

内閣府食品安全委員会

平成 21 年度食品安全確保総合調査

デオキシニバレノール・ニバレノール及び
オクラトキシンAに係る食品健康影響評価に関する
調査報告書

平成 22 年 3 月

財団法人 日本食品分析センター

目 次

	ページ
1 調査目的	1
2 調査方法	1
2.1 検討会の設置	1
2.2 デオキシニバレノール・ニバレノールに関する情報の整理	1
2.3 オクラトキシン A	1
3 調査結果の概要	2
3.1 デオキシニバレノール・ニバレノールに関する情報の整理	2
3.2 オクラトキシン A	3
4 調査結果	
・ 第 1 部	
デオキシニバレノール・ニバレノールの知見のまとめ(計 73 ページ)	
・ 第 2 部	
オクラトキシン A の知見のまとめ(計 101 ページ)	
5 資料	
・ 資料 1	
デオキシニバレノール及びニバレノールにおける毒性に関する知見 (計 25 ページ)	
・ 資料 2	
[EFSA 評価書全訳]オクラトキシン A についての EC 委員会からの要請 に対する「フードチェーン中の汚染物質に関する科学専門委員会 (CONTAM パネル)」の意見書(翻訳文;計 40 ページ)	
・ 資料 3	
オクラトキシン A に関する文献リスト(計 29 ページ)	

デオキシニバレノール・ニバレノール及びオクラトキシン A に係る食品健康影響評価に関する調査

1 調査目的

デオキシニバレノール・ニバレノール及びオクラトキシン A に関する食品健康影響評価(以下「リスク評価」という。)に資するため、これまでに収集及び翻訳が行われた国際機関・諸外国のリスク評価書並びに文献等の情報の分析及び整理を行った。また、新規に明らかにされた国際機関・諸外国のリスク評価書、評価書引用文献及び最新の知見に関する文献等を収集、翻訳、分析、整理した。これらの分析及び整理等を行った文献等について、デオキシニバレノール・ニバレノールに関しては既存データベースの更新をするとともに、オクラトキシン A については新規にデータベースを作成した。

2 調査方法

2.1 検討会の設置

本調査の実施にあたり、下記の有識者による検討会を設置した。

石黒 瑛一	社団法人 日本科学飼料協会
宇田川 俊一	財団法人 日本食品分析センター顧問
小西 良子	国立医薬品衛生研究所 衛生微生物部部長
渋谷 淳	東京農工大学大学院准教授
芳澤 宅實(座長)	愛媛大学監事

(五十音順、敬称略)

検討会を、平成 21 年 7 月 24 日、9 月 17 日、平成 22 年 3 月 9 日に開催し調査内容についての助言を頂いた。

2.2 デオキシニバレノール・ニバレノールに関する情報の整理

既に収集された知見について分析及び整理を行い、化合物についての一般情報、産生生物及び産生条件、各国の規制、生体内運命(吸収、分布、代謝、排泄)、実験動物に対する毒性、ヒトへの影響、国際機関等の評価、その他について項目ごとに整理した。

本調査期間で新たに追加収集した文献については、要旨を翻訳しデータベースを更新した。

2.3 オクラトキシン A

1) 文献の収集及び翻訳

IARC 評価書、JECFA 評価書に引用された文献、及び 2007 年以降に出版された文献のうち有用と思われる文献を収集し、要旨を翻訳した。

2) 国際機関評価書の翻訳

既に翻訳されていた JECFA 評価書および IARC 評価書以外の国際機関の評価書を検索した。その結果、欧州食品安全機関(EFSA)が 2006 年に公表した意見書が有用と考えられたため、これを全文翻訳した。

3) 文献等情報の分析及び整理

2)の翻訳文を中心に、情報を、化合物についての一般情報、産生生物及び産生条件、各国の規制、生体内運命(吸収、分布、代謝、排泄)、実験動物に対する毒性、ヒトへの影響、国際機関等の評価、その他について項目ごとに整理し、まとめた報告書を作成した。

4) 文献データベースの作成

収集文献を整理し、エクセルファイルに基づくデータベースを作成した。

3 調査結果の概要

3.1 デオキシニバレノール・ニバレノールに関する情報の整理

化合物についての一般情報、産生生物及び産生条件、各国の規制、生体内運命(吸収、分布、代謝、排泄)、実験動物に対する毒性、ヒトへの影響、国際機関等の評価、その他について項目ごとに整理した。なお、これらの内容を段階ごとに区切ってまとめた資料を作成し、その都度検討会を開催して議論のための資料として提出した。検討会の開催日程とその際提出した資料の概要を下記に示した。

- ・ 平成 21 年 7 月 24 日：化合物の一般情報から生体内運命までの資料。
- ・ 平成 21 年 9 月 17 日：実験動物の毒性までの資料。
- ・ 平成 22 年 3 月 9 日：それまでの資料を修正してまとめた資料。

最終的にまとめた報告書を、「デオキシニバレノール・ニバレノール知見のまとめ」として添付した。さらに、毒性のデータをまとめたものを資料 1 として添付した。

さらに、本調査期間で新たに 56 文献を追加収集し、要旨を翻訳しデータベースを更新して提出した。

3.2 オクラトキシン A

1) 対象文献の収集及び抄録の作成

国際機関(IARC、JECFA)評価書の引用文献及び商用データベース(PubMed 等)により、表 I に示す 601 文献を収集し、和文抄録を作成した。

表 I 収集文献の内訳

文献の内容	数
評価書(JECFA、IARC、EFSA)引用文献	387
上記以外	214
カビ毒の発生、特性、予防・低減	105
ADME	65
急性毒性	16
反復投与毒性	78
発がん	39
生殖毒性	26
遺伝毒性	60
免疫毒性・血液毒性	23
<i>in vitro</i> 試験	106
その他(生体試料の分析、酵素)	39
ヒトへの影響	65
評価、総説	13

2) 国際機関等の評価書

EFSA 意見書(2006)を全文翻訳したものを、資料 2 に添付した。

3) 情報の分析及び整理

得られた情報を整理し、「オクラトキシン A に関する知見のまとめ」として添付した。

4) 文献データベースの作成

収集文献の原文(PDF ファイル)、要約ファイル(WORD ファイル)とリンクさせたデータベースを作成し、新規の文献追加及び修正が可能なものとした。

文献リストを資料 3 に示した。また、作成したデータベースは CD-R として提出した。

第 1 部

デオキシニバレノール・ニバレノールの知見のまとめ

デオキシニバレノール・ニバレノールの知見のまとめ

I. 背景

1. 経緯

食品安全委員会では、リスク管理機関から依頼を受けて食品健康影響評価を行うほか、自らの判断で食品健康影響評価を行う役割を有している。

この自ら評価の候補案件については、国民の健康への影響が大きいと考えられるもの、危害要因等の把握の必要性が高いもの、評価ニーズが特に高いと判断されるものの中から、食品健康影響評価の優先度が高いと考えられるものを企画専門調査会が選定し、国民からの意見・情報の募集などを行った上で、食品安全委員会が決定している。

2009年3月に食品安全委員会では、「オクラトキシンA」、「デオキシニバレノール及びニバレノール」及び「食品中のヒ素（有機ヒ素、無機ヒ素）」の3件を、自ら食品健康影響評価を行う案件として決定した。このうち、「オクラトキシンA」及び「デオキシニバレノール及びニバレノール」については、2008年10月14日に開催された第9回かび毒・自然毒等専門調査会の意見を踏まえ、「デオキシニバレノール及びニバレノール」から調査審議を開始することとされたものである。

2. 現行規制等

（1）国内規制等

現在、我が国においては、デオキシニバレノール(DON)について、小麦を対象に1.1 mg/kgの暫定基準が設定されている(平成14年厚生労働省食安第0521001号)。飼料については、4.0 mg/kg(生後3ヵ月以上の牛に給与される飼料)、1.0 mg/kg(生後3ヵ月以上の牛を除く家畜等に給与される飼料)の暫定許容値が設定されている(平成14年農林水産省飼料課長通知14生畜第2267号)。

ニバレノール(NIV)については現在規制値は設定されていない。

また、実施規範「麦類のデオキシニバレノール・ニバレノール汚染低減のための指針」(平成20年農林水産省消費・安全局長、生産局長連名通知20消安第8915号、20生産第5731号)が策定されリスク低減が図られている。

（2）諸外国等の規制またはガイドライン値

コーデックス委員会では、DON、NIVともに基準値は設定されていない。

数ヵ国が食品中のデオキシニバレノール(DON)の規制値または指針値を定めている(図1, 2002～2003年調査)。一方、ニバレノール(NIV)については規制している国はない。1995年には、DONはほとんど規制されていなかったが、ヨーロッパで穀類及び穀類製品中にmg/kgレベルの汚染が報告された1990年代後半以降、規制当局の高い関心事となった。750 µg/kgの規制値がEU諸国で使用され、数年来、このDON指針値が原料としての小麦粉に適用されている(参照1)。

米国では、最終小麦製品中のDONについて 1,000 µg/kgの基準値が設定されている。表 1 にEUにおけるDONの基準値を示した（参照2）。

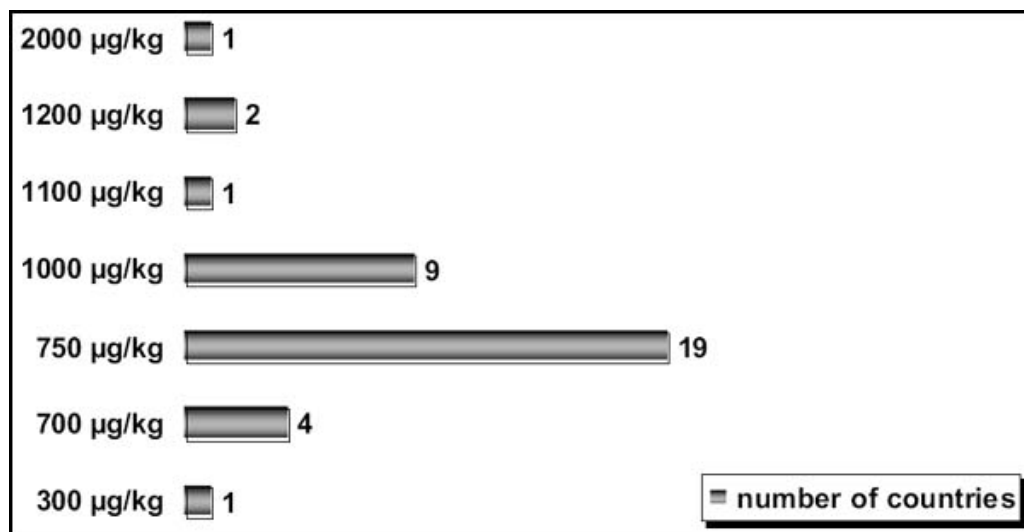


図1 諸外国における小麦(粉)または穀類中の DON 規制値

表1 EU の DON 基準値(EU Regulation No.1881/2006)

食 品	最大基準値 (µg/kg)
未加工穀類(デュラム小麦、オート麦、トウモロコシを除く)	1,250
未加工デュラム小麦およびオート麦	1,750
未加工トウモロコシ(湿式製粉用を除く)	1,750
直接消費用の穀類および穀類製粉(乳幼児用穀類加工品を除く)	750
パスタ(乾燥)	750
パン、ペストリー、ビスケット、穀類スナック、朝食シリアル	500
乳幼児用穀類加工品	200
直接消費以外の特モロコシ粉(径 500 µm 超)	750
直接消費以外の特モロコシ粉(径 500 µm 以下)	1,250

注) 米および米製品には基準値は設定されていない。

II. 評価対象物質の概要

1. 名称、分子式、分子量、構造式

デオキシニバレノール(DON)とニバレノール(NIV)は、エポキシセスキテルペノイドであるB型トリコテセンに属する。大部分のトリコテセンは、C-9,10位の二重結合、12,13-エポキシド環並びに多くの水酸基およびアセトキシ基を有し、そのうちC-8位にカルボニル基を持つものがB型トリコテセンである(参照3)。

(1) デオキシニバレノール(DON) (参照4)

①化学名

CAS (No.51481-10-8)

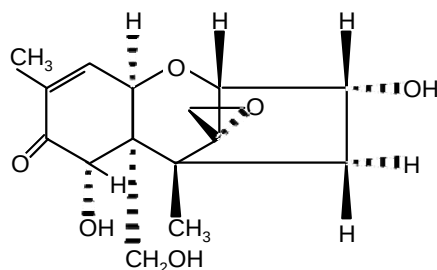
和名：12,13-エポキシ-3,7,15-トリヒドロキシ-(3 α ,7 α)-トリコテカ-9-エン-8-オン

英名：Trichothec-9-en-8-One, 12, 13-epoxy-3, 7, 15-trihydroxy-(3 α ,7 α)-

②分子式：C₁₅H₂₀O₆

③分子量：296.32

④構造式



(2) ニバレノール(NIV) (参照4)

