

食品安全情報（化学物質） No. 7/ 2023（2023. 03. 29）別添

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部 第三室
(<http://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/foodinfonews/index.html>)

- ドイツ連邦リスクアセスメント研究所（BfR : Bundesinstitut für Risikobewertung）
<https://www.bfr.bund.de/en/home.html>

食品中のピロリジジンアルカロイド類に関する Q&A

Questions and Answers on Pyrrolizidine Alkaloids in Food

Updated BfR FAQ of 16 December 2022

<https://www.bfr.bund.de/cm/349/questions-and-answers-on-pyrrolizidine-alkaloids-in-food.pdf>

数年前、茶やハーブティーから高濃度の 1,2-不飽和ピロリジジンアルカロイド（PA）が検出された。また、産地によっては、ある種の花ミツにも高濃度の PA を含有するものがある。さらに、葉物サラダやハーブ/スパイスには、1,2-不飽和 PA を多量に含む *Senecio* 属（ragwort ヤコブボロギク、groundsel ノボロギク）のような PA を含む植物の一部が混入している可能性がある。PA 含有植物由来の、又はそうした植物を含むフードサプリメントは、別の摂取源となる可能性がある。

健康に有害な影響があるため、1,2-不飽和 PA が食品及び飼料中に存在することは望ましくない。BfR の意見では、1,2-不飽和 PA の食品への混入を減らすために、特に食品業界による更なる対策が必要である。BfR は以下に Q&A を示す。

ピロリジジンアルカロイドとは何か？

ピロリジジンアルカロイド（PA）とは、主に植物が産生する天然物質の大きなグループの総称であるが、真菌類や細菌類も産生する。ある種の植物は、捕食者から身を守るためにこれらの化合物を産生すると考えられている。現在、数百種類の PA とそれらに関連する *N*-オキシドが知られている。PA は、これまでに世界で 350 種以上の植物から検出されているが、化学分類学的な考察から、6,000 種以上の植物に存在すると予想される。PA を形成する能力は、少なくとも 13 の植物科に見られ、特に *Asteraceae*（キク科）、*Boraginaceae*（ムラサキ科）、*Fabaceae/Leguminosae*（マメ科）及び *Apocynaceae*（キョウチクトウ科）、*Ranunculaceae*（キンポウゲ科）及び *Scrophulariaceae*（ゴマノハグサ科）を代表する植物に見られる。ドイツ原産の PA 産生植物の例としては、ragwort（ヤコブボロギク）、groundsel

(ノボロギク)、viper's bugloss (シベナガムラサキ) などがある。化学的には、PA はネシン塩基と脂肪族モノ-またはジカルボン酸 (ネシン酸) からなるエステルである。

PA を含む食品による消費者の健康リスクはあるか？

ある種の PA は、肝臓に損傷を与える可能性がある。また、一部の誘導体については、動物実験で変異原性 (遺伝毒性) 及びがん誘発性 (発がん性) の可能性が示されている。これらの影響は、ネシン塩基が少なくとも 1 分岐のネシン酸でエステル化した 1,2-不飽和ネシン構造を持つ PA に起因する。これらの化合物は 1,2-不飽和 PA として知られ、健康に害を及ぼす可能性があるため、食品及び飼料には望ましくない。BfR は、食品中の 1,2-不飽和 PA による健康リスクの可能性について評価を行った。これは、以下の食品群に関する現在の汚染実態データ (期間 2015-2019 年) を使用した総摂取量推定に基づいている：ハチミツ、各種茶及びハーブティー、乳、ハウレンソウ。

子供と成人について検討したシナリオで考慮した食品群を介した推定総慢性暴露量は、懸念が低いとみなされるだろう摂取レベルであった。しかし、1,2-不飽和 PA への暴露は、総摂取量の推定にまだ考慮されていない他の食品を介して起こる可能性がある。例えば、PA 産生植物を原料として製造されたハーブやスパイス、花粉などのミツバチ製品、フードサプリメントなどである。例えば、ハーブやスパイスによる PA 摂取量を暫定的に推定すると、摂取量が少ないにもかかわらず、長期及び短期の 1,2-不飽和 PA への暴露に対し、毒性学的に重要に寄与する可能性が示された。

