

カビ毒ゼアラレノンの抗細菌活性、DNA 攻撃性、および変異原性

Gibberella zaeae が生産するエストロゲン性カビ毒であるゼアラレノン、別名 F-2 毒、は食品の天然汚染物とみなされている。多くの生物活性を示すこのカビ代謝物は、グラム陽性の胞子形成細菌に対して抗細菌活性を示す (1)。本研究の目的は次の通りである：(a) 敏感な *Bacillus thuringiensis* (Berliner) における本カビ毒の生理学的效果（胞子形成と酵素合成）を調べ、(b) *Salmonella typhimurium* を使った rec 分析におけるゼアラレノンの DNA 攻撃性とヒスチジン (+) 復帰変異分析における変異原性を試験する。

33 種類のかび毒の抗細菌性と遺伝子毒性

試験したこれら 33 種類のかび代謝物の多くには次の作用がある：

1. *Bacillus thuringiensis* に対し抗生物質の殺菌効果に似た成長阻害
2. *Bacillus subtilis* 株を使った Rec 分析における陽性反応。この事実が示すように、これらの毒は DNA 修飾剤である。
3. *Bacillus thuringiensis* 細胞の膨張。この細胞異常誘発はマイトマイシン C の作用に似ている。

細胞伸長（纖維化）とかび毒の生体内発がん性の相關関係を考察した。

この纖維化は、遺伝子毒が誘発する（すなわち、発がん性物質）DNA 損傷の結果として DNA 複製の混乱（S. O. S. エラーを起こしやすい修復）である。

一次ラット肝細胞 DNA 修復分析における予定外 DNA 合成に関する 精製 4-デオキシニバレノール（ボミトキシン）の評価

ラット肝細胞の一次培養により、予定外 DNA 合成 (UDS) と精製 4-デオキシニバレノール (ボミトキシン) の細胞毒を測定した。ボミトキシンは、*Fusarium* 属カビが穀粒に作るトリコテセンカビ毒である。核当たりネットグレン、核面積当たりネットグレン、または核当たり 5, 6, 10 または 20 グレンを取り込む細胞数の百分率で測定すると、デオキシニバレノールの無毒および有毒用量である 0.1 から 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲では、UDS の有意の増加はなかった。オートラジオグラフィーの細胞数減少、凝縮核または空胞化細胞質として現れる細胞毒の証拠は、濃度 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上のデオキシニバレノールで処理した肝細胞に見られた。これらの知見が示唆するように、培養肝細胞において DNA 損傷現象はデオキシニバレノールの細胞毒性を仲介しない可能性がある。大型核の比率上昇も毒性容量のデオキシニバレノールならびに正の対照として使う 2-アセチルアミノフルオレンと関係することが分かった。

トリコテセンの負イオン化学イオン化マス分光分析

OH⁻条件下の新規の分断法

2群のトリコテセンの水酸化物イオン化学イオン化マス分光分析を報告する。スペクトルにより分子量情報と構造を示すフラグメントイオンが分かる。分断化の考察には、高解像度質量測定、質量分析イオン運動エネルギースペクトルおよび塩化物付加スペクトルが寄与する。水酸化物イオン条件下の新規分断法に注目した。塩化物付加スペクトルも分子量確認に有用である。

1052. Benmoxine (ベンモキシン)

安息香酸 2-(1-フェニルエチル)ヒドラジド; 1-(ベンゾイル)-2-(メチルベンジル)ヒドラジン; 1-(α -メチルベンジル)-2-ベンゾイルヒドラジン; Neuralex。C₁₅H₁₆N₂O; 分子量 240.29。C 74.97%、H 6.71%、N 11.66%、O 6.66%。

製法: Bettinetti, Farmaco Ed. Sci. 16, 823 (1961); フランス特許 1,314,-362 (I.C.I. に 1963 年譲渡)、C.A. 59, 2716a (1963 年)、イギリス特許 919,491 に相当。

イソプロピルエーテルまたは石油エーテル+ベンゼンから析出、融点 93~94°C。
療法分類、抗鬱剤

1596. ブチロラクトン

ジヒドロ-2(3H)-フラン; γ -ブチロラクトン; 1,2-ブタノリド; 1,4-ブタノリド; γ -ヒドロキシ酪酸ラクトン; 3-ヒドロキシ酪酸ラクトン; 4-ヒドロキシブタノン酸ラクトン。C₄H₆O₂; 分子量 86.09。C 55.80%、H 7.03%、O 37.17%。アセチレンとフォルムアルデヒドから製造; Reppe, Chem. Ing. Technik 1950, 365; Chem. Eng. 58, No. 6, 176 (1951 年); エチレンクロロヒドリン、グルタル酸、 γ -ヒドロキシ酪酸溶液、テトラヒドロフランまたはビニル酢酸からも製造; F. C. Whitmore, Organic Chemistry (Van Nostrand, New York, 2nd ed., 1951 年)。代替合成法: Y. Ogata ら、J. Org. Chem. 45, 1320 (1980 年)。物性: McKinley, Copes J. Am. Chem. Soc. 72, 5331 (1950 年)。毒性: H. F. Smyth ら、Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 30, 470 (1969 年)。

油状液体。D₄⁰ 1.1441; D₁₅⁰ 1.1286。融点 -43.53°C。沸点₇₆₀ 204°C。沸点₁₂ 89°C。n_{D²⁵} 1.4348。引火点、オープンカップ: 209F (98°C)。蒸氣で揮発。水と混合。メタノール、エタノール、アセトン、エーテル、ベンゼンに溶解。

熱アルカリ溶液で加水分解。ラットの経口 LD₅₀ は 17.2mL/kg (Smyth)。

使用法: ポリビニルピロリドン、DL-メチオニン、ピペリジン、フェニル酪酸、チオ酪酸合成の中間体。ポリアクリロニトリル、酢酸セルロース、メチルメタクリル酸塩重合体、ポリスチレンの溶媒。ペイント消し、纖維除剤、掘削油の成分。

トリコテセン類

抄録なし

マイコトキシンが、ヒトリンパ球のマイトジエン誘導幼若化現象と SCE 頻度におよぼす影響

T-2 トキシン、ジアセトキシシルペノール、オクラトキシン A、およびゼアラレノンが、フィトヘマグルチニン刺激したヒト末梢血リンパ球の DNA 合成におよぼす影響を、 $[^3\text{H}]$ チミジン取り込みアッセイ法を用いて評価した。T-2 トキシン 8ng /ml、ジアセトキシシルペノール 8ng /ml、ゼアラレノン 30 μg /ml で完全抑制され、オクラトキシン A 20 μg /ml でほぼ完全に抑制され、そのうち、T-2 トキシン 1.5ng /ml、ジアセトキシシルペノール 2.7ng /ml、ゼアラレノン 14 μg /ml、オクラトキシン 14 μg /ml で 50% 抑制された。トリコテセンのリンパ球に対する毒性は、ラット肝細胞が存在すると軽度に低下したが、オクラトキシン A とゼアラレノンの毒性に変化はなかった。試験化合物を添加してから 4 時間後に、培養細胞を洗浄してフィトヘマグルチニンのみを含む新鮮培地に播種したが、低濃度トリコテセンは DNA 合成を全く阻害しなかった。T-2 トキシン、ジアセトキシシルペノール、またはオクラトキシン A は、姉妹染色分体交換頻度を増加させることはなかった。ゼアラレノンには、姉妹染色分体交換頻度を軽度に亢進させる作用があった。

ブタにおけるデオキシニバレノール(ボミトキシン)の薬物動態と中毒症に関する予備試験

デオキシニバレノール(DON, ボミトキシン)をブタにIV投与し、薬物動態と中毒症について試験を行った。DONをブタに投与してから24時間後に、嘔吐、下痢、筋力低下、振戦、もうろう状態の臨床兆候が出現し、これらの兆候は12,13-エポキシトリコテセン投与時に観察される所見と類似していた。低血糖と膵島細胞障害が観察され、DONが代謝系に変化をもたらして、DON中毒症が潜在的に進行する可能性があることが示された。全ての器官を病理組織学的に検査したところ、膵腺房細胞と膵島細胞の壊死、および腸間膜リンパ節における軽度のリンパ球溶解が観察された。生理食塩水をIV投与するとDONの腎排出に変化が生じた。薬物動態学的所見から、DONが尿細管を介して排泄および再吸収されることが示された。DONの半減期は2.08~3.65時間の範囲であった。投与24時間後に、ブタ骨格筋にDONの残留は認められなかった。

泌乳牛の乳、尿および糞便へのデオキシニバレノールおよびその代謝物の排出

デオキシニバレノール汚染トウモロコシを乳牛 3 頭の餌に 5 日間添加し、給餌前、給餌中および給仕 3 日後に乳、尿および便を採取した。餌のデオキシニバレノール濃度は平均 66mg/kg であった。デオキシニバレノールの摂取後、その代謝物である非共役デエポキシデオキシニバレノールが乳中に 26ng/mL の濃度で存在した。デオキシニバレノールは乳中に検出されなかった。投与デオキシニバレノールの約 20% は非共役型のデエポキシデオキシニバレノール (96%) 及びデオキシニバレノール (4%) として尿および便中に回収された。尿を β -グルクロニダーゼと共に培養すると、非共役デエポキシデオキシニバレノールの濃度は 7~15 倍上昇したが、非共役デオキシニバレノールの増加は 1.6~3 倍であった。

検出可能濃度の非共役デエポキシデオキシニバレノールは経口摂取後 72 時間まで尿と便中に検出された。このように、尿と便は乳牛のデオキシニバレノールへの暴露を判断する際に優れた診断標本である。デオキシニバレノール汚染餌を 5 日間与えても飼料摂取量や乳生産量は影響を受けず、またカルシウム、リン、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、または窒素の乳中濃度は変わらなかった。

トリコテセン真菌毒素が真核生物の蛋白質合成を阻害する機序

12,13-エポキシトリコテセンはセスキテルペノイド真菌抗生物質の一グループに属し、真核生物の蛋白質合成を阻害するが、共通の作用機序を持っていない。トリコデルミンはポリリボソームを安定化し、ピューロマイシンによるポリリボソームの分解と新生ペプチドのリボソームからの放出を防ぐ。ニバレノール、T2トキシン、およびベルカリンAは、H·HeLa細胞のポリリボソームを速やかに定量的に分解するが、このプロセスはアニソマイシン、シクロヘキシミド、トリコデルミンによって阻害される。酵母スフェロプラストにおいて、トリコデルミン、ニバレノール、ベルカリンAに同様の作用が観察された。我々は、ニバレノール、T2トキシン、およびベルカリンAが、真核生物のポリペプチド鎖開始に対して、高度の選択性を有する強力な阻害剤となるが、トリコデルミンはポリペプチド鎖延長および(または)終結を阻害すると結論した。我々は、様々なトリコテセンの構造を比較検討し、共通構造であるトリコテセン環15位炭素の置換が各化合物の作用様式を決定する重要な因子となることが示唆された。

産卵鶏における $[^{14}\text{C}]$ ゼアラレノンの代謝

白色レグホン種産卵鶏に $[^{14}\text{C}]$ ゼアラレノンを 10mg/kg 強制単回投与し、投与後 2、4、24、48 および 72 時間後に、吸収、分布、排泄について検討をおこなった。排泄物、胆汁、卵黄、全卵、および肝臓における ^{14}C 標識残留物質が一部明らかになった。投与した ^{14}C 活性の 94%が、投与後 72 時間以内に排泄物として排泄された。投与量の三分の一は、未変化 $[^{14}\text{C}]$ ゼアラレノンとして排泄され、残る三分の一は極性代謝物となった。食用筋肉組織は ^{14}C 活性残存の主要部位ではなかったが、投与から 72 時間後の卵黄の脂溶性代謝産物の残存値は 195 μg 当量/100g 湿重量であった(約 2ppm)。

ゼアラレノン(F2)が雌性ブタの発情活動と生殖におよぼす影響

ゼアラレノンのブタ生殖に対する作用を、2回の試験をおこなって調査した。試験では総数82匹の思春期の雌性ブタを用い、2回目の発情期に交配させて、繁殖後80日で屠殺した。マイコトキシンを含まない対照飼料(グループ1)、3.61ppmゼアラレノンを含む実験飼料(第一回試験)、および4.83ppmゼアラレノンを含む実験飼料を(第二回試験)、動物あたり平均2kgずつ連日食餌させた。実験飼料は思春期から交尾までの期間(グループ2)ならびに妊娠期間に(グループ3)に与えた。2回の試験間で違いは観察されなかった。非妊娠雌性ブタに実験飼料を与えると、ゼアラレノンが45%のブタに偽妊娠状態を誘発させたが、思春期後50日以内に発情期は認められず、思春期に発達した黄体はそのまま維持された。子宮角浮腫が認められた。交尾後80日目に生殖成績を評価したところ(排卵率、黄体重量、正常胎児数および異常胎児数、胎児死亡率)、ゼアラレノン摂取の影響は見られなかった。しかし、妊娠期間中にゼアラレノンを摂取すると、子宮重量、胎盤膜重量および胎児重量が、対照雌性ブタと比べて有意に減少し、同腹仔である胎児の不均一性が増大した。ゼアラレノンを摂取した雌性ブタの胎児では、ヘマトクリット値と赤血球数が低下したが、母ブタに血液学的变化はみられなかった。女性性周期や胎芽発達と重大な因果関係が見られたが、雌性ブタにも胎児組織にもマイコトキシンの残留は見られなかった。本実験で、成熟雌性ブタにおいて、ゼアラレノンがエストロゲン特性を発現する証拠が示された。