①化学名：

CAS (No.23282-20-4)

和名：12,13-エポキシ-3,4,7,15-テトラヒドロキシ-(3 α ,4 β ,7 α)-トリコテカ-9-エン-8-オン

英名：Trichothec-9-en-8-One, 12, 13-epoxy-3, 4, 7, 15-tetrahydroxy-(3 α ,4 β ,7 α)-

IUPAC

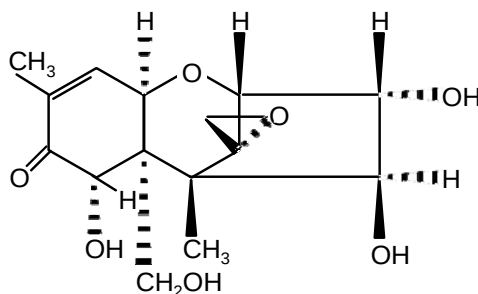
和名：12,13-エポキシ-3 α ,4 β ,7 α ,15-テトラヒドロキシ-トリコテカ-9-エン-8-オン

英名：Trichothec-9-en-8-One,12,13-epoxy-3 α ,4 β ,7 α ,15-tetrahydroxy-

②分子式 : C₁₅H₂₀O₇

③分子量 : 312.32

④構造式 :



2. 物理化学的特性

(1) デオキシニバレノール (DON) (参照4)

- (a) 性状 : 白色針状結晶
- (b) 融点 : 151~153 °C
- (c) 比旋光度 : $[\alpha]_{25 D} + 6.35^\circ$ (エタノール溶液)
- (d) 分光学データ : IR スペクトル、UV スペクトル、MS スペクトルおよび NMR スペクトルの報告がある。
- (e) 溶解性 : エタノール、メタノール、酢酸エチル、水およびクロロホルムに溶ける。

(2) ニバレノール (NIV) (参照4)

- (a) 性状 : 白色結晶
- (b) 融点 : 222~223 °C(五酸化二リン存在下で減圧乾燥したもの)
- (c) 旋光度 : $[\alpha]_{24 D} + 21.54^\circ$ (エタノール溶液)
- (d) 分光学データ : UV スペクトル、IR スペクトルおよび MS スペクトルのほか NMR スペクトルの報告がある。
- (e) 溶解性 : アセトニトリル、メタノール、酢酸エチルに可溶。クロロホルム、水にはわずかに溶ける。

3. 産生生物

デオキシニバレノール及びニバレノールは、穀類(特に小麦、大麦及びトウモロコシ)の赤カビ病の病原菌である *Gibberella zeae* 及びその不完全時代の *Fusarium graminearum*、*F.culmorum* などにより産生される (参照5,6 #539)。

これらの菌は、土壌や農作物など自然界に広く分布する。これまで産生菌とされてきた *F. graminearum* は現在、種複合体として分類され、分子系統学的解析によって 13 種に細分されている（参照7,8）。デオキシニバレノール及びニバレノールを産生する主要な菌の種類及び産生するカビ毒について、表2に示した。

麦類の赤かび病は感受性の高い栽培品種に発生しやすく、開花期に孢子が麦の穂に侵入し、雨が多いと病気が流行する（参照9）。日本、韓国、中国など東アジアの調査では、デオキシニバレノール産生カビは主として、*F. graminearum*（第7系統）、ニバレノール産生カビは *F. asiaticum*（第6系統）であり、それぞれ分布の中心は温帯地域であるが、地理的分布として、寒冷地域が *F. graminearum*、温暖地域が *F. asiaticum* となっている（参照10,11,12）。日本国内の調査では、北海道でのデオキシニバレノール汚染原因菌は *F. graminearum*、*F. vorosii*、ニバレノール汚染原因菌は *F. crookwellense*、*F. poae* である。一方、本州以南におけるデオキシニバレノール汚染原因菌は *F. graminearum*、ニバレノール汚染原因菌は *F. asiaticum* であり、さらに西日本ではニバレノール汚染原因菌に *F. kyushuense* も加えられている（参照10,13,14）。

表2 食品におけるデオキシニバレノール及びニバレノール汚染に関与する
主要な *Fusarium* 属かびの種類

菌 種	かび毒の産生		主 な 汚 染 食 品	地 理 的 分 布
	DON ¹⁾	NIV ²⁾		
<i>F. graminearum</i> 種複合体	+	+	麦類、米、トウモロコシ	全世界
<i>F. graminearum</i> ³⁾	+	—	麦類、米、トウモロコシ	温帯（特に北半球の寒冷地域）： 日本（全土）、韓国、中国
<i>F. asiaticum</i>	—	+	麦類、米	温帯（特に温暖地域）： 日本（本州以南）、韓国、中国
<i>F. vorosii</i>	+	—	小麦	日本（北海道）、ハンガリー
<i>F. culmorum</i>	+	+	麦類、トウモロコシ	温帯（特に寒冷地域）： 欧州、アジア、アフリカ、南北アメリカ、オセアニア
<i>F. crookwellense</i>	—	+	麦類、トウモロコシ	温帯（特に寒冷地域）： 日本（北海道）
<i>F. equiseti</i>	—	+	麦類、トウモロコシ	亜熱帯、温帯
<i>F. kyushuense</i>	—	+	麦類、米	日本（西日本）、中国
<i>F. poae</i>	—	+	麦類、トウモロコシ	温帯（特に寒冷地域）： 日本（北海道）
<i>F. pseudograminearum</i>	+	—	麦類	主にオーストラリア

1) DON：DON、3-アセチル DON、15-アセチル DON を含む。

2) NIV：NIV、4-アセチル NIV(フザレノン-X)を含む。

3) *F. graminearum* s.str.(狭義)

4. 発見の経緯

日本では、1950年代に赤かび病の被害を受けた米・麦を摂食した人や家畜の間に急性赤カビ中毒症が多発した。原因となった*F.graminearum*の毒素を明らかにするために、菌学・化学・毒性学の専門家を集めた共同研究が組織化された。これが端緒となって、ニバレノール、デオキシニバレノールなどのトリコテセン化合物が発見された（参照13,15 #710,16,17 #711）。

デオキシニバレノールは、1970年に香川県で発生した大麦赤かび病から分離した*F.graminearum*の毒素を'Rd-toxin'として単離されたのが最初である。この毒素は1973年に化学構造が決定され、デオキシニバレノールとして報告された（参照18 #325）。米国でカビトウモロコシ中毒症の原因として別途発見され（参照19 #322）、嘔吐が特徴的な中毒症状であることから'vomitoxin'と命名されたものと同一物質であることが、後に明らかとなった（参照20 #258,21 #222）。

ニバレノールは、'*Fusarium nivale*' Fn2Bから最初に単離された（参照16）。この菌はその後、分子系統学的解析の結果、新種とみなされ、*F.kyushuense*と命名された（参照22）。毒素は、1966～1969年にトリコテセン化合物のニバレノール、4-アセチルニバレノール(フザレノン-X)として構造決定された（参照23 #295,24 #296,25 #310）。

III. 安全性に係る知見の概要

公表文献及びFAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）（2001年）、欧州食品科学委員会（SCF）（1999、2000および2002年）、国際がん研究機関（IARC）（1993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。

1. 実験動物等における体内動態

A. デオキシニバレノール（DON）

（1）吸収、分布、代謝、排泄

①腸管内における代謝

DONと雄のSprague-Dawleyラット盲腸内容物とを*in vitro*で24時間まで嫌氣的に共培養した試験では、培養開始直後から脱エポキシ化体が漸次出現し、24時間後には90%が脱エポキシ化体に代謝された（参照26 #183）。

ブタ十二指腸、空腸、盲腸、結腸および直腸内容物を用いて、*in vitro*で腸内細菌叢によるDONの代謝を検討した試験においては、最も大きい脱エポキシ化活性が認められたのは結腸内容物で、未変化体のDONとして回収された割合は適用量のわずか1%であった（参照27 #84）。

別の試験においてDONは、ブタ大腸内容物との96時間の嫌氣的培養では脱エポキシ体に代謝されなかったが、ニワトリの腸内容物ではほぼ100%が、ウシ第一胃液では35%が脱エポキシ体に代謝された（参照28 #56）。

*in vivo*でブタ胃内へ 0.60 mg/kg体重の用量で ^{14}C -DONを投与した試験では、代謝物はみられなかった（参照29 #138）。

3-アセチル化DONをブタ糞便とともに*in vitro*で嫌氣的に培養した結果、脱アセチル化されDONになり、さらに脱エポキシ化体に代謝された。また、脱エポキシ化能のないブタの畜舎に脱エポキシ化能を有する糞便を散布すると、1週間後には脱エポキシ化能を獲得した（参照30 #472）。

ニワトリの腸内細菌叢によるトリコテセンの分解を*in vitro*で検討した試験においては、DONは脱エポキシ化され、3-アセチルDON及び 15-アセチルDONは主に脱アセチル化された（参照31 #618）。

ヒトの糞便を 3-アセチルDONとともに*in vitro*で嫌氣的に 48 時間培養した結果、DONに代謝されたが、脱エポキシ化体は認められなかった（参照32 #583）。

②吸収・生物学的利用能（バイオアベイラビリティ）

雄のPVGラットに ^{14}C -DONを 10 mg/kg体重の用量で経口投与した試験においては、生物学的利用能は測定されていないが、96 時間後で投与量の 25%が尿から回収され、吸収率はヒツジやウシより高い可能性が示唆された（参照33 #90）。

去勢ブタにDONを混餌投与(4.2 mg/kg飼料)した結果、胃及び近位小腸においてほとんどのDONが吸収された。投与後 4.1 時間に血清中濃度は最大に達し、5.8 時間で全身に吸収されたDONの半分以上が排泄された。脱エポキシ化DONは、遠位小腸において多く見られた（参照34 #453）。

^{14}C -DONをブタに 0.30 mg/kg体重の用量で静脈内投与した試験では、代謝や抱合体の形成はほとんど認められず、生物学的利用能は 55%と推定された（参照29 #138）。

去勢ブタにDONを 5.7 mg/kg飼料の濃度で単回または 5～8 週間混餌投与した結果、生物学的利用能はそれぞれ 54 及び 89%であった（参照35 #484）。

ヒツジにDONを 5.0mg/kg体重の用量で経口投与すると 30 分以内に血中でDONが検出されたが、生物学的利用能は 7.5%であった。血中では遊離DONが吸収量の平均 24.8%を占め、それ以外は脱エポキシ化代謝物またはグルクロン酸抱合体であった。血漿中に検出された脱エポキシ化代謝物は、経口では投与量の 0.3%未満、静脈内投与では投与量の 2%未満であった。（参照36 #133）。

ヒツジにおいて 5.0mg/kg体重の用量でDONを経口投与したときの吸収率は約 7%であり、投与量の平均 6.9%が尿（うち 1.3%が脱エポキシ化代謝物またはその抱合体、5.7%がDONまたはその抱合体）から、0.11%が胆汁（脱エポキシ化代謝物のグルクロン酸抱合体）から回収された（参照37 #135）。

乳牛に 1 頭につき 920 mgのDONを経口投与した試験では、具体的な数値は求められていないものの生物学的利用能が低いことが示唆された（参照38 #132）。

③分布

雌のB6C3F1マウスにDONを 5 mg/kg体重で経口及び経鼻投与したところ、い

ずれの投与経路においても15～30分後に血漿、脾臓、肝臓、肺、腎臓のDON濃度は最高となり、120分後には75～90%減少した。また、経鼻投与の方が、血漿及び組織への分布濃度が1.5～3倍高かった(参照39 #412)。

離乳期(3～4週齢)及び若齢(8～10週齢)の雌のB6C3F1マウスにDONを5 mg/kg体重の用量で経口投与した試験では、DONの血漿中レベルは、若齢マウスでは投与15分後に最高濃度である1.0 µg/mlとなり、離乳期マウスでは同じ時点で約2倍の濃度を示した。臓器への分布についても同様であった(参照40 #553)。

ブタにDONを1 mg/kg体重の用量で単回静脈内投与したところ、各組織における分布は、投与3時間後では、血漿で550 ng/g、腎臓で930 ng/g、肝臓で440 ng/g、腹部脂肪で330 ng/g、背部脂肪で130 ng/g、リンパで140 ng/g、肺で78 ng/g、副腎で69 ng/g、脾臓で74 ng/g、精巣で54 ng/g、脳で29 ng/g、心臓で11 ng/g、筋肉で19 ng/g、皮膚で16 ng/g、腸で5 ng/g、膵臓で4 ng/gであった。投与24時間後では、血漿で18 ng/g、腎臓で10 ng/g、肝臓で8.2 ng/g、腹部脂肪で3.4 ng/g、背部脂肪で12 ng/g、リンパで0.8 ng/g、肺で1 ng/gであり、それ以外の組織では検出されなかった(参照41 #130)。

