

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 AFB1 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 (B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>、G<sub>1</sub>、G<sub>2</sub>) 及びアフラトキシコールの分析の結果、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ッツバター摂取量と GSTM1 遺伝子型との関係について調査された。癌患者ではピーナッツバターの摂取量が多く、肝細胞癌発生リスクとピーナッ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ッ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。ピーナッ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たにすぎなかった。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-アルブミン付加体の平均濃度は、授乳期の子供に比べて離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-ホスファターゼデ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) 遺伝毒性等

### ① 尿中及び組織中におけるDNA付加体

AFB1のグ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AFG1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た結果、GSTM1 欠失遺伝子型のみが AFB1-アルブミン付加体の増加と関連しており、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る主要因は、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: 19)。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、オルチプラズ及び 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 30 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のコードン249の第3ヌ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のコードン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 例はコードン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、コードン249での変異ではなかった。

HBV と p53 遺伝子のコードン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 遺伝子のコードン249の突然変異が認められ、陰性患者 1 例では p53 遺伝子のコードン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のパ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)の肝癌患者の治癒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、AFB<sub>1</sub>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、ベナン及びトーゴの5歳未満の小児(小児の99%でAFB<sub>1</sub>-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. AFB<sub>1</sub> 以外のアフラトキシンに関する知見

#### (1) アフラトキシン B<sub>2</sub> (AFB<sub>2</sub>)

##### ① 代謝

ラットに1 mg/kg体重のAFB<sub>2</sub>を腹腔内投与した結果、AFB<sub>2</sub>はAFB<sub>1</sub>に変換され、次いで肝臓において代謝活性化されてAFB<sub>1</sub>-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、アフラトキシノールの生成が増加した。(参照12)

このようにAFB<sub>2</sub>が代謝系酵素によってAFB<sub>1</sub>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AFB<sub>2</sub>からAFB<sub>1</sub>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る報告があった。これらのことから、動物種によりAFB<sub>2</sub>からAFB<sub>1</sub>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  $\mu\text{g}$ /ラットの AFB<sub>2</sub> 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  $\mu\text{g}$ /ラットの AFB<sub>2</sub> 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  $\mu\text{g}$  群 : 6/9、100  $\mu\text{g}$  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  $\mu\text{g}$ /ラットの AFB<sub>2</sub> 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  $\mu\text{g}$ /ラットの AFB<sub>2</sub> 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 AFB<sub>2</sub> 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) アフラトキシン G<sub>1</sub> (AFG<sub>1</sub>)

### ① 代謝

ヒト肝ミクロソームにより AFG<sub>1</sub> は代謝活性化され、AFG<sub>1</sub>-N<sub>7</sub>-グアニン付加体が形成された。代謝活性化の割合は AFB<sub>1</sub> 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髄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されている。(参照12)

### (3) アフラトキシン G<sub>2</sub> (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 (飼料中濃度) は、魚類及び鳥類で 10~30 µg/kg 飼料、ラットで 15~1,000 µg/kg 飼料、ツパイで 2,000 µg/kg 飼料であったが、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 飼料の 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考えられている。代謝に影響を与える他のリスク因子として、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 暴露と肝癌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ク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て行わ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 <sup>注)</sup>
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)** (バックグラウンド 3.4/100,000)	-	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：括弧内は高い方の 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評価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
モザンビーク	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
中国	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
	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) 汚染実態

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麺、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を超えることはなかった。

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と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、ヘーゼルナッツ、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 <sup>注)</sup> (範囲)( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )			
			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	—	—	—	—
ヘーゼルナッツ	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  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、アーモンド 0.01  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、それ以外 0.04  $\mu\text{g}/\text{kg}$   
 注) 痕跡については、0.01  $\mu\text{g}/\text{kg}$  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