マイコトキシンであるゼアラレノンの代謝および幼若雌雄性ブタの生殖器官に対するその作用

幼若雌雄性ブタに、0、5、10、または 15mg/kg BW の精製ゼアラレノンを経口投与した。投与後 7 時間の間に採取した血液検体には、結合ゼアラレノン(139 ~ 317ng/mL)と α -ゼアラレノール(65~319ng/mL)が含まれていた。ほとんどの検体で、ゼアラレノン濃度の方が α -ゼアラレノール濃度よりも高かった。雄性ブタから採取した尿検体には、高濃度の結合ゼアラレノン(42~197 μ g/mL)と α -ゼアラレノール(5~80 μ g/mL)が含まれていた。1 週間後、ゼアラレノン投与した雌性ブタの生殖器官は、対照と比較して大きく肥大していた。トキシンを投与した雄性ブタの生殖器官は、対照と比較して縮小する傾向がみられた。

ラットの生物起源脳内モノアミンへの影響に関するトリコテセンデ オキシニバレノールと T-2 毒の比較

雄 Sprague-Dawley ラット（180 グラム）に 2.5 mg/kg 体重のデオキシニバレノール (DON) と T-2 毒を経口投与した。投与 24 時間後に脳を採取し、5 つの部位に解剖し、電気化学的検出装置を備えた高速液体クロマトグラフィーにより生物起源のモノアミンを分析した。DON および T-2 毒処理により、検査したすべての脳部位においてインドールアミン、セロトニン (HT)、および 5-ヒドロキシ-3-インドール酢酸 (HIAA) の濃度が有意に上昇したが、ノルエピネフリン (NE) とドーパミン (DA) の上記部位における濃度に有意な変化はなかった。これらの結果が示唆するように、DON と T-2 毒は生物起源脳内モノアミンの代謝に影響を及ぼし、これらのトリコテセンの中枢神経系 (CNS) に対する作用は似ている。

ブタ、ラット、とニワトリにおける、子宮と卵管のエストロゲン受容体に対するゼアラレノン、 α -ゼアラレノールおよび β -ゼアラレノールの相対的結合親和性の評価：エストロゲン性潜在能力の指標

1. ブタ、ラットおよびニワトリにおける、ゼアラレノン、 α -ゼアラレノールおよび β -ゼアラレノールのエストロゲン受容体に対する相対的結合親和性を評価した。
2. 相対的結合性のパターンは類似していたが、全ての動物において α -ゼアラレノールの親和性はゼアラレノンよりも大きく、 β -ゼアラレノールの親和性が最も小さかった。
3. ブタの α -ゼアラレノールの相対的結合親和性はラットよりも大きく、ニワトリと比べると有意に大きかった。
4. 動物種間にみられるゼアラレノン感受性の相違は、 α -ゼアラレノールのエストロゲン受容体に対する結合親和性の違いと、産生されるゼアラレノン代謝産物の違いに起因すると考えられる。

デオキシニバレノール（ボミトキシン）と 15-アセチルデオキシニバレノールの B6C3F₁マウスに対する急性毒性の比較

雌B6C3F₁マウスにデオキシニバレノールと 15-アセチルデオキシニバレノール (15-A DON) を経口および腹腔内投与しその急性毒性効果を比較した。Lorke (Arch Toxicol. 1983, 54, 275) の簡略法で評価した DON の LD₅₀ 値は 78 mg/kg(経口) および 49 mg/kg(腹腔内) であり、15-A DON の LD₅₀ 値は 34 mg/kg (経口) および 113 mg/kg (腹腔内) であった。これらの急性毒性による症状は、消化管、骨髓とリンパ組織の広範な壊死、および腎臓と心臓組織の局所病変であった。これらの組織病理学的影響に対する最小必要用量は LD₅₀ 推定値と一致した。結果が示唆するように、15-A DON の毒性は投与経路により DON より強くも弱くもなる。それゆえ、DON のリスク評価では、15-A DON の発生と食品と飼料における毒性の可能性を考慮するべきである。

ブタに対するデオキシニバレノールの催吐活性および拒絶活性†

体重 9~10 kg のブタに対するデオキシニバレノールの最小催吐量は、腹腔内投与の場合は 0.05 mg/kg 体重、経口投与の場合は 0.1~0.2 mg/kg 体重であった。デオキシニバレノールを投与されていないブタの場合、デオキシニバレノールを経口投与されたブタの吐物を摂取しているブタにも、デオキシニバレノールを経口投与されたブタとともに収容されているがその吐物に接触する機会は持たないブタにも嘔吐は認められなかつた。視覚的な損傷が認められる穀粒が約 25% を占めている *Gibberella zaeae* 汚染トウモロコシ試料を気 - 液クロマトグラフィーで分析した結果、デオキシニバレノールの濃度は 12 ppm であった。体重 20~45 kg のブタの飼料にデオキシニバレノールを添加したところ摂餌量が減少し、減少幅は 20% 減 (3.6 ppm の場合) から 90% 減 (40 ppm の場合) の範囲であった。体重減少に伴い摂餌拒否が生じた。しかしながら、摂餌拒否は自然汚染されたトウモロコシ試料の方が純粋な化合物を添加された同じ濃度の飼料の場合よりもはるかに強く認められ、ブタの拒絶反応に他の要因が関与していることが示された。

チャイニーズハムスター卵巣細胞の染色体異常と姉妹染色分体交換：108 種類の化合物の評価

チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞のコード付与化合物 108 種類の染色体異常誘発と姉妹染色分体交換（SCE）に対する試験結果を示す。すべての化合物は外因性代謝活性化を伴う場合と伴わない場合の試験を実施し、有毒用量までの試験ができるようにデザインした手順を使った。化学誘発細胞周期の遅延が観察される場合は、細胞回収時期を延長することもできた。43 種の化合物は染色体異常を誘発し、66 種が SCE を誘発した；37 種の化合物は両方の結果につき陽性だった。

整理番号 219

ボミトキシン

抄録なし

Fusarium crookwellense による、フザレノン X、ニバレノール、ゼアラレノン、 α -トランス-ゼアラレノール、 β -トランス-ゼアラレノールおよびフサリン C の產生

Fusarium crookwellense KF748 (NRRLA-28100) (中部ポーランドの乾燥ジヤガイモ塊茎から単離) から、米とトウモロコシの両方を基質として 25°Cにおいて、6 種類のマイコトキシンを產生した。検出した代謝産物は、ゼアラレノン、 α -トランス-ゼアラレノール、 β -トランス-ゼアラレノール、フサリン C、トリコテセン系フザレノン X、およびニバレノールであった。本稿は、*E. crookwellense* が α -トランス-ゼアラレノール、 β -トランス-ゼアラレノール、フザレノン X、およびニバレノールを产生するという初めての報告である。

固体培養基における、カナダ分離株 *Fusarium graminearum* のデオキシニバレノール、アセチルデオキシニバレノール、およびゼアラレノンの產生

トウモロコシと米を固体培養基としたときの、*Fusarium graminearum* の 3 種類の分離株(DAOM 180377, 180378, および 180379)のマイコトキシン產生能力をスクリーニングした。全ての菌株が、トウモロコシ固体培養で、デオキシニバレノールとゼアラレノンを產生した。米固体培養では、DAOM 180378 と 180379 だけがこれらのマイコトキシンを多量に產生し、デオキシニレバノールの產生量はゼアラレノンよりも極めて多かった。分離菌株 DAOM 180378 について、オートクレープ前の初期含水量、インキュベーション温度、インキュベーション時間の影響を検討した。19.5°C ではゼアラレノンが主産生物であったが、25°C ではデオキシニバレノールとゼアラレノンの両方が產生された。デオキシニバレノール產生には、インキュベーション温度が高い方が適しており(28°C)、初期含水量 40%において 24 日後に產生量は最大値 515 ppm に達した。同一温度におけるゼアラレノンの最大値は 399 ppm であったが、このときの初期含水量は 35% であった。pH、酸素濃度、二酸化炭素濃度、培養フラスコの大きさといった他因子も、マイコトキシン產生に影響を与えることが明らかになった。

Fusarium culmorum(CMI 14764, HLX 1503)によるデオキシニレバノールと他の二次代謝産物の產生および特性決定

Fusarium culmorum(CMI 14764)を液体培養したときの 3-アセチルデオキシニバレノール(ADON)の產生と、ADON から化学的加水分解によって產生されるデオキシニバレノール(DON)について検討した。2種の DON が、mp153～155°C および 176～178°C にて報告されており、¹H NMR により後者には結合水が存在することが明らかになった。ADON はこの真菌が產生する主要二次代謝産物であった。さらに、3種類の少量の代謝産物（カルモリン、サムブシノール、7,8-ジヒドロキシカロネクトリン）と、10種類の微量代謝産物（カロネクトリン、カルモロネ、3-デアセチルカロネクトリン、15-デアセチルカロネクトリン、8-ケト-15-デアセチルカロネクトリン、ジデアセチルカロネクトリン、8-ヒドロキシカロネクトリン、8-ケトカロネクトリン、イソトリコデルミン、サムブコイン）が単離された。これらの化合物の特性を MS と ¹HNMR を用いて決定した。単離した全ての化合物は、ヒドロキシ誘導体もアセトキシ誘導体も共通して、トリコテセン分子の C-3 位が酸化されていた。

ゼアラレノンとその代謝物の反芻動物乳への移行

混合飼料中 5 g の結晶ゼアラレノンおよび 96% エタノール中 1.8 g のゼアラレノンをそれぞれ乳牛と雌羊に投与した。逆相 HPLC で乳抽出物を分析した結果、痕跡量のゼアラレノンと β -ゼアラレノールが存在する牛乳抽出物がいくつかあった。ゼアラレノンと β -ゼアラレノールは、いくつかの羊乳抽出物に 0.001~0.002 ppm のレベルで存在した。雌羊から採取した尿抽出物にもこれら化合物が 0.020~0.050 ppm のレベルで存在し、ゼアラレノン投与 24 時間以内に薄層クロマトグラフィーにより検知できた。雌羊と一緒に雌子羊は抽出に使われなかつた乳をすべて摂取し、雌羊にゼアラレノンを投与して約 10 日後には高エストロゲン症の主要症状である外陰部の異常膨張を示した。分析用逆相 HPLC はこれら代謝物の分析に非常に感度の高い分析手法である。

生育中の子ヒツジに与える小麦飼料中のデオキシニバレノールの影響

デオキシニバレノール（ボミトキシン）を 15.6 mg/kg 含む小麦飼料を交雑種の子ヒツジに 28 日間与えた。デオキシニバレノールで処理した子ヒツジの餌消費量、体重増加、および飼料効率は対照の数値と差がなかった ($P < 0.05$)。血液学あるいは血清生化学的変数にグループ差は見られず、処理した子ヒツジには肉眼的または顕微鏡的病変は観察されなかつた。

ゼアラレノンと幾つかの誘導体：生産と生物学的活性

抄録なし

ブロイラー種ニワトリにおけるボミトキシン（デオキシニバレノール）の急性毒性

ブロイラー種若鶏における急性ボミトキシン中毒は、死体の広範な斑状出血、広範な尿酸塩の沈積、神経系の攪乱、および上部胃腸管の炎症などの特徴を有した。ボミトキシンのおおよその経口 LD₅₀用量は 140 mg/kg で、アフラトキシンやオクラトキシンと比べて大幅な低毒性を示唆した。

ブロイラーチキンの活動性に及ぼす、ボミトキシン汚染小麦飼料摂取の影響

肉用鶏にボミトキシン飼料を与えたときの影響を確認するために 2 件の実験を実施した。実験では、360 日齢の市販 Shaver 系鶏を Petersime バタリー飼育舎で 28 日間飼育し、鶏飼料に 3.00 ppm ボミトキシンを含む小麦を、0、12、24、36、48、60% 添加して与えた。分析によると、食餌性ボミトキシン値の範囲は 0.02 未満(対照)から 1.87 ppm であった。完全にマッシュした飼料または碎いた飼料のいずれかを与えた。これらの飼料を与えてても、拒食、嘔吐の兆候は認められず、死亡率、体重増加、生体重、摂食量、飼料効率に有意な影響は認められなかった。飼料作製過程においておこなわれたペレット成形破碎処理が、最終飼料中に含まれるボミトキシン量に影響を与えることは無かった。ボミトキシン飼料を与えても、臓器障害は認められなかった。