¹⁴C-DONを1.3～1.7 mg/kg体重の用量で単回経口投与したニワトリにおける分布は、投与3時間後で血液416、血漿570、胆汁4,345、皮下脂肪19、腹部脂肪10、胸筋5、大腿筋5.3、脾臓91、肝臓205、心臓27、腎臓733、脳21、卵管5 dmp/g¹であった。投与72時間後の平均分布は、血液0、血漿0、胆汁661、皮下脂肪10、腹部脂肪9.8、胸筋0.5、大腿筋2、脾臓8、肝臓10、心臓0、腎臓18、脳0、卵管2 dmp/g¹であった。96時間後になると、放射標識体は皮下脂肪、腎臓、砂嚢および胆汁にしか認められなかった(参照42 #134)。

④生体内における代謝

ラット(参照26 #183,33 #90,43 #187)およびブタ(参照27 #84)において脱エポキシ化が認められている一方、別の試験(1992)(参照28 #56)ではブタにおける脱エポキシ化の欠如が示されている。ウシにおいて脱エポキシ化およびグルクロン酸抱合体の形成が明らかになっており(参照44 #25,45 #188)、ヒツジではグルクロン酸抱合体の形成が認められている(参照36 #133)。

⑤排泄

雄のPVGラットに¹⁴C-DONを10 mg/kg体重の用量で経口投与した試験では、投与96時間後で25%が尿、64%が糞便、0.11%が呼気から回収された。尿および糞便を分析した結果、DONおよび脱エポキシ化代謝物が同定された(参照33 #90)。

¹ dpm は disintegration per minute の略で1分当たりの壊変数を示し、cpm/計測効率で求められる。

^{14}C -DONを雄のSprague-Dawley ラットに 5 mg/kg体重の用量で強制経口投与した結果、血漿中のDONおよび代謝物の濃度は 8 時間後に最大となり、9%が血漿タンパク質と結合していた。投与量の 37%が尿中に排泄され、グルクロン酸抱合体が主な尿中代謝物であった（参照46 #538）。

ブタにDONを 1 mg/kg体重の用量で静脈内投与した試験では、血漿消失半減期は 3.9 時間であり、胆汁および尿からDONが回収された（参照41 #130）。

トリコテセンの脱エポキシ化能を有する腸内細菌叢を持つブタに 3-アセチル化DON (3-aDON) を 2.5 mg/kg飼料の濃度で 2.5 日間混餌投与した試験では、血漿、尿、糞便中において 3-aDONおよび脱エポキシ化体は見られなかった。血漿では、DONが初回サンプリング時点である投与 20 分後から検出された。投与 3 時間後に血漿中DON濃度は最大に達し、その後急速に減少した。血漿中のDONの 42%がグルクロン酸抱合型であった。DONの排泄は、主に尿中であり（投与量の $45 \pm 26\%$ ）、糞便中からは 3-aDONの代謝物がごく少量回収されたのみであった（ $2 \pm 0.4\%$ ）。脱エポキシ化DONは、糞便中から検出された 3-aDON代謝物の総量の $52 \pm 15\%$ を占めており、残りはDONであった。DONは、最終投与 48 時間後のサンプリング期間終了時でも、尿および糞便中に存在していた。（参照47 #473）。

^{14}C -DON 2.2 mg(1.3~1.7 mg/kg体重の用量に相当)を単回経口投与したニワトリにおいては、DONは速やかに排泄された。24、48 および 72 時間までの回収率は、投与量のそれぞれ 79、92 および 98%であった（参照42 #134）。

雄のヒツジにDONを 5 mg/kg体重の用量で強制経口単回投与した結果、DONおよび脱エポキシ化代謝物は 30 時間以内に血漿から完全に消失した（参照36 #133）。

DONを 5 mg/kg体重の用量でヒツジに経口投与した試験では、投与量の 6.9%が尿から、0.11%が胆汁から、65%が糞便からDONおよび代謝物として回収された（参照37 #135）。

雌のヒツジに ^{14}C -DONを 4 mg/kg体重の用量で静脈内投与した試験では、24 時間後までに 91%が尿から、6%が胆汁から回収された（参照48 #137）。

⑥卵および乳汁への移行

ニワトリに ^{14}C -DON 2.2 mg(1.3~1.7 mg/kg体重の用量に相当)を単回経口投与した結果、投与から 24 時間以内の初回卵に含まれていたDONまたは代謝物の最大量は投与量の 0.087%であった(卵 1 個あたりDONまたは代謝物 1.9 μg に相当)。6 日間の反復経口投与後の卵 1 個あたりのDONまたは代謝物の最大量は、1 日投与量の 0.19%であった(卵 1 個あたりDONまたは代謝物 4.2 μg に相当)（参照49 #136）。

ニワトリに ^{14}C -DONを 5.5 mg/kg飼料の濃度で 65 日間混餌投与した試験では、卵中のDONまたは代謝物の蓄積量は増加しなかった。卵に含まれるDONまたは

代謝物は8日間の投与後に最大に達し(60 gの卵1個あたりDONまたは代謝物 1.7 µgに相当)、その後数週間にわたって徐々に減少した(参照50 #139)。

雌のヒツジに ^{14}C -DONを 4 mg/kg体重の用量で静脈内投与し、48 時間にわたって乳汁中への移行を測定した結果、回収率は投与量の 0.25%未満であった。乳汁中のDONの最大濃度は 61 ng/ml (抱合体および非抱合体の比は約 2 : 1)、脱エポキシ化代謝物の最大濃度は 1,220 ng/mlであった(抱合体および非抱合体の比は約 3 : 1~5 : 1) (参照48 #137)。

DON 920 mgを単回経口投与したウシから1日2回採取された乳汁においても、遊離型および抱合体型のDONが低濃度で認められた(最大濃度 4 ng/ml) (参照38 #132)。

初産分娩後で泌乳 13~22 週のホルスタイン種雌牛について、飼料中のDONが乳量に及ぼす影響ならびにDONおよびその脱エポキシ代謝物の乳汁中への移行が10週間にわたって調べられた。DONの投与量(1日あたりの摂取量がそれぞれ 0.001、0.085 および 0.21 mg/kg 体重)は摂餌量および総乳量に影響しなかったが、DONを投与した2群において乳脂肪の含有率および総量が減少した。乳汁中へのDONおよび脱エポキシ代謝物の移行は認められなかった(検出限界 5 ng/ml) (参照51 #24)。

乳牛にDONを 8.21 mg/kg乾燥重量およびゼアラレノンを 0.09 mg/kg乾燥重量の濃度で混餌投与した試験では、DON及び脱エポキシ化DONの乳汁中への移行率(投与量に対する乳汁中への排泄割合)はそれぞれ 0.0001~0.0002 及び 0.0004~0.0024 であった(参照52 #574)。

ホルスタイン種雌牛にDONを 5.3 mg/kg乾燥重量の濃度で11週間または 4.4あるいは 4.6 mg/kg乾燥重量の濃度で18週間にわたり混餌投与した結果、乳汁中にはDONは検出されなかったが、脱エポキシ化体が乳 1 kgにつき検出限界以下~3.2 µg検出された。乳汁中への移行率は 0.0001~0.0011 と無視できるレベルであった(参照53)。

(2) 酵素および他の生化学パラメータへの影響

雄のNMRIマウスへの6週間混餌投与試験において、DON 10 mg/kg含有飼料投与群(1.4 mg/kg体重に相当)で体重増加率が有意($p<0.01$)に低下した。投与期間終了時の摘出灌流空腸を使った*in vitro*の吸収試験では、水、ロイシン、トリプトファンおよび鉄の吸収への影響は認められなかったが、DON 10 mg/kg含有飼料投与群においてグルコース移行率のわずかな減少が認められた($p<0.05$)。さらに空腸における5-メチルテトラヒドロ葉酸の移行率および組織蓄積率が最大50%減少した。DON 10 mg/kg含有飼料摂取群における肝臓のマンガンおよびモリブデン含有率が低かった(参照54 #63)。

8~10 週齢の雄のラットから摘出した脾臓の切片を用いた試験では、タンパク質およびDNAの合成阻害を引き起こす最小濃度が 1,000 ng/mlであった(阻害率

はそれぞれ 72%および 53%)。一方、同じ濃度でRNA合成は促進された (参照55 #40)。

DONは、*in vivo*または*in vitro*でニワトリ小腸からのグルコースおよびアミノ酸の取り込みをNa⁺/D-グルコース共輸送体およびNa⁺/アミノ酸共輸送体を阻害することにより抑制した (参照56 #420、57 #419、58 #418)。

雄のWistarラットに 1 mg/kg体重の用量でDONを皮下投与した結果、投与 3 日後に血中インスリン、グルコース、遊離脂肪酸が増加した。また、筋肉中のグリコーゲンの沈着が増加し、トリグリセライドが減少した (参照59 #588)。

ほとんどのトリコテセンがタンパク質の合成を阻害する。阻害力価は置換基によって異なり、C9-C10 位の不飽和結合と 12,13-エポキシ環を必要とする。トリコテセンは真核細胞リボソームの 60Sサブユニットに結合し、ペプチジルトランスフェラーゼ活性を阻害する。C-4 位に置換基を持たないDONはペプチド鎖伸長を阻害する (参照60-61)。タンパク質合成の阻害は、DONを含むトリコテセンの主要な毒性作用と考えられる (参照62 #157)。DONの*in vitro*での毒性は、T-2 トキシンの約 100 分の 1 である。脂溶性の違いなどのため、DONの*in vivo*での毒性は、*in vitro*でのタンパク質合成に対する作用から予想される毒性よりも大きい (参照62 #157,63 #165)。

以上より、デオキシニバレノールは、主に脱エポキシ化及びグルクロン酸抱合体化により、より毒性が低い代謝物に代謝され、尿及び糞便中に排泄される。(図2)

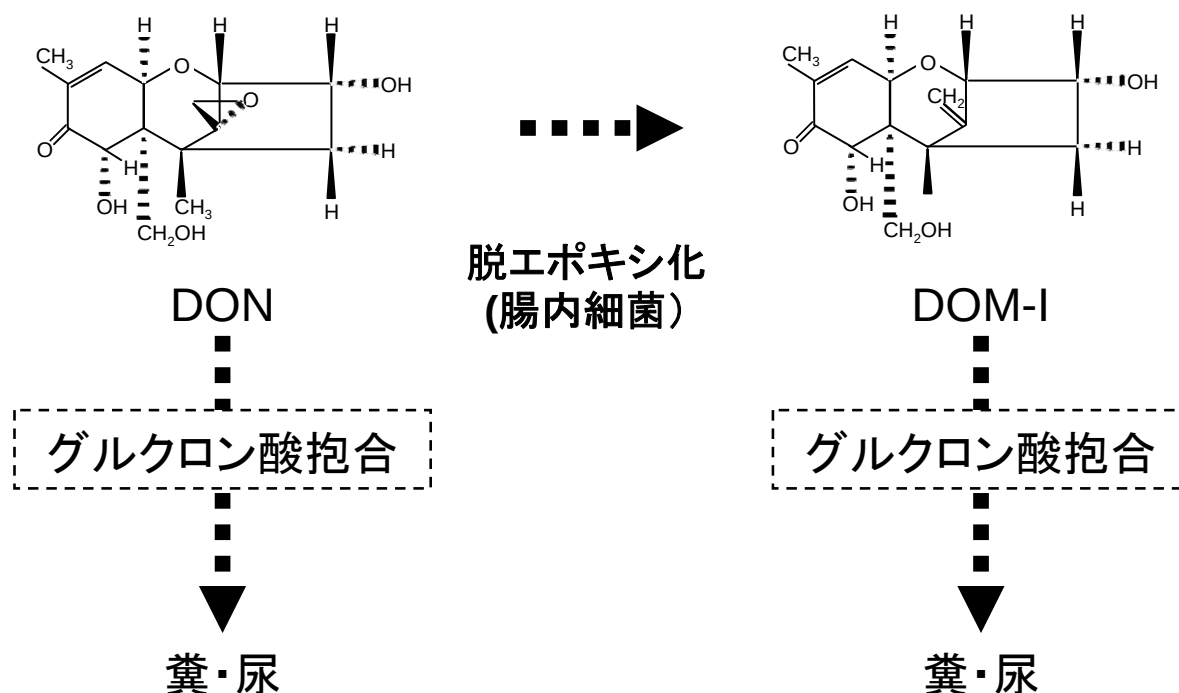


図2 主なデオキシニバレノールの代謝

B. ニバレノール (NIV)

(1) 吸収、分布、代謝、排泄

①腸管内における代謝

NIVをブタ糞便とともに*in vitro*で嫌氣的に培養した結果、脱エポキシ化体に代謝された。また、脱エポキシ化能のないブタの畜舎に脱エポキシ化能を有する糞便を散布すると、1週間後には脱エポキシ化能を獲得した(参照30 #472)。

