞腫瘍の発生頻度及び平均発生時期は表 10 に示されている。0、250、500 及び 1,000 µg/kg 飼料投与群における 100 日以上の生存率は、それぞれ 24/26、13/16、18/18 及び 14/17 であった。無処置群を除く全投与群で肝細胞癌及び腎細胞腫瘍が認められた。100 日以上生存した投与群の動物の肝臓には、過形成結節も観察された。また、腎細胞腫瘍では明細胞及び顆粒細胞を含む種々の細胞から構成される乳頭状、管状及び泡巣状の増殖巣を形成し、一部の腎臓では尿管管の好塩基性の過形成性尿管管も観察された。（参照 12）

表 10 肝細胞癌及び腎細胞腫瘍の発生頻度及び平均発生時期

投与量 (µg/kg 飼料)	0	250	500	1,000
肝細胞癌	0/24	8/13	13/18	12/14
発生時期 (日)	-	742	622	611
腎細胞腫瘍	0/24	3/13	5/18	8/14
発生時期 (日)	-	783	696	603

④ 生涯投与発がん性試験（ラット、混餌投与）

Porton ラット（一群雌雄各 6～36 匹）に、0、100 または 500 µg/kg 飼料のアフラトキシン（AFB1：10,000 µg/kg 飼料、AFB2：200 µg/kg 飼料を含む飼料を用いて調製）を生涯混餌投与、または雄ラットに 5,000 µg/kg 飼料の AFB1 を最初の 1～9 週間投与し、その後対照飼料を摂取させる発がん性試験が実施された。

生涯投与における肝細胞癌の発生頻度は表 11 に示されている。雄ラットに 5,000 µg/kg 飼料の AFB1 を 1～9 週間投与した結果、肝細胞癌の発生頻度が投与期間に関連して増加した（1 週で 0/13、3 週で 3/20、6 週で 12/19、9 週で 6/6）。本試験では肝細胞癌のほかに少数であるが腎臓（腎盂の移行上皮腺腫及び癌：5/53）、胃（腺胃癌：2/53）、肺及び唾液腺にも腫瘍が認められた。（参照 12）

表 11 生涯投与における肝細胞癌発生頻度

投与量 (µg/kg 飼料)	0	100	500
雄	0/46	17/34	25/25
雌	0/34	5/30	26/33

⑤ 88 週間発がん性試験（ラット、混餌投与）

ラット（系統不明、一群雄 30 匹）に、0 または 1,000 µg/kg 飼料の AFB1 を 15 週間混餌投与後、16 週から 88 週まで対照飼料を摂取させる発がん性試験が実施された。

投与開始 16 週後で投与群の動物に空胞化した肝細胞巣が観察され、68 週後には肝細胞癌が認められた。88 週間における肝細胞癌の累積発生率は 40% に達した。（参照 12）

⑥ 82 週間発がん性試験（ラット、強制経口投与）

Fischer ラット（一群雌雄各 30 匹）に、0 または 80 µg/ラット/日の AFB1 を溶媒としてジメチルスルホキシド (DMSO) を用いて 5 日間強制経口投与、または 40 µg/ラット/日の AFB1 を 10 日間強制経口投与する発がん性試験が実施された。

80 µg/ラット/日投与群では、最終投与後 14 日間で投与群の雌全例が死亡した。雌の死亡率は試験 35 週で 11/30 であった。82 週まで生存した雌 16 匹中 2 例に肝細胞腺腫、3 例に肝前癌病変（変異肝細胞巣）が認められた。

40 µg/ラット/日投与群では、急性毒性による死亡はみられなかった。試験 35 または 82 週まで生存した動物における肝細胞癌の発生率は、雄で 4/20、雌で 0/20、82 週での肝細胞腺腫の発生率は雄で 1/19、雌で 6/17 であり、雌雄に肝前癌病変（変異肝細胞巣）が認められた。

雄ラット（20～22 匹）に 5 mg/kg 体重 (LD₅₀ 値) の AFB1 を単回強制経口投与した結果、69 週まで生存した 5 匹中 1 例に肝細胞腺腫、3 例に肝前癌病変（変異肝細胞巣）が認められた。（参照 12）

⑦ 78 週間発がん性試験（ラット、強制経口投与）

Fischer ラット（一群雄 10～20 匹）に、0、25、37.5 または 70 µg/ラット/日の AFB1 を 2～8 週間強制経口投与（4～5 回/週、溶媒：DMSO）する。発がん性試験が実施された。なお、各群の AFB1 の総投与用量は 0、500、630、1,000、1,500 µg/ラットであった。

肝細胞癌の発生頻度及び発生時期は表 12 に示されている。全投与群において肝細胞癌が高頻度に認められ、肝前癌病変（過形成細胞巣及び変異肝細胞巣）も観察された。（参照 12）

表 12 肝細胞癌の発生頻度及び発生時期

総投与量 (µg/ラット)	0	500	630	1,000	1,500
発生頻度	0/10	7/7	2/4	18/18	17/17
発生時期 (週)	-	74	75	42-58	42-46

⑧ 86 週間発がん性試験（ラット、強制経口投与）

Wistar ラット（一群雄 18～36 匹）に、0 または 50 µg/ラットの AFB1 を週 2

回 4 週間強制経口投与 (溶媒: DMSO) した後、0 または 75 µg/ラットの AFB1 を週 2 回 10 週間強制経口投与し、最長 86 週間飼育する発がん性試験が実施された。

投与開始 44 週以降、総投与量 1,900 µg で 70%の動物に肝細胞癌及び肝細胞・胆管細胞癌が誘発された。投与開始 15 週後から変異肝細胞癌 (明細胞、好酸性細胞及び強好塩基性細胞のγ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) 陽性巣) が認められ、時間と共にその数及びサイズが増大し、過形成性結節の形成が認められた。(参照12)

⑨ 500 日間発がん性試験 (ラット、強制経口投与)

Wistar ラット (一群雌雄各 25 匹) に、0、100 µg/ラット (雄) または 75 µg/ラット (雌) の AFB1 を週 2 回 5 週間強制経口投与 (溶媒: DMSO) した後、0、20 µg/ラット (雄) または 15 µg/ラット (雌) の AFB1 を週 2 回 10 週間強制経口投与し、投与群の動物は最長 486 日間、対照群は最長 500 日間飼育する発がん性試験が実施された。

AFB1 投与群の腫瘍発生頻度及び発生時期は表 13 に示されている。

AFB1 投与群では、投与休止 184 日後からすべての動物に前癌性巣状病変 (増殖性) が認められ始め、386 日以降には肝細胞癌の発生が認められた。肝細胞癌の多くが胆管細胞腺腫を伴っていた。AFB1 によって誘発された肝細胞癌発生過程では、肝臓及び養中のボルフィリン増加、肝臓の GGT 濃度の上昇を伴った。(参照12)

表 13 腫瘍発生頻度及び発生時期

	良性肝腫瘍		悪性肝腫瘍	
	発生時期 (日)	発生頻度	発生時期 (日)	発生頻度
雄	265	14/22	386	8/8
雌	295	10/26	417	5/8

⑩ 104 週間発がん性試験 (ラット、強制経口投与)

Wistar ラット (一群雌 66~120 匹) に、0 または 5,000 µg/kg 体重の AFB1 を単回強制経口投与 (溶媒: オリーブオイル) する発がん性試験が実施された。AFB1 投与群では、投与数日後に 29 匹が死亡し、52~104 週後までに 8 匹が死亡した。投与 8 週後には変異肝細胞癌 (虎斑状細胞巣) が認められ、その数及びサイズは 104 週後まで増加した。投与 78 週後まで生存した動物の 10/26 に肝細胞腺腫 (腫瘍性結節) の発生がみられた。(参照12)

⑪ 104 週間発がん性試験 (ラット、強制経口投与)

Wistar ラット (一群 15~30 匹) に、0 または 50 µg/ラットの AFB1 を週 2 回 4 週間強制経口投与 (溶媒: DMSO) した後、0 または 75 µg/ラットの AFB1 を 10 週間投与する発がん性試験が実施された。

AFB1 投与群では、投与開始 22 週後から前癌性肝細胞巣 (明細胞、混合細胞、及び慢性好塩基性及び虎斑状細胞巣) が認められた。(参照12)

⑫ 66 週間発がん性試験 (ラット、強制経口投与)

Fischer ラット (一群雄 56 匹) に、0 または 25 µg/ラットの AFB1 を週 5 回 8 週間強制経口投与 (溶媒: DMSO)、もしくは 0 または 70 µg/ラットの AFB1 を 2 週間に 9 回強制経口投与する発がん性試験が実施された。

肝の腫瘍性結節と肝細胞癌の発生頻度及び発生時期は表 14 に示されている。

25 µg/ラットの 8 週間投与群では、前癌性肝細胞巣が最終投与 2 週後に観察されたのに対して、70 µg/ラットの 2 週間投与群で同所見が認められたのは 6~14 週後であった。(参照12)

表 14 肝の腫瘍性結節と肝細胞癌の発生頻度及び発生時期

投与量 (投与期間)	25 µg/ラット (8 週間)		70 µg/ラット (2 週間)	
	発生時期 (週)	発生頻度	発生時期 (週)	発生頻度
肝の腫瘍性結節	32	6/10	66	3/13
肝細胞癌	47	3/10	66	1/13

⑬ 90 週間発がん性試験 (ラット、飲水投与)

MRC ラット (一群雌雄各 10~15 匹) に、AFB1 を 0 または 20 µg/ラットの用量で 10 または 20 週間飲水投与 (5 日/週、遮光給水瓶使用) する発がん性試験が実施された。

AFB1 投与群の試験 90 週における生存率は、10 週間投与群で 4/10 (雄のみ)、20 週間投与群で 12/30 (雌雄合計) であった。AFB1 投与により肝細胞腺腫が誘発され、その発生頻度は 20 週間投与群の雄で 8/15、雌で 11/15、10 週間投与群の雄で 3/10 であった。投与群の動物の肝臓には過形成結節及び囊胞腺腫も観察された。その他に、2 例に腎細胞腫瘍が認められた。(参照12)

⑭ 46 週間発がん性試験 (ラット、腹腔内投与)

雄の Fischer ラットに、0 または 32.5 µg/ラットの AFB1 を週 5 回 8 週間腹腔内投与 (総投与量: 1,300 µg/ラット、溶媒: DMSO) した結果、投与群では 46 週で 9 匹中 9 例に肝細胞癌が認められた。(参照12)

⑮ 65 週間発がん性試験 (ラット、皮下投与)

雄ラット (系統不明 6 匹) に、0 または 20 µg/ラットの AFB1 を週 2 回 65 週間皮下投与 (溶媒: 落花生油) した結果、投与群では 18~37 週で 6 匹中 6 例に皮下の肉腫が認められた。(参照12)

⑯ 58 週間発がん性試験 (ラット、皮下投与)

雄の Fischer ラットに、0 または 10 µg/ラットの AFB1 を週 2 回 20 週間皮下

投与（溶媒：トリオクタノイン）した結果、投与群では58週で9匹中9例の投与部位の皮下に肉腫が認められた。（参照12）

⑩ 70 週間発がん性試験（マウス、混餌投与）

3 系統（Swiss, C3H, C57BL）のマウスに、AFB1 を 1,000 µg/kg 飼料の濃度で70 週間混餌投与した結果、発がん性は認められなかった。（参照12）

⑪ 24 週間発がん性試験（マウス、腹腔内投与）

A/He マウス（一群雌 16 匹）に、0 または 2,000 µg/kg 体重の AFB1 を週 3 回 4 週間腹腔内投与（総平均投与量：5,600 µg/ラット、溶媒：DMSO）する発がん性試験が実施された。試験は投与開始 24 週で終了した。

AFB1 投与群において、肺腺腫が 14 匹中 14 例（平均 5.6 個/マウス）に認められた。溶媒対照群では 15 匹中 4 例（平均 0.3 個/マウス）に肺腺腫が認められた。（参照12）

⑫ 24 週間発がん性試験（マウス、腹腔内投与）

A/J マウス（投与群：一群雌雄各 8 匹、溶媒対照群：雌雄各 16 匹、無処置対照群：雄 136 匹、雌 131 匹）に、0、5,000、12,500 または 25,000 µg/kg 体重の AFB1 を週 1 回 6 週間腹腔内投与（溶媒：DMSO）する発がん性試験が実施された。試験は投与開始 24 週で終了した。

肺腺腫の発生頻度は表 15 に示されている。AFB1 投与群では、いずれの用量でも全例に肺腺腫が認められ、1 匹当たりの肺腺腫の数には用量相関性がみられた。（参照12）

表 15 肺腺腫の発生頻度

試験群	無処置対照		溶媒対照		5,000 µg/kg 体重		12,500 µg/kg 体重		25,000 µg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
肺腺腫 (%)	38	25	17	50	100	100	100	100	100	100
1 匹当たりの肺腺腫の数(平均)	0.29~0.57		6.56		15.75		20.20		28.80	

⑬ 82 週間発がん性試験（マウス、腹腔内投与）

(C57BL×C3H)_{F1} マウス（新生児雌雄）に、0、250、1,000、2,000 または 6,000 µg/kg 体重の AFB1 を、生後 1~16 日に単回、3 日おきに 3 または 5 回腹腔内投与（総投与量：1,250、2,000、3,000 または 6,000 µg/kg 体重、溶媒：トリオクタノイン）する発がん性試験が実施された。試験 52 週及び 82 週で剖検を行った。