マウスの栄養物腸内吸収に及ぼす低濃度飼料デオキシニバレノール(トリコテセン系マイコトキシンの一種)への亜慢性暴露の影響

6週間の飼料投与試験で、雄性マウスの飼料消費と体重増加に及ぼす低濃度飼料デオキシニバレノール(DON; 0, 0.1, 1, 10 ppm)の影響を調べた。4グループとも餌摂取量は類似した。体重増加は10 ppmのDONを与えたグループで有意に減少した($P<0.01$)。摂取期間終了後に試験動物を屠殺し、単離した灌流空腸セグメントにおける水、D-グルコース、L-ロイシン、L-トリプトファン、5-メチルテトラヒドロ葉酸、および鉄の吸収を *in vitro* 測定した。水、ロイシン、トリプトファン、および鉄の吸収に影響は見られなかった。しかしながら、飼料中10 ppmのDON濃度で、僅かではあるが有意のグルコース輸送の減少が測定された($P<0.05$)。さらに、空腸セグメントで5-メチルテトラヒドロ葉酸の輸送と組織蓄積が両者とも有意に50%まで減少した。重金属と微量元素含量を肝臓、腎臓、および小腸内で決定した。飼料中10 ppmのDON濃度で、肝臓組織内でマンガンとモリブデン含量が減少した。これらの知見は、汚染された食物や飼料で生じる濃度におけるDONの亜慢性摂取が、グルコースと5-メチルテトラヒドロ葉酸のような栄養物の腸内輸送と摂取の障害を招くことを示した。

整理番号 229

フザレノン・X

抄録なし

(いくつかの食品添加物、飼料添加物および自然発生物質、リオン)

抄録なし

トリコテセンとゼアラレノン産生に基づいた *Gibberella zeae* のケモタキソノミー

単胞子分離法により、大麦と小麦の稻株から 113 の赤カビを分離し、原因菌である完全世代 *Fusarium graminearum* を単離して、米粒を用いてトリコテセンとゼアラレノンの産生を調査した。分離菌の 93%がトリコテセンを産生したが、これらは以下のように二つの化学的カテゴリーに細分化される。ニバレノールとフザレノン-X 産生菌、およびデオキシニバレノールと 3-アセチルデオキシニバレノール産生菌の 2 グループである。これら二種類のトリコテセンが、分離菌において交差産生されることは無かった。68%の分離菌ではゼアラレノンが検出されたが、この分離菌と前述の二つの化学分類グループの関連性は明らかではない。

サルモネラ／ミクロソーム試験を用いる、獣医用蛋白質同化作用薬に関する変異原性試験

家畜の飼育に際し、動物性蛋白質の産生を増加させる目的で、蛋白質同化作用薬の使用が増えている。以下の3グループの薬剤が現在使用されている。(1)天然性ステロイドホルモン(テストステロン、プロゲステロン、 17β -エストラジオール)；(2)マイコエストロゲンゼラノール；(3)合成エストロゲン(スチルベン誘導体、ジエチルスチルベストロール、ジエネストロール、ヘキセストロール)と合成アンドロゲントレンボロンである(図1)。

これらの薬剤はヒト食用の動物性食品中に残留することが予想される。過去に実施した毒物学的研究を完成させるために、Ames試験のサルモネラ／ミクロソーム試験を用いて、これらの薬剤の変異原性を調査した。Ames試験は、発癌性を高レベルで予測するための、変異原性の短期スクリーニング方法と考えられている。

Fusarium nivale が産生するトリコテセンであるフザレノン-X が妊娠マウスと胎児に及ぼす影響

妊娠 DDD 雌性マウスに、*Fusarium nivale* が産生するトリコテセン系マイコトキシンであるフザレノン-X を皮下注射するか添加飼料を摂取させた。0.63—2.6mg/kg 体重の単回注射により流産が誘発され、投与量の增量に伴って流産発生率は増加し、流産までの期間は短縮した。

妊娠期間中もしくは妊娠初期に、5、10、または 20ppm を含有する飼料をマウスに摂取させると、フザレノン-X は胚着床を阻害した。妊娠中期に添加飼料を 7 日間与えると、20ppm 濃度にて 100% のマウスが流産し、10ppm では 40% が流産した。

このトキシン投与で胎児体重と身長は有意に低下し、特に妊娠中期または晚期に投与するとこの作用は顕著であった。本試験結果では、催奇形性は認められなかった。胎児に対するフザレノン-X の直接作用により、胚死亡、死産、さらには発育遅延がもたらされる可能性がある。

モルモットの抗体反応に及ぼす、トリコテセンとシクロクロロチンの免疫抑制作用

Fusarium solani と *Fusarium nivale* が産生するトリコテセンである T-2 毒素とフザレノン-X、および *Penicillium islandicum* 由来のマイコトキシンであるシクロクロロチンの免疫抑制作用を、抗-ジニトロフェニル(DNP)-ウシ血清アルブミンで免疫したモルモットの抗-2,4-DNP 抗体反応を測定することにより評価した。これらのマイコトキシンの中で、T-2 毒素だけが、亜致死濃度において、抗-DNP 抗体反応を強く抑制した。他のマイコトキシンは、本試験で使用した亜致死濃度において、全く影響をもたらさなかった。しかし、DNA への ³H-チミジンの取り込み量に基づいて評価した際、全てのマイコトキシンが、*in vitro* において、*Escherichia coli* のリポ多糖類(B 細胞マイトジェン)またはコンカナバリン A(T 細胞マイトジェン)で刺激したモルモット脾細胞の芽球化反応を阻害した。この阻害作用は、使用したマイトジェンの種類とは無関係であった。抗体反応については、T-2 毒素の DNA 合成抑制作用が最も強く、フザレノン-X の 10 倍、シクロクロロチンの 1000 倍であった。

マウスの妊娠と胎児発生におよぼすニバレノールの影響

妊娠マウスに懷胎 7~15 日の期間、0, 0.1, 0.5 または 1.5 mg/体重 kg/日 のニバレノール (3,4,7,15-テトラヒドロキシ-12,13-エポキシトリコテカ-9-エン-8-オン) を腹腔内投与した。最高用量により、マウス 10 匹のうち 6 匹が膿出血の後死産した。2 つの最高用量群では胚死亡率が高かった (87.8% と 48.4%)。試験群では、胎児奇形は観察されなかった。7 日目の 3 mg/kg 単回投与により、10 時間以内に胚が影響を受け、24 時間以内に胎盤損傷が発生し、48 時間には死産となつた。

チャイニーズハムスターの V79 細胞におけるギャップ結合による細胞間伝達に対する生体毒素の影響

ギャップ結合による細胞間伝達の化学修飾がいくつかの毒物学評価項目に組み込まれたので、いくつかの生体毒素がこのプロセスを抑制する能力を調べるために研究を試みた。チャイニーズハムスターV79 細胞システムを用いて、8種類の生体毒素が代謝協力（ギャップ結合による細胞間伝達の手段）を抑制する能力を調べるために試験した。アブリシアトキシン、アンヒドロデブロモアブリシアトキシン、およびデブロモアブリシアトキシンは代謝協力を阻害する最も強い能力を示し、一方、T2トキシンとボミトキシンは代謝協力を弱い程度で阻害した。アフラトキシンB₁、アフラトキシンB₂、およびパリトキシンは、チャイニーズV79 システムでは不活性であった。細胞毒性の非常に強いパリトキシンは、生体内で代償性過形成を誘発する場合、発癌プロモーターとして作用するかも知れない。

F344 ラットによるニバレノールの単回および反復経口投与毒性試験

ニバレノール(NIV)の単回および反復経口投与毒性試験を、雌雄性 F344 ラット(5 週齢)を用いて実施した。NIV 溶液は胃ゾンデを用いて単回投与した。鎮静、閉眼、よろめき歩行、下痢、および肺と消化管のうっ血が観察された。雌雄とともに、経口 LD₅₀ 値は 19.5mg/kg であった。亜急性毒性試験では、日用量 0.4 および 2.0mg/kg. bw の NIV 溶液を 30 日間経口投与し、15 日目と 30 日目に屠殺した。血液学的パラメーターと生化学的パラメーターに有意な変化は見いだされなかった。2.0mg/kg b. w. /day の投与で肝臓と脾臓の重量が有意に増加したが、組織学的变化はみられなかった。観察不可能な影響をもたらす NIV 用量を特定するためには、更なる試験が必要である。

マウスにおける 4-デオキシニバレノール（ボミトキシン）の胎児毒性

カビの生えた穀物粒を消費したことにより被毒したいくつかの事例が 1891 年以降各国（特にソ連と日本で）で報告された。これらの勃発は、カビの生えた穀物を食した動物だけでなく、カビの繁殖した小麦やトウモロコシで作ったパンを食した人間にも影響を与えた。同様な勃発は 1963 年の米国でブタでも起こり、吐き気、嘔吐、腹痛、および下痢が際立った兆候として現れた（CURTIN & TUISTE 1966）。

続く 1972 年におけるブタでの被毒の勃発の際、VESONDER 等は（1973）Fusarium graminearum で汚染されたカビの生えたトウモロコシからマイコトキシンの一種を単離し、嘔吐が被毒の顕著な特徴であることに因みボミトキシンと名付けた。単離された毒素は摂取するとブタに類似兆候を示した（VESONDER et al. 1973）。しかしながら、ブタで嘔吐を引起こす本毒素が、ヒトの嘔吐の原因となるマイコトキシンと同一であるかどうかは確かでなかった。その後、ボミトキシン（4-デオキシニバレノール）で汚染された飼料はブタが拒絶したことが見出された（VESONDER et al. 1976）。

ボミトキシンの催奇形性能は現在未知であり、従って本研究は妊娠マウスにおけるボミトキシンの胎児毒性の評価を実施した。

ボミトキシン（4-デオキシニバレノール）：マウスとラットの生殖に及ぼす影響

離乳中の雌雄マウス (F_0) に対して、4-デオキシニバレノール (DON) の毎日摂取の最終濃度が 0 または 2.0 mg/kg 体重となる飼料投与 (実験 I)、および 0、0.375、0.75、または 1.5 mg/kg 体重となる飼料投与 (実験 II) を行った。試験飼料はデザインに従って、 F_0 両親とそれらの子孫に対して 2 つの実験全期間を通して継続的に与えた。30 日間の飼料摂取後に、マウスを実験グループ内で最高で (3 回 × 5 日間) の交尾機会を与えた。首尾よく交尾した雌は通常出産させた。対照グループと 1.5 mg DON/kg 体重グループの各々 10 匹の母親からの F_{1a} 子孫は出産時から混合飼育し、一方、その他のグループは自然の母に育児させた。子孫たちは 21 日齢まで検査し廃棄した。 F_0 マウスは飼育を続けた。 F_{1b} の子を産むために飼育した雌は妊娠 19 日目で屠殺しそれらの胎児を、肉眼観察、内臓、骨格の奇形について検査した。以下の項目に減少が見られた： F_0 雌雄マウスについて飼料摂取、水摂取、体重； F_{1a} 子孫について生存子供数、生後生存数、生後体重； F_{1b} 胎児について生存胎児数、平均胎児重量。 F_0 雄雌マウスにおける妊娠率への悪影響、 F_{1b} 胎児における大きな奇形は見られなかった。対照グループの母親と 1.5 mg DON/kg 体重処理グループの母親間の混合飼育した子孫は、生後生存数と体重の両者につき出産前曝露、および出産前と出産後の複合曝露による悪影響を示した。

雌雄 Sprague-Dawley ラットに 0.25、0.5、1.0 mg/kg 体重となるように DON を含む飼料を毎日摂取させた。6 週間の飼育後にグループ内で繁殖させ、雄は廃棄した。交尾した雌は妊娠全期間中各々の飼料摂取を続け、妊娠最終日に屠殺して胎児の生前発生に及ぼす影響を調べた。有意性が判定できなかった腎孟と膀胱の肥大が起こったが、その他の悪影響は見られなかった。

ウサギにおけるボミトキシン（4-デオキシニバレノール）の催奇形性の研究

98%を超える純度の4-デオキシニバレノール（ボミトキシン）を含む飼料を0-30日の妊娠期間中のウサギに与えた。4-デオキシニバレノールの飼料濃度は、0、0.00075、0.0015、0.003、0.006、0.012、0.024%で、毎日摂取量はそれぞれ0、0.3、0.6、1.0、1.6、2.0、1.8 mg/kg 体重/日に相当した。ペア摂取グループには1.6 mg/kg グループに相当する飼料を与えた。妊娠30日目で検査した胎児で、体重と飼料摂取の両方の減退が起こった濃度でのみ有意な影響が観察された。胎児への影響は、1.8と2.0 mg/kg グループでの再吸収で100%生じ、また1.0と1.6 mg/kg グループとペア摂取グループでの平均胎児重量減から構成された。母性毒性が現れない用量（0.6と0.3 mg/kg）は期間終了時の胎児に悪影響を示さなかった。妊娠中に飼料として与えられたボミトキシンは、ウサギにおいて催奇形性能の証拠を示さなかった。

SOS ケモテストによるマイコトキシン 17 種類の遺伝毒性能の検討

SOS ケモテスト(PQ37 と PQ35)を使い、マイコトキシン 17 種類[アフラトキシン B₁(AFB₁)、B₂(AFB₂)、G₁ (AFG₁)、G₂ (AFG₂)、アフラトキシコール、ステリグマトシスチン、パツリン、シリニン、ペニシリン酸、T-2 トキシン、ジアセトキシスルペノール、ゼアラレノン、ゼアラレノール(α と β 異性体 1 : 1)、オクラトキシン A、ノルソロリン酸、アベルフィン、ベルシコロリン A]を試験した。上記マイコトキシンのうち 6 種類 (AFB₁、AFG₁、AFB₂、アフラトキシコール、ステリグマトシスチンおよびベルシコロリン A) は代謝活性化の有無にかかわらず PQ37 株に対して遺伝毒性を示した。代謝活性化有りの場合の結果は他の遺伝毒性試験の陽性結果と一致する。AFB₂を除き、ジヒドロベンゾフラン (DHBF) 環の C₈-C₉ の二重結合の存在によりエポキシド形成に基づく活性を説明できるが、クマリンシクロペンテノン環も遺伝毒性の定性的差異に関与する。代謝活性化の有無にかかわらず、PQ35 の野生型 uvrB 遺伝子により遺伝毒性応答は低下する。代謝活性化がない場合は、DHBF 環群と C₈-C₉ 二重結合を有するマイコトキシンだけが遺伝毒性効果を示す。