NIVを投与する前のブタの糞便をNIVとともに*in vitro*で嫌気培養したところ、NIVの脱エポキシ化代謝物は生成しなかった。一方、ブタに2.5または5.0 mg/kg飼料の濃度でNIVを1週間にわたり混餌投与した結果、同菌叢がNIVを脱エポキシ化する能力を獲得した。これらの動物の糞便をDONと培養したところ、*in vitro*でDONの脱エポキシ化代謝物を生成することもできた。また、NIVとウシ第1胃液とを*in vitro*で嫌気培養した結果、約80%が脱エポキシ化された(参照64 #381)。

②吸収、生物学的利用能(バイオアベイラビリティ)

放射能標識したNIVとアセチル化NIV(フザレノン-X)をそれぞれ20および18 µg/kg体重の用量で、雌のICRマウスに強制経口投与したところ、NIVは60分後に、アセチル化NIVは30分後に血漿中濃度は最大に達した。アセチル化NIV投与群の血漿中最大濃度とAUCは、NIV投与群と比較してそれぞれ5及び10倍量であった。アセチル化NIVは吸収された後、肝臓や腎臓で速やかにNIVに代謝された。(参照65 #652)。

ブタに0.05 mg/kg体重の用量でNIVを1日2回混餌投与し、肝門脈および腸間膜動脈末梢部のカテーテルを通じて血液検体を採取したところ、NIVは腸から吸収され、初回サンプリング時点の投与20分後からNIVが検出された。投与7.5時間後までに、投与量の11~48%が吸収され、血漿中濃度は投与後2.5~4.5時間で最大に達した(参照66 #382)。アセチル化NIV(フザレノン-X)を2.2 mg/kg体重の用量でブロイラー及びアヒルに静脈内または経口投与し血中濃度を測定したところ、静脈内投与では投与後直ちにNIVが見られ20分まで高値であった。また、経口投与では投与10分後に、アセチル化NIV及びNIVの血中濃度は最大に達し、大部分のアセチル化NIVはNIVに直ちに変換されていた。経口投与でのアセチル化NIVの生物学的利用能はブロイラーで9.8%、アヒルで19.5%であった(参照67 #651)。

ニワトリの腸内細菌叢によるトリコテセンの分解を*in vitro*で検討した試験においては、NIVは脱エポキシ化され、アセチル化NIV(フザレノン-X)は主に脱アセチル化された(参照31 #618)。

*In vitro*において、ヒト腸細胞のCaco-2細胞を用いた実験では、NIVの基底-先端への輸送はエネルギー依存型であり、先端-基底側への輸送は単純拡散であるこ

とが示された（参照68 #658）。

③分布

放射能標識したNIVとアセチル化NIV(フザレノン-X)を妊娠 17 日目のICRマウスに、それぞれ 40 および 43 mg/kg体重の用量で強制経口投与した後、6 および 24 時間後に測定を行った。母動物では、投与 6 および 24 時間後ともに、血漿、肝臓、腎臓、胎盤に分布が見られた。胎児マウスにおいては肝臓および腎臓を含む全臓器に 6 時間後から分布が認められ、放射能は母動物と同程度であった。（参照69 #653）。

④生体内における代謝、排泄

放射能標識したNIVとアセチル化NIV(フザレノン-X)をそれぞれ 20 および 18 µg/kg体重の用量で、雌のICRマウスに強制経口投与した試験では、投与 48 時間後で、アセチル化NIV投与マウスでは主に尿を介して放射能が排泄されたが、NIV投与マウスでは主に糞便を介しての排泄であった（参照65 #652）。

雄のWistarラットに 2～3 日の間隔で 5 mg/kg体重の用量のNIVを計 12 回経口投与した結果、投与したNIVの 80%は脱エポキシ化NIVとして糞便中に排泄され、1%は尿中に排泄された。投与したNIVの 7%は糞便中に、1%は尿中に代謝されずに検出された（参照70 #274）。

ブタに 0.05 mg/kg体重の用量でNIVを 1 日 2 回混餌投与した結果、NIVは主に糞便中に排泄された。血漿中、尿中、糞便中においてNIVの代謝産物はグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体、脱エポキシ化NIVのいずれも認められなかった（参照66 #382）。

⑤卵および乳汁への移行

放射能標識したNIVとアセチル化NIV(フザレノン-X)を授乳期のICRマウスに、それぞれ 40 および 43 mg/kg体重の用量で強制経口投与した後、6 および 24 時間後に測定を行った結果、母動物の乳汁から放射能が検出された。また、哺乳マウスの肝臓及び腎臓からも放射能が検出された。非ラベル化物質の分析から、アセチル化NIVは主に母動物の体内でNIVに変換された後、胎児及び哺乳マウスに移行するものと考えられた（参照69 #653）。

（2）酵素および他の生化学パラメータへの影響

NIVを 0.014, 0.071, 0.355, 1.774 及び 8.87 mg/kg体重の用量で週 3 回、4 週間にわたって雄のC57B16 マウスに経口投与した結果、ウエスタンブロット法による解析ではP450 1a, 2b, 2c, 3a及び 4aは変化しなかった（参照71 #634）。

以上より、ニバレノールは、主に腸内細菌叢による脱エポキシ化により毒性が低

い代謝物に代謝され、主として糞便中に排泄される。また、アセチル化NIV(フザレノン-X)は脱アセチル化されてNIVに変換された後、代謝を受ける(図3)。

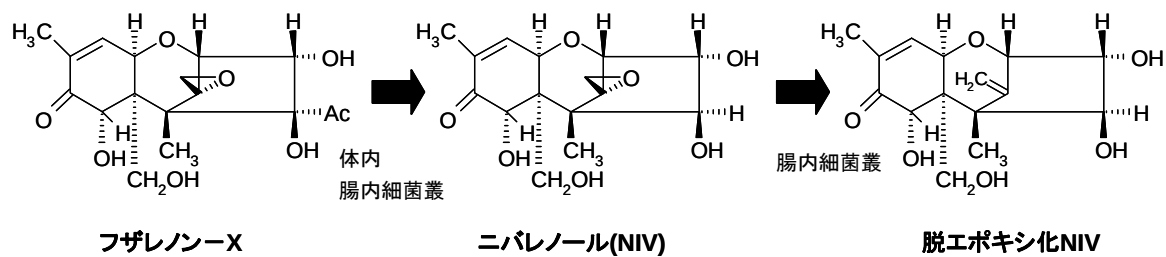


図3 主なニバレノールの代謝

< 参考文献 >

- 1 Worldwide regulations for mycotoxins in food and feed in 2003: FAO Food and Nutrition Paper 81.
- 2 EC Commision Regulation No.1126/2007
http://www.fsai.ie/uploadedFiles/Commission_Regulation_EC_No_1126_2007.pdf
- 3 JECFA monographs DEOXYNIVALENOL: Evaluation of certain mycotoxins. WHO Food Additives Series, No.47/FAO Food and Nutrition Paper 74, 2001.
- 4 IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; Vol.56: Some Naturally Occurring Substances: Food Items and Constituents, Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins, 1993, 397-444.
- 5 Mirocha, C.J., Xie, W. and Filho, E.R. Chemistry and detection of *Fusarium* mycotoxins. In: *Fusarium* Head Blight of Wheat and Barley (edit. K.J.Leonard and W.R.Bushnell), pp.144-164, 2003: The American Phytopathological Society, St. Paul, Minn, USA.
- 6 Miller, J.D. Mycotoxins in small grains and maize: Old problems, new challenges. *Food Addit. Contam.* 25, 219-230 (2008).#539
- 7 Leslie, J.F. and Summerell, B.A. The *Fusarium* Laboratory Manual. Blackwell Publ., Ames, Iowa, USA, p.388 (2006).
- 8 青木孝之. *Fusarium* 属の分類法. *Microbiol. Cult. Coll.*, 25, 1-12 (2009).
- 9 Bushnell, W.R., Hazen, B.E. and Pritsch, C. Histology and physiology of *Fusarium* head blight. In: *Fusarium* Head Blight of Wheat and Barley (edit. K.J.Leonard and W.R.Bushnell), pp.44-83, 2003: The American Phytopathological Society. St. Paul, Minn, USA.
- 10 Suga, H., Karugia, G.W., Ward, T., Gale, L.R., Tomimura, K., Nakajima, T., Miyasaka, A., Koizumi, S., Kageyama, K. and Hyakumachi, M. Molecular characterization of the *Fusarium graminearum* species complex in Japan. *Phytopathology* 98, 159-166 (2008).
- 11 Lee, J., Chang, I.-Y., Kim, H., Yun, S.-H., Leslie, J.F. and Lee, Y.-W. Genetic diversity and fitness of *Fusarium graminearum* populations from rice in Korea. *Appl. Environ. Microbiol.* 75, 3289-3295 (2009).
- 12 Zhang, J.-B., Li, H.-P., Dang, F.-J., Qu, B., Xu, Y.-B., Zhao, C.-S. and Liao, Y.-C. Determination of the trichothecene mycotoxin chemotypes and associated geographical distribution and

- phylogenetic species of the *Fusarium graminearum* clade from China. *Mycol.Res.* 111, 967-975 (2007).
- 13 Tatsuno,T. Scabby wheat intoxication and discovery of nivalenol (a review). *Mycotoxins* 45, 11-12 (1997).
 - 14 O'Donnell,K. Phylogenetic evidence indicates the important mycotoxigenic strains Fn-2, Fn-3, Fn-2B, Fn-M represent a new species of *Fusarium*. *Mycotoxins* 45, 1-10, (1997).
 - 15 芳澤宅實. トリコテセン系マイコトキシンによるヒトの中毒事例. マイコトキシン 53(2), 113-118 (2003).(#710)
 - 16 宇田川俊一・辰野高司. 米穀の安全性とカビ毒(マイコトキシン)－黄変米研究史から－. 薬史学雑誌 39(2), 321-342 (2004).
 - 17 芳澤宅實. DON 研究 30 年の軌跡. マイコトキシン 56(1), 11-16 (2006). (#711)
 - 18 Yoshizawa,T. and Morooka,N. Deoxynivalenol and its monoacetate: new mycotoxins from *Fusarium roseum* and moldy barley. *Agric.Biol.Chem.*, 37, 2933-2934 (1973).(#325)
 - 19 Vesonder,R.F., Ciegler,A. and Jensen,A.H. Isolation of the emetic principle from *Fusarium*-infected corn. *Appl.Environ.Microbiol.*, 26, 1008-1010 (1973).(#322)
 - 20 Miller,J.D., Taylor,A. and Greenhalgh,R. Production of deoxynivalenol and related compounds in liquid culture by *Fusarium graminearum*. *Can.J.Microbiol.*, 29, 1171-1178 (1983).(#258)
 - 21 Greenhalgh,R., Levandier,D., Adams,W., Miller,J.D., Blackwell,B.A., McAlees,A.J. and Taylor,A. Production and characterization of deoxynivalenol and other secondary metabolites of *Fusarium culmorum* (CMI 14764; HLX 1503). *J.Agric.Food Chem.*, 34, 98-102 (1986).(#222)
 - 22 Aoki,T. and O'Donnell,K. *Fusarium kyusyuense* sp. nov. from Japan. *Mycoscience* 39, 1-6 (1998).
 - 23 Tatsuno,T., Saito,M., Enomoto,M. and Tsunoda,H. Nivalenol, a toxic principle of *Fusarium nivale*. *Chem,Pharm.Bull.*, 16, 2519-2520 (1968). (#295)
 - 24 Tatsuno,T., Fujimoto,Y. and Morita,Y. Toxicological research on substances from *Fusarium nivale* III. The structure of nivalenol and its monoacetate. *Tetrahedron Lett.*, 33, 2823-2826 (1969). (#296)