52 週では、2,000 µg/kg 体重の単回投与群を除いたすべての AFB1 投与群で肝細胞癌の発生頻度増加 (31/71) が認められた。82 週では、総投与量 1,250 µg/kg 体重を含む全投与群で肝細胞癌の発生頻度増加 (82/105) が認められた。対照群 (82 週) における肝細胞癌の発生頻度は 3/100 であった。（参照12）

⑭ 15 カ月間発がん性試験（トランスジェニックマウス、腹腔内投与）

HBV の外膜タンパクの過剰発現を示す C57BL/6 系統のトランスジェニックマウス（一群雌 9~10 匹）に、0 または 250 µg/kg 体重の AFB1 を単回または隔月で 5 回、もしくは 2,000 µg/kg 体重を週 1 回 3 週間腹腔内投与（溶媒：トリカプリン）する発がん性試験が実施された。

15 カ月の試験終了時における生存動物数は各群で 7~9 匹であった。2,000 µg/kg 体重の 3 回投与群では、肝細胞癌が 2 例、肝細胞腺腫が 10 例認められた。肝細胞腺腫は 250 µg/kg 体重の 5 回投与群で 4 例、250 µg/kg 体重の単回投与群で 6 例認められた。

非トランスジェニックマウスの AFB1 投与群では肝細胞癌の発生はみられず、肝臓に非腫瘍性の結節が認められた。トランスジェニックマウスの対照群においても、肝臓に種々の大きさの結節が認められた。（参照12）

⑮ 78 週間発がん性試験（ハムスター、強制経口投与）

雄のシリアンハムスターに、AFB1 を 0 または 2,000 µg/kg 体重の用量で 6 週間 (5 日/週) 強制経口投与（溶媒：DMSO-トリオクタノイン）する発がん性試験が実施された。一部の動物には、最終投与 24 時間後から 0.1% フェノバルビタール (PB) を飲水投与した。

AFB1 投与群では、試験 46 週まで生存した動物の 33 匹中 9 例に胆管癌が、21 例に嚢胞性胆管腫が認められた。AFB1 投与後 PB を投与した群においても、同様の腫瘍の発生がみられた。

AFB1 投与群の動物には、限局性胆管増生及び変異肝細胞癌も観察され、試験 78 週でと殺した動物の 2 例に肝細胞癌が認められた。（参照12）

⑯ 発がん性試験（サル、腹腔内及び経口投与）

アケゲザル、カニクイザル及びアフリカミドリザル（総数 47 匹）に、125~250 µg/kg 体重（腹腔内投与）または 100~800 µg/kg 体重（経口投与）の AFB1 を 2 カ月間以上投与（溶媒：DMSO）する発がん性試験が実施された。

総投与量 99~1,354 mg（平均 709 mg）、試験 47~147 カ月（平均 114 カ月）で、35 匹中 13 例に腫瘍が発生した。13 例の内訳は、肝細胞癌 2 例、肝血管肉腫 3 例、骨肉腫 2 例、胆嚢または胆管の腺癌 6 例、膵腺癌 2 例、未分化型腺腫瘍 1 例、膀胱乳頭癌 1 例であった。

総投与量 0.35~1,368 mg（平均 363 mg）、試験 2~141 カ月（平均 55 カ月）で、腫瘍がみられなかった動物 22 匹中 15 例に中毒性肝炎、肝硬変、過形成結節等の肝障害が認められた。（参照 12）

⑰ 172 週間発がん性試験（ツバイ、混餌投与）

ツバイ（投与群：雄 8 匹、雌 10 匹；対照群：雄 5 匹、雌 3 匹）に、AFB1 を

2,000 µg/kg 飼料の濃度で172週間混餌投与した結果、投与74～172週間（総投与量：24～66 mg）において、生存した雄6匹中3例に、雌6匹中6例に肝細胞癌が発生した。（参照12）

② その他

a. 100週間発がん性試験（ラット、強制経口投与）

Fischer ラット（一群雄10～30匹）に、0または25 µg/ラットのAFM1またはAFB1を8週間（5日/週）強制経口投与（溶媒：蒸留水）する発がん性試験が実施された。

AFM1投与群では、96週で29匹中1例（3%）にのみ肝細胞癌が認められ、100週でと殺した残りの動物のうち8例（28%）に肝前癌病変（過形成細胞巢及び変異肝細胞巢）が認められた。AFB1投与群では47～53週で9匹中9例に肝細胞癌が発生した（参照12、14）

b. 21カ月間発がん性試験（ラット、混餌投与）

Fischer ラット（一群雄42～63匹）に、AFM1を0、0.5、5または50 µg/kg 飼料の濃度で、もしくはAFB1を50 µg/kg 飼料の濃度で混入した飼料を21カ月間摂取させる発がん性試験が実施された。

AFM1及びAFB1の50 µg/kg 飼料投与群では投与16カ月から肝腫瘍が発症した。肝腫瘍（直径2 mmより大きい肝細胞癌及び腫瘍性結節の合計）の発生頻度は、AFM1投与群では16カ月で1/6、17カ月で0/6、19カ月で2/19、21カ月で6/18であり、21カ月に認められた6例の肝腫瘍のうち2例が肝細胞癌であった。AFB1投与群では16及び17カ月にそれぞれ9/9及び19/20に肝腫瘍が発生し、すべてが肝細胞癌であった。（参照12）

c. 21カ月間発がん性試験（ラット、混餌投与）

Fischer ラット（一群雄42～62匹）に、AFM1を0、0.5、5または50 µg/kg 飼料、もしくはAFB1を50 µg/kg 飼料の濃度で混入した飼料を21カ月間摂取させる発がん性試験が実施された。

AFM1の50 µg/kg 飼料投与群では、21カ月で2/18に肝細胞癌が発症し、19～21カ月でと殺した37匹中6例に腫瘍性結節が認められた。AFB1投与群では17カ月で19/20に肝細胞癌が発生した。（参照12、14）

以上のように、ほとんどの動物種において肝臓が標的器官であり、肝細胞癌が最も多く認められた。その他に肺及び腎臓にも腫瘍が観察された。AFB1の肝発がん性に対する感受性には動物間で大きなばらつきがみられ、ラットで最も高いことが示された。ラットにおける混餌投与による発がん性試験概要は表16に示されている。TD₅₀²の比較から、発がん性に対する感受性は、Fischer ラットで最も高く、

雌より雄の方がやや高かった。（参照14）

表 16 ラットにおけるAFB1混餌投与による発がん性試験概要

動物種	投与量		投与期間	肝腫瘍発生頻度	TD ₅₀ (µg/kg 体重/日)
	µg/kg 飼料	µg/kg 体重/日			
Fischer ラット (雌)	0	0	80週	0/25	
	15	0.75	68週	12/12	
	300	15	35-52週	6/20	
	1,000	50	35-41週	18/22	
	1,000	50	2週	1/16 (82週後)	
Fischer ラット (雌)	0	0	80週	0/25	
	15	0.75	80週	13/13	
	300	15	60-70週	11/11	
	1,000	50	64週	4/4	
	1,000	50	2週	1/13 (82週後)	
Porton ラット (雌)	0	0	104週	0/46	TD ₅₀ =3.52
	100	4	104週	17/34	
	500	20	104週	25/25	
Porton ラット (雌)	0	0	104週	0/34	TD ₅₀ =12.5
	100	5	104週	5/30	
	500	25	104週	26/33	
Wistar ラット (雌)	0	0	147日	0/24	
	250	12.5	147日	8/13 (742日後)	
	500	25	147日	13/18 (622日後)	
	1,000	50	147日	12/14 (611日後)	
CDR ラット (雌)	0	0	104週	0/50	TD ₅₀ =4.19
	4	4	104週	24/50	
Fischer ラット (雌)	0	0	104週	0/16	TD ₅₀ =1.13
	0.8	0.8	104週	5/13	
Fischer ラット (雌)	0	0	104週	0/15	TD ₅₀ =9.93
	1	1	104週	1/15	
Fischer ラット (雌)	0	0	104週	0/18	TD ₅₀ =0.932
	1	0.04	2/22	2/22	
	5	0.2	93週	1/22	
	15	0.6	96週	4/21	
Fischer ラット (雌)	50	2.0	82週	20/25	
	100	4.0	54週	28/28	
	0	0	1/144	1/144	TD ₅₀ =49.9
	0.2	0.2	0/23	0/23	
Fischer ラット (雌)	0.6	0.6	0/24	0/24	
	1.8	1.8	1/23	1/23	
	0	0	104週	0/144	TD ₅₀ =50.7
Fischer ラット (雌)	0.25	0.25	104週	0/24	
	0.75	0.75	104週	0/24	
	2.25	2.25	104週	1/24	

2: 標準期間（その動物種の種別の寿命）にわたって慢性投与した場合に、腫瘍がその期間を通じて存在しない確率の死に補正後の推定値が半分となる用量（Tumorigenic dose rate 50）

(3) 生殖発生毒性

① 生殖毒性試験（ラット、強制経口投与）

雌のDruckrey ラットに、7.5 mg/kg 体重/日の AFB1 を 14 日間強制経口投与した結果、卵巣及び子宮の小型化、胎児吸収率増加、発情周期の乱れ、ロードン S₃ の抑制、妊娠率低下、同腹児数減少といった重篤な生殖障害を示唆する影響が認められた。投与後の血中濃度は 86.2 µg/L であった。（参照13）

② 生殖毒性試験（ラット、強制経口投与）

雌のDruckrey ラットに、7.5 または 15 mg/kg 体重/日の AFB1 を 21 日間強制経口投与した結果、卵巣の卵母細胞及び大型卵胞数の用量依存的減少、血中ホルモン濃度及び生殖臓器重量減少が認められた。（参照13）

③ 生殖毒性試験（ラット、腹腔内投与）

雄のラット（系統不明、16 匹）に、約 60 µg/kg 体重の AFB1 を腹腔内投与した結果、精巣の変性及び精子形成障害が認められた。（参照12）

④ *in vitro* 生殖毒性試験（ラット）

アルビノラットの卵母細胞及び精巣上体精子を、2~16 µg/L の濃度の AFB1 で処理し、*in vitro* での授精能が検討された。その結果、平均受精卵数の減少及び精子運動性低下が認められた。（参照13）

⑤ 生殖毒性試験（マウス、混餌投与）

ddy マウス（妊娠雌）に、0.8 ng/kg 体重/日の AFB1、4.8 ng/kg 体重/日の AFG1 または両者を混餌投与する条件で出産させ、児動物に 6 カ月齢まで母動物と同様の飼料を摂取させて生殖毒性試験が実施された。

AFB1 投与群では、児動物の肝臓における中性脂肪及び脂肪酸の蓄積、肝、腎における細胞毒性が認められた。AFG1 投与群では、肝臓における中性脂肪の蓄積、血清トリグリセリドの軽度増加、肝、腎における炎症及び壊死の増強、胆管増生が認められた。

AFG1 の投与量は AFB1 の 6 倍量であったが、肝、腎に対する影響は、AFG1 より AFB1 の方が強かった。（参照11）

⑥ 生殖毒性試験（ウサギ、強制経口投与）

雄の成熟ウサギに、15 または 30 µg/kg 体重/日の AFB1 を隔日で 9 週間強制経口投与後、9 週間の回復期間が設定された。

体重増加抑制、精巣比重量、血清テストステロン濃度、射精量、精子濃度及び精子運動性の低下、奇形精子の増加が用量依存的に認められた。これらの影響は回復期間中も持続した。また、投与期間及び回復期間中を通じて、アスコルビン

酸 (20 mg/kg 体重/日) の同時投与によりこれらの影響は緩和された。（参照13）

⑦ 生殖毒性試験（ミンク、混餌投与）

雌ミンクに、自然汚染トモロコシから得られた総アフラトキシンを 5 または 10 µg/kg 飼料の濃度で 90 日間混餌投与し、生殖毒性試験が実施された。

10 µg/kg 飼料 投与群で出生時の児動物に低体重が認められ、3 週齢時には同投与群の児動物に低体重が認められた。また、10 µg/kg 飼料投与群では児動物の死亡率が上昇し、3 週齢時で 33% に達した。10 µg/kg 飼料投与群の乳汁試料の分析では、アフラトキシンの代謝物の濃度はかなり低かった。（参照13）

⑧ 発達神経毒性試験（ラット、皮下投与）

Wistar ラットに、0.3 mg/kg 体重/日の AFB1 を妊娠 11~14 または 15~18 日に皮下投与した後出産させ、児動物の発達神経毒性試験が実施された。

妊娠、哺育期間を通じて、母動物の体重に影響はみられなかったが、出生児数の減少が認められた。児動物では、出生時の低体重、初期反応形成 (early response development) の遅延、協調運動障害、学習能力障害が認められた。妊娠 11~14 日投与群における影響の方が妊娠 15~18 日投与群より強かった。（参照13）

⑨ 発達神経毒性試験（ラット、腹腔内投与）

Fischer ラット（一群雌 10 匹）の妊娠 8~10 日または 15~17 日に、2 mg/kg 体重の AFB1 を腹腔内投与した後出産させ、児動物の発達神経毒性試験が実施された。