雌性白色レグホン鶏に、生後 1 日から産卵開始までデオキシニバレノール(DON,ボミトキシン)汚染小麦を摂取させたときの影響

生後 1 日目の白色レグホン鶏の初期飼料およびその後の育成飼料として、対照小麦飼料(非混入)か天然デオキシニバレノール(DON)混入小麦飼料のいずれかを、生後 1 日目から産卵開始までの期間摂取させた。その後は、雌鶏に産卵ニワトリ用飼料として、対照小麦もしくは DON 混入小麦(18mg/DON/kg)を、28 日産卵周期で 6 周期間与えた。DON 混入飼料を与えると、育成期にも産卵期にも、体重に有意な影響は認められなかった。総合すると、一日の産卵数と卵重量が、DON 飼料を与えた雌鶏の方が有意に多かった。DON 混入小麦を摂取しても、殻の割合、卵白の高さ、受精率、受精卵孵化率、孵化したヒナの体重に有意な変化は起こらなかった。殻重量、殻の厚さ、および血清化学物質値に、軽度であるが有意な変化が認められた。血液学的パラメーターやプロトロンビン時間に有意差は無かった。対照飼料を与えた鶏の卵にも、DON 混入小麦を与えた鶏の卵にも、検出可能な DON は含まれていなかった。対照群と混入飼料群の鶏の肝臓、腎臓、および前胃の顕微鏡的検査で、組織病理学的異常は見られなかった。試験結果から、比較的高用量 DON の混和飼料を生後 1 日目から 6 産卵期間まで摂取させても、本試験の評価事項には軽度な影響しかみられないことが示された。

Salmonella typhimurium および Saccharomyces cerevisiae を用いるマイコトキシンの変異原性潜在能の評価

Salmonella typhimurium 株の TA1535、TA1537、TA1538、および Saccharomyces cerevisiae 株の D-3 に及ぼす 15 種類のマイコトキシン類の変異原性効果を試験した。アフラトキシン B₁ とステリグマトシスチンのみが変異原性を示した。この両者とも S. typhimurium 株の TA1538、および S. cerevisiae 株の D-3 に対して活性を示した；しかしながら、両者とも肝臓の S-9 酵素調製物による活性化を必要とした。発癌性と報告されているその他のマイコトキシン類と採用した 2 つの *in vitro* 試験系との間の正相関は、著者等の研究では示せなかった。

新生仔ラットにゼアラレノンを曝露すると連続無排卵発情が起こる

新生児期のゼアラレノン投与が女性生殖器系にもたらす影響を、ラットを用いて試験した。1.0mg ゼアラレノンを3日齢または5日齢のラットに単回皮下注射したところ、成熟期に連続腫発情が起こった。これらの動物の卵巢には大きな卵胞が数多く存在したが、黄体が新たに形成されることはない。新生仔期に $100\text{ }\mu\text{g}$ エストラジオール- 17β を投与したラットでも同様の影響が観察された。 $100\text{ }\mu\text{g}$ ゼアラレノンまたは $10\text{ }\mu\text{g}$ エストラジオール- 17β を投与したラットのほとんどは、4日の発情周期を呈し、卵巢において新たな黄体形成が認められた。以上の結果から、新生仔ラットにゼアラレノンを曝露すると連続無排卵発情が起こり、その効力はエストラジオール- 17β の約十分の一に相当することが示された。

ラットにおけるデオキシニバレノールの代謝に関する研究

雄性 PVG ラットにおける^{[14]C}デオキシニバレノールの代謝と組織分布について研究した。10 mg/kg の単回経口投与後に、尿と便に排出された放射能は 96 時間以内にそれぞれ投与量の 25% と 64% であった。投与量の 0.15% 未満が呼吸排気に検出された。96 時間後に検査した組織中に残っている放射能はほんの僅かと思われた。いくつかの尿と便からの代謝物の HPLC 分離を逆相カラムにより、2 つの溶出系、すなわち 1 つは中性 pH でもう 1 つは酸性 pH で達成した。2 つの主要な無極性 HPLC ピークはガスクロマトグラフィー・質量分析法で、未変化デオキシニバレノールと 3 α ,7 α ,15-トリヒドロキシトリコテカ-9,12-ジエン-8-オンであると同定された。

Fusarium crookwellense DAOM 193611 が産生するトリコテセン類

Fusarium crookwellense DAOM 193611 を液体培養し、産生されたトリコテセン分画を、シリカゲルを用いたオープンカラム液体クロマトグラフィーとシアノ基結合相カラムでの HPLC にて分離した。主に生産されたトリコテセンは、4, 15-ジアセトキシニバレノールであった。かなり多量に検出された二次的代謝産物は、イソトリコデルミンの 7-および 8-ヒドロキシ誘導体だった。未知化合物もいくつか単離され、これらの化合物の特性を MS、¹H、および ¹³C NMR スペクトルによって特定した。これらの化合物は、7, 8-ジヒドロキシイソトリコデルミン、8-ケトイソトリコデルミン、および 4, 15-ジアセトキシ-7-デオキシニバレノールであることが明らかになった。

南部イタリアの穀類からの *Gibberella zae* (赤カビ病) によるゼ
ラレノンとトリコテセン産生に関する科学分類学的観察

抄録無し

毒生産性 *Fusarium* 種

抄録なし

ヒト乳癌細胞における、植物性エストロゲンとエストロゲン受容体の相互作用

植物性エストロゲンとエストロゲン受容体の相互作用を、ヒト乳癌細胞株である MCF-7 を用いて検討した。試験した化合物は、クメストロール、ゲニステイン、ホルモノネチンと、マイコトキシンであるゼアラレノンとその還元体であるゼアラレノールである。未結合細胞質エストロゲン受容体や未結合細胞核エストロゲン受容体との結合に際し、ホルモノネチンを除く全ての試験物質は [3H]-エストラジオールと競合した。相対的結合親和性は、ゼアラレノール HMP(高融点異性体)>ゼアラレノール LMP(低融点異性体)>ゼアラレノン=クメストロール>ゲニステイン>>ホルモノネチンの順となった。競合曲線から算出した解離定数から、結合親和性が高いことが明らかになった。エストラジオールとは異なり、植物性エストロゲンは、性ステロイド結合グロブリンとの結合が弱く、また、コルチコステロイド結合グロブリンと結合しない。これらの化合物は細胞質エストロゲン受容体に輸送されて、全細胞において未結合細胞核エストロゲン受容体と結合する。エストラジオールでは総細胞質エストロゲン受容体が速やかに減少するが、これと同様の方法で結合細胞核受容体も処理される。植物性エストロゲンは生物学的活性も有し、腫瘍細胞の増殖を顕著に亢進させる。要約すると、植物性エストロゲンはヒト乳癌培養細胞と相互に作用し、乳癌細胞においてエストロゲンが関与して発生する事象に、影響を与える可能性がある。

赤カビ由来トリコテセン系マイコトキシンであるフザレノン-Xによる下痢作用に関する研究

ヒトや家畜にみられる赤カビ中毒症の主症状は、嘔吐、恶心、下痢、および拒食である。赤カビ中毒は、*Fusarium* 属が产生するトリコテセン類に誘発されることが示唆されている。フザレノン-X(F-X)はトリコテセン系マイコトキシンの一つである。F-X をラット腹腔内に注射すると、投与 36 時間から 60 時間に漿液性下痢が起こる。F-X 注射から 24 時間後の剖検所見にて小腸拡張が認められたが、腸管腔内の出血は肉眼的に観察されなかった。F-X は、*in vitro* において腸の D-キシロース吸収率を増加させ、静脈内注射したエバンスブルーを腸内腔へと浸出させ、血清ナトリウム濃度を低下させた。しかしながら、F-X は腸内腔への赤血球浸出を増大させなかった。組織学的観察所見では、F-X 投与により腸絨毛が短縮し、腸粘膜固有層に赤血球浸潤が起こった。以上の所見から、F-X が血管壁と腸管粘膜上皮の透過性を上昇させて、血漿成分が腸腔内に浸出し、下痢が発生する可能性が示された。

赤カビ毒 Fusarenon-X の瀉下作用に関する研究；フザレノン-X 及び各種瀉下薬のマウス小腸における消化機能および吸収機能へ及ぼす影響について

下痢、嘔吐、悪心を主症状とする赤カビ中毒は、*Fusarium* 属が産生するトリコテセンが誘発することが示唆されている。フザレノン-X(F-X)はトリコテセン系マイコトキシンの一つである。本試験では、マウスにデンプンを投与後、血糖値、腸内グルコース量及び腸内デンプン量を測定し、F-X の作用ならびにマウス小腸の消化機能と吸収機能におよぼす様々な瀉下作用を検討した。マンニトール、ヒマシ油、及び硫酸マグネシウムは、デンプン投与後の食餌性血糖値上昇を抑え、腸内グルコース量の増加を抑え、腸内デンプン量の減少を抑制する傾向がみられた。これらの結果から、これらの瀉下作用には、腸の消化機能や吸収機能に対し軽度の阻害作用があると思われるが、その作用は弱く、腸腔内浸透圧を有意に上昇させることは無いと思われる。ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム(DSS)は、デンプン投与後の血糖値上昇及び腸内グルコース量増加を抑えて、腸内デンプン量の減少を抑制したことから、DSS は消化吸収抑制作用をもっており、これが DSS の瀉下作用の一因となっている可能性が示唆された。これとは反対に、F-X は血糖値、腸内グルコース量、腸内デンプン量に影響を及ぼさなかった。したがって、F-X が誘発する下痢には、消化障害や吸収障害による腸腔内浸透圧の上昇は関与していないと思われる。本研究結果は、著者らが既に報告した F-X の瀉下機構、すなわち、F-X が腸上皮細胞の透過性を上昇させ、それに伴い血漿成分浸出と腸液が増加し、瀉下作用がもたらされるという機序を支持するものであった。

赤カビ由来トリコテセン系マイコトキシンであるフザレノン-X に誘発される下痢機構に関する研究；フザレノン-X による下痢は、環状ヌクレオチドに媒介されない

赤カビ由来トリコテセン系マイコトキシンであるフザレノン-X の下痢作用に関する研究；フザレノン-X による下痢は、環状ヌクレオチドに媒介されない。 MATSUOKA. と KUBOTA. K. (1987 年) *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 91, 326-332. ヒトや家畜にみられる赤カビ中毒症の主症状は、嘔吐、恶心、下痢、および拒食である。赤カビ中毒は、*Fusarium* 属が产生するトリコテセン類に誘発されることが示唆されている。フザレノン-X(F-X)はトリコテセン系マイコトキシンの一つである。F-X をラット腹腔内に注射すると、小腸拡張と漿液性下痢が起こる。本研究では、F-X による血清蛋白質の消失および血清ナトリウムとカルシウムの減少を明らかにするために、F-X を投与したラットの血清蛋白質濃度、ナトリウム濃度、カリウム濃度、およびカルシウム濃度を測定した。腸粘膜における環状ヌクレオチドの増加に起因して発生する下痢があることが知られていることから、腸粘膜における cAMP と cGMP 値も測定した。F-X 投与 8 時間後と 24 時間後において、空腸ならびに回腸粘膜の cAMP 値と cGMP 値が増加することはなかった。本研究で得られた結果から、F-X による下痢の発生機序に環状ヌクレオチドシステムは関与しないことが示唆された。

Fusarium 属由来のトリコテセン系マイコトキシンであるフザレノン-Xによる炎症作用の特徴

フザレノン-X(F-X)はトリコテセン系マイコトキンの一つであり、*Fusarium*中毒症を引き起こすと考えられている。実験動物に F-X を投与すると、下痢、皮膚炎、足肢浮腫が発生する。本研究では、F-X の炎症作用の特徴を検討した。F-X はマウスにおいて、用量依存的に腹部毛細血管透過性を増大させた。200mg/kg フェニルブタゾン経口投与、200mg/kg アスピリン経口投与、40mg/kg フェントラミン経口投与、50mg/kg ジフェンヒドラミン経口投与、100mg/kg ジベンジリソルビド投与、200mg/kg ヒドロコルチゾン投与、および 4mg/kg レセルピシン皮下投与を行っても、F-X による腹部毛細管透過性の増大は阻害されなかった。これらの結果から、F-X による透過性の増大に、セロトニン、ヒスタミン、ノルエピネフリン、プロスタグランジン、ロイコトリエン、およびトロンボキサンが関与していない可能性が示唆された。F-X による透過性の増大は毛細血管の組織学的变化に起因すると思われ、この組織学的变化は、F-X の蛋白質合成阻害作用および/または未知の炎症性化学メディエーターによってもたらされたと考えられる。