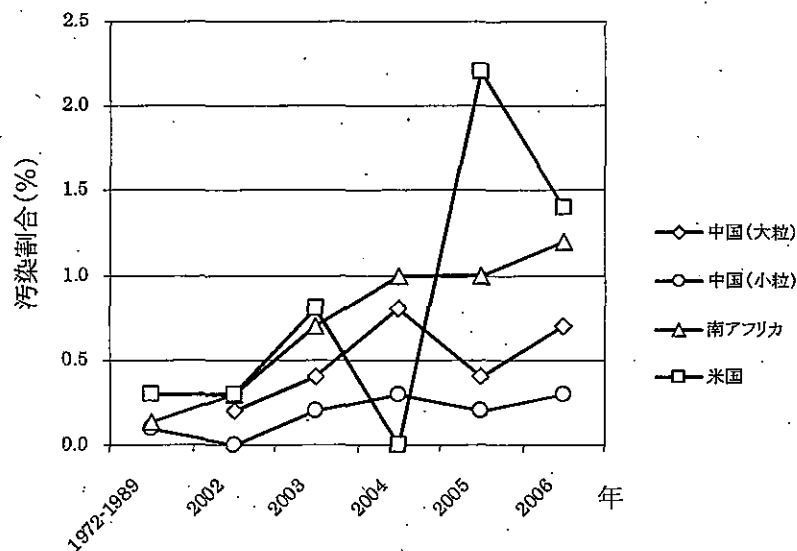


表 22 命令検査となった落花生におけるアフラトキシン検出数及び検出割合

	年	サンプル数	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**
中国 (大粒)	2002	1,328	1 (0.1)	2 (0.2)
	2003	1,814	8 (0.4)	7 (0.4)
	2004	1,683	17 (1)	14 (0.8)
	2005	1,428	9 (0.6)	5 (0.4)
	2006	1,645	15 (0.9)	12 (0.7)
中国 (小粒)	2002	386	2 (0.5)	0 (0)
	2003	550	2 (0.4)	1 (0.2)
	2004	621	1 (0.2)	2 (0.3)
	2005	590	2 (0.3)	1 (0.2)
	2006	576	2 (0.3)	2 (0.3)
南アフリカ	2002	378	6 (1.6)	1 (0.3)
	2003	449	6 (1.3)	3 (0.7)
	2004	207	1 (0.5)	2 (1)
	2005	298	4 (1.3)	3 (1)
	2006	252	2 (0.8)	3 (1.2)
米国	2002	298	5 (1.7)	1 (0.3)
	2003	262	16 (6.2)	2 (0.8)
	2004	170	1 (0.6)	0 (0)
	2005	137	3 (2.2)	3 (2.2)
	2006	138	6 (4.3)	2 (1.4)

\* : 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	AFG1	AFG2
2002	15.6	0.0	69.1	15.3
2003	14.1	3.1	66.8	16.0
2004	18.5	2.5	63.9	15.1
2005	39.3	6.2	41.5	13.0
2006	16.4	2.8	65.7	15.1