妊娠 8~10 日投与群の児動物では、1 及び 2 カ月齢で肝臓トリグリセリドが増加した。いずれの投与群においても、1 カ月齢で自発運動量の減少が認められた。2~3 カ月齢で児動物の行動は正常となったが、脳に不可逆的な神経細胞変性が認められた。（参照12）

⑩ 発生毒性試験（ラット、皮下投与）

ラット（一群雌 10 匹）の妊娠 8 または 16 日に、0.7、1.4、3.5、7.0 mg/kg 体重のアフラトキシン (AFB1 : AFB2 = 75 : 25) を皮下投与した結果、胎児に低体重、皮膚のしわ及び頭部の軽度腫大がみられた。奇形は認められなかった。（参照12）

⑪ *in vitro* 発生毒性試験（ラット）

10 日齢のラット胚に 15 µM [4.7 mg] もしくはそれ以上の濃度の AFB1 で処理したところ、神経管欠損が誘発された。代謝活性化系存在下では、異常形態発生誘発能に影響はみられなかったが、胚死亡率が上昇した。（参照12）

3：哺乳期の雌の発情期において、触覚的刺激に対して単性を背屈させる反射のこと。

⑬ 発生毒性試験（マウス、腹腔内投与）

ICR マウス（一群雌 8～12 匹）の妊娠 6～13 日間の任意の 2 日間に、16 または 32 mg/kg 体重の AFB1 を腹腔内投与する発生毒性試験が実施された。

32 mg/kg 体重投与群において、母動物に死亡、体重増加抑制、腎重量増加が、胎児に低体重、外表奇形（口蓋裂、眼瞼開裂）、骨格奇形（波状肋骨、長管骨湾曲）が認められた。（参照12）

⑭ 発生毒性試験（マウス、強制経口投与）

NMRI マウス（一群雌 19～36 匹）の妊娠 12～13 日に、0、15、45、90 mg/kg 体重の AFB1 を腹腔内投与、または 45 mg/kg 体重の AFB1 を強制経口投与する発生毒性試験が実施された。

腹腔内投与では、45 mg/kg 体重以上投与群の胎児に発達遅延、口蓋裂（4.1～5.6%）及び横隔膜の奇形（18%）が認められた。経口投与群では横隔膜の奇形（13%）が認められた。また、90 mg/kg 体重の AFB1 を腹腔内投与した結果、横隔膜の奇形（14.7%）及び腎奇形（5.5%）が認められた。（参照12）

⑮ 発生毒性試験（マウス、強制経口投与）

CBA マウス（一群雌 7～8 匹）の妊娠 8 または 9 日に、4 mg/kg 体重の AFB1 を強制経口投与する発生毒性試験が実施された。

妊娠 8 日投与群では、胎児 61 匹中 7 例に奇形が認められた（外脳症 4 例、眼瞼開裂 3 例、小腸脱 2 例）が、妊娠 9 日投与群の胎児 51 匹には奇形はみられなかった。（参照12）

⑯ 発生毒性試験（ニワトリ）

ニワトリの発育卵に AFB1 を投与した結果、胚死亡、胚重量及び体長の減少が認められたが、異常胚の有意な増加はみられなかった。（参照13）

（4）遺伝毒性

① AFB1 の遺伝毒性試験

AFB1 の遺伝毒性については、*in vitro* 及び *in vivo* ともに広範な試験が実施されており、そのほとんどにおいて陽性の結果が得られている。

細菌において遺伝子突然変異、DNA 損傷、DNA との共有結合、真菌類において遺伝子突然変異、遺伝子変換、有糸分裂組換え、ショウジョウバエにおいて魚性劣勢致死、体細胞突然変異及び組換えが誘発された。また、ニワトリおよび魚類細胞の DNA との共有結合が *in vitro* で観察された。他の培養細胞を用いた *in vitro* 試験では、げっ歯類細胞において細胞形質転換、染色体異常、姉妹染色体交換（SCE）、遺伝子突然変異、不定期 DNA 合成（UDS）、DNA 鎖切断が、ヒト細胞において染色体異常、小核形成、遺伝子突然変異、SCE、UDS、DNA

との共有結合が誘発された。*in vivo* 試験では、げっ歯類動物において染色体異常、小核形成、SCE、UDS、DNA 鎖切断及び DNA との共有結合が誘発された。また、アカゲザルにおいて骨髄での染色体異常の誘発が観察された。（参照12）

最近の報告では、AFB1 は点突然変異だけでなく、組換え反応を誘発することが酵母と哺乳類細胞を用いた試験系で報告された。特にヒトリンパ芽球細胞において組換えを介して LOH（ヘテロ結合体の消失）型突然変異を誘発した。*in vivo* 試験においては遺伝子突然変異の誘発が報告された。ラットにおいては脾臓リンパ球でのヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HPRT）遺伝子突然変異が誘発された。また、BigBlue® トランスジェニックマウスでは脾臓での *lacI* 遺伝子突然変異は誘発されなかったが、BigBlue® トランスジェニックラットにおいてはマウスへの投与量の 10 分の 1 の用量で、脾臓に強い突然変異の誘発が観察された。また、遺伝子解析の結果からそのほとんどが G から T への転換であった。（参照13）

② AFB1 の遺伝毒性の活性への修飾因子に関する試験

マウスにおいて、酢酸レチニル（ビタミン A）補助食の摂取により AFB1 による SCE の誘発が低下した。チャイニーズハムスターでは、亜セレン酸ナトリウムを 2 mg/L の濃度で 14 日間飲水投与、マウスではアスコルビン酸を 10 mg/kg 体重の用量で 6 及び 12 週間投与した結果、骨髄細胞における染色体異常の誘発率は低下した。

その他にも、AFB1 の遺伝毒性の活性は、ビタミン A、フェノール化合物（没食子酸、クロロゲン酸、コーヒー酸、ドーパミン、オイゲノール、*p*-ヒドロキシ安息香酸）、植物フラボノイド（ケンペロール、モリン、フィセチン、ピオカニン A、ルチン）、アリキシン及び *p*-アセチルゲニポシドのような種々の食品成分によって抑制されることが認められている。（参照12）

③ AFB1 誘発腫瘍における癌原遺伝子及び腫瘍抑制遺伝子に関する試験

雄の CF1 マウスに 6 µg/kg 体重の AFB1 を単回腹腔内投与した試験において、24 週以降に発生した 8 例の肝腫瘍のうち 1 例に *c-Ha-ras* 癌原遺伝子のコドン 61 における CAA から CTA への転換が、2 例に CAA から AAA への転換が認められた。

雄の Fischer ラットに AFB1 を 1 mg/kg 飼料、AFG1 を 0.3 mg/kg 飼料の濃度で混餌投与することで誘発された肝細胞腫瘍から採取した DNA 及び、その肝細胞腫瘍由来の 2 つの細胞株から調製した DNA を、NIH3T3 マウス細胞株に遺伝子導入し、免疫不全ヌードマウスに対する移植による選別とそれにより引き続く *in vitro* のフォークス・アッセイで導入細胞の選別を行った。その結果、1/7 で

Ha-ras、1/7 で Ki-ras、5/7 で N-ras 癌原遺伝子の活性化が見出されたが、突然変異（コドン 12 における G から A への転移）は Ki-ras の 1 例にのみ認められた。

雄の Fischer ラットに 25 µg の AFB1 を 8 週間（5 日/週）腹腔内投与した試験において、投与 1~2 年後に発生した 8 例の肝細胞癌のうち 3 例に c-Ki-ras 癌原遺伝子のコドン 12 における突然変異が認められ、1 例は GGT から TGT への転換、2 例は GGT から GAT への転移が認められた。

AFB1 を投与したアカガザル及びカニクイザル（各 4 匹）に発生した、肝細胞癌 4 例（2 例はカニクイザル）、胆管癌 1 例、紡錘細胞癌 1 例、血管内皮細胞肉腫 1 例、骨肉腫 1 例において、p53 遺伝子のエクソン 5、7、8 ではコドン 249 の突然変異は認められず、肝細胞癌 1 例でコドン 175 における G から T への転換が認められた。（参照 12）

(5) その他

① AFB1 の発がん性を修飾する因子

a. カロリー制限食

雄の Fischer ラットにカロリー制限（自由摂取させた対照群の 60%）された飼料を 6 週間摂取させた結果、肝または腎細胞における AFB1 の核 DNA への結合量減少及び AFB1 誘発性の肝細胞障害の減少が認められた。AFB1 の反復投与によって肝及び腎細胞の DNA 合成は抑制されたが、DNA 合成率はカロリー制限食群よりも対照群の方が高かった。AFB1 投与 3 日後には対照群のレベルに回復した。腎細胞におけるフロロサイトメトリーでの細胞周期解析では、カロリー制限食群及び対照群の S 期の細胞集団に有意な差は認められなかった。AFB1 投与により細胞増殖は平均で 33%阻害されたが、投与 3 日後には腎細胞で回復がみられた。細胞増殖率は、カロリー制限食群に比して対照群でわずかに高かった。肝臓及び腎臓における AFB1 誘発性の DNA 合成には、カロリー制限食群で遅延がみられた。（参照 11）

b. 低タンパク食

Fischer ラットに 0.3 mg/kg 体重/日の AFB1 を 15 日間投与後、6、14 または 22%のカゼイン（タンパク質量：5.2、12.2 または 19.1%）を含む飼料を 6、12、40、58 または 100 週間摂取させ、肝腫瘍と GGT 陽性肝細胞癌の発生について検討された。

肝細胞癌（12 週）及び肝腫瘍（40、58 及び 100 週）は、タンパク質の摂取量に依存して発生が増加した。低タンパク食群では、肝細胞癌及び肝腫瘍の発生率、腫瘍の大きさ、動物あたりの腫瘍の数は減少し、腫瘍出現までの時間は増加した。

肝臓以外の腫瘍発生率も、最低量のタンパク質を含む飼料を与えた動物では低かった。58 及び 100 週では、肝細胞癌発生の指標（細胞巢の数、肝体積に占める百分比）と腫瘍発生頻度が高い相関関係がみられた（ $r = 0.90-1.00$ ）。腫瘍及び肝細胞癌は、エネルギー摂取が比較的多い場合でも、低タンパク食によって抑制されることが認められた。

ヒトの原発性肝癌は主に HBV 感染を伴うことが示唆されており、血漿コレステロール濃度を上昇させて、癌の成長を促進する栄養的要因（例、動物性タンパク質）と結び付けられている。この仮説を検証するため、HBV トランスジェニックマウスを用いて、腫瘍の進行に対する食餌中の動物性タンパク質の影響について検討された。

50-4 HBV トランスジェニックマウスの F₂ 児動物（雄）に、6、14 または 22% のカゼインを含む飼料を摂取させた結果、通常量のタンパク質（22%）摂取群では、3 カ月で S-導入遺伝子の遺伝子産物である HBsAg 濃度の増加が認められた。これに対して、中量及び低量のカゼイン制限群の HBsAg は、それぞれ 42 及び 72%抑制され、有意な用量反応関係が示された。血清グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼの活性には、タンパク質量の影響はみられなかった。以上の結果から、これらの実験動物においてカゼイン制限飼料は S-導入遺伝子発現を抑制することが示唆された。（参照 11）

c. 脂肪・炭水化物

Fischer ラットに、低脂肪・高炭水化物飼料、等カロリー脂肪含有飼料、高カロリー脂肪含有飼料、または市販のげっ歯類用標準飼料を与え、AFB1 の外因性 DNA への結合、肝の GST、CYP2B1 及び 1A1 の活性に対する影響について検討された。

マイクロソームを介した AFB1 の外因性 DNA への結合は、標準飼料または低脂肪・高炭水化物飼料群で有意に低下し、低脂肪・高炭水化物飼料が AFB1 のマイクロソーム媒介のエポキシ化を抑制する可能性があることが示唆された。肝の GST 活性には群間で差はみられなかった。高脂肪飼料群では標準飼料または高炭水化物飼料よりも CYP1A1 及び 2B1 活性が増加し、AFB1 の解毒作用が増大することが示唆された。（参照 11）

② 免疫毒性

離乳したラット（系統不明）に、60、300 または 600 µg/kg 体重の AFB1 を隔日で 4 週間混餌投与し、免疫抑制について検討された。細胞性免疫については、遅延型過敏症反応分析法により、体液性免疫についてはプラーク形成法により測定された。また、T 及び B 細胞に対してリンパ増殖反応の分析も行われた。成長中のラットでは、300 µg/kg 体重以上投与群で細胞性免疫の抑制が認めら

れた。成長中の宿主に対する AFB1 の特長的な低用量暴露が、感染症と腫瘍化に対する感受性を高める可能性がある」と結論された。

Fischer ラット（雄）及び Swiss マウス（雌）に、エアロゾルによる鼻部吸入または気管内滴下のいずれかにより AFB1 を投与し、免疫抑制効果について検討された。