Fusarium 属由来のトリコテシン系マイコトキシンであるフサレノン-X の一般薬理学的研究¹

フサレノン-X (F-X) はトリコテシン系マイコトキシンの一種である。本研究では、F-X の薬理学的特性を調べた。(1) F-X はマウスに低体温症を引き起したが、認知可能な行動変化は見られなかった。(2) F-X は麻酔下のラットに血圧上昇と呼吸数低下を引き起したが、心拍数には有意な変化はなかった。(3) 胃底部筋、輸精管、気管筋、回腸、心房などの分離組織の自発運動および作用薬への反応に対し、F-X は検知可能な作用を示さなかった。(4) ラットの後肢足底への F-X 投与により、浮腫が誘発された。F-X は脂肪細胞からのヒスタミン放出および赤血球膜の安定性にはほとんど影響を及ぼさなかった。(5) F-X は腸の自発蠕動を低下させたが、charcoal meal(5%活性炭、5%アラビアゴム末懸濁)の腸内通過を促進した。(6) クロルプロマジンとメトクロプラミドを前投与して制吐したイヌにおいて、F-X は嘔吐を誘発した。F-X は、イヌの化学受容誘発帯を刺激して嘔吐を引き起す可能性がある。

ゼアラレノンによる培養組織細胞におけるエストロゲン調節性遺伝子発現

2種のエストロゲン感受性細胞株 Le42 と MCF-7において、非ステロイド系マイコトキシン系ゼアラレノンのエストロゲン様作用を調査した。Le42 細胞では、エストロゲン応答配列によって調節されるクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ (CAT) 遺伝子構成を導入後、ゼアラレノンによって CAT 遺伝子の発現が誘発される[(1986) Cell 46, 1053-1061]。MCF-7 細胞では、少なくとも 2種のエストロゲン特異的エキソプロテイン (52 および 160 kDa) がゼアラレノンによって誘発される[(1980) Cell 20, 353-362]。これらのデータから、ゼアラレノンはエストロゲン受容体を活性化する作用があると考えられる。これらの細胞株はゼアラレノン感受性が高いため、いずれもこの広く分布するマイコトキシンの (エストロゲン様) 生物活性を定量的に評価する方法として推奨できる。

L5178Y tk⁺/tk⁻ マウスリンパ腫細胞前向き突然変異分析の応答：

III. 72種のコード付与化合物

L5178Y tk⁺/−マウスリンパ腫細胞前向き突然変異分析における 72 種の化合物の変異原性を、Clive and Spector (Mutat Res 44: 269-278, 1975) および Clive ら (Mutat Res 59:61-108, 1979) の方法に基づく手順で試験した。培養物を化合物に 4 時間暴露してから 2 日間培養を続け、3 μg/mL のトリフルオロチミジン (TFT) を含有する軟寒天と含有しない軟寒天で平板培養した。化合物は最低 2 回試験した。次の化合物は有意の応答を示した：アリルイソチオシアネート、p-ベンゾキノンジオキシム、ベンジルアセテート、2-ビフェニルアミン塩酸塩、ビス(2-クロロ-1-メチルエチル)エーテル、塩化カドミウム、クロルダン、クロロベンゼン、クロロベンジレート、2-クロロエタノール、クロロタロニル、シタラビン塩酸塩、p,p'-DDE、ジアジノン、2, 6-ジジクロロ-p-フェニレンジアミン、N,N-ジエチルチオウレア、ジグリシジルレゾルシノールエーテル、2,4-ジメトキシアニリン塩酸塩、ディスパースイエロー3、エンドスルファン、1,2-エポキシヘキサデカン、エチルアクリレート、エチルベンゼン、エチレンチオウレア、FD&C イエロー6 番、フラン、ヘプタクロール、イソホロン、塩化水銀、4,4'-メチレンジアニリン 2 塩酸塩、メチルビオローゲン、硫酸ニッケル 6 水加物、4,4'-オキシジアニリン、ペンタクロロエタン、ピペロニルブトキシド、没食子酸プロピル、キノリン、ロテノン、2,4,5,6-テトラクロロ-4-ニトロアニソール、1,1,1,2-テトラクロロエタン、トリクロルホン、2,4,6-トリクロロフェノール、2,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド、1,1,3-トリメチル-2-チオウレア、1-ビニル-3-シクロペテンジオキシド、ビニルトルエンおよびジラム。

次の化合物を除き、ラット肝臓 S9 ミックスはこれら化合物に関しては必要ななかった：2-ビフェニルアミン塩酸塩、2-クロロエタノール、ディスパースイエロー3、エチレンチオウレア、FD&C イエロー6 番、フェノールおよび 1,1,2-テトラクロロエタン。

次の化合物は変異原性とは判断されなかつた：アシドレッド、11-アミノウンデカノイン酸、ホウ酸、5-クロロ-o-トルイジン、クマホス、シクロヘキサン、デカブロモジフェニルオキシド、ジ(2-エチルヘキシル)アジピン酸、塩化鉄、フルオメツロン、メラミン、モヌロン、フェネステリン、フタリミド、レセルピン、ドデシル硫酸ナトリウム、4,4'-スルフォニルジアニリン、テトラクロロエレンおよびゼアラレノン。

本分析はいくつかの化合物については変異原性をはっきり示せなかつた。こ

これらの化合物は、ベンジルアルコール、1,4-ジクロロベンゼン、フェノール、コハク酸-2,2-ジメチルヒドラジド、およびトルエン。

4種のトリコテシン系マイコトキシンの免疫抑制作用

トリコテシンは、食物や飼料を汚染するマイコトキシンの一群である。毒性が低い化合物も含めその4種、すなわちT-2トキシン、DAS(ジアセトキシシルペノール)、DON(デオキシニバレノール)、トリコデルミンの正常ヒト末梢血リンパ球およびマウス脾リンパ球に対する抑制作用について検討した。その結果から、最も毒性の低い化合物であっても、通常の消化器系混入により抑制作用を発揮する血中濃度となることが示された。

液体培養における *Fusarium graminearum* によるデオキシニバレノールおよび関連化合物の產生^{1,2}

Fusarium graminearum によるデオキシニバレノールおよび関連化合物產生のための液体培養法を開発した。これらの化合物の生合成を刺激する主な因子は、低酸素濃度、培地中の炭水化物枯渇、pH そしておそらくは有機窒素源の低濃度などである。*F. graminearum* の分離株を用い、本培養法により 4 種のトリコテセン系マイコトキシンおよびゼアラレノンの產生量を測定した。アセチルデオキシニバレノール、デオキシニバレノール、およびゼアラレノンの発酵経過を検討するために、21 日間にわたり pH、ブドウ糖濃度、蛋白質、カビのバイオマス、エルゴステロールを測定した。北米の *F. graminearum* 分離株からは、デオキシニバレノールの新たなエステルである 15-アセチル-デオキシニバレノールが報告されている。

ゼアラレノンの相対的代謝および牛乳中への伝達

ウシ、ブタ、ウサギ、ラット、およびヒトの尿中におけるゼアラレノン代謝を検討した。豚の尿中には遊離型および抱合型ゼアラレノン（63%）、 α -ゼアラレノール（32%）、 β -ゼアラレノール（5%）が存在し、 α -ゼアラレノールが主な代謝産物であった。ウシでは、遊離型および（グルクロン酸ならびに硫酸）抱合型ゼアラレノン（29%）、 α -ゼアラレノール（20%）、 β -ゼアラレノール（51%）が認められ、ブタとは異なり β -ゼアラレノールが優勢種であった。ラットの尿中では、遊離型ゼアラレノンが主で、ゼアラレノンとその代謝産物の合計の90%を超えていた。ウサギでは、尿中の代謝産物の46%がゼアラレノン抱合体、29%が α -ゼアラレノールの抱合体、25%が β -ゼアラレノールの抱合体であった。糞便中の代謝産物の分布は、尿中と同様であった。ヒトでは、ゼアラレノンと α -ゼアラレノールが主な代謝産物であり、それに β -ゼアラレノールが続き、すべてがグルクロン化合物の形であった。

遊離型および抱合型ゼアラレノンおよびジアステレオ異性ゼアラレノールが牛乳中に存在した。ゼアラレノンとその代謝産物の合計濃度は1~3 ppmであった（25 ppmのゼアラレノン混入飼料を7日間摂取後）；遊離代謝産物のうち35%がゼアラレノン、31%が α -ゼアラレノール、34%が β -ゼアラレノールであった。 α -ゼアラレノールはゼアラレノンよりも発情を促す度合いが3倍高かった。

飼料中の高濃度ボミトキシンが卵黄生成量および胚死亡率に及ぼす影響

58 週齢の雌性単冠白色レグホン種に対照飼料 (C) とボミトキシン混入飼料 (V) を 4 週間摂取させ、その後ボミトキシン処置群に対照飼料を 2 週間与えた。ボミトキシンを実質上の最高値である 38 ppm とするために、正常なトウモロコシに替えて *Fusarium graminearum* が混入したトウモロコシを与えた。

産卵率、飼料消費量、体重、病理所見はいずれの群でも同様であった。卵重量、卵内容の質、卵殻強度に対する有害な影響はなかったが、飼料へのボミトキシン混入により、卵白量が増加する一方で卵黄パーセントにわずかな減少が見られた。卵黄、卵白とも固形分に変化はなく、ボミトキシン自体も検知されなかった (<.2 ppm)。孵卵中の胚死亡率が（低いレベルではあるが）増加したことにより、卵内に毒性のあるボミトキシン代謝産物が存在することが示された。ボミトキシン混入飼料から対照飼料に変更した 1 週間後に、卵黄量の改善と胚死亡率の低下が見られた。極端な濃度に対する全般的な反応は週によるばらつきを超えるものではなく、実際には問題が急を要するものではないと思われる。

Fusarium 種感染オオムギの毒性物質の研究

フザレノンとニバレノールの分離を使う手順により、1970 年神奈川県の作物園場の Fusarium 感染穀物から毒物を分離した。分離株の培養濾液中の毒物も測定した。結果を以下にまとめる。

- (1) カビの生えたオオムギとコムギの穀粒から Fusarium 種、Alternaria 種、Aspergillus 種及び Penicillium 種を分離した。Fusarium roseum または類縁種が主な原因カビと分かった。
- (2) カビの生えた穀粒には主に融点 149.5~151°C の「Rd 毒」と融点 224~226°C のニバレノールがあり、ともにマウスと原生動物に対して毒性を有した。Rd 毒はスシリペン核を有する新規のカビ毒とみなされた。
- (3) 穀粒にはほとんど検出されない融点 115~117°C の植物毒ブテノリドおよび Rd 毒は分離 Fusarium roseum 株の培養濾液から分離されたが、ニバレノールは検出されなかった。

添加したボミトキシンを含有する餌を摂取した Fischer ラットの奇形学的研究

Fusarium 種により生成されるトリコテセン系マイコトキシン、ボミトキシン(デオキシニバレノール)は、食物として人および動物により消費されるトウモロコシ、小麦および他の穀粒中に検出された。餌中に投与されたボミトキシンの催奇形性能を、妊娠全過程の Fischer 344 ラットのグループに、ボミトキシン含有認証ラット飼料を ad lib 摂取することにより研究した。ボミトキシンは 0.0、0.5、2.0 または 5.0 ppm レベルで餌に添加した。母動物中に毒性の明白な徵候はなく、対照グループと比較して如何なるレベルにおいても飼料消費に統計的有意差はなかった。最高レベルのボミトキシンを受ける 2 グループの母動物は他の雌より出産時において体重が少ない傾向にあり、仔や子宮を除去後の屠畜体重は対照グループのそれよりも有意に低かった。出産胎児を標準奇形学的手法により調べた。雄および雌の仔の体重は母体処理により影響されなかった。ボミトキシンは全体、骨格または内臓異常の発生に及ぼす統計的に有意な悪影響を示さなかった。母動物と仔のどちらも有意な病理組織的変化を示さなかった。

Sprague - Dawley ラットの受胎率、妊娠および生後発育に及ぼすデオキシニバレノール(ボミトキシン)の影響

精製デオキシニバレノール(DON)の 20ppm($\mu\text{g/g}$)を含有する餌を、交配前の雄および雌 Sprague - Dawley ラットにそれぞれ 60 日間および 15 日間与えた。妊娠中、および授乳中に DON を添加した飼料を摂取したラットは、毒性の臨床的徴候を示さず、対照グループまたは対飼育対照グループでも同様に示さなかった。DON 処理グループ中の雄ラットは飼料拒絶を示さなかったが、飼料の体重変換効率が、対照グループの雄よりも低かった。雌ラットの飼料拒絶は妊娠段階とともに変化した。交配前には、全飼料消費はすべてのグループで同様であったが、DON 処理グループでは最初の 2 日間は有意な飼料拒絶があった。飼料変換効率は DON 処理グループでは低下した。DON 処理した飼料を与えた妊娠ラットおよび授乳ラットは、溶媒処理した飼料を与えた対照ラットよりも、摂餌量は 6%少なかった。対飼育された対照ラットは、DON 処理グループよりも 14~21%摂餌量が少ないが、その体重は殆どの飼育実験期間中を通して、DON グループラットの体重より大きく、DON が毒性効果をもつことを示した。交配結果が妊娠になるのは、対照グループ中で 80%であるのに対し、DON グループのラット間では僅か 50%だった。雄仔の雌仔に対する比率、生存率または同腹仔の平均数および体重における差異はグループ間で検出されなかった。すべてのグループにおける仔の体重増加は生後 14 日間では同等だった。しかし、14 日から 21 日までは、対照グループ中の雄および雌の子の体重増加は、他グループの子より有意に大きかった。これは、DON グループの仔と、対飼育グループの仔における、それぞれ毒性と、栄養不良の影響の結果であろう。制限交差飼育の研究で、DON の影響が授乳母獣の乳汁を通して仲介されるのではないことが示唆された。処理に関連した精巣または卵巣の組織異常はなかった。