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

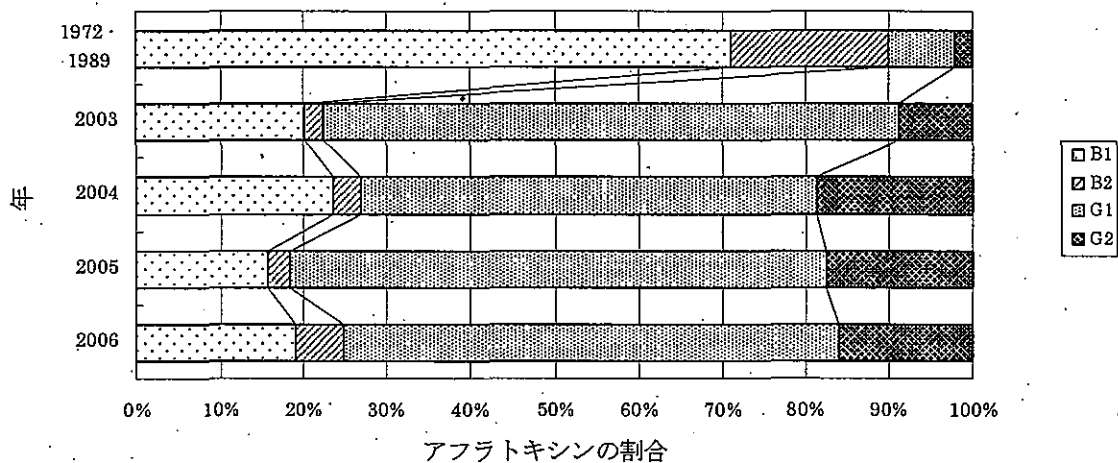


図3-2 アフラトキシンが検出されたアメリカからの輸入小粒落花生の各アフラトキシンの比率

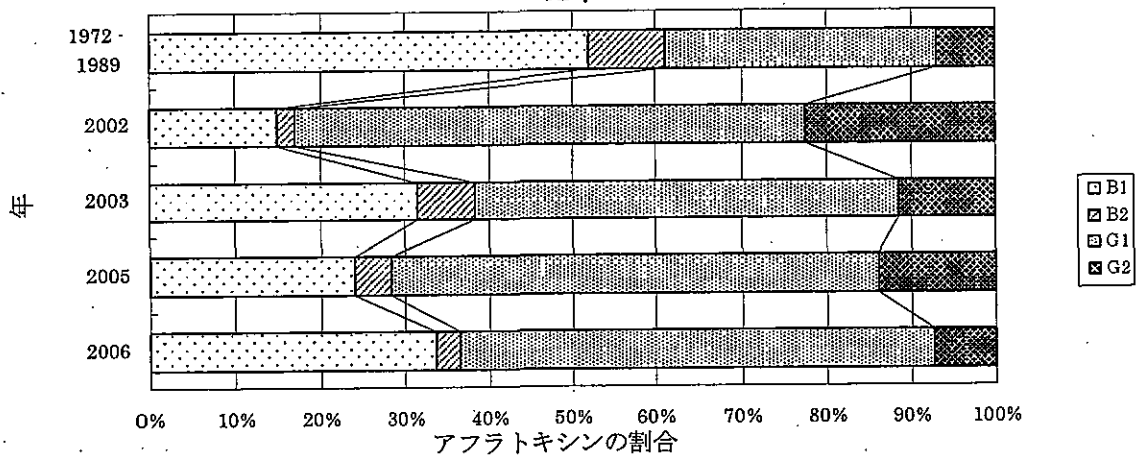
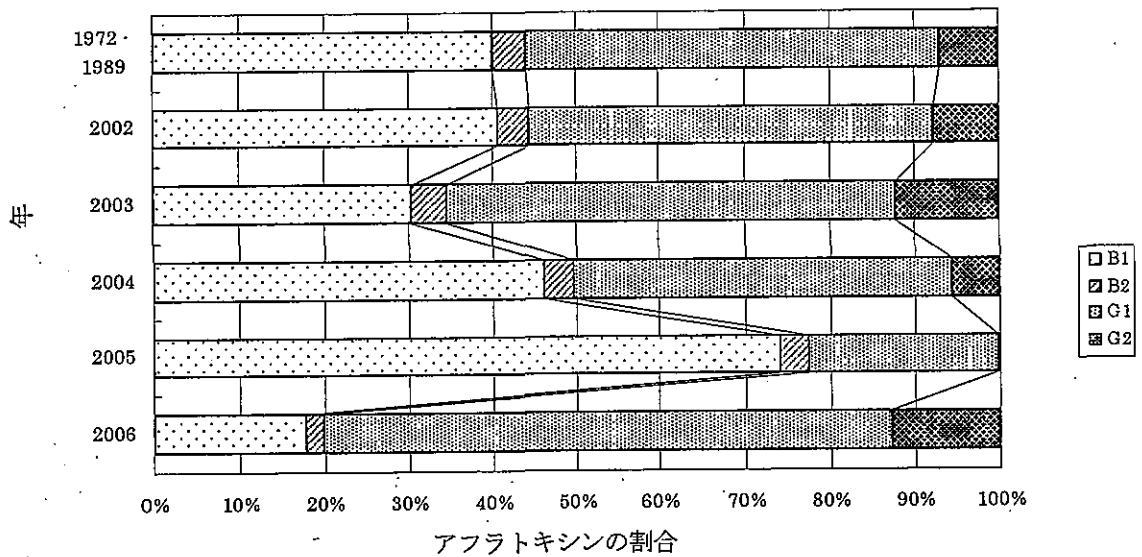


図3-3 アフラトキシンが検出された南アフリカからの輸入小粒落花生の各アフラトキシンの比率



## (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、白こしょう、レッドペッパー、アーモンド、はと麦、そば粉、そば麺)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 パーセンタイル値が 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 パーセンタイル値は 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