吸入投与では、推定用量 16.8 µg/kg 体重で肺胞マクロファージ食作用が抑制され、この作用は 2 週間持続した。気管内滴下では、吸入投与による摂取量より 1 桁少ない用量で、用量依存的な肺胞マクロファージ食作用の抑制が認められた。気管内滴下投与では、肺胞マクロファージからの腫瘍壊死因子-α の放出が抑制され、全身の先天性及び後天性の免疫防御が阻害されたが、これらはそれぞれ腹腔マクロファージ食作用と脾臓の抗体産生の一次応答の抑制によって示されている。以上より、AFB1 の経気道暴露は、肺及び全身の宿主防御機構を抑制したと結論された。（参照11）

3. ヒトにおける知見 (AFB1)

(1) 体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）

体内に摂取された AFB1 は、ヒトにおいても他の動物種と同様に CYP により AFB1-8,9-エポキシンドに代謝され、AFB1-DNA 付加体を形成することで、発がん性を示すとされている。AFB1-8,9-エポキシンドは半減期は短いが高い反応性を有し、グアニンの N7 位に結合し DNA 付加体を形成する。AFB1 の代謝活性化の程度には個人差がみられ、子供と成人とで異なる。

ヒトにおける AFB1 の代謝は、主に CYP1A2 や CYP3A4 などの CYP によって行われる。CYP3A4 により AFB1-エキソ-エポキシンド及び AFQ1 が生成され、CYP1A2 によって少量の AFB1-エキソ-エポキシンド、多量の AFB1-エンド-エポキシンド及び AFM1 が生成される。AFM1 及び AFQ1 は尿中に排泄される。AFB1-N7-グアニン付加体は、AFB1-エキソ-8,9-エポキシンドによって形成され、付加体の 98%超を占める。CYP3A5 は主として AFB1 をエキソ-エポキシンドに代謝し、AFQ1 の生成は少ない。肝臓の CYP3A5 発現には個人差があり、アフリカ系アメリカ人の 40%には発現がみられない。CYP3A5 発現の差は AFB1 に対する感受性に影響を与える可能性がある。CYP3A5 についてはプロモーター部位の多型が検出されているが、感受性と遺伝子多型との関係については明らかでない。

胎児の肝臓における主要な CYP は CYP3A7 (P450 HFLa) であり、この酵素は AFB1 を 8,9-エポキシンドに代謝活性化する。このことは、ガンビアにおいて、AFB1 を摂取した母親から生まれた新生児の臍帯血から AFB1-アルブミン付加体が検出されたことと合致する。

ヒトではエキソ-、エンド-エポキシンドの解毒経路がいくつかある。一つは GST による抱合化である。また、水酸化により 8,9-ジヒドロジオールが生成され、塩

基による開環を受けてジアレデヒドフェノラートイオンとなる。AFB1 及び AFG1 から生成されたジアレデヒドは、リジンなどの第一級アミン基とシッフ塩基を形成し、アルブミン付加体などのタンパク質付加体となる。さらに、タンパク質付加体は AFB1 アルデヒドリダクターゼによる代謝を受けてジアルコールが生成される。この酵素はラットにおいても認められている。

住血吸虫治療薬であるオルチプラズ (Oltipraz) は、ラットで AFB1 誘発肝臓の発生を抑制することが認められている。中国の健康者 234 人に対してオルチプラズ 500 mg を毎週、または 125 mg を毎日投与した結果、500 mg 投与群では尿中の AFM1 量が 51%減少し、125 mg 投与群では AFM1 排泄量に変化はみられず、アフラトキシン-メルカプツール酸の排泄量が増加した。したがって、高用量のオルチプラズは AFB1 の代謝活性を抑制するが、低用量では AFB1-8,9-エポキシンドのグルタチオン抱合を増加させると結論された。（参照13）

(2) 急性毒性

ヒトのアフラトキシン中毒に関する報告は少ないが、2004 年にケニアで発生した大規模なアフラトキシン中毒では、中毒患者 317 人中 125 例が死亡した。中毒発生地域で販売されたトウモロコシ製品 55%が、ケニアの規制基準である 20 µg/kg よりも高濃度のアフラトキシンを含んでおり、35%ではアフラトキシン濃度が 100 µg/kg 以上、7%では 1,000 µg/kg 以上であった。中毒患者数の最多地域におけるアフラトキシン濃度（平均 52.91 µg/kg）は、患者数の少ない地域における濃度（平均 7.52 µg/kg）に比して有意に高かった。急性アフラトキシン中毒患者を対象とした症例対照調査から、過去の報告値の最高値 (0.25 ng/mg アルブミン) を上回る濃度の AFB1-リジン付加体がリスク因子であるとされた。（参照14）

アフラトキシン摂取の結果起こりうる急性肝毒性は、成人よりも子供の方が深刻である。嘔吐、発作、黄疸などの症状に加え、肝機能障害や血清肝酵素の上昇が認められる。

1992 年に報告された、南アフリカにおける調査では、タンパク質エネルギー欠乏症の子供がアフラトキシンに暴露された場合、対照群に比して血清中のアフラトキシン濃度が高かった。しかし対照群の子供では尿中のアフラトキシン濃度が高かった。アフラトキシンに暴露されたタンパク質エネルギー欠乏症の子供では、ヘモグロビンの低下、水腫回復の遅延、感染症の増加、入院期間の延長が認められた。また、アフラトキシンに暴露された子供ではマラリア感染が増加した。（参照13）

(3) 発がん性

1960年代初頭から、主にサハラアフリカとアジアを対象に、アフラトキシン の摂取と肝癌のリスクに関係について疫学調査が進められ、1980年代には高リスク地域で症例対照研究が実施され、1980年代半ばにはコホート研究が行われるようになった。IARCでは、ヒト及び実験動物におけるAFB1の発がん性について、十分な証拠があるとしている。また、総合評価として、自然界で生じるアフラトキシン混合物はヒトに対して発がん性がある物質（グループ1）と分類している。

① 記述調査

原発性肝細胞癌の発生が多い台湾の8地域で横断的研究が実施され1993年に報告された。成人250人を対象に聞き取り調査を行うと共に、尿及び血液試料を採取し、血清中のHBsAbの検出、尿中のAFB1、AFG1及び代謝物（AFM1、AFP1等）の測定が行われた結果、アフラトキシン摂取量と肝細胞癌の発生との関連性は認められたが、喫煙やアルコール等他の190項目については関係が排除された。

スーダンの2地域について、1995年にアフラトキシン汚染落花生と肝細胞癌の発生が調査された。肝細胞癌の発生率は中央部よりも西部で高いとされた。両地域で市販されているピーナツツバタを試料とし、落花生製品の保存状態とAFB1濃度の関連を調査した結果、多量である西部地方の試料中AFB1濃度は、中央部をはるかに上回り、消費量も多いことが明らかになった。（参照13）

② コホート調査

原発性肝細胞癌の発生率が世界で最も高い地域の一つである中国の広西チワン自治区南部で1982年7月から1983年6月に25～64歳の男性7,917人を対象に原発性肝細胞癌の発生におけるHBVとAFB1の関与について調査が実施された。30,188人年の観察の結果、149例の死亡が認められ、76例は原発性肝細胞癌が原因であった。HBsAg陽性率はコホート全体では23%であったが、死亡例では91%（76例中69例）であった。また、AFB1暴露量を推定するために1978～1984年に主要な食品を定期的にサンプリングし、AFB1汚染の検査が実施された。各集団における推定AFB1暴露量と原発性肝細胞癌の死亡率をプロットしたところ、ほぼ完全な線形の正の相関関係が認められた。（参照11、14）

上海の45～64歳の男性を対象として、1986～1992年に実施された調査では、18,244人中364例の癌発症があり、55例が原発性肝癌であった。アフラトキシンバイオマーカーとして尿中のAFB1代謝物（AFP1、AFM1、AFB1-N7-グアニン付加体）が測定され、HBsAgの有無が検査された。肝癌患者50人中32例、

対照群267人中31例でHBsAg陽性が認められた。バイオマーカーは多くの症例で検出され、AFB1-N7-グアニン付加体が検出された患者では最も発がんリスクが高かった。リスク因子がバイオマーカー単独の場合の相対リスクは3.4、HBsAg陽性単独では7.3、両者がリスク因子である場合は59であった。

台湾のポンフー諸島では肝細胞癌の発症率が高いとされている。1991年5月から1992年6月にスクリーニングが実施され、30～65歳の男性4,691人及び女性1,796人を対象に前向きコホート調査が実施された。その結果、1993年までに33人が肝細胞癌と診断され、2例ではHBsAg陰性であった。血液試料については、血清マーカーとしてHBsAg、抗HCV抗体、AFB1-アルブミン付加体の分析が行われた。ロジスティック回帰分析の結果、AFB1-アルブミン付加体の存在と肝細胞癌との比（OR）は3.2、他の共変量（HBsAg、抗HCV抗体、家族の肝癌及び肝硬変の病歴）を含めた場合にはORは5.5に上昇した。HBsAg陽性の場合には最もリスクが高くなり、ORは129であった。この集団のアフラトキシンの主な汚染源は落花生であると推定された。

台湾の7つの町の町の25,618人の男性を対象に、1991～1995年に実施された調査では、56例に肝細胞癌の発症が認められた。血清中のHBsAg、 α -フェトプロテイン、抗HCV抗体、AFB1-アルブミン付加体等及び尿中のAFB1代謝物を測定し、ロジスティック回帰分析が行われた結果、HBsAg陽性患者においてバイオマーカーが大きな影響を与えることが示された。

台湾のHBsAg陽性患者79人を対象に、1991～1997年に実施された調査では、AFB1-アルブミン付加体と肝細胞癌との間に有意な関連性が認められた。GSTM1及びGSTT1欠失遺伝子型は、肝細胞癌のリスクの低下に関連しており、GSTT1遺伝子型とAFB1-アルブミン付加体の間には統計学的に有意な相互作用が認められた。

台湾の30～65歳の男性、HBsAg陽性4,841人、陰性2,501人を対象に、1988～1992年に実施された調査では、50例に肝細胞癌の発症が認められ、1例（抗HCV抗体陽性）を除きHBsAg陽性であった。尿中のアフラトキシン代謝物の分析では、AFM1はすべての患者で検出され、AFP1は81%、AFB1-N7-グアニン付加体は43%、AFB1は12%、AFG1は12%の患者で検出された。アフラトキシンを含むと考えられる食品の摂取量と尿中AFM1濃度との間には有意な相関関係が認められた。AFM1、AFP1、AFB1、AFG1、AFB1-N7-グアニン付加体の5種類のバイオマーカーのうち、AFG1を除く4種類のバイオマーカーが肝細胞癌のリスクの増加と関連していた。

中国における HBsAg キャリアの男性を対象に、1987～1997 年に実施された調査では、肝細胞癌を発症した患者の AFB1-アルブミン付加体濃度が有意に高かった。

中国における慢性 B 型肝炎の男性患者 145 人を対象に、1981～1982 及び 1987～1998 年に実施された調査では、22 例に肝細胞癌の発症が認められた。抗 HCV 抗体陽性及び家族に肝細胞癌の病歴がある場合、発がんリスクが増加した。また、尿中 AFP₁ 濃度が高い患者で肝細胞癌の相対リスクが増加した。(参照13)

③ 症例対照調査

ナイジェリアの肝細胞癌患者 22 人及び対照 22 人を対象に、1998 年に原発性肝細胞癌における HBV 及びアフラトキシンとの関係について調査された。患者 16 例及び対照 8 例に HBsAg が検出された。血中のアフラトキシン (B₁、B₂、M₁、M₂、G₁、G₂) 及びアフラトキシンの分析の結果、肝細胞癌患者の 5 例 (23%)、対照の 1 例にアフラトキシン濃度の増加が認められ、この差は有意なものであった。

スーダンの肝細胞癌患者 150 人、及び対照 205 人を対象に、1996 年から 1998 年にかけて肝細胞癌の病因におけるアフラトキシン汚染ピーナツツバター摂取量と GSTM1 遺伝子型との関係について調査された。癌患者ではピーナツツバターの摂取量が多く、肝細胞癌発生リスクとピーナツツバター摂取量には明らかな用量反応関係が認められた。スーダン西部ではピーナツツバター摂取量によるリスクの増加がみられたが、スーダン中央部ではみられなかった。GSTM1 遺伝子型は肝細胞癌発生のリスク因子ではなかった。ピーナツツバター摂取による過剰リスクは GSTM1 欠失遺伝子型の患者に限定されていた。(参照13)

(4) 生殖発生毒性

タイにおいて、アフラトキシンの胎盤通過と胎児への蓄積について検討された。1987 年に採取された臍帯血清の 35 試料中 17 例 (48%) で 0.064～13.6 nmol/mL (平均 3.1 nmol/mL) のアフラトキシンが検出されたのに対して、出産直後の母体血清では 35 試料中 2 例 (6%) で平均 0.62 nmol/mL のアフラトキシンが検出されすぎなかった。このことから、アフラトキシンは胎盤を通過し、胎児-胎盤系に蓄積されることが示された。

ベニンとトーゴにおいて、アフラトキシン暴露と子供の成長の関係について調査され 2002 年に報告された。480 人 (1～5 歳) の子供を対象に検査した結果、血中のアフラトキシン-アルブミン付加体濃度の平均濃度は、授乳期の子供に比べて哺乳した子供で高かった。アフラトキシン-アルブミン付加体の血中濃度と WHO のデータによる発育状態の指標 (身長年齢比及び体重年齢比) との関係は負の関係

