



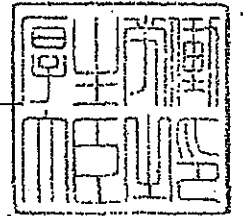
厚生労働省発食安第0331023号

平成21年3月31日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舛添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

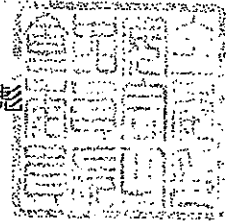
食品中のアフラトキシンに係る成分規格の設定について



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



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（アフラトキシン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。

かび毒評価書

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

	頁
○食品安全委員会委員名簿.....	6
○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.....	6
○他の専門調査会に属する専門委員.....	6
要約.....	6
I. 背景.....	7
1. 経緯.....	7
2. 現行規制等.....	7
(1) 国内規制.....	7
(2) 諸外国等の規制またはガイドライン値.....	7
II. 評価対象物質の概要.....	9
1. 名称、分子式、分子量、構造式.....	9
(1) アフラトキシン B ₁ (AFB ₁).....	9
① 化学名.....	9
② 分子式.....	9
③ 分子量.....	9
④ 構造式.....	9
(2) アフラトキシン B ₂ (AFB ₂).....	9
① 化学名.....	9
② 分子式.....	9
③ 分子量.....	9
④ 構造式.....	9
(3) アフラトキシン G ₁ (AFG ₁).....	9
① 化学名.....	9
② 分子式.....	10
③ 分子量.....	10
④ 構造式.....	10
(4) アフラトキシン G ₂ (AFG ₂).....	10
① 化学名.....	10
② 分子式.....	10
③ 分子量.....	10
④ 構造式.....	10
2. 物理化学的特性.....	10
3. 産生生物.....	11
4. 発見の経緯.....	11

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
③	生殖毒性試験（ラット、腹腔内投与）	25
④	<i>in vitro</i> 生殖毒性試験（ラット）	25
⑤	生殖毒性試験（マウス、混餌投与）	25
⑥	生殖毒性試験（ウサギ、強制経口投与）	25
⑦	生殖毒性試験（ミンク、混餌投与）	26
⑧	発達神経毒性試験（ラット、皮下投与）	26
⑨	発達神経毒性試験（ラット、腹腔内投与）	26
⑩	発生毒性試験（ラット、皮下投与）	26
⑪	<i>in vitro</i> 発生毒性試験（ラット）	26
⑫	発生毒性試験（マウス、腹腔内投与）	27
⑬	発生毒性試験（マウス、強制経口投与）	27
⑭	発生毒性試験（マウス、強制経口投与）	27
⑮	発生毒性試験（ニワトリ）	27
(4)	遺伝毒性	27
①	AFB1 の遺伝毒性試験	27
②	AFB1 の遺伝毒性の活性への修飾因子に関する試験	28
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	28
(5)	その他	29
①	AFB1 の発がん性を修飾する因子	29
②	免疫毒性	30
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変化	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

① 代謝	39
② 遺伝毒性	39
③ 発がん性	40
(2) アフラトキシン G ₁ (AFG1)	40
① 代謝	40
② 遺伝毒性	40
③ 発がん性	41
(3) アフラトキシン G ₂ (AFG2)	41
① 遺伝毒性	41
② 発がん性	42
5. 発がんリスクの推定 (AFB1)	42
(1) JECFA	43
(2) EFSA	44
6. 暴露状況	44
(1) 汚染実態	44
(2) 暴露量の推計 (AFB1)	48
IV. 食品健康影響評価	50
<別紙1: 検査値等略称>	52
<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
<参照>	54
<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

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

<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・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、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。

I. 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研究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、落花生及び木の実（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
直接消費用木の実 (アーモンド、ヘーゼルナッツ、ピスタチオ)	10
加工用木の実 (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(EG) No 1881/2006)

