

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 (AFB ₁)	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 (ツバイ、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
高島浩介（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	芳澤宅賢
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。

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实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、木の实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)

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

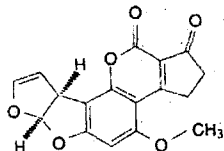
② 分子式

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

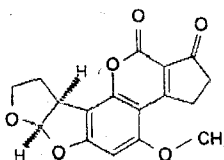
② 分子式

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：(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-
[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*]pyrano[3,4-*d*]L[benzopyran-1,12'-dione (9CI)

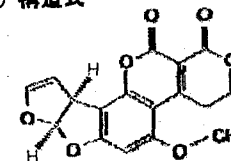
② 分子式

C₁₇H₁₂O₇

③ 分子量

328.3

④ 構造式



(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*]pyrano[3,4-*d*]L[benzopyran-1,12'-dione (9CI)

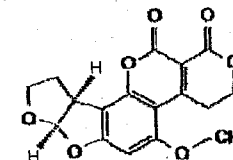
② 分子式

C₁₇H₁₄O₇

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) の毒素 (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 はマイ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。1mg/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¹の活性は低下し、κ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。

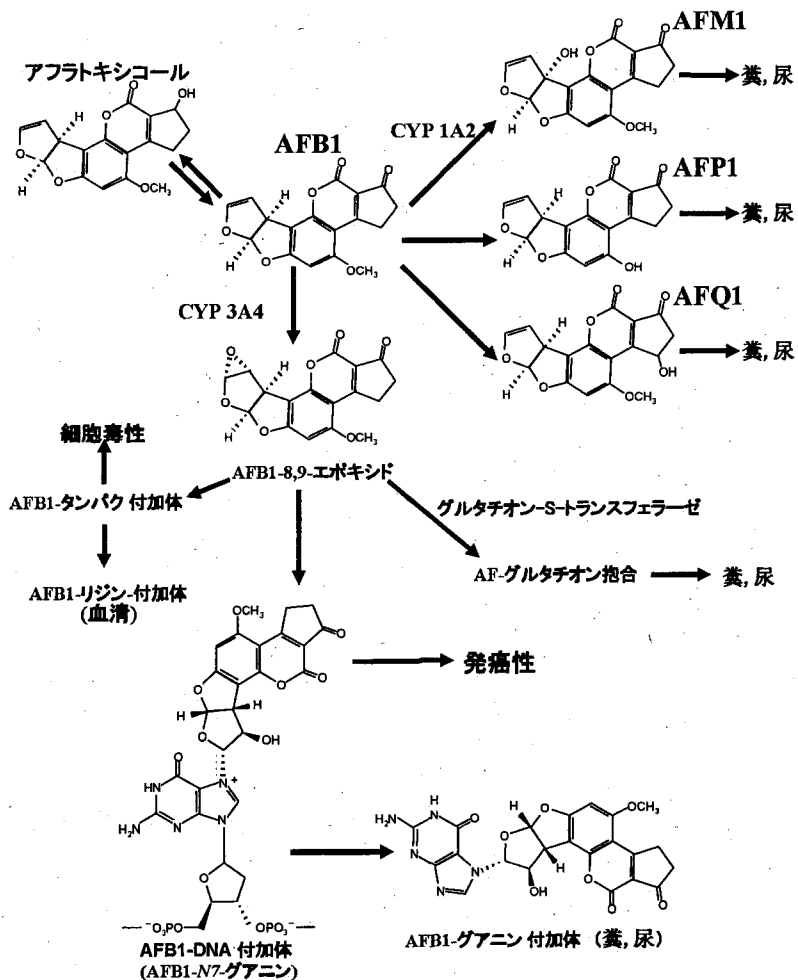
B型肝炎ウイルス(HBV)及びC型肝炎ウイルス(HCV)に感染した肝細胞では、CYP2A6、CYP3A4、CYP2B1濃度は増加したが、CYP1A2に影響はみられなかった。

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するグルタチオン-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

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	
雄	発生頻度	0/25	12/12	6/20	18/22
	発生時期 (週)		68	35~52	35~41
雌	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	発生頻度	1/18	7/22	5/22	13/22	15/25	12/28
肝細胞癌	発生頻度	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、管状及び胞巣状の増殖巣を形成し、一部の腎臓では尿細管の好塩基性の過形成性尿細管も観察された。（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	発生頻度	0/24	8/13	13/18	12/14
	発生時期 (日)	-	742	622	611
腎細胞腫瘍	発生頻度	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も少数であるが腎臓（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数は 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 日間投与群の雄全例が死亡した。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