にあった。これらのデータから、東アフリカにおいてアフラトキシンは子供の成長を阻害することが示唆された。

ナイジェリアにおける新生児黄疸とアフラトキシンとの関係について検討するために、1989 年 4 月～1991 年 4 月に新生児の黄疸患者 327 人と非黄疸患者 60 人から血液が採取された。アフラトキシンは黄疸患者の 24.7%、非黄疸患者の 16.6%に検出された。データの分析の結果、新生児黄疸のリスクファクターは、グルコース-6-ホスファターゼヒドロゲナーゼ欠乏と血清中アフラトキシンであることが示唆された。

胎盤及び臍帯血におけるイミダゾール環の開環した AFB₁ の DNA 付加体の測定結果から、AFB₁ は胎盤を通過し、代謝物は子供に移行する可能性が示唆された。

ナイジェリアにおける男性不妊症患者及び正常者各 50 人の精液を検査結果が 1994 年に報告され、不妊症患者の試料の 40%、正常者の 8%に AFB₁ が検出された。不妊症患者の精液中の AFB₁ 濃度は正常者より有意に高く、異常精子の割合 (50%) も正常者 (10～15%) より高かった。(参照13)

(5) 遺伝毒性

① 尿中及び組織中における DNA 付加体

AFB₁ のグアアニン付加体の尿中排泄量について、中国広西チワン族自治区の 25～64 歳の男性 30 人及び女性 12 人を対象に、それぞれ 1985 年 9 月及び 10 月に 1 週間ずつモニターされた。AFB₁ の平均摂取量及び総摂取量は男性でそれぞれ 48.4 µg/日及び 276.8 µg、女性で 77.4 µg/日及び 542.6 µg であった。1 日当たりの AFB₁ の摂取量と AFB₁-N₇-グアアニンの尿中排泄量の線形回帰分析では、相関係数 (r) は 0.26 で、有意な相関はみられなかった。前日からの比較では r=0.65 であり、曜日変動を平滑化した 7 日間の総摂取量と総排泄量の比較では r=0.80 であった。

ガビンビアにおいて、年齢、性別及び HBsAg の有無で区分けした 15～56 歳の男女各 10 人を対象に、アフラトキシンの摂取量と AFB₁ の代謝物及び AFB₁-N₇-グアアニンの尿中排泄量が 1988 年 10 月に 1 週間モニターされた。また、HBV の保菌の有無についても検査された。総アフラトキシンの平均摂取量は男性で 8.2 µg、女性で 15.7 µg であった。アフラトキシンの尿中排泄量と 1 日当たりの AFB₁ の摂取量の線形回帰分析では、r=0.65 であった。尿中代謝物としては AFB₁ が優位を占めていた。他に AFP₁、AFQ₁ 及び AFB₁-N₇-グアニン付加体が認められた。AFB₁-N₇-グアアニンの総量と AFB₁ の総摂取量との比較では、r=0.82 であった。HBsAg 陽性及び陰性者間で、AFB₁-N₇-グアアニンの尿中排泄

量に差はみられなかった。

ヒト肝組織中における AFB1-N7-グアニンについて、台湾の肝細胞癌患者 9 人を対象に調査され 1991 年に報告された。酵素免疫測定法 (ELISA) による試験では、腫瘍 DNA の 7 試料及び隣接する正常組織 DNA 試料の 8 例中 2 例に抗体抑制が認められた。さらに、肝細胞癌患者 27 人を対象とした免疫蛍光染色法による試験では、腫瘍の 8 例 (30%) 及び非腫瘍肝組織の 7 例 (26%) に陽性シグナルが認められ、これらの試料の一部では ELISA でも陽性結果が得られた。ヒト組織中の AFB1-グアニン付加体については、同様の結果が旧チェコスロバキア (1988 年) 及び米国 (1989 年) において報告されている。

DNA 修復酵素である XRCC1(X-ray repair cross-complementing group 1) と AFB1-DNA 付加体との関係について、台湾の産院における胎盤 DNA 試料を用いて検討され、1999 年に報告された。コドン 399 (Arg) のホモ接合型に比して、399 (Glu) を対立遺伝子に持つ場合は AFB1-DNA 付加体の検出されるリスクが 2~3 倍高かった。しかし、遺伝子多型と AFB1-DNA 付加体濃度の三分位値の関連について検討された結果、399 (Glu) 対立遺伝子と AFB1-DNA 付加体濃度との直接的な関連はなく、修復経路の飽和状態を反映していることが示唆された。(参照12、13)

② タンパク質付加体

ガンビアにおいて、環境による影響及び年齢、性別並びに HBV の保因等の宿主要因との関連を調べるために、181 人の HBV キャリアを含む 357 人の血中 AFB1-アルブミン付加体濃度が調査され、2000 年に報告された。GSTM1、GSTT1、GSTP1 及びエポキシドヒドロゲナーゼ遺伝子型との関係について検討されており、この影響は HBV 非感染者に限定されたものであった。尿中コルチゾル代謝物の割合による評価では、CYP3A4 表現型と付加体濃度との関連性はみられなかった。AFB1-アルブミン付加体濃度に影響を与え、居住地域(都会より地方で高い)及び採血時の季節(雨季より乾季で高い)であった。中国における調査では、AFB1-アルブミン付加体濃度と GSTM1 遺伝子型との関連性はみられなかった。

中国の患者を対象に、血清 AFB1-アルブミン付加体濃度によって AFB1 暴露量を高用量と低用量に分類し、リンパ球における HPRT 突然変異の発生頻度が比較された結果が 1999 年に報告された。高用量暴露群で HPRT 突然変異の増加が認められた (OR : 1.9)。ガンビアにおける調査では、AFB1-アルブミン付加体と染色体異常及び DNA 損傷との関連性は認められなかった。(参照13)

③ DNA への結合の修飾因子

種々の酸化防止剤や食餌因子等、AFB1 の DNA への結合を修飾する種々の因子が特定されている。in vitro 試験では、レチノイド、インドール-3-カルビノール、アリキシンが、in vivo 試験では、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、エトキシキン、ジチオールチオン、オルチチオン及び 1,2-ジチオール-3-チオンが AFB1 の DNA への結合を減少させることが認められた。肝臓のグルタチオン濃度の低下は、AFB1 の DNA への共有結合を増加させ、グルタチオンが欠乏した場合には、AFB1 の DNA への共有結合が 80 倍になることが認められた。大部分の試験において、AFB1 の DNA 結合は種々の酵素系の活性変化に伴って修飾されたが、防御作用は抱合酵素、特に GST の誘導と強く連動していた。(参照12)

④ ヒト肝細胞癌における p53 腫瘍抑制遺伝子の突然変異

様々なヒト腫瘍において、p53 腫瘍抑制遺伝子の突然変異 (主としてミスセンス突然変異) が高頻度に認められている。アフラトキシン暴露のリスクが高いと考えられている地域に住む肝細胞癌患者では、p53 遺伝子のエクソン 7 のコドン 249 の第 3 スクレオチドに高頻度で突然変異が認められた。高濃度暴露地域 (中国、モザンビーク、ベトナム及びインド) の腫瘍患者 101 人中 40 例で、p53 遺伝子のエクソン 7 のコドン 249 における G から T への転換 (AGG (Arg) から AGT (Ser)) が認められた。これに対して、低濃度暴露地域 (台湾、オーストラリア、日本、南アフリカ、ドイツ、スペイン、イタリア、トルコ、イスラエル、サウジアラビア、英国、米国) の肝細胞癌患者においてこの突然変異が認められたのは 205 人中 1 例であった。低濃度暴露地域である東京における進行性肝細胞癌患者では、22 人中 7 例に 8 種類の異なる突然変異が認められ、そのうち 6 例はコドン 249 以外での塩基置換、2 例は欠失であった。初期肝細胞癌 21 例では突然変異は認められなかった。低濃度暴露地域である英国の肝細胞癌患者では、19 人中 2 例に p53 遺伝子の突然変異が認められたが、コドン 249 での変異ではなかった。

HBV と p53 遺伝子のコドン 249 の突然変異との関連性については明らかでない。モザンビークの HBsAg 陽性患者 7 人中 4 例、HBsAg 陰性患者 8 人中 4 例で p53 遺伝子のコドン 249 の突然変異が認められ、陰性患者 1 例では p53 遺伝子のコドン 157 の突然変異が認められた。オーストラリア及び英国の肝細胞癌患者では、HBV 感染の有無にかかわらず p53 遺伝子の突然変異は認められなかった。(参照12)

⑤ ヒト肝細胞癌におけるその他の遺伝的变化

AFB1 暴露が p53 遺伝子の突然変異のみではなく、他の遺伝子の変化も誘発し

ている可能性があることが示唆されている。1994年に報告された中国での調査では、p53遺伝子のコドン249の突然変異は北京に比して啓東（Qidong）で多く検出されたが、啓東ではLOHのホーターンにも差がみられた。啓東では、第4染色体（4p11-q21）、染色体16q22.1及び16q22-24におけるLOHがそれぞれ28、90及び58%の症例に検出されたが、北京では認められなかった。

中国の上海（HBV陽性）並びに香港（HBV陽性）、日本（HCV陽性）及び米国（HBV陰性）の肝癌患者の治療的切除により得られた肝細胞癌試料では、上海の試料に染色体4q、8p、16q及び5pにおける欠失を主とする変異が認められた。（参照13）

（6）その他

ガンビアの小児及びガーナ人を対象とした試験から、AFB1の食品からの摂取によって細胞性免疫が障害され、感染症に対する宿主抵抗性が低下する可能性が示唆された。

アフラトキシンの慢性暴露は、動物の栄養状態に大きく影響するが、ヒトにおいては、ペナン及びトーゴの5歳未満の小児（小児の99%でAFB1-アルブミン付加体濃度が5~1,064 pg/mgアルブミン）におけるアフラトキシンの暴露と発育不全及び低体重の程度との用量反応関係が報告されている。（参照14）

4. AFB1以外のアフラトキシニンに関する知見

（1）アフラトキシニンB₂（AFB2）

① 代謝

ラットに1 mg/kg体重のAFB2を腹腔内投与した結果、AFB2はAFB1に転換され、次いで肝臓において代謝活性化されてAFB1-N7-グアニン付加体が形成された。ラット由来の代謝活性化系を用いた*in vitro*の試験では、DNAへの結合は減少し全体の代謝活性が低下し、アフラトキシニールの生成が増加した。（参照12）

このようにAFB2が代謝系酵素によってAFB1に変換される可能性を報告した論文があることから、関連文献調査を行った結果、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、マウス及びヒトの上澄液、さらにラットにおける上澄液でもそのような変換は検出されなかったとす報告があった。これらのことから、動物種によりAFB2からAFB1への変換は起こるが、ヒトにおいて変換が起こる可能性は低いと考えられる。（参照7）

② 遺伝毒性

細菌で遺伝子突然変異及びDNA損傷が誘発されたが、アカパンカビでは代謝

活性化系非存在下で遺伝子突然変異は誘発されず、出芽酵母においても遺伝子変換及び有糸分裂組換えは認められなかった。げっ歯類の細胞では、シリアンハムスター胚細胞で細胞形質転換、チャイニーズハムスター細胞でSCE、ラット肝細胞でUDSが誘発され、シリアンハムスター細胞では*in vitro*で細胞間情報伝達が抑制された。ヒト線維芽細胞を用いた*in vitro*のUDS試験では陰性であった。*in vivo*では、ラット肝細胞のDNAとの共有結合が認められた。（参照11、12）

③ 発がん性

MRCラット（対照群：雄30匹、投与群：雄10匹）に、0または20 µg/ラットのAFB2を10週間（5日/週）飲水投与（遮光給水瓶使用）した結果、試験90週における生存率は対照群で26/30、投与群で8/10、試験100週では投与群の動物は全例が死亡した。投与群の動物には過形成性の肝内小結節が認められたが、肝細胞癌または腎細胞腫瘍の発生はみられなかった。

Fischerラット（一群雄10匹）に、0、50または100 µg/ラットのAFB2を10週間（5日/週）強制経口投与（溶媒：DMSO）し、試験62~78週でと殺した結果、78週で投与群の動物に肝前癌病変（過形成巣）発生頻度の増加（対照群：0/10、50 µg群：6/9、100 µg群：5/7）が認められたが、肝細胞癌の発生はみられなかった。

雄のFischerラットに、0または300 µg/ラットのAFB2を週2回20週間皮下投与（溶媒：トリオクタノイン）した試験では、試験78または86週まで生存した20匹に腫瘍は認められなかった。

雄のFischerラットに、0または3,750 µg/ラットのAFB2を週5回8週間腹腔内投与（総投与量：150 mg/ラット、溶媒：DMSO）した結果、試験57~59週において、投与群の9匹中2例に肝細胞癌が認められた。