Sprague-Dawley ラットにおけるボミトキシンの亜慢性毒性

精製したボミトキシンを 20 ppm の濃度で飼料に混入し、雄性 SD ラットに 90 日間自由摂取させた。臨床毒性症状はほとんど観察されなかった。ボミトキシン処置群のラットは飼料からボディマスへの転換効率が低かったが、飼料を拒否することはなかった。最終体重は、ボミトキシン処置群で減少した。血漿中酵素濃度、血液学的パラメータまたは組織病変、肝臓解毒機序に対する有意な作用はなく、ミクロソームのチトクローム P-450 濃度やグルタチオン S - トランスフェラーゼ活性に反映されることはない。

Salmonella 変異原性試験： II. 270 種の化合物の試験結果

本報には270種のコード付与化合物のSalmonella 変異原性データを記載する。国家毒物計画（NTP）との契約に基づき3試験施設が実施した329の試験が含まれる。Salmonella / 哺乳類ミクロソーム分析の改変前培養法を使い、ラットとハムスター肝臓S-9の存在下またはS-9無しでSalmonella最大5株を対象に化合物を試験した。少數の例外を除き、試験施設間および試験施設内の再現性は良かった。

マイコトキシンの除染法検討 II. 化学的方法と飼料成分との反応

アフラトキシンは NaOCl, H₂O₂、過塩素酸、またはオゾンなどの酸化剤により分解される。ゼアラレノンは H₂O₂ または過硫酸アンモニウム処理により分解される。両方のマイコトキシンについて、H₂O₂ による毒性低下が示された。

アフラトキシンと他のマイコトキシン（オクラトキシン A、シトリニン、パツリン、ペニシリジン酸、シクロクロロチル、ルブラトキシン A、ゼアラレノン）はアルカリ状態で不安定である。種々の無機および有機塩基のアフラトキシンに対する効果が評価された。そのうち、アンモニア化が最大の関心を喚起した。その理由は、アンモニア化は綿実、ピーナッツミール、トウモロコシ粒、その他の飼料のアフラトキシン含有量低減に有効かつ経済的に実行可能な方法であるからである。NH₃ 処理は、トウモロコシ粒や穀物のオクラトキシン A、トウモロコシ粒のゼアラレノンの分解にも使われた。ピーナッツミールのアフラトキシン分解法にはメチルアミンおよび Ca(OH)₂ 処理もある。これらの処理によりアフラトキシン、オクラトキシン A およびゼアラレノンの毒性が部分的または完全に減少することが分かっている。処理飼料の価値減少は乾燥や他の措置により克服できる。

ホルムアルデヒドは種子油残渣のアフラトキシンとトウモロコシ粒のゼアラレノン分解には非常に有効な薬剤である。アフラトキシンとパツリンは亜硫酸水素塩に対して不安定であり、パツリンはビタミン C によっても分解される。しかし、これら処理によりマイコトキシン毒性がどの程度減少するか分かっていない。

アフラトキシン B₁ と G₁ は酸性条件において B_{2a} と G_{2a} に変換され、この反応によりその毒性はかなり減少する。シトリニンと PR トキシンは pH 値 3 以下では不安定であるが、ゼアラレノンとトリコテセン類は酸抵抗性が高い。これは次の観察と一致する。すなわち、トウモロコシ粒のゼアラレノン含有量はプロピオン酸や酢酸の添加により変化しなかったが、シトリニンはプロピオン酸により分解した。十分量の「gasol」（有機酸と他の成分からなる保存剤）施用後は、汚染穀物のゼアラレノン含有量とエストロゲン効果が減少した。

酸抵抗性であるので、圃場で産生されるフザリウム毒素（ゼアラレノン、トリコテセン類）はトウモロコシ粒や穀物のサイロ貯蔵の間安定であるとみなしうる。サイロ貯蔵におけるアフラトキシンの分解はありうるが、その進行は非常に遅い。

穀物、トウモロコシ粒および穀物製品の保存中、そのオクラトキシン A、シトリニン、パツリンまたはペニシリジン酸含有量は減少する。微生物による分解

はなく、パツリンとシトリニンの消失は aw 値の上昇により促進される。オクラトキシン A とシトリニンの分解機序は分かっていない。そしてこの分解により解毒されるかどうかも分かっていない。パツリンとペニシリノ酸は、システインや他のアミノ酸などのスルフヒドリル (SH) 化合物と反応することが分かっている。これらの反応により、2つのマイコトキシン毒性は部分的にまたは完全に減少する。PR トキシンも、システイン、グルタチオン、他のアミノ酸、アミンまたはアンモニアと反応すると毒性が減少する。これらの物質はサイロに存在するかもしれない、PR トキシン、パツリンおよびペニシリノ酸がサイロ貯蔵においてカビ生育期間中に生成すれば、菌糸から基質に排出された後少なくとも部分的に解毒されると考えうる。

トリコテセンカビ毒であるフザレノン-X、FSN、の免疫抑制効果

FSN を 7 日間毎日腹腔内投与したマウスを使い FSN の免疫抑制効果を調べた。T 依存性および非依存性マイトジエンにより上昇する脾臓リンパ細胞による in vivo IgE と IgG1 抗体生産ならびに in vitro 抗体生産は抑制された。脾臓リンパ細胞の細胞成分再構築システムを使い、強い付着性と食作用を有する抑制性細胞要素、おそらく活性化マクロファージ、が処理マウス脾臓において増加することが分かった。

トリコテセン系マイコトキシン類の代謝 II. トリコテセン類のミクロソーム脱アセチル化の基質特異性

ウサギおよびラット肝臓由来のミクロソーム非特異性カルボキシエステラーゼ[EC3.1.1.1]の基質特異性を7種の(A)型および6種の(B)型 12, 13-エポキシトリコテセンマイコトキシンを用いて *in vitro* 研究した。ジアセトキシシルペノール、T-2 トキシン、モノアセチルニバレノール(フサレノン-X)およびジアセチルニバレノールの C-4 アセチル基はミクロソームエステラーゼにより選択的に加水分解され対応する C-4 脱アセチル化代謝産物を生じた: それぞれモノアセトキシシルペノール、HT-2 トキシン、ニバレノールおよび 15-アセチルニバレノール。モノアセチルデオキシニバレノールの C-3 アセチル基とテトラアセトキシシルペンの C-8 アセチル基も脱アセチル化された。トリアセトキシシルペンは、C-4 脱アセチル化生成物を含む2つの未同定代謝産物を生じた。8-ヒドロキシジアセトキシシルペノール(ネオソラニオール)、HT-2 トキシン、アセチル-T-2 トキシンおよびテトラアセチルニバレノールはこの型の加水分解による影響を受けなかった。これら結果から、C-4 アセチル基がミクロソームカルボキシエステラーゼにより加水分解され、C-3 および C-8 置換基がトリコテセン類の C-4 アセチル基の選択的酵素加水分解に寄与することが演繹された。速度論解析はウサギのミクロソームエステラーゼが T-2 トキシンおよびジアセトキシシルペノールのような(A)型トリコテセン類に対し高親和性を有し、ラットのミクロソームのそれはモノアセチルニバレノール(フサレノン-X)のような(B)型トリコテセン類に対し高親和性をもつことを示した。

この特異的脱アセチル化反応の重要性を、ウサギ網状赤血球における蛋白質合成に及ぼすそれらの阻害効果により明らかにされたトリコテセン誘導体の生物活性と関連付けて議論した。

スシリペン化合物、*Fusarium nivale* が産生するフザレノン-X、ジヒドロニバレノールおよびジヒドロフザレノン-X が HeLa 細胞における細胞毒性効果

HeLa S3 細胞の DNA, RNA および蛋白質合成に対するニバレノール類縁の 3 毒性物質の増殖阻害活性と抑制効果を試験し、ニバレノールと比較した。

Fusarium nivale の培養濾液から分離したフザレノン-X は、0.5 $\mu\text{g/mL}$ の濃度で HeLa S3 細胞の増殖を完全阻害した。 ^3H -チミジンの DNA への取込みと ^3H -ロイシンの蛋白質への取込みの ED₅₀ はそれぞれ 0.1 および 0.13 $\mu\text{g/mL}$ (2.8 および $3.6 \times 10^{-7}\text{M}$) であった。これらの数値はニバレノールの約 4 倍の活性を示す。 ^3H -ウリジンの RNA への取込みは全く阻害されなかった。

ニバレノールとフザレノン-X のそれぞれ-9-ene 還元化合物である、ジヒドロニバレノールとジヒドロフザレノン-X は HeLa 細胞に対しては類似の毒性効果を示したが、毒性は 6 分の 1~10 分の 1 の低さであった。両サンプルの細胞増殖完全阻害量は約 $3.0\text{ }\mu\text{g/mL}$ であり、 ^3H -チミジンとロイシン取込みの ED₅₀ は約 $2.0\text{ }\mu\text{g/mL}$ であった。 ^3H -ウリジンの取込み阻害は顕著ではなかった。

化学構造が似ている他の *Fusarium* 代謝物の生物学的効果をニバレノールとフザレノン-X との関連で考察した。

Fusarium nivale の毒性代謝物であるニバレノールが HeLa 細胞の 増殖周期と生体高分子合成におよぼす阻害効果

ニバレノールは *Fusarium nivale* 感染コメ粒から分離される毒性産物であり、 $0.5 \mu\text{g/mL}$ 以上の濃度で HeLa 細胞の増殖を完全に阻害することが分かった。濃度 $5 \mu\text{g/mL}$ では、蛋白質と DNA 合成はほぼ完全に抑制されたが、RNA 合成はほとんどまたは全く阻害されなかった。DNA と蛋白質合成におよぼす阻害効果は、その速度と強度において類似した。

細胞周期分析が示すように、S 期への直接効果に加え、ニバレノールは G1 細胞の S 期への移行と G2 細胞の有糸分裂への移行に影響した。これらの結果を、その作用と既知の蛋白質合成阻害剤との類似性に特に注目して考察した。

Fusarium nivale から分離した毒性主要因子であるフザレノン-X によるマウス線維芽細胞ポリリボソームの破壊

フザレノン-X は *Fusarium nivale* から分離されるカビ毒であり蛋白質合成の強力な阻害剤であるが、マウス線維芽細胞である L-細胞のポリリボソームのパターンにおよぼす効果をショ糖密度勾配で分析した。細胞を 2~3 $\mu\text{g/mL}$ のフザレノン-X で処理するとポリリボソームは急速（5 分以内）に分解した。細胞をシクロヘキシミドで前処理するとこの効果は一部阻害された。それは、フザレノン-X がポリリボソームに作用するにはメッセンジャーRNA の読み出しが必要であることを示唆する。同時に、フザレノン-X は [³H]チミジンの取込みを、対照に比べ最大 70% 阻害する。

雌性マウスにおけるニバレノールの慢性毒性：*FUSARIUM NICALE Fn*

2B 株汚染米を用いた 2 年間にわたる摂食試験

7 週齢の雌性 C57BL/6CrSlc SPF マウス 42 頭に、0、6、12、30 ppm のニバレノール (NIV) を含有する飼料を 2 年間にわたり接触させた。処置群のすべてのマウスに体重増加の減退と飼料効率の低下が見られ、これは高用量群で有意であった。30 ppm 群の肝臓絶対重量および 12 ppm 群と 30 ppm 群の腎臓絶対重量が、対照群に比べ有意に減少した。脳重量に対する相対値で表すと、12 ppm NIV 群のみに腎臓重量の減少が見られた。処置群、特に 30 ppm 群のマウスにいくらくか白血球減少が見られたが統計的に有意ではなく、アルカリ性ホスファターゼと非エステル化脂肪酸の血清中濃度は用量依存的に増加した。いずれの処置群においても NIV を原因とする腫瘍は認められなかった。自然発生の腫瘍はほとんどがリンパ腫であり、すべての群で発生率は類似していたが、他群に比べて 30 ppm 群のマウスでは発現が遅く、成長速度も遅かった。アミロイドーシスの発生率は、特に小腸における発生率が対照群に比べ高用量 2 群で低かった。30 ppm NIV 群の死亡率は対照群よりも低く、これは初期の腫瘍発生率やアミロイドーシス発生率が低かったことが一因とも考えられる。