	(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	
下限値以下の仮定 <sup>注)</sup>	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 パーセンタイル	0	0	0	0	0	0	0	0
50 パーセンタイル	0	0	0	0	0	0	0	0
80 パーセンタイル	0	0	0	0	0	0	0	0
90 パーセンタイル	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
95 パーセンタイル	0.003	0.004	0.003	0.003	0.003	0.004	0.003	0.004
97.5 パーセンタイル	0.009	0.010	0.009	0.010	0.010	0.010	0.009	0.010
99.0 パーセンタイル	0.045	0.051	0.041	0.048	0.043	0.049	0.042	0.049
99.5 パーセンタイル	0.305	0.307	0.259	0.261	0.283	0.285	0.285	0.286
99.9 パーセンタイル	2.063	2.063	1.881	1.880	1.956	1.956	1.895	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 の肝発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知見は確認されなかった。



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1ng/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ると思われる11品目を対象に確率論的手法を用いて暴露量の推定を行った結果では、AFB1に対して10 $\mu$ g/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 $\mu$ g/kg及び総アフラトキシシンで8、15又は20 $\mu$ g/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シンの基準値を設定する必要がある。なお、アフラトキシ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。

<別紙 1 : 検査値等略称>

略称	名称
AFB1	アフラトキシン B <sub>1</sub>
AFB2	アフラトキシン B <sub>2</sub>
AFG1	アフラトキシン G <sub>1</sub>
AFG2	アフラトキシン G <sub>2</sub>
AFM1	アフラトキシン M <sub>1</sub>
AFP1	アフラトキシン P <sub>1</sub>
AFQ1	アフラトキシン Q <sub>1</sub>
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	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ(= $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ ( $\gamma$ -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 <sub>50</sub>	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

<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>

品名	試料数				汚染件数	検出検体の平均汚染濃度 (範囲) (µg/kg)				
	2004年度	2005年度	2006年度	合計		AFB1	AFB2	AFG1	AFG2	Total
落花生	60	60	30	150	1	4.88	0.31	20.9	1.90	28.0
チョコレート(ホワイトチョコレートを含む)	/	40	24	64	34	0.27(0.1~0.88)	0.13(0.1~0.18)	0.13(0.1~0.33)	0.1(0.1)	0.33(0.1~0.21)
ピスタチオ	/	/	5	5	1	0.38	—	—	—	0.38
はと麦	/	/	17	17	6	2.45(0.29~9.0)	0.38(0.1~0.58)	0.16(0.1~0.30)	—	2.77(0.31~9.71)
そば粉	12	10	6	28	2	0.53(0.24~0.81)	0.17(0.173)	—	—	0.61(0.238~0.987)
香辛料	/	/	21	21	5	0.36(0.1~1.0)	—	0.2(0.2)	—	0.44(0.1~1.0)
ココア	/	/	11	11	8	0.33(0.17~0.60)	0.13(0.1~0.15)	0.11(0.1~0.11)	—	0.40(0.17~0.85)
ピーナツバター	21	20	21	62	21	0.86(0.1~2.59)	0.25(0.1~0.52)	0.37(0.1~0.81)	0.2(0.12~0.46)	1.18(0.1~3.92)
アーモンド(製菓材料含む)	/	/	24	24	6	0.37(0.1~0.89)	0.14(0.1~0.17)	0.1(0.1~0.12)	—	0.43(0.1~1.06)
コーンリッツ	10	10	10	30	2	0.2	—	—	—	0.21
ごま油	10	10	10	30	0	/				
米	53	30	10	93	0					
ポップコーン	10	10	10	30	0					
豆菓子	/	20	10	30	0					
コーンフレーク	20	15	15	50	0					
生トウモロコシ	10	/	/	10	0					
スイートコーン*	50	30	10	90	0					
そば麺	39	20	25	84	0					
せんべい	/	/	21	21	0					
ビール	/	/	20	20	0					
乾燥イジク	/	/	5	5	0					
粉落花生	10	/	/	10	0					

定量限界：0.1 µg/kg (ビールのみ 0.005 µg/kg)

\*：缶詰、冷凍食品等の加工品

<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)