食品	最大基準値 (µg/kg)	
	AFB1	総アフラ トキシ
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) コショウ類 (白及び黒コショウを含む) ナツメグ ショウガ 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：(6*aR*,9*aS*)-2,3,6*a*,9*a*-テトラヒドロ-4-メトキシシクロペンタ[*d*]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：(6*aR*,9*aS*)-2,3,6*a*,9*a*-Tetrahydro-4-methoxycyclopenta[*d*]furo-
[3',2':4,5]furo[2,3-*h*][*L*]benzopyran-1,11-dione (9CI)

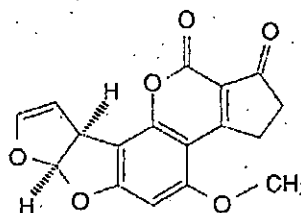
② 分子式

C₁₇H₁₂O₆

③ 分子量

312.3

④ 構造式



(2) アフラトキシン B₂ (AFB₂)

① 化学名

CAS (No. 7220-81-7)

和名：(6*aR*,9*aS*)-2,3,6*a*,8,9,9*a*-ヘキサヒドロ-4-メトキシシクロペンタ[*d*]-
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：(6*aR*,9*aS*)-2,3,6*a*,8,9,9*a*-Hexahydro-4-methoxycyclopenta[*d*]-
furo[3',2':4,5]furo[2,3-*h*][*L*]benzopyran-1,11-dione (9CI)

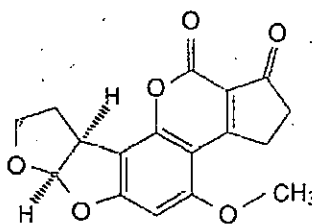
② 分子式

C₁₇H₁₄O₆

③ 分子量

314.3

④ 構造式



(3) アフラトキシン G₁ (AFG₁)

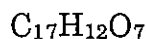
① 化学名

CAS (No. 1165-39-5)

和名：(7*aR*,10*aS*)-3,4,7*a*,10*a*-テトラヒドロ-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-*c*][*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*]pyrano[3,4-*c*] [*l*]benzopyran-1,12-dione (9CI)

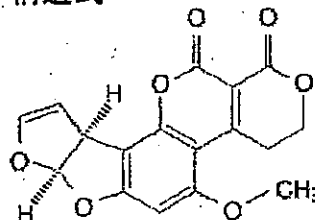
② 分子式



③ 分子量

328.3

④ 構造式



(4) アフラトキシシン G₂ (AFG₂)

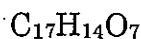
① 化学名

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-*c*] [*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*]pyrano[3,4-*c*] [*l*]benzopyran-1,12-dione (9CI)

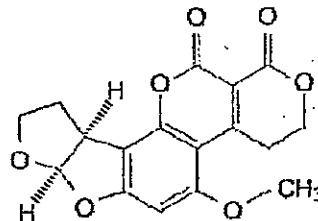
② 分子式



③ 分子量

330.3

④ 構造式



(参照13)

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、可逆的反應である（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、さらにメトキシル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外部吸収

名称	融点 (°C)	紫外外部吸収 (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 (毒: toxin) という意味から、アフラトキシン (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) に比し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ー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 はミクロソーム系により、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 AFP1 であったが、ラットでは AFQ1 であった。サイトゾールの酵素によりアフラトキシコール (図1参照) が生成されたが、アフラトキシコール 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、AFP1 が多く生成され、血漿中のアフラトキシコ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ル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酸抱合化を受けることも認められている。

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ゲザルでは、尿中に AFM1 が 2.3% TAR、抱合化された AFP1 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。

ラット腎組織においては、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 人の健常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¹の活性は低下し、 π クラス¹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体化は認められなかった。