1,2-不飽和 PA による中毒事例は知られている？

重篤な、時には致命的な中毒が、1,2-不飽和 PA を大量に摂取した人に繰り返し観察されている。例えば、アフガニスタンでは、ここ数十年の間に数千例の風土病的な中毒が記録されている。中毒の原因は、PA を産生する *Heliotropium* 種 (キダチルリソウ属) の植物の一部で汚染された穀類の摂取であった。ジャマイカでは、*Crotalaria* (タヌキマメ属) や ragwort (ヤコブボロギク) の植物の一部が混入したいわゆるブッシュティーによる中毒が発生した。アジアでは、1,2-不飽和 PA そのものを含むか、PA を含む植物と誤認されたか、あるいは PA を含む植物が混入した、中国伝統薬に使用されたある種のハーブの摂取による中毒もある。また、1,2-不飽和 PA を含む植物の一部を食べた成人が重度の肝機能障害を発症したという中毒事例が、治療にあたった医師から BfR に報告されている (ドイツ化学物質法 § 16e に基づく中毒の医学開示)。PA 関連中毒は、特に静脈閉塞性肝障害 (稀に肺も) が特徴的である。肝臓の静脈閉塞性障害の臨床症状として、激しい腹痛、肝臓領域の痛み、食欲不振、疲労、腹水、黄疸、肝臓肥大が観察されている。

しかし、ドイツや欧州で一般的に観察される PA 濃度に関して言えば、急性中毒は特定の個別症例でしか観察されていない。リスク評価では慢性的な摂取による健康リスクが最優先である。

PA含有植物を食べたことによる重篤な中毒が、家畜で繰り返し観察されている。例えば、肉牛では、干し草やサイレージから *alpine ragwort* (キオン) の摂取後に肝硬変の発生が確認されている。また、放牧中に PA を含む *Senecio* 属植物を摂取した馬は、肝障害を伴うセネシオ中毒症になることが知られている。

1,2-不飽和 PA を長期間 (慢性的に) 摂取することによって、健康にどのような影響が考えられるか？

慢性的な摂取の場合、肝臓は 1,2-不飽和 PA による損傷の主要な標的臓器でもある。この場合、静脈閉塞性変化も起こりうる。肝臓の他にも、他の臓器、特に肺が長期間の暴露によって損傷を受ける可能性がある。げっ歯類を使った長期的な研究により、ある種の 1,2-不飽和 PA が発がん性を示すことも証明された。この発がん性は、変異原性 (遺伝毒性) 影響によって引き起こされると推測される。一般に、この遺伝毒性-発がん性影響に関して、安全な摂取レベルは導き出せない。

動物の研究結果は、ヒトに適用できるか？

1,2-不飽和 PA を短期または中期的に大量に摂取した場合、ヒトでも肝臓に障害が起こることが多くの症例報告から実質的な証拠があるが、ヒトにおける発がん性の可能性について情報を提供できるような疫学研究はない。しかし、多くの場合、発がん物質の摂取とヒトのがんの発症との間には数十年かかるため、疫学研究によって因果関係を証明することは困難であることに留意する必要がある。しかし、利用可能な科学的データは、全体として、肝障害及び遺伝毒性発がん性の両方に関するげっ歯類での実験結果がヒトに適用できることを示している。

数多くの 1,2-不飽和 PA の発がんポテンシーの潜在的な相違は、リスク評価においてどのように考慮されるか？

1,2-不飽和 PA の場合、毒性影響の原因となるのは吸収された化合物そのものではなく、特定の代謝産物 (いわゆるピロール代謝産物) である。一般に、すべての 1,2-不飽和 PA について、これらの活性代謝物への転換が可能であるようである。1,2-不飽和 PA のいくつかの誘導体については、これはすでに実験的に証明されている。しかし、個々の化合物の吸収と代謝はそれぞれの構造によって異なる可能性があり、これが 1,2-不飽和 PA の様々な誘導体のポテンシーに影響を与えるだろうと推測される。このような違いは、様々な 1,2-不飽和 PA について実験的に示されている。したがって、将来的に、個々の 1,2-不飽和 PA とその *N*-オキシドの異なるポテンシーを、どのような方法でよりよく考慮することができるかが議論されている。

しかし、BfR は、現在入手可能なデータに基づいて様々な著者が導き出し、提案したポテンシー係数 (potency factor) は、1,2-不飽和 PA による健康リスクの可能性を評価するため

には、まだ実際には使えないという結論に達した。特に、これまでに提案されたポテンシー係数は、様々な1,2-不飽和PAを *in vivo* で経口摂取した場合の発がんポテンシーについて、信頼できる結論を導き出すことはまだできていない。したがって、発がんリスクを評価する場合、現在、すべての1,2-不飽和PAをひとまとめにしている。この評価は、欧州食品安全機関（EFSA）による評価と一致しており、EFSAもまた、現在のデータでは、リスク評価にポテンシー係数を使用することはまだ正当化できないと結論付けている。