- 25 Ueno,Y., Ishikawa,Y., Saito-Amakai, K. and Tsunoda,H.
Environmental factors influencing the production of fusarenon-X,
a cytotoxic mycotoxin of *Fusarium nivale* Fn2B.
Chem.Pharm.Bull., 18, 304-312 (1970). (#310)
- 26 Worrell, N.R., Mallett, A.K., Cook, W.M., Baldwin, N.C.P. & Shepherd, M.J.
The role of gut microorganisms in the metabolism of deoxynivalenol
administered to rats. *Xenobiotica* 19, 25-32 (1989). (#183)
- 27 Kollarczik, B., Gareis, M. & Hanelt, M. In vitro transformation of the
fusarium mycotoxins deoxynivalenol and zearalenone by the normal gut
microflora of pigs. *Nat. Toxins* 2, 105-110 (1994). (#84)
- 28 He, P., Young, L.G. & Forsberg, C. Microbial transformation of
deoxynivalenol (vomitoxin). *Appl. Environ. Microbiol.* 58, 3857-3863 (1992).
(#56)
- 29 Prelusky, D.B., Hartin, K.E., Trenholm, H.L. & Miller, J.D. Pharmacokinetic
fate of carbon-14-labeled deoxynivalenol in swine. *Fundam. Appl. Toxicol* 10,
276-286 (1988). (#138)
- 30 Eriksen, G.S., Pettersson, H., Johnsen, K. & Lindberg, J.E. Transformation
of trichothecenes in ileal digesta and faeces from pigs. *Arch Tierernahr* 56,
263-274 (2002). (#472)
- 31 Young, J.C., Zhou, T., Yu, H., Zhu, H. & Gong, J. Degradation of
trichothecene mycotoxins by chicken intestinal microbes. *Food Chem Toxicol*
45, 136-143 (2007). (#618)
- 32 Sundstol Eriksen, G. & Pettersson, H. Lack of de-epoxidation of type B
trichothecenes in incubates with human faeces. *Food Addit Contam* 20,
579-582 (2003). (#583)
- 33 Lake, B.G., et al. Studies on the metabolism of deoxynivalenol in the rat.
Food Chem. Toxicol. 25, 589-592 (1987). (#90)
- 34 Danicke, S., et al. On the toxicokinetics and the metabolism of
deoxynivalenol (DON) in the pig. *Arch Anim Nutr* 58, 169-180 (2004).
(#453)
- 35 Goyarts, T. & Danicke, S. Bioavailability of the *Fusarium* toxin
deoxynivalenol (DON) from naturally contaminated wheat for the pig.
Toxicol Lett 163, 171-182 (2006). (#484)
- 36 Prelusky, D.B., Veira, D.M. & Trenholm, H.L. Plasma pharmacokinetics of
the mycotoxin deoxynivalenol following oral and intravenous administration
to sheep. *J. Environ. Sci. Health B* 20, 603-624 (1985). (#133)
- 37 Prelusky, D.B., Veira, D.M., Trenholm, H.L. & Hartin, K.E. Excretion profiles

- of the mycotoxin deoxynivalenol following oral and intravenous administration to sheep. *Fundam. Appl. Toxicol* 6, 356-363 (1986). (#135)
- 38 Prelusky, D.B., Trenholm, H.L., Lawrence, G.A. & Scott, P.M. Nontransmission of deoxynivalenol (vomitoxin) to milk following oral administration to dairy cows. *J. Environ. Sci. Health B*, 19, 593-609 (1984). (#132)
 - 39 Amuzie, C.J., Harkema, J.R. & Pestka, J.J. Tissue distribution and proinflammatory cytokine induction by the trichothecene deoxynivalenol in the mouse: comparison of nasal vs. oral exposure. *Toxicology* 248, 39-44 (2008). (#412)
 - 40 Pestka, J.J. & Amuzie, C.J. Tissue distribution and proinflammatory cytokine gene expression following acute oral exposure to deoxynivalenol: comparison of weanling and adult mice. *Food Chem Toxicol* 46, 2826-2831 (2008). (#553)
 - 41 Prelusky, D.B. & Trenholm, H.L. Tissue distribution of deoxynivalenol in swine dosed intravenously. *J. Agric. Food Chem.* 39, 748-751 (1991). (#130)
 - 42 Prelusky, D.B., Hamilton, R.M.G., Trenholm, H.L. & Miller, J.D. Tissue distribution and excretion of radioactivity following administration of carbon-14-labeled deoxynivalenol to white Leghorn hens. *Fundam. Appl. Toxicol* 7, 635-645 (1986). (#134)
 - 43 Yoshizawa, T., Hiroaki, T. & Ohi, T. Structure of a novel metabolite from deoxynivalenol, a trichothecene mycotoxin, in animals. *Agric. Biol. Chem.* 47, 2133-2135 (1983). (#187)
 - 44 Cote, L.-M., Dahlem, A.M., Yoshizawa, T., Swanson, S.P. & Buck, W.B. Excretion of deoxynivalenol and its metabolite in milk, urine and feces of lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.* 69, 2416-2423 (1986). (#25)
 - 45 Yoshizawa, T., Cote, L.-M., Swanson, S.P. & Buck W.B. Confirmation of DOM-1, a deepoxidation metabolite of deoxynivalenol, in biological fluids of lactating cows. *Agric. Biol. Chem.* 50, 227-229 (1986). (#188)
 - 46 Meky, F.A., et al. Development of a urinary biomarker of human exposure to deoxynivalenol. *Food Chem Toxicol* 41, 265-273 (2003). (#538)
 - 47 Eriksen, G.S., Pettersson, H. & Lindberg, J.E. Absorption, metabolism and excretion of 3-acetyl DON in pigs. *Arch Tierernahr* 57, 335-345 (2003). (#473)
 - 48 Prelusky, D.B., Veira, D.M., Trenholm, H.L. & Foster, B.C. Metabolic fate and elimination in milk, urine and bile of deoxynivalenol following administration to lactating sheep. *J. Environ. Sci. Health B* 22, 125-148 (1987). (#137)

- 49 Prelusky, D.B., Trenholm, H.L., Hamilton, R.M.G. & Miller, J.D. Transmission of carbon-14 deoxynivalenol to eggs following oral administration to laying hens. *J. Agric. Food Chem.* 35, 182-186 (1987). (#136)
- 50 Prelusky, D.B., Hamilton, R.M.G. & Trenholm, H.L. Transmission of residues to eggs following long-term administration of carbon-14 labelled deoxynivalenol to laying hens. *Poultry Sci.*, 68, 744-748 (1989). (#139)
- 51 Charmley, E., et al. Influence of level of deoxynivalenol in the diet of dairy cows on feed intake, milk production, and its composition. *J. Dairy Sci.* 76, 3580-3587 (1993). (#24)
- 52 Seeling, K., et al. Effects of *Fusarium* toxin-contaminated wheat and feed intake level on the biotransformation and carry-over of deoxynivalenol in dairy cows. *Food Addit Contam* 23, 1008-1020 (2006). (#574)
- 53 Keese, C., et al. No carry over of unmetabolised deoxynivalenol in milk of dairy cows fed high concentrate proportions. *Mol Nutr Food Res* 52, 1514-1529 (2008).
- 54 Hunder, G., et al. Influence of subchronic exposure to low dietary deoxynivalenol, a trichothecene mycotoxin, on intestinal absorption of nutrients in mice. *Food Chem. Toxicol.* 29, 809-814 (1991). (#63)
- 55 Friedman, L., et al. Effects of T-2 toxin (T2), deoxynivalenol (DON), zearalenone (Z) and DON+Z on macromolecular synthesis by male rat spleen slices. *FASEB J.* 10, A458 (1996). (#40)
- 56 Awad, W.A., Rehman, H., Bohm, J., Razzazi-Fazeli, E. & Zentek, J. Effects of luminal deoxynivalenol and L-proline on electrophysiological parameters in the jejunums of laying hens. *Poult Sci* 84, 928-932 (2005). (#420)
- 57 Awad, W.A., Razzazi-Fazeli, E., Bohm, J. & Zentek, J. Influence of deoxynivalenol on the D-glucose transport across the isolated epithelium of different intestinal segments of laying hens. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 91, 175-180 (2007). (#419)
- 58 Awad, W.A., Razzazi-Fazeli, E., Bohm, J. & Zentek, J. Effects of B-trichothecenes on luminal glucose transport across the isolated jejunal epithelium of broiler chickens. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 92, 225-230 (2008). (#418)
- 59 Szkudelska, K., Szkudelski, T. & Nogowski, L. Short-time deoxynivalenol treatment induces metabolic disturbances in the rat. *Toxicol Lett* 136, 25-31 (2002). (#588)
- 60 Ehrlich, K.C. & Daigle, K.W. Protein synthesis inhibition by

- 8-oxo-12,13-epoxytrichothecenes. *Biochem. Biophys. Acta.* 923, 206-213 (1987).
- 61 Betina, V. Structure-activity relations among mycotoxins. *Chem. Biol. Interactions* 71, 105-146 (1989).
 - 62 Sato, N. & Ueno, Y. Comparative toxicities of trichothecenes. in *Mycotoxins in Animal and Human Health* (eds. Rodricks, J.V., Hesseltine, C.W. & Mehlman, M.A.) 295-307 (Park Forest South, Illinois, 1977). (#157)
 - 63 Thompson, W.L. & Wannemacher, R.W., Jr. Structure-function relationships of 12,13-epoxytrichothecene mycotoxins in cell culture: Comparison to whole animal lethality. *Toxicon* 24, 985-994 (1986). (#165)
 - 64 Hedman, R. & Pettersson, H. Transformation of nivalenol by gastrointestinal microbes. *Archives of animal nutrition - Archiv fur Tierernahrung* 50, 321-329 (1997). (#381)
 - 65 Poapolathep, A., Sugita-Konishi, Y., Doi, K. & Kumagai, S. The fates of trichothecene mycotoxins, nivalenol and fusarenon-X, in mice. *Toxicon* 41, 1047-1054 (2003). (#652)
 - 66 Hedman, R., Pettersson, H. & Lindberg, J.E. Absorption and metabolism of nivalenol in pigs. *Archives of animal nutrition - Archiv fur Tierernahrung* 50, 13-24 (1997). (#382)
 - 67 Poapolathep, A., et al. Fate of fusarenon-X in broilers and ducks. *Poult Sci* 87, 1510-1515 (2008). (#651)
 - 68 Tep, J., et al. Transepithelial transport of fusariotoxin nivalenol: mediation of secretion by ABC transporters. *Toxicol Lett* 170, 248-258 (2007). (#658)
 - 69 Poapolathep, A., Sugita-Konishi, Y., Phitsanu, T., Doi, K. & Kumagai, S. Placental and milk transmission of trichothecene mycotoxins, nivalenol and fusarenon-X, in mice. *Toxicon* 44, 111-113 (2004). (#653)
 - 70 Onji, Y., et al. Deepoxynivalenol: a new metabolite of nivalenol found in the excreta of orally administered rats. *J. Agric. Food Chem.* 37, 478-481 (1989). (#274)
 - 71 Gouze, M.E., et al. Effect of subacute oral doses of nivalenol on immune and metabolic defence systems in mice. *Vet Res* 38, 635-646 (2007). (#634)

2. 実験動物等における毒性

毒性データのとりまとめにあたっては、DON または NIV それぞれを投与したときに特異的な毒性兆候を明らかにするため、他の毒素が混入している可能性のある自然汚染の飼料を投与した実験を除き、基本的に精製物を投与したデータを用いた。また、今回の評価は食品中の DON 及び NIV に関する評価であることから、経口投与のデータを中心にとりまとめた。

A. デオキシニバレノール (DON)

(1) 急性毒性

DON の経口投与による半数致死量(LD₅₀)を表 3 に示した。経口単回投与による DON の毒性兆候としては、消化管、リンパ組織への障害、また、嘔吐作用が特徴である。

表 3 デオキシニバレノール (DON) の急性経口毒性試験における LD50 値

動物種および系統	投与物質	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照 文献
マウス、ddy、6 週齢雄 および 4 週齢雌	精製 DON	46	1 #186
マウス、B6C3F ₁ 、離乳後	精製 DON	78	2 #37
マウス、ddy、6 週齢雄 および 4 週齢雌	精製 3-AcDON ^{*1}	34	1 #186
マウス、B6C3F ₁ 、離乳後	精製 15-AcDON ^{*2}	34	2 #37
ニワトリ	精製 DON	140	3 #61

*1: 3-アセチル化デオキシニバレノール

*2: 15-アセチル化デオキシニバレノール

経口LD₅₀ 値は、マウスに精製DONを投与したとき 46(参照1 #186)および 78 mg/kg体重(参照2 #37)と報告されており、消化管出血壊死、骨髄、腎の壊死などが顕著であった。

マウスの経口単回投与の実験では、100 mg/kg体重の用量で、消化管、骨髄とリンパ組織の広範な壊死が報告されており(参照2 #37)、別のマウスを用いた実験では、32 mg/kg体重以上の投与で、胃底部出血、くも膜下出血および睾丸充血が認められている(参照1 #186)。

ブタの単回投与の実験では、0.4 mg/kg体重のDON投与により、十二指腸(粘膜充血・浮腫)、空腸(絨毛の充血、好酸球浸潤、リンパろ胞拡張)、回腸(リンパろ胞増加)、肝臓(肝細胞空胞変性・壊死、充血)に影響がみられた(参照4 #1043)。