IARCでは、実験動物におけるAFB2の発がん性について限定的な証拠があるとしている。（参照12）

（2）アフラトキシニンG₁（AFG1）

① 代謝

ヒト肝ミクロソームによりAFG1は代謝活性化され、AFG1-N7-グアニン付加体が形成された。代謝活性化の割合はAFB1の1/3~1/2であった。（参照12）

② 遺伝毒性

細菌で遺伝子突然変異及びDNA損傷、アカパンカビで遺伝子突然変異が誘発

されたが、出芽酵母では遺伝子突然変異及び遺伝子変換は認められなかった。*in vitro*の試験では、ヒト線維芽細胞及びラット肝細胞でUDS、チャイニーズハムスター細胞で染色体異常及びSCEが誘発された。*in vivo*では、チャイニーズハムスター及びマウスの骨髓細胞で染色体異常が誘発され、ラットで腎及び肝細胞DNAとの結合が認められている。(参照11、12)

③ 発がん性

MRCラット（一群雄10～15匹、雌15匹）に、0、20または60 µg/ラットのAFG1を10週間（5日/週）（低用量群のみ）または20週間（低用量及び高用量）飲水投与（遮光給水瓶使用）し、動物の状態悪化または死亡が認められるまで観察された。生存率及び腫瘍発生頻度は表17に示されている。

AFG1投与群では雌雄で肝細胞癌、雄で腎細胞腫瘍の発生頻度が用量依存的に増加した。また、投与群の動物では他の臓器にも種々の腫瘍が認められた。

表17 生存率及び腫瘍発生頻度

投与量 (µg/ラット)	0		20		60	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
生存率	26/30 (90週)		17/30 (20週)		9/28 (20週)	
肝細胞癌	0/15	0/15	2/15	1/15	9/11	12/15
腎細胞腫瘍	0/15	0/15	5/15	0/15	6/11	0/15

Fischerラット（一群雄30匹）に、0、50または100 µg/ラットのAFG1を週4回2.5～8週間強制経口投与（総投与量：0、700、1,400、2,000 µg/ラット；溶媒：DMSO）し、68週まで観察された。

総投与量1,400及び2,000 µg/ラット投与群では、肝細胞癌がそれぞれ3/5（68週）及び18/18（45～64週）の頻度で認められた。試験4～20週にと殺された全投与群の動物の大部分に肝前癌病変（過形成巣及び変異肝細胞巣）が観察された。また、AFG1投与群では68週までに26匹中4例に腎腺癌が認められた。

ラット（雄6匹）に、20 µgのAFG1を週2回65週間皮下投与（溶媒：落花生油）した結果、30～50週で6匹中4例に皮下の肉腫が認められた。

IARCでは、実験動物におけるAFG1の発がん性について十分な証拠があるとしている。(参照12)

(3) アフラトキシンG₂ (AFG2)

① 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験では、代謝活性化系存在下で一試験の一菌株に陽性の結果が認められたが、それ以外の試験では陰性であり、DNA損傷も認められなかった。げっ歯類の培養細胞及び真菌類では、遺伝子突然変異は誘発されなかった。チャイニーズハムスター細胞でSCEが、ラット及びシリアンハムス

ター肝細胞では*in vitro*でUDSが誘発されたが、ヒト線維芽細胞では*in vitro*でUDSの誘発はみられなかった。(参照11、12)

② 発がん性

哺乳動物を用いた発がん性試験は実施されていない。ニジマスに20 µg/kg 餌料の濃度でAFG2を16カ月間混餌投与した試験において、肝細胞癌の発生は認められなかった。

IARCでは、実験動物におけるAFG2の発がん性について証拠が不十分であるとしている。(参照12)

5. 発がんリスクの推定 (AFB1)

実験動物を用いた試験では、ほとんどの動物種において肝臓が主要標的臓器であったが、AFB1による発がんに対する感受性には動物間でかなりのばらつきがみられた。混餌投与の場合、肝腫瘍を誘発するAFB1の有効量（餌料中濃度）は、魚類及び鳥類で10～30 µg/kg 餌料、ラットで15～1,000 µg/kg 餌料、ツバメで2,000 µg/kg 餌料であったが、マウスでは系統による変動が大きく、150,000 µg/kg まで肝腫瘍を誘発しない系統もあった。リスザルでは2,000 µg/kg 餌料の13カ月間投与で肝腫瘍を発生したのに対して、アカゲザル、アフリカミドリザル、カニクイザルに平均摂取量99～1,225 mg/頭で28～179カ月投与した場合の肝腫瘍発生率は低かった（7～20%）。

遺伝毒性については広範な試験が実施されており、そのほとんどにおいて陽性の結果が得られている。AFB1は最も強力な変異原性物質の一つとみなされており、その活性代謝物がDNAと容易に反応しDNA付加体を形成し、この付加体またはその分解生成物が変異を引き起こすことで、細胞を造腫瘍性にすることが示唆されている。

代謝に関するデータから、AFB1は生体内で多数のCYP分子種によりDNA結合性の化合物に変換されることが示された。CYP分子種活性性の差は、遺伝的多型または発現環境の変化によるため、AFB1に対するヒト感受性に対して重要な寄与因子の可能性があるとされている。代謝に影響を与える他のリス因子として、HBV及びHCV感染、肝吸虫、飲酒、喫煙、経口避妊薬の長期使用、栄養状態等が指摘されている。

疫学研究のほとんどが、AFB1暴露と肝臓との相関を指摘しているが、AFB1暴露は検出可能な独立したリスクではないとし、HBV感染などの他のリス因子の存在下でのみAFB1暴露はリスクとなることを示唆しているものもある。原発性肝癌リスクには多くの要因が影響を及ぼしているが、特に注目されているのがHBVの保因である。AFB1の肝癌誘発能は、HBV同時感染者において有意に増大すると考えられている。ほとんどの疫学データは、HBsAg陽性患者とAFB1汚染率の高い地域から得たものであるため、AFB1汚染もHBV有病率も低い地域にお

けるこれらのリスク因子の関係については不明である。(参照11)

なお、肝臓癌の発生に関しては、これらの影響に加えて、HCV、ミクロシスチン、アルコール、喫煙等の関与を示唆する報告がある。

JECFA (1998年) 及び EFSA (2007年) では発がんリスクを以下のように推定している。

(1) JECFA

JECFA (1998年) では、表 18 に示す研究結果に基づき、体重 1kg あたり 1 ng/日の用量で生涯にわたり AFB1 に経口暴露した時の HBV 感染を考慮した発がんリスクの推定を行っている。その結果、HBsAg 陽性者では 0.3 人/10 万人/年 (不確実性の範囲 0.05~0.5 人/10 万人/年)、HBsAg 陰性者では 0.01 人/10 万人/年 (不確実性の範囲 0.002~0.03 人/10 万人/年) となった。

なお、本リスク計算に用いられている中国の疫学調査は、極めて高い暴露量によるものであると共に、低用量暴露群でも約 10% という高い発がん率を示すものであったことや、HBsAg 陽性率が高い集団でアフラトキシン暴露量の情報も極めて限られた調査に基づいて用いられたという不確実性を含んでいる。(参照10)

表 18 疫学データに基づく人の肝臓癌のリスクの推定 (AFB1 の暴露量を 1ng/kg/日とした場合)

文献	HBsAg の有無	10 万人当たりの発生率 ^注
Croy & Crouch (1991)*	- +	0.036 (0.079) 0.50 (0.77)
Wu-Williams et al. (1992)* 乗法線形モデル (バックグラウンド 2.8/100,000) 加法線形モデル	- + +	0.0037 (0.006) 0.094 (0.19) 0.031 (0.06) 0.43 (0.64)
Hosenyi (1992)*	- +	0.0018 (0.0032) 0.046 (0.08)
Bowers et al. (1993)*	- +	0.013 0.328
Qian et al. (1994)**	- +	0.011 0.11
Wang et al. (1996)*** (バックグラウンド 3.4/100,000)	- +	0.0082 0.37

注：暴露内最高値の 95%信頼限界を表す。
*：中国チワン族自治区南部で実施された同一のデータ(1989)を用いた推計。
**：上海で実施
***：台湾で実施

※：JECFA Monograph Food Additives Series 40 (1998)p50 Table 4 より引用

また、JECFA (2008年) において、その後公表された疫学調査などの毒性学的评价に関連する調査結果は、従来の評価結果を変えるものではないとされている。(参照15)

(2) EFSA

EFSA では、動物実験及び疫学調査の結果から、用量反応をベンチマーク用量 (BMD) モデルにより推定している。BMD の計算に用いた動物実験の結果は表 19 に、疫学調査の結果は表 20 に示されている。

<EFSA (2007) におけるベンチマークドーズ法による計算結果>

ラット BMDL10 170 ng/kg 体重/日
ヒト BMDL10 870 ng/kg 体重/日
BMDL1 78 ng/kg 体重/日

(参照14)

表 19 AFB1 を混餌投与した雄の Fischer ラットにおける肝細胞癌の発生頻度

AFB1 の用量	投与期間 (週)	投与期間で調整した用量	肝細胞癌の発生頻度
0	104	0	0/18
0.04	104	0.040	2/22
0.2	93	0.179	1/22
0.6	96	0.554	4/21
2.0	82	1.58	20/25
4.0	54	2.1	28/28

表 20 肝臓癌の発生率が高い国における疫学調査結果

国名	地域	AFB1 摂取量 (ng/kg 体重/日)	肝臓癌発生率 (年間 100 万人当たり)
ケニア	Highland	4.2	14
	Midland	6.8	43
	Lowland	12.4	58
スワジランド	High veldt	14.3	35
	Middle veldt	40.0	85
	Lebombo	32.9	89
	Low veldt	127.1	184
トランスカイ	Four districts	16.5	91
	Manhica-Mangud	20.3	121
	Massinga	38.6	93
	Inhambane	77.7	218
	Inharrime	86.9	178
	Morrumbene	87.7	291
	Homoine-Maxixe	131.4	479
	Zavala	183.7	288
	広西チワン族自治区 A	11.7	1,754
	広西チワン族自治区 B	90.0	1,822
中国	広西チワン族自治区 C	704.5	2,855
	広西チワン族自治区 D	2,027.4	6,135

6. 暴露状況

(1) 汚染源

アフラトキシンの汚染は、トウモロコシ、落花生、豆類、香辛料、木の実類に

特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汚染が認められている。わが国においても、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、落花生類、香辛料にアフラトキシン汚染が既に報告されている。これら既報の汚染実態をふまえ、汚染の可能性が考えられる食品について、3年間通年（2004～2006年度）で調査が行われた。

結果は別紙2に示されている。
わが国に流通している市販のそば類、生トウモロコシ、スイートコーン（缶詰や冷凍食品など加工されたもの）、コーンフレーク、ポップコーン、米、ごま油、豆菓子、せんべい、乾燥イチジク、ビール及び粉落花生からは定量限界以上のアフラトキシンは検出されなかった。一方、落花生、ピーナッツバター、アーモンド、ピスタチオ、そば粉、コーングリッツ、はと麦、香辛料、ココア、チョコレートからは、定量限界以上のアフラトキシンが検出された。はと麦の一試料で総アフラトキシンが9.71 µg/kg (AFB1 : 9.0 µg/kg) 検出されたが、他のはと麦試料では概ねその濃度は低レベルであった。総アフラトキシンとしての最高濃度の汚染は、落花生の一試料における28.0 µg/kg (AFB1 : 4.88 µg/kg、AFG1 : 20.9 µg/kg) であった。この二試料を除き、3年間で測定した試料数を用いて求めた平均汚染濃度は、いずれの汚染食品目においても2 µg/kgを超えたことはなかった。

検出された食品における AFB1、AFB2、AFG1 及び AFG2 の割合については、コーングリッツ、ピスタチオ、そば粉、香辛料では B グループ (AFB1 又は AFB2 のみが検出されるもの) が主流と考えられたが、その他の食品目では BG グループ (B グループに加えて、AFG1 又は AFG2 が検出されるもの) が多く、特に落花生では、B より G グループの汚染濃度の方が高かった。

個々の AFB1 と総アフラトキシンの濃度の関係について、ピーナッツバターの例で見ると、大部分の試料で AFB1 の占める割合が最も高く、総アフラトキシンとの比は 1 : 2 (AFB1 : 総アフラトキシン) 程度であった。(参照4、5、6、7)

2007年度に市販ナッツ類（落花生、アーモンド、くるみ、へーゼルナッツ、ピスタチオ）における総アフラトキシンの汚染実態について調査が行われた。

結果は表21に示されている。
我が国に流通している落花生、アーモンド、ピスタチオの一部から総アフラトキシンが検出されたが、検出濃度は極めて低いレベルであった。検出されたアフラトキシンの種類については、落花生では、AFB1 と AFG1 が同等のレベルであった。アーモンドでは BG グループの汚染が認められたが、ピスタチオでは B グループが主流と考えられた。

また、落花生は、AFB1 の汚染が多く検出されることから輸入時に命令検査の対象とされている。そこで、輸入落花生中の各アフラトキシンの割合について、

任意の1検査機関での1972～1989年までのデータと2002～2006年までのデータでの比較検討が行われた。

輸入落花生の検査検体数については、1972～1989年では米国からの小粒落花生が主流であったが、2002～2006年では中国からの大粒落花生が主流となっている。

各輸入国からの落花生におけるアフラトキシン検出率は、収穫される年により変動があるが、全体的に輸入量の1%程度に検出限界以上のアフラトキシンが検出されている。B グループと BG グループの汚染比率についても年ごとに異なっているが、全体的には BG グループの汚染率が年々高くなる傾向が見られた(図2)。