性成熟前の雌性ブタへのゼアラレノン摂取におけるゼアラレノンおよび α -ゼアラレノールの血漿中および尿中濃度

ゼアラレノン 192 $\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight/day を 4 日間摂取させた 1 頭の性成熟前の雌性ブタにおいて、処置期間の血漿中 α -ゼアラレノン濃度は元の化合物濃度の 3~4 倍であった。ゼアラレノンおよび α -ゼアラレノンは、血漿中では処置後 5 日目まで、尿中では処置後 4 日目まで検出可能であった。ゼアラレノンと α -ゼアラレノンの合計最大循環量は、処置後 4 日目で最大の 10.4 ng/mL (血漿) となり、これに続く尿中排出量は 305 ng/mL (尿) であった。血漿中および尿中のゼアラレノンと α -ゼアラレノンはすべて、グルクロン酸と結合していた。処置第 2 日目に対象雌性ブタの外陰部に浮腫と発赤が見られ、これは処置期間中に一層顕著となった。しかしホルモン分析を行ったところ、3 週間の実験期間中にはこの雌性ブタに発情周期は発現しなかった。

デエポキシニバレノール：ニバレノール経口投与ラットの排泄物中に に新たに発見された代謝産物

ニバレノールを経口投与したラットの排泄物中に、新たな代謝産物を確認した。ラットの糞便から精製したこの新たな代謝産物は、質量スペクトラムと ¹H および ¹³C 核磁気共鳴分光法によって、3,4,7,15 - テトラヒドロキシコテカ - 9,12 - ジエン - 8 - オン、すなわちデエポキシニバレノールであると判明した。反復投与において、糞便と尿中にそれぞれ全用量の 80% と 1% がデエポキシ代謝産物として排出され、その元の化合物は糞便と尿中に 7% と 1% の割合で検知された。

ゼアラレノンとゼアラレノールのブタ乳への移行

よく知られたことだが、アフラトキシンは動物体内で代謝され M_1 アルファトキシンと呼ばれる低毒性の構造になる。 M_1 アルファトキシンは牛乳にも現れる。F-2 フザリオトキシン、ゼアラレノン[2,4-ジヒドロキシ-6-(10-ヒドロキシ-6-オキソ-トランス-1-ウンデセニル)- β -レソルシル酸- μ -ラクトン]、エストロゲン毒もブタ体内で代謝され尿中にゼアラレノール[2,4-ジヒドロキシ-6-(6,10-ジヒドロキシ-トランス-1-ウンデセニル)- β -レソルシル酸- μ -ラクトン]として排出される (Pathre ら 1978 年、Ványi and Szigeti 1978 年)。しかし、本研究の時点では、乳中のゼアラレノンとその誘導体の出現に関するデータはなかった。臨床観察では (Rózsa 1978 年)、泌乳ブタにゼアラレノンを与えると 1~2 週令の仔ブタの外陰部が膨張する。この年齢の仔ブタは通常は固く締まった餌を摂取しないので、エストロゲン毒は摂取した乳から来たと考えるのが妥当であると思える。Hagler ら (1980a 年) によると、泌乳期間中にゼアラレノンを与えた雌牛と雌羊の乳にはゼアラレノンおよびゼアラレノンと同じくらい毒性がある β -ゼアラレノールが現れる。

分娩後に結晶ゼアラレノンを与えた雌ブタの乳にゼアラレノンがそのままの形でまたは代謝物として現れるかどうかを示すことが、本研究の目的である。

主要マイコトキシンの物理化学的データ

以下のマイコトキシン毒 15 種の物理化学的データ。すなわち融点、比旋光度、円偏光二色性、紫外線吸収スペクトル、赤外線吸収スペクトル、電子衝撃質量スペクトル、核磁気共鳴スペクトルを測定した：アフラトキシン B、austdiol、シトリニン、サイトカラシン B、 α -シクロピアゾン酸、ジアセトキシシルペノール、フミトレモルジン B、オクラトキシン A、パツリン、ペニシリン酸、ロリジン A、セカロン酸 D、ステリグマトシスチン、T-2 トキシン、ゼアラレノン。

静脈投与されたブタ中のデオキシンバレノールの組織分布

ブタにマイコトキシンデオキシンバレノール(DON)を単回iv投与(1mg/kg)し、投与後24時間にわたり組織中濃度をモニタした。最初のサンプリング時間(0.33h)において、すべての組織でDONが検出された;最大濃度は0.33~1.0hに測定されたが、血漿、肝臓、およびおそらく肺ではさらに早くピークが訪れたと思われる。最高レベルが検出されたのは血漿、腎臓、肝臓(1~2 μ g/g湿組織重量)で、続いて脂肪、リンパ、肺、副腎であった(200~500ng/g)。測定した他の組織ではさらに低濃度であった(20~165ng/g;脾臓、精巣、脳、心臓、筋肉、皮膚、腸、膵臓)。本研究より、DONは組織や体液へ速やかに分布し、全期間にわたってDON濃度が上昇した尿と胆汁を除き、続く24時間以内に痕跡量あるいは無視できるレベルへ減少することが示された。全体的な分布プロファイルより、どの組織においても広範囲の吸収や保持はないことが示され、低レベルのDON汚染された食餌を長期消費しても、ブタ中への残留物蓄積は生じないことが示唆された。

ヒツジに対する経口および静脈内投与の後のマイコトキシン・デオキシニバレノールの排泄プロファイル

デオキシニバレノール (DON) と代謝物 (DON グルクロニド抱合体、 $3\alpha,7\alpha,15\beta$ -トリヒドロキシトリコテカ-9,12-ジエン-8-オン (DOM-1)、および DOM-1 グルクロニド抱合体) の排泄プロファイルを、静脈内 (iv) または経口投与でそれぞれ 0.5 および 5.0 mg/kg・体重のトキシン投与した雄性ヒツジを用いて明確にした。iv 投与の後、尿の DON 濃度は二相性方式で減少し、1.2 時間の平均消失半減期（終末期）を示し、8 時間でベースライン濃度に下がった。確認された 2 種類の主要代謝物（抱合 DON と抱合 DOM1）の最大尿中排泄速度は投与後 0.5~1.5 時間で起こり、消失半減期それぞれ 2.2 時間と 3.1 時間を示した。全回収量は投与の 66.5% に止まった：尿中は 63.0% (DON が 24.1%、抱合 DON が 21.2%、DOM-1 が 0.5%、抱合 DOM-1 が 17.2%)、胆汁中は 3.5% (殆ど全部が抱合 DOM-1) であった。抱合 DOM-1 のピーク胆汁排泄速度は投与後 1 時間以内に起こり、5 時間でベースラインレベルまで急速に減退することがわかった。経口投与後に、主要代謝物 (DON、抱合 DON、抱合 DOM-1) の尿中排泄速度は、投与後 6~9 時間で最高に達し、それぞれ指數関数的に $t_{1/2}$ 値が 3.2、4.0、5.0 時間で低下した。投与した DON の尿と胆汁からの回収率は平均しておよそ 7.1% であった：7.0% が尿 (DON が 2.1%、抱合 DON が 3.6%、DOM-1 が 0.06%、抱合 DOM-1 が 1.2%) で、0.11% が胆汁 (圧倒的に抱合 DOM-1) であった。経口投与の 54~75% が糞中に排泄された。これら所見は、DON と代謝物は、DON の単回血管投与と経口投与後に長くは体内に滞在することなく、急速に排泄されることを示す。しかしながら、静脈内投与の後で、投与量の一部 (33.5%) が不明のまま残り、確定不能の代謝物に変換したと推定される。これら結果に基づくと、代謝がヒツジにおける DON 消失の主要プロセスであると考えられる。

泌乳ヒツジへの投与後のデオキシニバレノールの乳、尿、胆汁中に おける代謝運命と除去

放射性同位体計数とクロマトグラフィ検出法を併用して、泌乳ヒツジにおける血漿、尿、胆汁中のデオキシニバレノールの動態と代謝運命、および乳への残留物の伝達を調べた。

静脈注射後、血漿中から ^{14}C -DON 由来の放射能は急速に除去され、DON の双指数関数的減少（急速な分布フェーズ $t_{1/2\alpha} = 16.2$ 分、および遅い除去フェーズ $t_{1/2\beta} = 66.5$ 分）と主な血漿代謝産物（DON-グルクロニド抱合物で血漿放射能レベルの 13%を占める）の形成および除去 ($t_{1/2\beta} = 188.0$ 分) からなる 3 フェーズの減少曲線に従った。DON は 7 種類の可能な代謝産物へ代謝されて体内から迅速除去され、おもに尿 (91%) と、より少ない量で胆汁 (6%) 中に排出された。回収された放射能の大部分 (67%) は、DON のグルクロニド抱合物 (54%) と、脱エポキシド代謝産物 DOM-1 (13%) の形態であった。未代謝の DON の排出は 11%であった。残りの回収分 (18%) は、少量の DOM-1 (6%)、DON-硫酸塩抱合物 (2%)、および 3 つの未同定の放射能成分 (10%) であった。

乳中の DON 由来残留物の存在に関する研究より、毒素の経口あるいは iv 投与後、投与量に対して痕跡量のみが伝達されることが示された。

デオキシニバレノールのブタおよびヒツジに投与後の脳脊髄液中に おける分布

デオキシニバレノール (DON) は、*Fusarium* 属真菌により產生される主なマイコトキシンのひとつである。強力な CNS 物質 (催吐、食欲抑制) である DON の評価において、その脳脊髄液 (CSF) および血漿中の薬物動態を、DON に対し感受性の高い動物種であるブタと、忍容性の高い動物であるヒツジにおいて試験した。静脈内投与後、DON は、両動物種とも CSF 中で非常に速やかに検出されたが (2.5 分未満で)、最高値 (t_{max}) はヒツジが 5~10 分で到達したのに対し、ブタは 30~60 分であった。ブタでの DON の組織分布が非常に速やかで ($Vd_{\alpha} = 1.13 \text{ l kg}^{-1}$)、しかも広範にわたり、実質的にトキシンが細胞外コンパートメントに閉じ込められたため、トキシンの CSF への分布速度が、ヒツジ ($Vd_{\beta} = 0.19 \text{ l kg}^{-1}$) よりも遅くなったと思われる。濃度曲線下面積の計算により、最終的にブタ CSF に到達したトキシンの量は、ヒツジ CSF と比較して約 2.5 倍であることが示された。

検出法の制約があるために、静脈内投与後の血漿プロファイルで明らかとなつたブタ CSF 中の終末相 (γ) が遅いことを解決することは不可能であったが、血液-CSF 中 DON 濃度の間の良好な関係が、両動物種で明らかとなつた。

DON をブタに経口投与後、血漿中と CSF 中の DON 濃度に密接な相関が観察された。トキシンは、投与後最高 20 時間までに CSF 中で検出されると思われる。

V79 チャイニーズハムスター肺細胞を用いる肝細胞媒介突然変異試験におけるボミトキシン (4-デオキシニバレノール) の突然変異活性の細胞毒性と欠如

フザリウム属の菌により穀粒上に產生されるトリコテセン系マイコトキシンであるボミトキシン (4-デオキシニバレノール) の細胞毒性と変異原性を、チャイニーズハムスターの V79 細胞を用いて試験管内で定量した。1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (ppm) の濃度でコロニーが減少し、2~3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (ppm) 以上ではコロニーの数とサイズが減少し、10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (ppm) では細胞の 80~90% が死ぬなど細胞毒性が示された。

3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (ppm) までの濃度のボミトキシンは、肝細胞媒介活性化のあるなしにかかわらず、ヒポキサンチン・グアニン・ホスホリボシリートransフェラーゼ (HGPRT) 遺伝子座において V79 細胞に対して変異原性を示さなかった。また、細胞毒性の限界濃度である 6 および 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で 6-チオグアニン抵抗性変異体の数を有意には増加させなかつた (データは示されず)。

これらの所見と以前の研究を合わせると、ボミトキシンは他の 12,13-エポキシトリコテセン類と同じく、タンパク質の、および／または DNA 合成の抑制を通して細胞毒性を示すが、発がん性はないものと考えられる。

ラットに経口投与したゼアラレノンの催奇形性評価

ゼアラレノン (F-2 トキシン) は、*Fusarium* 属のいくつかの菌種により產生されるエストロゲン様マイコトキシンである (STEELE ら、1974; KALLELA、KORPINEN、1973、及び EUGENIO ら、1970)。ラット、マウス、ブタおよびモルモットで、子宮腺や乳腺の肥大、外陰部腫脹、精巣委縮、膀胱などが関係するエストロゲン様作用が報告されている (MIROCHA ら、1968 及び MIROCHA ら、1971)。妊娠雌ブタに投与後、死産や「0 脚」が観察されるなど胎児病が増加している (MILLER ら、1973)。マイコトキシンは、食物や飼料に発生し (MIROCHA ら、1974、EPPLEY ら、1974)、最高 2000 ppm もの濃度になる (MIROCHA ら、1971)。胎児毒性を評価するために、別の動物種であるラットにゼアラレノンを経口投与する試験を実施した。

ニバレノールがマウス骨髄に及ぼす影響

トリコテセン系マイコトキシンの一種であるニバレノールの毒性作用を検討するために、著者らは、ニバレノール産生真菌 (*Fusarium nivale* Fn 2B) により人為的にカビを生えさせた米を加えた飼料を用いて、雌 C57BL/6CrSlc SPF マウスにおいて 24 日間の短期摂取試験を実施した。有意な赤血球減少と軽微な白血球減少が 30 ppm 群で観察されたが、他の血液学的パラメータ、摂取量、体重増加、又は肝臓、脾臓及び胸腺の重量に顕著な変化は観察されなかった。超微細構造試験でも、30 ppm 群において、骨髄細胞のポリリボソームの破壊が判明した。