DON の投与による催吐試験の結果を表 4 に示した。静脈内や腹腔内投与に

より経口投与と同レベルの用量で催嘔作用が見られていることから、神経系への作用が考えられる。

表 4 精製デオキシニバレノール (DON) を投与したブタにおける催吐試験の結果

品種、体重、週齢	投与経路	投与物質	ED ₅₀ (mg/kg 体重)	LOAEL (mg/kg 体重)	NOAEL (mg/kg 体重)	参考文献
9～10 kg	経口	精製 DON		0.1	0.075	5 #38
	腹腔内	精製 DON		0.05	0.025	5 #38
10～15 kg	経口	精製 DON		0.05	0.025	6 #119
	腹腔内	精製 DON		0.05	0.025	6 #119
10～15 kg	経口	精製 15-AcDON ^{*1}		0.075	0.05	6 #119
	腹腔内	精製 15-AcDON		0.075	0.05	6 #119
12～25 kg	経口	精製 DON	0.075	0.05	0.025	7 #131
	静脈内	精製 DON	0.020	0.02	0.015	7 #131

*1: 15-アセチル化デオキシニバレノール

ブタへの経口投与の場合、最小嘔吐用量は 0.05～0.2 mg/kg体重であった。イヌへの精製DONの 0.1 mg/kg体重の皮下投与で嘔吐が見られた報告がある(参照1 #186)。ヒツジおよびブタに 1.0 mg/kg体重の用量を静脈内投与後、DONは、脳脊髄液中に検出された。ブタではヒツジの約 2.5 倍の毒素が脳脊髄液に達することが示された(参照 8 #140)。セロトニン (5HT₃, 5-hydroxytryptamine, type3)受容体拮抗薬の投与により、DONによるブタにおける嘔吐が抑制されたという報告がある(参照7 #131)。また、げっ歯類で 5HT₃受容体を介した小腸運動の抑制作用が報告されており、胃の弛緩や胃内容排泄遅延が認められている(参照9 #32)。

【論点メモ】

ブタを用いた催吐試験において、比較的低用量で嘔吐が認められている点について、どのように解釈するか。

(参考)

JECFA (2000) では、強制経口投与の方が混餌投与の方が嘔吐を引き起こす用量がかなり低い点に着目し、この差は強制経口投与に伴う急速大量摂取の影響としている。また、通常、人が暴露する場合は、混餌投与に相当するとしている。

(2) 亜急性毒性試験

表 5 に DON の投与による亜急性毒性試験の結果を示した。

**表 5. 精製デオキシニバレノール (DON) の経口または
混餌投与による亜急性毒性試験の結果**

動物種等	投与 期間	投与量 (mg/kg 飼 料)	投与量 (mg/kg 体 重/日)	所見	LOAEL mg/kg 体 重	NOAEL mg/kg 体 重	備考	参照 文献
マウス、 BALB/c、 雄、4~6 週	7 日	2.5, 5, 10, 20, 50	0.35, 0.67, 1.3, 2.7, 6.5	摂餌量、体重増加率、 胸腺重量の減少、心蛋 白質合成量減少；石灰 化を伴う心内膜炎(10 および 20 mg/kg 飼料 の 2~3 週投与)	1.3	0.67	指標:体重 減少	10 #149
マウス、 ICR、雌 雄、3 週 齢	14 日	2, 4, 8	0.37, 0.76, 1.5(雄) 0.41, 0.81, 1.59(雌)	摂餌量減少および成長 抑制、赤血球数の減少	N/A	N/A		11 #153
マウス、 ICR、雌 雄、3 週 齢	14 日	8, 12, 16, 20	1.2, 1.8, 2.4, 3	体重増加抑制、摂餌量 減少	<1.2	N/A	体重当り の投与量 は換算値	12 #152
マウス、 BALB/c Swiss-W ebstar、 雄、離乳 後	35 日		0.75, 2.5, 7.5	摂餌量減少、胸腺重量 減少、脾臓・胸腺・リ ンパ節・消化管の萎縮	2.5	0.75		13 #3
マウス、 NMRI、 雄、18 g	42 日	0.1, 1, 10	0.014, 0.14, 1.4	体重増加抑制、栄養素 取り込み障害	1.4	0.14	体重当り の投与量 は換算値、 指標:体重 増加抑制	14 #63
マウス、 B6C3F ₁ 、 雌、離乳 後	56 日	0.5, 2, 5, 10, 25	0.07, 0.28, 0.7, 1.4, 3.5	体重増加抑制、肝重量、 腎重量の減少	0.28	0.07	体重当り の投与量 は換算値、 指標:体重 増加抑制	15 #36
マウス、 B6C3F ₁ 、 雌、離乳 後	56 日	0.5, 2.0, 5.0		摂餌量、体重、肝臓お よび腎臓の重量、脾臓 の体重比重量の減少	0.7	0.28	15-AcDO N*1 のデー タ、体重当 りの投与 量は換算 値	16 #117
ラット、 Sprague- Dawley、 雌雄、離 乳後	60 日		0.25, 0.5, 1	体重増加率減少、摂餌 量減量、空腸および脾 臓のチミジン取り込み 率減少	0.25 (雌)	N/A	指標:体重 増加抑制	17 #4

ラット、 Sprague- Dawley、 雄、 190-210g	90 日	20		飼料効率減少	1	N/A	体重当りの 投与量は 換算値	18 #264
ブタ、ヨ ークシャ ー、10～ 13 kg、去 勢雄	32 日	1, 3	0.08, 0.24	摂餌量および体重増加 率の減少。血漿中 α グ ロブリン、コルチゾー ル減少。	0.24	0.08		19 #141
ブタ、去 勢雄、27 kg	49 日	4.7	0.19	摂餌量減少(29%)、体重 増加率減少(27%)	0.19	N/A	体重当りの 投与量は 換算値	20 #39
ブタ、10 kg、雌	56 日	0.3, 0.6, 1.2	0.012, 0.024, 0.048	体重増加率減少なし	N/A	0.048	体重当りの 投与量は 換算値	21 #48
ブタ、60 kg	90 日	1	0.04	体重増加率減少なし、 臨床的影響なし、腎の リンパ球浸潤や尿細管 上皮の変性などあり(統 計学的に有意でない)	0.04	N/A	体重当りの 投与量は 換算値、 指標: 病 理変化	22 #99
ブタ、雄 12-15週、 ヨークシャ ー、	2～3 週	6 mg/kg DON と 2 mg/kg 15-AcDO N または 3-AcDON *2 と 6 mg/kg DON	(0.24 DON, 15-AcD ON また は 3-AcDO N 0.0815+ DON 0.24)	DON で摂餌量及び体 重増加率の減少。DON とその他のトリコテセ ン類との間に重大な複 合作用は認められなか った。	N/A	N/A	精製 DON, 15-AcDO N, 3-AcDON との複合 作用なし	23 #360
シチメン チョウの ヒナ、雌、 開始時点 で1日齢	21 日	20	1.6	摂餌量、体重増加率、 血液学的、大部分の血 清パラメータ、組織検 査所見、心重量および 腎重量への影響なし、 血清中カルシウム減少	1.6	N/A	トウモロ コシで培 養した半 精製 DON、体 重当りの 投与量は 換算値	24 #104
アカゲザ ル	14 日		1, 5	血小板数の減少、血小 板の付着能の減少、フ ィブリノゲン濃度減少	1	N/A	単回経口 投与	25 #35

*1: 15-アセチル化デオキシニバレノール

*2: 3-アセチル化デオキシニバレノール

① マウス

BALB/c雄マウス 1 群 4 匹に、0、2.5、5、10、20、50 mg/kg飼料(0.35、0.67、1.3、2.7、6.5 mg/kg体重/日) のDONを 7 日間混餌投与した結果、すべての用量で摂餌量減少、1.3 mg/kg体重で体重減少、胸腺重量減少および心蛋白質合成の減少が認められた。また、10 および 20 mg/kg飼料を 2～3 週投与した場合、石灰化を伴う心膜炎が出現した。LOAELは 1.3 mg/kg体重/日(10 mg/kg飼料)、NOAELは 0.67 mg/kg体重/日(5 mg/kg飼料)であった(参照10 #149)。

ICRマウス雌雄に、ICRマウスにDONを 0、4、8、12、16、20 mg/kg混餌投与した結果、7 日目から 8 mg/kg投与以上で摂餌量の減少と体重増加率の有意な減少が認められた(参照12 #152)。0、2、4、8 mg/kg飼料のDONを 14 日間投与したところ、最初の 7 日間、後の 7 日間とも特に雄の摂餌量が有意に減少し、2 mg/kg、4 mg/kg飼料の摂餌量は期間中同じであった。雄の体重増加率が初期に減少したが、後半の 2 週目では 8 mg/kg投与群のみが減少した。(参照11 #153)。

離乳後のSwiss-Webstarマウス(1 群雄 24 匹)に、0、0.75、2.5、7.5 mg/kg体重/日のDONを 35 日間強制経口投与する反復投与毒性試験が実施された。高用量の 2 群では試験中にほとんどのマウスが死亡した。2.5 mg/kg体重/日投与群で、胸腺細胞減少、脾臓におけるリンパ球と髄外造血の減少、および胃粘膜腺の拡張と小腸陰窩上皮壊死が認められ、骨髓(網状赤血球および赤血球造血増加)および血液学的パラメータ(赤血球数、HCT、Hb、MCHCの減少)にも影響が認められた。全ての投与群において、摂餌量減少、体重減少、胸腺、心臓および胃の相対重量の増加が認められた。LOAELは 2.5 mg/kg体重/日、NOAELは 0.75 mg/kg体重/日であった(参照文献13 #3)。

体重 18 gのNMRI雄マウスに、0、0.1、1、10 mg/kg飼料のDONを 6 週間混餌投与した結果、体重増加は 10 mg/kg飼料のDONを与えた群で有意に減少した(参照文献14 #63)。

B6C3F₁ マウス(1 群雌各 8 匹)に、0.5、2、5、10、25 mg/kg飼料のDONを 56 日混餌投与する反復投与毒性試験が実施された。2 mg/kg飼料/日以上の投与群で体重増加率の減少が認められた。胸腺、脾臓、肝臓、腎臓および脳の重量が用量依存的に減少したが、組織学的変化はなかった。LOAELは 0.28 mg/kg体重/日(2 mg/kg飼料/日)、NOAELは 0.07 mg/kg体重/日(0.5 mg/kg飼料/日)と考えられた(参照文献15 #36)。

B6C3F₁ マウス(1 群雌 10 匹)に、0.5、2、5 mg/kg飼料(0.07、0.28、0.7 mg/kg体重/日)の 15-AcDONを 56 日混餌投与する反復投与毒性試験が実施された。0.7 mg/kg体重/日の投与群で、摂餌量、体重、肝臓および腎臓の重量が減少し、脾臓の体重比重量が減少した。LOAELは 0.7 mg/kg体重/日、NOAELは 0.28 mg/kg体重/日と考えられた(参照文献16 #117)。

② ラット

離乳後のSprague-Dawleyラット雌雄各 25 匹からなる群に、精製DON含有飼料(0.25、0.5、または 1 mg/kg体重/日に相当)を 60 日間投与する反復投与毒性試験が実施された。すべての群の雌および 1 mg/kg体重/日投与群の雄で、摂餌量減少による体重増加抑制が認められた。1 mg/kg体重/日投与群において雄の空腸および脾臓におけるチミジン取り込み率が有意に減少した。臓器重量、血液学および骨髄パラメータおよび病理組織学的所見に有意な変化は認められなかった。雌ではLOAELは 0.25 mg/kg体重/日と考えられた(参照17 #4)。

精製したDONを 20 mg/kgの濃度で飼料に混入し、雄性Sprague-Dawleyラットに 90 日間自由摂取させたところ、有意な臨床症状は観察されなかった。DON摂取群のラットは飼料効率が低かったが、飼料忌避はなかった。最終体重は、DON摂取群で減少した(参照18 #264)。

③ ブタ

精製DONまたは自然汚染トウモロコシとして、DONを 0、1 または 3 mg/kg 含む飼料を体重 10~13 kgの去勢雄性ヨークシャーブタに 32 日間投与する反復投与毒性試験が実施された。精製DONの推定摂取量は 0.08 および 0.24 mg/kg体重/日、自然汚染DONの推定摂取量は 0.09 および 0.22 mg/kg 体重/日であった。汚染飼料には 3 mg/kg飼料の 15-AcDONおよび 1.3 mg/kg飼料のNIVも含まれていた。3 mg/kg飼料投与では、給餌開始後間もなく摂餌量および体重増加率が有意に減少した。精製DON摂取ブタの体重増加率が数日後に回復したのに対し、自然汚染DON摂取ブタの値は試験を通じて減少し続けた。対照群と比較してDON摂取群のブタにおける血清中 α グロブリン濃度が低値となり、高用量群でコルチゾール濃度が高かった(参照19 #141)。

雄ヨークシャーブタにDONを 6 mg/kg混餌投与した結果、投与開始から 1~2 週間で対照群に比べて有意な摂餌量および体重増加率の減少が認められた(参照23 #360)。