1,2-不飽和PAはどのようにして食品に混入するのか？

現在の知識によれば、1,2-不飽和PAがヒトのフードチェーンに入り込む方法は4つある：

1. 食品に1,2-不飽和PAが混入する重大な原因は、PA産生植物が作物の栽培地で生育し、収穫時に食品を汚染することである。例えば、ドイツではレタスに *ragwort* (ヤコブポロギク) / *groundsel* (ノボロギク) による混入が見つかった。アフガニスタン産の小麦では、小麦畑に *Heliotropium* 属 (キダチルリソウ属) の植物が広く蔓延したことにより、1,2-不飽和PA濃度が上昇することが知られている。また、茶やハーブティー、ハーブ/スパイスの1,2-不飽和PA汚染は、PA産生植物とともに収穫される原料の汚染によるものとされている。
2. ハチミツや花粉などのミツバチ製品も1,2-不飽和PAに汚染されている可能性がある。特に、ハチが花粉を集める *Echium* 属、*Senecio* 属、*Borago* 属などの野生植物が汚染源と考えられている。中南米の特定の国の生ハチミツは、欧州のいくつかの国の生ハチミツと比較して濃度が高い。
3. 1,2-不飽和PAは、家畜に与える汚染された飼料を介して、それが乳や卵などの動物由来食品に移行する可能性もある。しかし、現在のところ、動物由来の食品に健康上のリスクをもたらす濃度で含まれているという兆候はない。
4. もう一つの可能性は、1,2-不飽和PAを自ら産生する植物に由来する食品であることである。そのひとつが、スターフラワーとも呼ばれる *borage* (ルリジサ) である。ルリジサは、例えば、「フランクフルトグリーンソース」の特徴的なスパイス植物原料として使用されている。また、1,2-不飽和PAそのものを含む植物そのものや、その一部あるいは抽出物を用いてフードサプリメントを製造することもある。例えば、*hemp-agrimony* (ヘンプアグリモニー) から製造されたフードサプリメントは、カプセルの形態で入手可能である。この植物はキク科の植物で、PA産生植物として知られている。個々の事例では、このようなフードサプリメント中の1,2-不飽和PAの濃度は非常に高くなる可能性がある。一方、オイルベースのフードサプリメントからは、これまで1,2-不飽和PAは検出されていない。

1,2-不飽和 PA は分析で簡単に検出できるのか？

1,2-不飽和 PA の分析は、天然に存在する複数の化合物や、様々な食品に含まれることから、非常に複雑である。しかし、その構造や化学的性質から、一般に、液体クロマトグラフィーと質量分析の組み合わせで 1,2-不飽和 PA を分析的に検出することは非常に簡単である。いくつかのラウンドロビンテストの結果、使用された検出方法と実験室の両方が満足いく結果をもたらし、その適合性（目的に対する適合性）を実証した。

子供と成人の 1,2-不飽和 PA の摂取に最も寄与している食品は何か？

生後 6 ヶ月から 5 歳までの子供の 1,2-不飽和 PA の摂取は、基本的にハーブティー、ルイボスティ、ハーブを含む飲料が原因である。また、青年と成人の暴露は、主にハーブティーやルイボスティの摂取に起因している。さらに、1,2-不飽和 PA への暴露は、現在の暴露評価では考慮されなかった他の食品を通して起きる。その例として、ハーブ/スパイス、特定のフードサプリメントが挙げられる。例えば、ハーブ/スパイスを介した PA の摂取量の暫定的な推定値は、摂取量が少ないにもかかわらず、1,2-不飽和 PA の長期及び短期の暴露に毒性学的に寄与する可能性があることを示している。高濃度の PA を含むフードサプリメントも、成人の追加暴露源として、食品による 1,2-不飽和 PA の総摂取量に大きく寄与する可能性がある。

食品中の 1,2-不飽和 PA の欧州連合における最大濃度（「基準値」）はあるか？

EU では、変異原性及び発がん性のある物質への暴露は、たとえ摂取量が少なくても、特に定期的に摂取した場合には健康リスクの増加をもたらす可能性があるため、合理的に達成可能な限り低くすべきであるという一般的な勧告（ALARA 原則：as low as reasonably achievable）が適用されている。

また、EU では、規則（EU）2020/2040 により、特定の食品に対するピロリジジナルカロイドの最大基準値が設定されており、2022 年 7 月 1 日から施行されている。それ以降、EU では、より高い濃度の食品を販売することはできない。