マウスにおけるニバレノールの急性および慢性毒性

ニバレノール (NIV) の毒性効果を正確に確認する目的で、マウス発癌研究中に LD₅₀ を測定しマウスを屠殺した。6 週齢の雄 ddY マウスに対する NIV の LD₅₀(mg/kg) は、38.9 (po)、7.4 (ip)、7.2 (sc) および 7.3 (iv) であった。7 週齢の雌 C57BL/6CrSlc SPF マウスに 0, 6, 12 および 30 ppm (mg/kg) の NIV を含有する餌を 1 年間以上与え、体重増加、飼料効率、末端器官重、血液学的特徴および組織病理学的特徴に関する影響を評価した。全試験期間において、体重増加速度と飼料効率は明らかな用量依存的相関を示した。対照マウスと NIV 投与マウスの肝臓、胸腺、脾臓、腎臓、胃、副腎、下垂体、卵巢、胸骨、骨髓、リンパ節、脳、およびパイエル板付きおよび無しの小腸に関して肉眼および組織病理学的評価を実施し、これらの組織は外観と組織病理学的構造が正常であることが分かった。また、骨髓の微細構造にも変化は見られなかった。しかし、NIV の経口投与は、末端器官重記録において、絶対器官重量 (mg) の用量依存性減少と相対器官重量 (mg/g 体重) の用量依存性增加を引き起こした。6 ヶ月後には 30 pm 群において、そして 1 年後には全 NIV 処理群において有意の白血球減少が見られた。他の血液学的パラメータに関しては顕著な変化は見られなかった。これらの結果が示すように、6 ppm 以上の NIV を 1 年間経口投与すると、マウスにはトリコテセンカビ毒に特徴的な毒性効果が現れる。

ブラジルにおけるトウモロコシ中のアフラトキシンとゼアラレノンの自然発生 partII

アフラトキシンおよびゼアラレノンの濃度を、サンタカタリーナ州、ミナス・ジェライ州、サンパウロ州、パラナ州、リオ・グランデ・ド・スル州、およびエスピリトサント州のトウモロコシの 328 サンプルで、薄層クロマトグラフィにより測定した。このサンプルは、1985 年 4 月から 1986 年 3 月の間に入手した。これらのサンプルのうち 12.3% で、アフラトキシン B₁ が 10~900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (ppb) の濃度で検出された。18 サンプルはブラジルの法律で定められた耐容量を上回っていることが示された。ゼアラレノンは、分析したサンプルのうち 4.5% で、653~9830 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (ppb) の濃度で検出された。本法のゼアラレノンの検出限界は、260 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (ppb) であり、回収率は 100% であった。

Fusarium 種のトリコテセン毒素

抄録なし

Fusarium nivale の新規スシリペン代謝物の放射線様生物学的特性

抄録なし

Fusarium nivale が產生する細胞毒性のトリコテセンの一種であるフザレノン-X の長期間摂取ラットの低腫瘍発生率

Fusarium nivale により產生されるトリコテセン化合物のフザレノン-X の発癌作用を検討するために、雄 Donryu ラット 151 匹で摂取実験を実施した。連日 105 μg (飼料中 7 ppm) 又は 50 μg (3.5 ppm) / 匹のフザレノン-X を、1 年または 2 年間投与した。実験群の動物は対照群よりも体重が軽く、肺感染症にかかりやすかったが、腫瘍の発生率は対照群と同程度の低さであった。しかし、次のようないくつかの異常な腫瘍が実験群のみで観察された。胃の腺癌 1 件、膀胱の乳頭状癌 2 件、副腎皮質腺腫 1 件、白血病 1 件である。

種々のレベルのデオキシニバレノール（ボミトキシン）が肥育ブタの体重増、飼料摂取、血液パラメータおよび病理学的・組織病理学的变化におよぼす慢性効果

肥育ブタにおよぼす種々の飼料レベルのデオキシニバレノール（ボミトキシン、DON）の影響について慢性毒性実験を実施し、臨床毒学的試験に基づく次の結果を得た。

DON 5 ppm により飼料摂取量(21%)、体重増ならびに飼料変換率が減少した。

血中ブドウ糖レベルと総コレステロール値は有意に低く、血清の GOT 活性と γ -GT 活性は対照に比べ有意に高かった。

1 ppm 投与群においても上記パラメータは変化したが、高用量群ほどには顕著ではなかった。

病理組織学的知見には、肝細胞のグリコーゲン欠乏と骨・軟骨組織の形態変化があったが、非常に特別なものとみなすことはできない。

本研究の結果が示す通り、肥育ブタが DON を長期間摂取すると、重大な経済的損失が発生する。唯一の明らかな臨床症状である嘔吐と拒食は、DON レベルが 5 ppm を超えると初めて観察された。

ボミトキシンによる BALB/3T3 マウス胚細胞の *in vitro* 形態変換

Fusarium 属の真菌により穀物上に生産されるトリコテセンマイコトキシンのボミトキシンの転換能を、マウス BALB/3T3 A31·1·1 胚細胞を用いて評価した。7.5%ウシ胎児血清を補充した Earle 塩を含む Eagle 基礎培地中で増殖させた細胞を、蒸留水に溶解して濾過滅菌した高純度ボミトキシンで処理した。アッセイは、0.1·1.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲の用量レベルで 3 種類の異なる継代の細胞を用いておこなった。処置時間は 48h、試験した最高用量レベルにおいて、*in situ* 細胞計数より、およそ 10%が生存すると決定された。蒸留水と 3-メチルコラントレン(5.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$)をそれぞれ、賦形剤と陽性対照として用いた。用量群あたり 20 ディッシュを試験し、うちタイプIIIフォーカスの数は、溶媒対照において 0·1、陽性対照において 12·15、処理群において 0·9 であった。3 つのアッセイの比較より、応答レベルは継代数により異なることが示された。試験した 3 種類の継代—継代数 6,8,9 (p6,p8,p9)—の細胞のうち、継代数 9 の細胞が最強の陽性効果を及ぼした。

Gibberella zaeae 感染トウモロコシからの同化性、向子宮性化合物の分離

汚染穀物を摂取した動物の生殖器症状に関する報告が多数あるので、この症状と微生物の関係を検討した。1957年と1958年、遠く離れた7ブタ群に、雌の外陰部肥大と時折の膣外翻、去勢雄の包皮膨張、および両性における肥大乳腺が観察された。各症例において、動物にはカビの生えたトウモロコシが与えられていた。各農場から汚染穀物を入手し、次亜塩素酸ナトリウムで処理し、ポテト-デキストロース寒天培地で平板培養した。サンプルから分離された主要微生物は *Penicillium* 種、*Cladosporium* 種、*Mucor* 種及び *Giberella zaeae* であった。これらカビをフラスコ内の無菌粉碎トウモロコシ(水分35%)で24℃、2~3週間培養した。このカビの生えたトウモロコシを性的に未熟な雌仔ブタに ad libitum 与えた。4日以内に、*G. zaeae* 分離株接種トウモロコシを与えたブタの外陰部と乳房だけが膨張した。同様に調製したトウモロコシを6日間5匹の卵巢摘出成熟マウスに与えたところ、平均子宮重量は94.3 mgであった。一方対照マウスの平均子宮重量は22.6 mgであった。*Giberella* の生えたトウモロコシのアルコール抽出物をゴマ油に溶かし10匹の去勢雌マウスに1マウス当たり0.1 mLを3日間毎日皮下注射した。その結果、平均子宮重量は60.7 mgであった。対照の平均子宮重量は20.6 mgであった。いろいろなレベルの向子宮活性を示す9分離株の *G. zaeae* を得た。

Fusarium graminearum によるコムギ赤カビ病とトウモロコシ腐敗病の疫学

カナダにおけるコムギ赤カビ病とトウモロコシ腐敗病の疫学を気象・マイコトキシン発生との関係において総括した。世界諸地域のコムギとトウモロコシの病原菌としての *Fusarium graminearum* の生物学的性質と重要性をまとめた。コムギとトウモロコシにおける *F. graminearum* の詳細にわたる疫学像において、気象、土壤、昆虫類、鳥類および宿主と当病原菌のいろいろなライフサイクル段階との関係が強調されている。病害コムギとトウモロコシにおけるマイコトキシン、ゼアラレノンとデオキシニバレノール（ボミトキシン）の蓄積に影響する要因について考慮した。赤カビ病と腐敗病の疫学の統合的視点を示し、異常発生予知への可能な取り組みを探索した。

哺乳類細胞培養手法を用いたトリコテセン産生 *Fusarium* 種の河川沈殿物からのスクリーニング

ヒト組織由来の 3 培養細胞系を用いて、トリコテセン誘導体 20 種の細胞毒性を試験した。この培養系を使い、毒性 *Fusarium* 種のスクリーニングを実施した。トリコテセンはすべて顕著な細胞毒性を示し、ベルカリソラーゼやロリジンなどのマクロ環化合物の毒性が最も高く、T-2 トキシンやジアセトキシスルペノールがこれに続いた。この系を毒性 *Fusarium* 種に応用した結果、河川沈殿物からの *Fusarium* 分離種の 70%以上が細胞毒性代謝物を培養濾液中に產生した。

Fusarium nivale 由来の物質に関する毒学的研究

Fusarium nivale に感染したカビの生えたコメから新規の毒性物質を分離した。この毒物は、活性炭に吸着し、メタノールで溶出され、キーゼルゲルカラムによりクロマトグラフィー処理され、クロロフォルム・メタノール混合物で溶出された。白色長方形の結晶、ニバレノールを得た。ニバレノールは、ウサギ網状赤血球の蛋白質合成およびHeLa 細胞と腹水腫瘍細胞のDNA 合成を阻害するが、RNA 合成は阻害しない。

ddS マウスに腹腔内注射する場合のニバレノールの LD₅₀ は 40 μg/10 gm である。病理学的变化には、骨髄、リンパ節、腸、精巣および胸腺の細胞退縮があった。動物細胞において、放射線類似作用損傷を誘発した。

Fusarium nivale の毒性本源であるニバレノール

抄録なし

Fusarium nivale 由来の物質に関する毒生物学的研究 III. ニバレノ
ールとその一酢酸塩の構造

抄録なし

マクロリドであるゼアラレノンの全合成

生物活性を有するマクロリドであるゼアラレノンの全合成、その光学分割および「S」としてのその絶対立体配置決定を記述した。

オルトアルデヒドエステルとの Wittig 縮合が部分的にビシナル相互作用とアセチレン生成物形成と共に進行した。

Fusarium 種ならびに二次代謝産物の特異的プロファイル

抄録なし

In vitro のチャイニーズハムスターV79-E 細胞における Fusarium マイコトキシン（ニバレノール、フザレノン-X、T-2 トキシン、ゼアラレノン）の遺伝毒性

In vitro のチャイニーズハムスターV79-E 細胞における染色体異常誘発性障害、SCE 誘導、細胞周期遅延に関してマイコトキシンであるニバレノール、フザレノン-X、T-2 トキシン、ゼアラレノンの検討を行った。トリコテセンであるニバレノール、フザレノン-X、T-2 トキシンによって顕著な毒性が誘発され、特に細胞周期遅延として発現した。

毒性と比較して、これらの染色体異常誘発能は弱い。S9 ミックスの添加によってニバレノールは毒殺化され、T-2 トキシンは無毒化されたが、フザレノン-X 活性に対する顕著な影響は認められなかった。SCE 値はわずかに上昇した。観察された影響は非特異的なものであり、蛋白合成の抑制を原因とするものであることが示唆される。ゼアラレノンは3つのアッセイにおいて不活性であった。Fusarium 毒素の遺伝毒性および発癌性の問題について考察する。

ボミトキシン（デオキシニバレノール）汚染小麦給餌実験：ブタ、
ニワトリ、および乳牛におよぼす影響

3種の家畜を使った栄養学・毒物学実験により、ブタの飼料摂取量と体重増の減少が、たとえば DON 2 mg/飼料 kg すなわち 2 ppm という低ボミトキシン（デオキシニバレノール、DON）飼料摂取の主な影響であることが分かった。

本給餌実験が示唆するように、ブタは 2 mg/飼料 kg までの DON を摂取しても強い悪影響はない。ニワトリは少なくとも DON 5 mg/飼料 kg に耐えられる。事実、DON 5 mg/飼料 kg までの濃度では、ニワトリに対する有益な影響も見られた。乳牛では、まぐさを自由に与えながら DON 6 mg/kg を含有するコムギ - エンバクを 1 日当たり体重の 1% を与えると飼料摂取がわずかに減少した。カナダ穀類に関する過去 3 年間の調査では、カナダ東部のコムギの DON 含有量（最大 8.5 mg/kg）は家畜の拒食、嘔吐および生殖問題を説明できるだけの濃度ではなかった。コムギの DON 濃度が最高であっても配合飼料のコムギの割合は最大約 70~80% であるというのが、この結論の論拠の一部である。したがって、家畜に与える飼料の実際の DON 含有量はそれよりずっと低い。