去勢ブタ(27.5 $\pm$ 0.5 kg体重)に精製DONを 4.7 mg/kg飼料の濃度で添加し 7 週間与えたところ、摂餌量および体重増加率が減少した。換算したLOAELは 0.19 mg/kg体重/日であった(参照20 #39)。

0.3、0.6、および 1.2 mg/kgの割合でDONを含む飼料を 8 週間にわたってブタに与えたところ、飼料中のDONにより引き起こされる体重増加への有意な影響は見られなかった。換算したNOAELは 0.048 mg/kg体重/日であった(参照21 #48)。

1 mg/kgの割合でDONを含む飼料を 90 日間ブタに投与する反復投与毒性試験が実施された。病理組織学的検査では、1 mg/kgのDONにより腎のリンパ球浸潤や尿細管上皮の変性などが少数例に見られたが、統計学的に有意な変化で

はなかった(参照22 #99)。

④ シチメンチョウ

七面鳥家禽雛に生後1日齢から21日間DONを20 mg/kg含む飼料を給餌した。摂餌量、体重増加率、血液学的パラメータ(MCV、MCH、MCHC)、組織検査所見、心重量および腎重量への影響はなかったものの、血清中カルシウムが減少した(参照24 #104)。

⑤ サル

アカゲザル各1～2頭からなる群にDON 1、5、10、25 または 50 mg/kg 体重の単回経口投与および1 または 5 mg/kg 体重/日を2週間反復経口投与したところ、3週後から1 mg/kgで血小板数の減少、血小板の付着能の減少、フィブリノゲン濃度減少などの血液凝固能の減少が認められた。血液凝固パラメータは1.5～2ヶ月後に正常化した(参照25 #35)。

(3) 慢性毒性・発がん性

B6C3F₁マウスを用いた2年間の混餌投与による慢性毒性試験が行われた。雌雄各50匹からなる群にDON(純度95%超; 3-AcDONおよび15-AcDONを含まない)を0、1、5 または 10 mg/kg含有する飼料(雄でそれぞれ0、0.1、0.5 および1.1 mg/kg体重/日、雌でそれぞれ0、0.1、0.7 および1.6 mg/kg体重/日に相当)が与えられた。雌の平均1日摂餌量に変化はなかったが、雄では高用量の2群における摂餌量が有意に約8%減少した。500日後の体重(および体重増加率)の減少が1、5および10 mg/kg飼料群の雌でそれぞれ8.7%(13%)、21%(32%)、38%(56%)、雄でそれぞれ1%(1.6%)、6.8%(11%)、21%(33%)であった。5 および 10 mg/kg飼料群の雌で血清中のIgAの56%増加およびIgGの10%未満の増加が認められた。5 および 10 mg/kg飼料群の雄において肝臓の相対重量が減少し、10 mg/kg飼料群では脾臓の相対重量が減少するとともに精巣の相対重量が有意に増加した。各臓器・組織における前腫瘍性病変および腫瘍性病変の発生率増加は認められなかった。肝臓における前腫瘍性病変および腫瘍性病変の発生率ならびに腓ランゲルハンス島における非腫瘍性病変の発生率は用量依存的に減少し、この減少は統計学的に有意であった。肝臓における増殖性病変の減少は、この系統のマウスで知られている体重と肝細胞癌自然発生率との正の相関を反映した影響と考えられた。NOAELは飼料中の含有率で1 mg/kg、つまり0.1 mg/kg 体重/日であった(参照26 #71)。

(4) 生殖発生毒性

表 6 に DON の生殖発生毒性試験の結果を示した。

表 6 デオキシニバレノールの生殖発生毒性試験の結果

動物種、系統、性、年齢	試験	用量		投与経路	作用	LOAEL (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	参考文献
		飼料中の含有率 (mg/kg)	1日あたりの摂取量 (mg/kg 体重/日)					
マウス、Swiss Webster、30 g	発達毒性、第 8～11 日		0.5, 1, 2.5, 5, 10, 15	強制経口	催奇形性、胎子吸収増加、骨格異常	1	0.5	27 #78
マウス、Swiss Webster、離乳後	繁殖毒性、1 世代、胎内		0.375, 0.75, 1.5, 2	飼料	母動物毒性および/または胚毒性	0.375	N/A	28 #79
マウス、3 系統	生殖器への影響	10	1.4	飼料	体重増加抑制、精巣上体尾部の重量減少	1.4	N/A	29 #162
ラット、Sprague-Dawley、30 日齢	繁殖毒性、1 世代、胎内		0.25, 0.5, 1	飼料	子の腎盂と膀胱拡張	0.25	N/A	28 #79
ラット、Fischer 344	発達毒性、第 1～21 日	0.5, 2, 5	0.025, 0.1, 0.25	飼料	催奇形性なし、繁殖毒性なし、母動物体重減少	0.1	0.025	30 #105
ラット、Sprague-Dawley、165 g	繁殖毒性	20	2	飼料	繁殖力減少	2	N/A	31 #106
ラット	発達毒性、第 7～15 日		0.2, 1, 5, 10	強制経口	胎子毒性；骨化遅延	1	0.2	32 #172
ウサギ	発達毒性、第 0～30 日	0, 7.5, 15, 30, 60, 120, 240	0.3, 0.6, 1, 1.6, 1.8, 2	飼料	胎子吸収増加、母動物および胎子の体重減少	1	0.6	33 #80

① マウス

妊娠第 8～11 日のSwiss Websterマウスに 0、0.5、1、2.5、5、10 または 15 mg/kg体重/日のDONを強制経口投与する発生毒性試験が実施された。10 または 15 mg/kg体重/日投与における胎児吸収発生率は 100%、5 mg/kg体重/日では 80%だった。1、2.5 および 5 mg/kg体重/日投与群の胎児に骨格および内臓の異常が低頻度で認められた。外脳症(26%)、合指(19%)および小脳形成不全(93%)などの内臓異常は主に 5 mg/kg体重/日で認められた。NOAELは、0.5 mg/kg体重/日であった(参照27 #78)。

雌雄マウスに、0、0.375、0.75、1.5 または 2.0 mg/kg体重のDONを混餌投与する生殖および発生毒性試験が実施された。30 日間の投与後にマウス(F0)を交尾、出産させ、子(F1a)は 21 日齢まで検査した。F0 マウスは飼育を続け、2 回目の妊娠雌は妊娠 19 日でと殺し、それらの胎児(F1b)について肉眼観察、内臓、骨格の奇形を検査した。F0 雌雄マウスでは、0.375 mg/kg体重/日以上で摂餌量、飲水量の減少が、F0 雌マウスでは、1.5 mg/kg体重/日で体重減少が認められた。また、2.0 mg/kg体重/日投与群において、F1a子孫では生存子数、生後生存数、生後体重の減少が、F1b胎児で生存胎児数、平均胎児重量の減少が認められた(参照28 #79)。

3 種類の系統のマウス: IL-6KO [B6129-IL6 (tmlKopf) (IL-6 遺伝子欠損)]、WT [B6129F2(無傷IL-6 遺伝子を持つB6129-IL6 の野生型)]、B6C3F₁ マウスにDONが 10 mg/kg飼料の濃度で 90 日間混餌投与する生殖毒性試験が実施された。DON投与群の体重は、対照群に比べて有意に減少した。DON投与IL-6 KOおよびB6C3F₁ マウスでは、精巣上体尾部の重量が有意に減少した(参照29 #162)。

② ラット

雌雄Sprague-Dawleyラットに 0.25、0.5、1.0 または 1.0 mg/kg体重のDONを混餌投与する発生毒性試験が実施された。混餌飼料を 6 週間投与後、交尾させた雌に妊娠全期間中各々の飼料投与を継続し、妊娠最終日にと殺して胎児の生前発生に及ぼす影響を調べた。最低用量から胎児に有意な腎盂と膀胱の拡張が認められた(参照28 #79)。

雌性Fischer 344 ラット各 23 匹からなる群に、精製DON 0.0、0.5、2.0 または 5.0 mg/kgを添加した飼料(それぞれ0、0.025、0.1、0.25 または 0.25 mg/kg体重/日に相当)を妊娠期間中に給餌する発生毒性試験が実施された。2.0 および 5.0 mg/kg飼料群では、妊娠期終了時の母動物体重が軽い傾向があり、子動物および子宮摘出後の母体体重が対照群に比べて有意に軽かったが、いずれの投与群においても、肉眼的異常、骨格異常および内臓異常の発生頻度に統計的に有意な影響は認められなかった(参照30 #105)。

精製DONを 20 mg/kgを含有する餌(約 2 mg/kg体重/日に相当)を、交配前の雄 (1 群 10 匹) および雌 (1 群 25 匹) Sprague-Dawleyラットにそれぞれ 60 日間および 15 日間投与する生殖毒性試験が実施された。妊娠率は、対照群で 80%であるのに対し、DON投与群では 50%に減少した。子動物の性別比、生存率または同腹子の平均数および体重は差がなかった。また、精巣または卵巣の病理組織変化はなかった(参照31 #106)。

妊娠第 7～15 日にかけて、DON水溶液 0.2、1、5 または 10 mg/kg体重/日をラットに強制経口投与した結果、1 mg/kg体重/日以上用量で胎子毒性(骨化遅延などの骨格異常)が認められ、NOAELは、0.2 mg/kg体重/日であった(参照32 #172)。

③ ウサギ

ニュージーランド白色ウサギ (1 群 13～15 匹) に、0、0.3、0.6、1、1.6、1.8 および 2 mg/kg体重/日のDONが混餌投与された。1.8 および 2 mg/kg体重/日における胎子吸収率は 100%であり、1 および 1.6 mg/kg体重/日では胎子体重が減少した。これは母動物の体重および摂餌量減少の影響であると考えられた。催奇形作用は認められなかった。NOAELは、0.6 mg/kg体重/日であった(参照33 #80)。

(5) 遺伝毒性

遺伝毒性試験の結果を表 7 にまとめた。

*Salmonella typhimurium*を用いたエームス試験では、S9 添加の有無にかかわらずDONは突然変異を誘発せず(参照34 #179、35 #83)、初代ラット培養肝細胞を用いた*in vitro*のUDS試験は陰性であった(参照36 #22)。また、DONはV79 細胞の*Hprt*遺伝子座の遺伝子突然変異を誘導しなかった(参照37 #151)。

*In vitro*において、DONは染色体異常誘発作用をラット初代肝細胞(参照35 #83)およびチャイニーズハムスターV79 細胞(参照38 #336、39 #495)で誘導し、ギャップ結合での細胞間伝達を阻害した(参照40 #75)。また、DONはマウスBALB/3T3 胚細胞の形質転換を亢進した(参照41 #158)。

表7 デオキシニバレノールの *in vitro* 遺伝毒性試験結果

評価項目	試験系	濃度	結果	参考文献
復帰突然変異	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100 TA1535, TA1537 ^{*1}	0.4~400 µg/plate	陰性	34 #179
復帰突然変異	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100 ^{*1}	0.7~500 µg/plate	陰性	35 #83
復帰突然変異	E. coli PQ37 による SOS ^{*1}	5~500 µg/assay	陰性	35 #83
遺伝子突然変異	チャイニーズハムスターV79細胞 <i>Hprt</i> 遺伝子 ^{*2}	1~3 µg/mL ^{*3}	陰性	37 #151
不定期 DNA 合成	ラット初代肝細胞	0.1~1000 µg/mL	陰性	36 #22
DNA 修復	<i>E. coli</i> K12(2 株)	0.7~500 µg/mL	陰性	35 #83
染色体異常 ^{*2}	チャイニーズハムスターV79細胞	1 µg/mL	陽 性 (7 倍)	38 #336
染色体異常 ^{*2}	チャイニーズハムスターV79細胞	300 ng/mL	陽 性 (5 倍)	39 #495
染色体異常 ^{*2}	ラット初代肝細胞	0.001~100 µg/mL	陽 性 (6 倍)	35 #83
小核形成	ラット初代肝細胞	最高 100 µg/mL	陰性	35 #83
ギャップ結合細胞 間連絡	チャイニーズハムスターV79細胞	0.1~0.5 µg/mL	阻害	40 #75
形質転換	BALB/c3T3 マウス胚細胞	0.1~1.6 µg/mL	陽性	41 #158

*1; S9 活性活性化を伴う場合と伴わない場合あり

*2: 肝細胞を用いた代謝活性化を伴う場合と伴わない場合あり

*3: 1 µg/mL でコロニーサイズ縮小 ; 10 µg/mL で細胞致死率 90%

【論点メモ】

遺伝毒性試験で一部陽性の結果が得られている点について、どのように解釈するか。

(参考)

①JECFA (2000)

細菌を用いた試験では突然変異を誘発しなかったが、染色体異常が *in vivo* 及び *in vitro* で認められ、DON が遺伝毒性を示すことが示唆された。ただし、*in vivo* で行われた試験では、異常型のほとんどはギャップであり、結果の全体的な意義は不明確とされている。(なお、当該試験については、JECFA の参考文献の記載が間違っており、原著が確認できないため、今回の評価書案には記載していない)