1,2-不飽和ピロリジジナルカロイドの評価において、暴露マージン（MOE）概念と MOE 値はどのような意味を持つのか。

BfR はリスク評価において、1,2-不飽和 PA の「無害な摂取量」のガイダンス値を導き出したと言われることがある。これは事実ではない。BfR は、EU の遺伝毒性発がん物質で一般的に行われているように、リスク評価において暴露マージン（MOE）の概念を用いている。MOE とは、適切な毒性学的基準点（reference point）とヒトにおける物質への暴露量から算出される比率である。1,2-不飽和 PA の場合、現在、237 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日のいわゆる BMDL₁₀ が基準点として使用されている。MOE が 10,000 以上であれば、一般に公衆衛生上の懸念は低い（ただし無害ではない）と考えられ、リスク管理措置の優先順位は低いと考

えられる。MOE の概念は、優先順位付け、すなわちリスク管理措置の緊急度を推定する目的のみに使用される。健康影響に基づくガイダンス値の導出には使用されない。

確かに、MOE が 10,000 となる最大摂取量は、BMDL₁₀に基づいて算出することができる。しかし、このような値が発がんリスクに関して「低懸念」であるという結論は、毒性学的な観点から「無害」であるということと同一視することはできず、この範囲内の摂取量であっても、健康リスクはないと安全に結論をだすことはできない。MOE 10,000 までという最大摂取量などを明示したのは、1,2-不飽和 PA のどの程度の摂取量であれば MOE が 10,000 以下になるかを例示するためのものにすぎない。

BfR の観点から、1,2-不飽和 PA の汚染を減らすために必要な措置はなにか？

近年、食品業界では、さまざまな食品群に含まれる 1,2-不飽和 PA の濃度を下げするために、さまざまな措置がとられている。例えば、茶やハーブティーに含まれる濃度は、すでに減少している。しかしながら、BfR は、技術的に可能な限り、すべての食品群における 1,2-不飽和 PA の濃度を低減する努力を続けることを推奨する（ALARA 原則）。これは、特にハーブやスパイスのように、汚染実態データで異常な高濃度を示すことがある食品群に適用される。

この点については、以下の点を特に考慮する必要がある：

- 植物性食品の安全性を確保するための前提条件として、食品製造に使用する原材料の栽培や収穫に十分な注意を払うことが必要である。例えば、1,2-不飽和 PA を含む可能性のある ragwort(ヤコブボロギク)の仲間は、その特徴的な外見から容易に認識することができるため、適切な手段を用いて効果的に監視することができる。
- 販売前に、食品業者は関係するすべての食品群、特にハーブティーやハーブティー製品、ハーブ/スパイスについて十分なモニタリングを行うべきである。
- BfR は、食品の PA 汚染を一貫して最小化するために、コーデックス委員会の勧告を適用することを助言する。この勧告は「Management of the presence of PA-containing plants (PA を含む植物の管理)」と「Control of plant release and spread (植物の放出と拡散の管理)」というトピックに関する実施規範に記載されている。

1,2-不飽和 PA の摂取を最小限に抑えるために、消費者は何ができるか？

消費者は多様な食品を選択するようという一般的な勧告に従えば、潜在的な健康リスクを低減することができる。この勧告に従うことで、食品中に少量存在することが予想される様々な健康被害を起こしうる物質への偏った暴露を防ぐことができる。

- 特に親は、子供に茶やハーブティーを与えるだけでなく、水や果汁を水で薄めたものなど、他の飲み物も与えることを助言する。また、妊娠中や授乳中の母親は、茶やハーブティーと他の飲み物を交互に飲むべきである。また、1日に必要な水分を主にハーブティーで補っている人も同様である。

- サラダや葉物野菜及びハーブなどを調理する際には、食べられる植物と同定できない部分は原則として廃棄する。一部の人々の間で、公園や森林及び草原に自生するハーブやその他の植物を採取し、サラダやグリーンスムージーに使用することが流行っているようだが、BfR は、こうした行為は健康上のリスクを伴う可能性があると考えている。1,2-不飽和 PA を含む borage(ルリジサ)や coltsfoot (フキタンポポ) などの植物を避けるには、専門的な知識が必要である。
- ミツバチの花粉又は 1,2-不飽和 PA を形成する植物由来のフードサプリメントを摂取する消費者は、これらの製品が 1,2-不飽和 PA を多く含んでいる可能性があるため、注意すべきである。このことは、欧州食品安全機関 (EFSA) のデータで確認されている。
- 現在の知識によれば、動物性食品には、1,2-不飽和 PA が消費者に健康リスクを与えるような濃度で含まれていることを示唆する兆候はない。

食品化学物質情報

連絡先：安全情報部第三室