アフラトキシン汚染輸入落花生における各アフラトキシン濃度の比率については、表22、23及び図3-1～3-3に示されている。中国からの大粒落花生においては AFB1 より AFG1 の汚染が高い傾向が認められた。また、小粒落花生については、各国とも1972～1989年と比較して、2002～2006年では AFG1 の比率が高くなる傾向が見られた。(参照8、10)

表21 ナッツ類における総アフラトキシンの汚染実態調査結果

品名	検体数	汚染件数	平均汚染濃度 ^(注) (範囲) (µg/kg)			
			AFB1	AFB2	AFG1	AFG2
落花生	192	1	0.2	—	0.2	—
アーモンド	36	24	0.04 (痕跡~0.09)	0.01 (痕跡~0.02)	0.03 (0.02~0.03)	0.01 (痕跡~0.01)
くるみ	8	0	—	—	—	—
へーゼルナッツ	7	0	—	—	—	—
ピスタチオ	9	2	0.51(0.3~0.71)	0.06	—	—

検出限界：落花生0.1~0.5 µg/kg、アーモンド0.01 µg/kg、それ以外0.04 µg/kg
注) 痕跡については、0.01 µg/kgとして平均汚染濃度を算出した。

図2 命令検査となった落花生におけるアフラトキシンBGグループの汚染頻度の推移

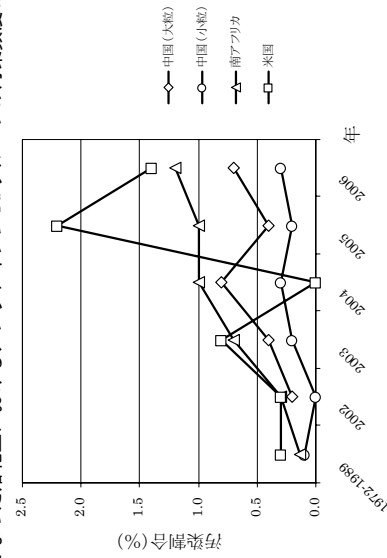


表 22 命検査となった落花生におけるアフラトキシン検出数及び検出割合

年	アフラトキシン検出数及び検出割合 (%)	
	B グループ*	BG グループ**
2002	1 (0.1)	2 (0.2)
2003	8 (0.4)	7 (0.4)
2004	17 (1)	14 (0.8)
2005	9 (0.6)	5 (0.4)
2006	15 (0.9)	12 (0.7)
2002	386	0 (0)
2003	2 (0.4)	1 (0.2)
2004	1 (0.2)	2 (0.3)
2005	2 (0.3)	1 (0.2)
2006	2 (0.3)	2 (0.3)
2002	378	6 (1.6)
2003	449	6 (1.3)
2004	207	1 (0.5)
2005	298	4 (1.3)
2006	252	2 (0.8)
2002	298	5 (1.7)
2003	262	16 (6.2)
2004	170	1 (0.6)
2005	137	3 (2.2)
2006	138	6 (4.3)

* : AFB1 又は AFB2 の両方もしくはどちらか一方が検出されたもの。
 ** : B グループに加え、AFG1 又は AFG2 の両方もしくはどちらか一方が検出されたもの。(B グループのみが検出されたものは含まない。)

表 23 アフラトキシンが検出された中国からの輸入大粒落花生の各アフラトキシンの比率

年	各アフラトキシンの比率 (%)		
	AFB1	AFB2	AFG2
2002	15.6	0.0	15.3
2003	14.1	3.1	66.8
2004	18.5	2.5	63.9
2005	39.3	6.2	41.5
2006	16.4	2.8	65.7

図 3-1 アフラトキシンが検出された中国からの輸入小粒落花生の各アフラトキシンの比率

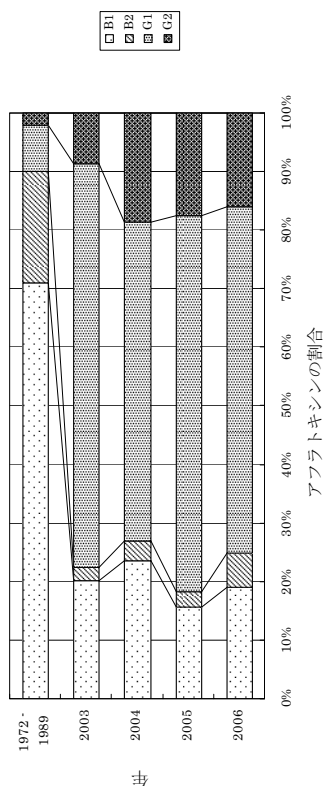


図 3-2 アフラトキシンが検出されたアメリカからの輸入小粒落花生の各アフラトキシンの比率

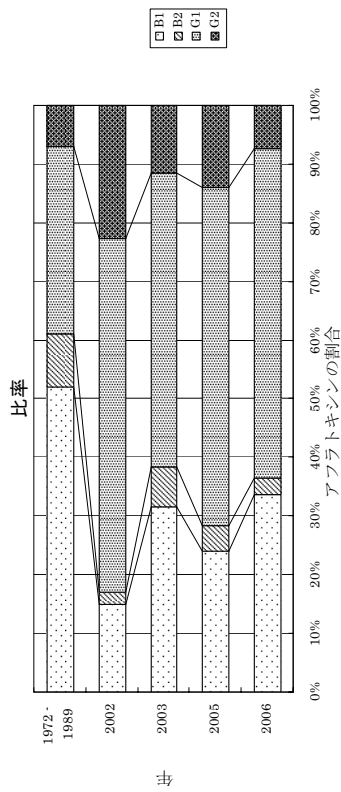
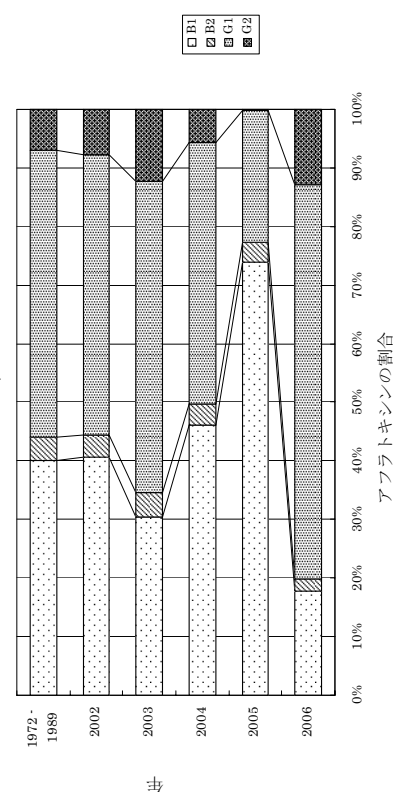


図 3-3 アフラトキシンが検出された南アフリカからの輸入小粒落花生の各アフラトキシンの比率



(2) 暴露量の推計 (AFB1)

2005 年度の「食品摂取頻度・摂取割合調査」による食品別の摂取量及び先に示した 2004～2006 年度の 3 年間の汚染実態調査結果からアフラトキシンが含有されると思われる 11 品目 (落花生、ピーナッツバター、チョコレート、ココア、ピスタチオ、白こしよ、レッドベッツパー、アーモンド、はと麦、そば粉、そば麵) を組合わせて、下記の 4 つの基準値を設定するシナリオを想定しモンテカルロ・シミュレーションの手法を用いて暴露量の推定を行った。

- シナリオ a : 現状 (AFB1 のみ 10 µg/kg)
- シナリオ b : AFB1 : 4 µg/kg 及び総アフラトキシン : 8 µg/kg
- シナリオ c : AFB1 : 10 µg/kg 及び総アフラトキシン : 15 µg/kg
- シナリオ d : AFB1 : 10 µg/kg 及び総アフラトキシン : 20 µg/kg

結果は表 24 に示されている。

シナリオ a (現状) では 99.9 パーセントイル値が 2.06 ng/kg 体重/日であり、最も少なめに見積もられるシナリオ b でも 99.9 パーセントイル値は 1.88 ng/kg 体重/日であった。1 ng/kg 体重/日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。(参照7)

表 24 AFB1 一日推定暴露量の分布

下限値以下の仮定 ^{注)}	(ng/kg 体重/日)											
	シナリオ a		シナリオ b		シナリオ c		シナリオ d		シナリオ e		シナリオ f	
	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 パーセントイル	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
50 パーセントイル	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
80 パーセントイル	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
90 パーセントイル	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 パーセントイル	0.003	0.004	0.003	0.003	0.003	0.004	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.004
97.5 パーセントイル	0.009	0.010	0.009	0.010	0.010	0.010	0.010	0.009	0.009	0.010	0.010	0.010
99.0 パーセントイル	0.045	0.051	0.041	0.048	0.043	0.049	0.049	0.042	0.042	0.049	0.049	0.049
99.5 パーセントイル	0.305	0.307	0.259	0.261	0.283	0.285	0.285	0.285	0.285	0.285	0.286	0.286
99.9 パーセントイル	2.063	2.063	1.881	1.880	1.956	1.956	1.895	1.895	1.895	1.958	1.958	1.958

注) 仮定 A : 検出下限未満の検体について、検出下限値である 0.1 µg/kg と仮定
 仮定 B : 検出下限未満の検体について、検出下限値の 0.1 µg/kg と 0 µg/kg の間の一様分布と仮定

IV. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて総アフラトキシン¹の食品健康影響評価を実施した。

経口投与された AFB1 は生体内で水酸化体²に代謝され、AFM1、AFP1、AFQ1 として、または抱合体に転換されて尿中または糞中に排泄される。哺乳動物では、乳中にも AFM1 などが排泄される。また、AFB1 は CYP 分子種により反応性の高い化合物である AFB1-8,9-エポキシドに変換され、DNA 付加体が形成される。この付加体またはその代謝物が変異を引き起こして細胞を造腫瘍性³にすることが示唆されている。AFB1-8,9-エポキシドは主として GST による抱合体化を受けて排泄される。

AFB1 の遺伝毒性については、*in vitro* 及び *in vivo* ともに広範な試験が実施されており、そのほとんどにおいて陽性の結果が得られている。

AFB1 の実験動物を用いた試験では、ほとんどの動物種において肝臓が標的器官であり、肝細胞癌が最も多く認められた。その他に肺及び腎臓などにも腫瘍が観察された。AFB1 の肝臓がん性に対する感受性には動物種間で大きなばらつきがみられ、ラットで最も感受性が高かった。一方、非発がん毒性については、実験動物において生殖パラメーターの異常、催奇形性、免疫毒性などが認められた。

人における疫学調査のほとんどにおいて AFB1 暴露と肝細胞癌との相関が指摘されている。これらの調査はアフラトキシンの暴露量が多く、かつ、HBV の罹患率が高い地域で実施されており、HBV 感染はリスク因子であることが示唆されている。

AFB1 以外のアフラトキシンについては、AFG1 ではヒト肝ミクロソームにより代謝活性化されて DNA 付加体が形成され、遺伝毒性も認められた。代謝活性化の割合は AFB1 の 1/3~1/2 であった。雌雄ラットで肝細胞癌が、雄ラットで腎細胞腫瘍が誘発された。AFB2 と AFG2 に関するデータは限られている。AFB2 は、げっ歯類の細胞を用いた遺伝毒性試験では陽性結果が得られた。発がん性についてはラットの一試験で肝細胞癌が認められた。また、ラット体内で AFB1 に転換され、肝臓で代謝活性化を受けて DNA 付加体が形成されるとの報告がある。AFG2 では、遺伝毒性試験の一部で陽性結果が得られたが、ヒト培養細胞を用いた系では陰性であった。哺乳動物を用いた発がん性試験は実施されていないが、ニジマスを用いた試験で発がん性は認められなかった。

IARC では、実験動物における発がん性について、AFB1 及び AFG1 は十分な証拠がある、AFB2 は限定的な証拠がある、AFG2 は証拠が不十分であるとしている。また、AFB1 及び自然界で生じるアフラトキシン混合物はヒトにおいて発がん性を示す十分な証拠があるとしており、総合評価として、自然界で生じるアフラトキシン混合物はヒトに対して発がん性がある物質 (グループ 1) と分類している。

なお、評価の参考に供した 2008 年の JECFA の報告書の後に公表された関連文献についても調査を行ったが、これらの評価結果に変更を加えるべき根拠となる見解は確認されなかった。

<別紙 1：検査値等略称>

略称	名称
AFB1	アフラトキシン B ₁
AFB2	アフラトキシン B ₂
AFG1	アフラトキシン G ₁
AFG2	アフラトキシン G ₂
AFM1	アフラトキシン M ₁
AFP1	アフラトキシン P ₁
AFQ1	アフラトキシン Q ₁
BMD	ベンチマーク用量
CYP	シトクロム P450
DMSO	ジメチルスルホキシド
ELISA	酵素免疫測定法
GGT	γグルタミルトランスフェラーゼ(γ-GTP)
GST	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
HBsAg	B型肝炎ウイルス表面抗原
HBV	B型肝炎ウイルス
HCV	C型肝炎ウイルス
HPRT	ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
LD ₅₀	半数致死量
LOH	ヘテロ接合体の消失
OR	オッズ比
PB	フェノバルビタール(ナトリウム)
SCE	姉妹染色分体交換
TAR	総投与放射能
TDI	耐容一日摂取量
UDS	不定期DNA合成