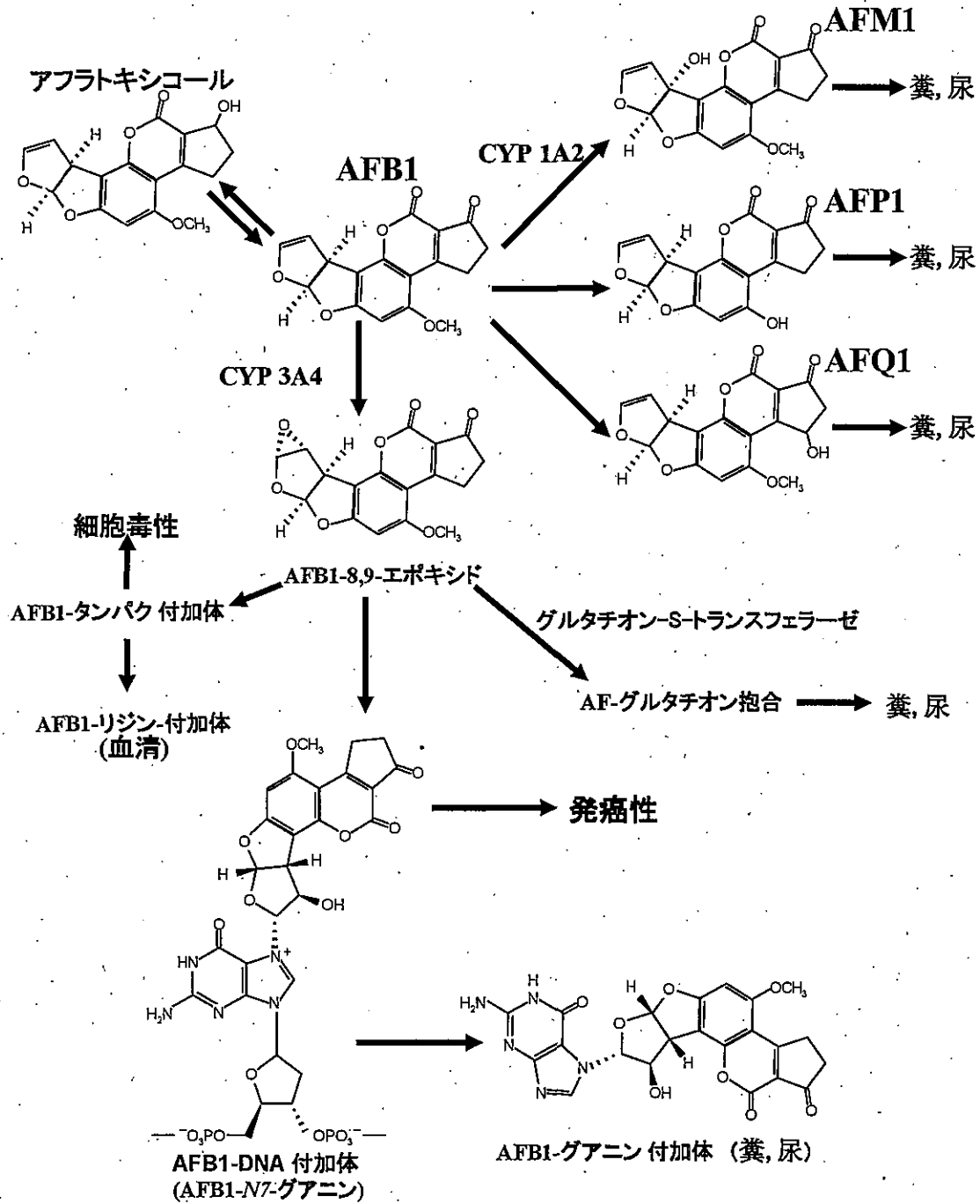
B 型肝炎ウイルス (HBV) 及び C 型肝炎ウイルス (HCV) に感染した肝細胞では、CYP2A6、CYP3A4、CYP2B1 濃度は増加したが、CYP1A2 に影響はみられなかった。

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) 及びイミダゾールの開環した 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 は水酸化体に代謝され、AFM1、AFP1、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、肝臓の薬物代謝酵素である 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、アミノ酸相同性の程度の違いから 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