上記のことから、総アフラトキシンは遺伝毒性が関与すると判断される発がん物質であり、発がんリスクによる評価が適切であると判断された。一方、非発がん影響に関しては、TDI（耐容一日摂取量）を設定するための定量的評価に適用できる報告はなく、非発がん性を指標としたTDIを求めることは困難と判断された。

発がんリスクについては、人の疫学調査の結果から、体重1kgあたり1 ng/日の用量で生涯にわたり AFB₁ に経口暴露した時の肝臓癌が生じるリスクとして、HBsAg 陽性者では 0.3 人/10 万人/年（不確実性の範囲 0.05～0.5 人/10 万人/年）、HBsAg 陰性者では 0.01 人/10 万人/年（不確実性の範囲 0.002～0.03 人/10 万人/年）となった。なお、このリスク計算結果には、使用された中国の疫学調査結果が極めて高い暴露量によるものであると共に、低用量暴露でも約 10% という高い発がん率を示すものであったことや、HBsAg 陽性率が高い集団でアフラトキシン暴露量の情報も極めて限られた調査に基づいて行われたという不確実性を含んでいることに留意すべきである。

2004 年～2006 年に実施された汚染実態調査結果からアフラトキシンが含有され、AFB₁ に対して 10 μg/kg を検出限界として規制をしている現状においては、AFB₁ で 4 又は 10 μg/kg 及び総アフラトキシンで 8、15 又は 20 μg/kg の基準値を設定したとしても、AFB₁ 一日推定暴露量はほとんど変わらなかった。よって、落花生及び木の実（アーモンド、ヘーゼルナッツ、ピスタチオ）について、総アフラトキシンの規格基準を設定することによる食品からの暴露量に大きな影響はなく、様々な条件を前提とし不確実性を含んでいる推計ではあるが、現状の発がんリスクに及ぼす影響もほとんどないものと推察された。しかしながら、アフラトキシンは遺伝毒性が関与すると判断される発がん物質であり、食品からの総アフラトキシンの摂取は合理的に達成可能な範囲で見られるべきである。汚染実態調査の結果、BG グループの汚染率が近年高くなる傾向が見られていることを考慮すると、落花生及び木の実について、発がんリスク及び実行可能性を踏まえ適切に総アフラトキシンの基準値を設定する必要がある。なお、アフラトキシンは自然汚染であり、BG 比率が一定しないと予想されることから、総アフラトキシンと AFB₁ の両者について規制を行うことが望ましい。

また、食品からの総アフラトキシンの摂取を合理的に達成可能な範囲で出来る限り低いレベルにするために、落花生及び木の実以外の主要な食品についても、汚染実態及び国際的な基準設定の動向等を踏まえ、総アフラトキシンの規格基準の必要性について検討を行うことが望ましいと考える。

<参照>

- 1 第9回かび毒・自然毒等専門調査会資料1：食品健康影響評価について（平成20年9月3日付け厚生労働省発食安第0903001号）
- 2 第9回かび毒・自然毒等専門調査会資料2：アフラトキシンに関するリスクプロファイル
- 3 第9回かび毒・自然毒等専門調査会資料3：コーデックス委員会及び各国のアフラトキシン規制状況
- 4 第9回かび毒・自然毒等専門調査会資料4：平成16年度厚生労働科学研究報告書（アフラトキシン関係抜粋）
- 5 第9回かび毒・自然毒等専門調査会資料5：平成17年度厚生労働科学研究報告書（アフラトキシン関係抜粋）
- 6 第9回かび毒・自然毒等専門調査会資料6：平成18年度厚生労働科学研究報告書（アフラトキシン関係抜粋）
- 7 第9回かび毒・自然毒等専門調査会資料7：平成16年度～18年度厚生労働科学研究報告書（アフラトキシン関係抜粋）
- 8 第9回かび毒・自然毒等専門調査会資料8：平成19年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等の実施について（規格基準関係） 食品中のかび毒に係る汚染実態調査（ピーナッツ・トータルアフラトキシン実態調査）
- 9 宇田川 俊一, 中里 光男, 田端 節子, 細貝 祐太郎, 松本 昌雄：食品安全性セミナー (5) マイコトキシン, 中央法規, 東京, 2002; 79
- 10 岡野 清志, 富田 常義, 久米田 裕子, 松丸 恵子, 一戸 正勝：輸入落花生におけるアフラトキシンBG群汚染とその原因菌類としてのAspergillus section Flaviについて。マイコトキシン2008: 58(2): 107-114
- 11 JECFA Monograph Food Additives Series 40 (1998)
- 12 IARC Monograph vol.56 (1993)
- 13 IARC Monograph vol.82 (2002)
- 14 EFSA Opinion Of The Scientific Panel On Contaminants In The Food Chain On A Request From The Commission 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 (2007)
- 15 JECFA Monograph Food Additives Series 59 (2008)

*：缶詰、冷凍食品等の加工品
定量限界：0.1 µg/kg (ペールのみ 0.005 µg/kg)

品名	試料数		検出検体の平均汚染濃度 (範囲) (µg/kg)		Total
	2004年度	2005年度	AFB1	AFB2	
落花生	60	60	4.88	0.31	28.0
イチョウ(初)	40	24	0.27(0.1~0.88)	0.13(0.1~0.18)	0.33(0.1~0.21)
イチョウ(含む)	5	5	0.38	-	0.38
はと麦	17	17	2.45(0.29~9.0)	0.38(0.1~0.58)	2.77(0.31~9.71)
そば粉	12	6	0.53(0.24~0.81)	0.17(0.173)	0.61(0.238~0.987)
香料	21	21	0.36(0.1~1.0)	-	0.44(0.1~1.0)
ココア	11	11	0.33(0.17~0.60)	0.13(0.1~0.15)	0.40(0.17~0.85)
アフラトキシン(含む)	21	21	0.86(0.1~2.59)	0.25(0.1~0.52)	1.18(0.1~3.92)
アフラトキシン(含む)	24	24	0.37(0.1~0.89)	0.14(0.1~0.17)	0.43(0.1~1.06)
イチョウ(含む)	10	10	0.2	-	0.21
菜種油	10	10	0.30	-	0.21
米	53	30	30	10	30
ホトコシ	10	10	30	0	30
豆菓子	20	10	30	0	30
イチョウ	20	15	15	50	0
生けいこ	10	10	10	0	10
アトコ	50	30	30	10	90
そば麵	39	20	25	84	0
せんべい	21	21	20	21	0
イチョウ	20	20	20	5	10
乾燥(含む)	10	10	10	0	0
粉落花生	10	10	10	0	0

<別紙2：2004～2006年度に実施されたアフラトキシン汚染実態調査結果>

我が国におけるアフラトキシンB₁の暴露量及び発がんリスクの試算

1. 我が国でのアフラトキシン暴露量の推定
 (1) モンチカル口法による日本人のアフラトキシンB₁ (AFB₁) 暴露量の推定結果
 (平成18年度厚生労働科学研究報告書)

<規制値のシナリオ>

シナリオ a : 現状 (AFB₁のみ10 μg/kg)
 シナリオ b : AFB₁ : 4 μg/kg及び総アフラトキシン : 8 μg/kg
 シナリオ c : AFB₁ : 10 μg/kg及び総アフラトキシン : 15 μg/kg
 シナリオ d : AFB₁ : 10 μg/kg及び総アフラトキシン : 20 μg/kg

下限値以下の仮定	シナリオ a		シナリオ b		シナリオ c		シナリオ d	
	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パーセント	0	0	0	0	0	0	0	0
50パーセント	0	0	0	0	0	0	0	0
80パーセント	0	0	0	0	0	0	0	0
90パーセント	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
95パーセント	0.003	0.004	0.003	0.003	0.004	0.003	0.004	0.004
97.5パーセント	0.009	0.010	0.009	0.010	0.010	0.009	0.010	0.010
99.0パーセント	0.045	0.051	0.041	0.048	0.043	0.049	0.042	0.049
99.5パーセント	0.305	0.307	0.259	0.261	0.285	0.285	0.285	0.286
99.9パーセント	2.063	2.063	1.881	1.880	1.956	1.956	1.895	1.958

仮定A : 検出下限未満の検体について、検出下限値の0.1 ppbと仮定
 仮定B : 検出下限未満の検体について、検出下限値の0.1 ppbと0 ppbの間の一様分布と仮定

(2) 総アフラトキシン一日推定暴露量の推定

<前提>

総アフラトキシン量をAFB₁の2倍と仮定^(注1)し、(1)のAFB₁暴露量の推定結果を2倍したものを総アフラトキシン一日暴露量と推定

下限値以下の仮定	シナリオ a		シナリオ b		シナリオ c		シナリオ d	
	仮定A	仮定B	仮定A	仮定B	仮定A	仮定B	仮定A	仮定B
90パーセント	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
95パーセント	0.006	0.008	0.006	0.006	0.006	0.008	0.006	0.008
99.0パーセント	0.090	0.102	0.082	0.096	0.086	0.098	0.084	0.098

2. 我が国でのアフラトキシン摂取による肝臓癌の発生リスク

<前提>

- ・AFB₁の発がんリスク HBSAg陽性の場合 0.3人/10万人/年
 HBSAg陰性の場合 0.01人/10万人/年
- ・日本人の全人口を1億2771万人^(注2)、B型肝炎キャリアーを140万人^(注3)と推定

①AFB₁摂取による肝臓癌の発生リスク

下限値以下の仮定	シナリオ a		シナリオ b		シナリオ c		シナリオ d	
	仮定A	仮定B	仮定A	仮定B	仮定A	仮定B	仮定A	仮定B
90パーセント	0.00001	0.00001	0.00001	0.00001	0.00001	0.00001	0.00001	0.00001
95パーセント	0.00004	0.00005	0.00004	0.00004	0.00004	0.00005	0.00004	0.00005
99.0パーセント	0.00059	0.00067	0.00054	0.00063	0.00057	0.00065	0.00055	0.00065

②総アフラトキシン摂取による肝臓癌の発生リスク

<前提>

- ・総アフラトキシン量の発がんリスクをAFB₁と同等と仮定^(注1)

下限値以下の仮定	シナリオ a		シナリオ b		シナリオ c		シナリオ d	
	仮定A	仮定B	仮定A	仮定B	仮定A	仮定B	仮定A	仮定B
90パーセント	0.00003	0.00003	0.00003	0.00003	0.00003	0.00003	0.00003	0.00003
95パーセント	0.00008	0.00011	0.00008	0.00008	0.00008	0.00011	0.00008	0.00011
99.0パーセント	0.00119	0.00134	0.00108	0.00127	0.00113	0.00129	0.00111	0.00129

(2) EFSAの推定結果に基づく暴露マージン (MOE) の試算

<前提>

- ・フラット 170ng/kg体重/日
- ・フラット BMDL10 870ng/kg体重/日
- ・フラット BMDL1 78ng/kg体重/日
- ・暴露マージン(MOE) = ベンチマーク用量(BMD) ÷ 暴露量

①AFB₁暴露量とベンチマーク用量の間の暴露マージン (MOE)

下限値以下の仮定	シナリオ a		シナリオ b		シナリオ c		シナリオ d	
	仮定A	仮定B	仮定A	仮定B	仮定A	仮定B	仮定A	仮定B
フラット	170000	170000	170000	170000	170000	170000	170000	170000
BMDL10	870000	870000	870000	870000	870000	870000	870000	870000
BMDL1	78000	78000	78000	78000	78000	78000	78000	78000
90パーセント	56667	42500	56667	56667	56667	42500	56667	42500
95パーセント	290000	217500	290000	290000	290000	217500	290000	217500
99.0パーセント	26000	19500	26000	26000	26000	19500	26000	19500
99.5パーセント	3778	3333	3778	3333	3778	3333	3778	3333
99.9パーセント	19333	17059	21220	18125	20233	17755	20714	17755
BMDL1	1733	1529	1902	1625	1814	1592	1857	1592

②総アフラトキシン暴露量とベンチマーク用量の間の暴露マージン (MOE)

<前提>

- ・総アフラトキシンの発がんリスクをAFB₁と同等と仮定^(注1)

下限値以下の仮定	シナリオ a		シナリオ b		シナリオ c		シナリオ d	
	仮定A	仮定B	仮定A	仮定B	仮定A	仮定B	仮定A	仮定B
フラット	85000	85000	85000	85000	85000	85000	85000	85000
BMDL10	435000	435000	435000	435000	435000	435000	435000	435000
BMDL1	39000	39000	39000	39000	39000	39000	39000	39000
90パーセント	28333	21250	28333	28333	28333	21250	28333	21250
95パーセント	145000	108750	145000	145000	145000	108750	145000	108750
99.0パーセント	13000	9750	13000	13000	13000	9750	13000	9750
99.5パーセント	1889	1667	2073	1771	1977	1735	2024	1735
99.9パーセント	9667	8529	10610	9063	10116	8878	10357	8878
BMDL1	867	765	951	813	907	796	929	796

注1) EFSA, Opinion Of The Scientific Panel On Contaminants In The Food Chain On A Request From The Commission 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 (2007) より

注2) 総務省統計局人口推計月報 (平成20年10月) より

注3) 厚生労働省健康局疾病対策課肝炎対策推進室ホームページより