最終的には、マウス発がん性試験で発がん性が認められなかったことを考慮し、TDI を設定。

②SCF (1999)

チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 試験において、DON が染色体異常を誘発する濃度で、タンパク質合成を阻害することに留意すべきとしている。

結論部分では、DON に発がん性及び変異原性は認められず、毒性試験で得られた NOAEL に基づき TDI を設定。

(6) その他（免疫毒性・血液毒性等）

① 免疫毒性

DON による免疫毒性の指標としては、胸腺および脾臓の重量減少、感染抵抗性減弱、白血球減少などが報告されている。

マウス

離乳後のSwiss Websterマウス(1 群雄 12 匹)に、DONを 0.75、2.5、7.5 mg/kg 体重/日での濃度で、5 週間強制経口投与する免疫毒性試験が実施された。7.5 mg/kg体重/日投与のマウスは、3 週間以内にすべて死亡し、0.75、2.5 mg/kg体重/日投与群においては、ヒツジ赤血球に対する抗体応答が抑制され、脾臓および胸腺の重量が減少し、血清中 α -グロブリンが減少した。LOAELは 0.75 mg/kg体重/日であった(参照42 #169)。同一群における追試が実施され、離乳後のSwiss Websterマウス(1 群雌各 6~10 匹)に、精製DONを 0、0.25、0.5、1 mg/kg体重/日の濃度で混餌投与する免疫毒性試験が実施された。0.5 mg/kg体重/日で血清中 α 2-及び β -グロブリンの有意な減少が認められ、リステリア(*Listeria monocytogenes*)感染から死亡までの時間が用量依存的に短縮した。NOAELは0.25 mg/kg体重/日とされた(参照43 #170)。

B6C3F₁ マウス(1 群雌 5 匹)に、精製DONを 0、5、25 mg/kg 飼料で 2~3 週間混餌投与した結果、5 mg/kg体重/日投与群では、等量給餌対照群に比べてヒツジ赤血球に対するプラーク形成細胞応答が弱く、スカシガイヘモシアニンへの過敏症反応が遅延し、リステリア感染抵抗能が減少した。5 mg/kg 含有飼料(1 mg/kg体重/日に相当)の摂取ではこれらのパラメータへの影響がなかった。NOAELは 1.0 mg/kg体重/日であった(参照44 #118)。

B6C3F₁ マウス(1 群雌 8 匹)に、0、0.5、2、10、25 mg/kg飼料(0、0.1、0.4、1.2、5 mg/kg体重/日)の濃度で精製DONを 6 週間混餌投与した結果、10 mg/kg飼料以上において白血球数が用量依存的に減少した。NOAELは 1 mg/kg体重/日であった(参照15 #36)。

BALB/cマウス(1 群雄 8 匹)に、DONを 0、2.5、5、10、20、50 mg/kg飼料(0、0.37、0.75、1.5、3、7.5 mg/kg体重/日)の濃度で 1~2 週間混餌投与する免疫毒性試験が実施された。10 mg/kg飼料以上の群において、ヒツジ赤血球に対する応答、フィトヘマグルチニン(PHA)およびリポ多糖類に対する

脾臓リンパ球応答、PHAに対する胸腺リンパ球応答の有意な減少及び萎縮を伴う胸腺重量の減少が認められた。NOAELは 0.75 mg/kg体重/日であった(参照45 #150)。

BALB/cマウス(1 群雄 10 匹)に、DONを 0、0.2、1、3 mg/L(0、0.024、0.12、0.36 mg/kg 体重/日)の濃度で 4 週間飲水投与することによる、*Salmonella Enteritidis*感染に対する抵抗性の検討が行われた。14 日目にサルモネラ菌を胃内投与した結果、1 および 3 mg/L投与群において感染による死亡が認められたが、0.2 mg/L投与群では死亡は認められなかった。0.24 mg/kg体重/日でDONを投与したマウスの*Salmonella Enteritidis*に対する免疫応答を検討したところ、遅延過敏反応の有意な減少と特異的IgMの有意な減少が認められた。LOAELは 0.12 mg/kg 体重/日であった(参照46 #163)。

Balb/cマウス(1 群雄 4 匹)に、DONを 0、2.5、5、10、20、50、100 mg/kg 飼料/日の濃度で 1 週間混餌投与した結果、胸腺、脾臓重量の減少が認められた。胸腺重量の減少を指標としたNOAELは、0.67 mg/kg体重/日であった(参照10 #149)。

BALB/cマウス(1 群雄 6 匹)に、DONを 2 mg/kg飼料/日の濃度で 14 日間混餌投与した後、トレッドミル上で疲労するまで運動させた結果、有意な脾臓細胞増殖抑制を認めたのは運動を負荷せずに投与したマウスのみであった(換算したLOAELは約 0.28 mg/kg体重/日)(参照47 #521)。

授乳中の同系交配Han:NMR1マウス(1 群 5～10 匹)に、DONを 12.5 mg/kg 体重で単回または 6.25 mg/kg体重で連続 7 日間強制経口投与した結果、乳房炎起炎菌の*Staphylococcus hyicus*および*Mycobacterium avium*感染による症状の軽減が認められた。この作用は、血清中のIgA、IgMおよびIgGの増加が関与することが示唆された(参照48 #5)。

ニワトリ

1 日齢の雌性白色レグホンのヒナ 10 羽に、18 mg/kgのDONを含有する自然汚染コムギ飼料(2.25 mg/kg体重/日)を 18 週間給餌した結果、ニューカッスル病ワクチンに対する抗体応答が抑制された。また、1 日齢のブロイラー 3 羽に、50 mg/kg(6.25 mg/kg体重/日)のDONを含有する飼料を単回投与した結果、リンパ球幼若化現象の抑制が認められた(参照49 #53)。

ブタ

育成期のノルウェーランドレースブタの(1 群雌雄各 8 頭)に、DONを 0.6(対照群)、1.8、4.7 mg/kgの濃度で含有する自然汚染オートムギ飼料(0.024、0.072、0.2 mg/kg体重)を 9 週間混餌投与した結果、破傷風毒素に対する二次抗体応答が用量依存的に減少した。しかしながら、IgA腎症への影

響を示す証拠は認められなかった(参照50 #113)。

離乳子ブタ(1群去勢雄または雌各12頭)に、精製DONを0、280、560、840 µg/kg飼料の濃度で混餌投与する免疫毒性試験が実施された。血液学的検査(白血球数、赤血球数、血小板数、好中球とリンパ球の相対数、ヘマトクリット濃度、ヘモグロビン濃度など)または、血液生化学検査(陽イオン濃度、グルコース濃度、尿素濃度、クレアチニン濃度、ビリルビン濃度、コレステロール濃度、トリグリセリド濃度、血漿酵素活性など)に変化は認められなかった。免疫応答(免疫グロブリンサブセット濃度、リンパ球増殖、サイトカイン産生)への作用も認められなかった(換算したNOAELは約0.66 mg/kg体重/日相当)(参照51 #407)。

② 血清中 IgA レベルの変化および IgA 腎症

実験動物等を用いた試験において IgA に対する影響、およびマウスでは腎糸球体メサンギウム細胞の IgA 沈着に伴う腎症が報告されている。

離乳後のB6C3F1 マウス(1群雌8匹)に、精製DONを0、0.5、2、10、25 mg/kg飼料(0、0.1、0.4、1.2、5 mg/kg体重/日)の濃度で6週間混餌投与した結果、0.4 mg/kg体重/日以上で血清IgAが増加し、5 mg/kg体重/日群の動物の血清IgMが減少した。NOAELは0.1 mg/kg体重/日であった(参照15 #36)。

B6C3F₁ マウス(1群雌5～10匹)に、半精製のDONを25 mg/kg飼料(5 mg/kg体重/日)の濃度で4週間混餌投与した結果、血清IgAが検出可能となり、24週間経過後の値は対照値の17倍となった。一方、血清IgMおよびIgGのレベルは減少した(参照52 #120)。

B6C3F₁ マウス(1群雌雄各7～9匹)に、DONを2、10、25mg/kg飼料の濃度で4～12週間混餌投与し、血清IgA産生に及ぼす影響が調べられた。投与群において、雄では雌よりIgAレベルが一貫して高かった。10 mg/kg以上のDONを混餌投与により、第4、8および12週の血清IgAレベルが雌雄とも持続的に有意に高値を示した。DONが2 mg/kgの飼料では影響がなかった。NOAELは0.4 mg/kg体重/日であった(参照53 #49)。

B6C3F₁ マウスの1群雌雄各50匹に、精製DONを0、1、5、10 mg/kg飼料(雄で0、0.1、0.5、1.1 mg/kg体重/日、雌で0、0.1、0.7、1.6 mg/kg体重/日)の濃度で2年間混餌投与した結果、雌の血清IgAおよびIgGレベルが用量依存的に増加した(参照26 #71)。

B6C3F₁ マウス(1群雌5～10匹)に、DONを10～25 mg/kgの濃度で(2～5 mg/kg体重/日に相当)を混餌投与した結果、4週間以上の25 mg/kg飼料投与によりパイエル板リンパ球および脾臓リンパ球のIgA産生量が有意に増加した(参照52 #120,54 #121,55 ,56 #19)。

B6C3F₁ マウス(1 群雄 4 匹)に、精製DONを 5 または 25 mg/kg体重の用量で、単回経口投与した結果、2 時間後にはマウスパリエル板リンパ球のIgA 産生能が有意に高値を示し、投与から 24 時間たっても産生能亢進が認められた(参照57 #184)。

C57BL/6 マウス(1 群雄 10 匹)に、DONを 0.071 または 0.355 mg/kg体重の用量で単独またはNIVと併用して、週 3 日で 4 週間経口投与した結果、個々のトキシン曝露により血漿中 IgA が増加した。肝 ethoxyresorufin *O*-dealkylase、pentoxeresorufin *O*-depenhtylaseおよびGSTの活性は、CYP Ia及びCYP IIbサブファミリーの発現に合わせて増加した。DONとNIVの併用投与により、各トキシンを単独で用いた場合に観察されたものと類似した反応が生じたが、相加的な反応(血漿中IgA及び肝DCNB抱合)や相乗的な反応(血漿中尿酸)も一部認められた。IgAは 0.071 mg/kg体重から有意に増加した(参照58 #482)。

B6C3F₁ マウス(1 群雄 6 匹)に、DONを 0.83、2.5、7.5 mg/kg体重の用量で 8 日間連続強制経口投与する免疫毒性試験が実施された。血漿中IgAは 7.5 mg/kg体重で減少したが、IgE値は変化しなかった。ハプトグロビンは 2.5 mg/kg体重から増加し、IgG及びIgAは 0.83 mg/kg体重から用量依存的に減少した。LOAELは 0.83 mg/kg体重であった(参照59 #512)。

B6C3F₁ マウス(1 群雌 12 匹)に、DONを 25 mg/kg飼料(5 mg/kg体重/日)の濃度で、24 週間投与した結果、血清IgAレベルが増加し、これによってヒト糸球体腎炎に似た糸球体メサンギウム細胞への著明なIgA沈着を引き起こした。IgA沈着は、8 週間のDON含有飼料摂取後、少なくとも 16 週にわたって腎臓に認められた(参照60 #30)。

B6C3F₁ マウス(1 群雌雄各 7~9 匹)からなる群に、DONを 0、2、10 または 25 mg/kg(0、0.4、2 または 5 mg/kg体重/日に相当)の濃度で 12 週間混餌投与した免疫毒性試験が実施された。10 mg/kg飼料と 25 mg/kg飼料の雄と 25 mg/kg飼料の雌の血清IgAが 4 週目に増加した。8 週目には、最少用量である 2 mg/kg飼料の雄マウスと 10 mg/kg飼料の雌マウスも血清IgAが増加した。第 12 週目に腎糸球体でのメサンギウム細胞へのIgA沈着が用量依存的に増加し、特に雄では雌より強かった。雄ではすべての用量で 4 週目から、雌では 10 mg/kg飼料と 25 mg/kg飼料の用量で 12 週目に潜血尿が認められた(参照61 #49)。

B6C3F₁ マウス(1 群雌 8~9 匹)に、精製DONを 20 mg/kgの濃度で持続的に、または 1 週間おきに 13 週間断続投与した結果、体重は持続群で低値が続き、断続群でも低値であったが休止期間に増加する傾向があった。断続群の血清IgAレベルは対照群と差がなく持続群が高かった。断続群と連続群の血清IgGとIgMは対照群と比べて減少した。腎臓メサンギウム細胞へのIgA沈着は持続群に比べ断続群で少なく、無処置対照群と同等レベルであった

(参照62 #8)。

全身性エリテマトーデスのモデルマウス(NZBW/F1、MRL/lpr及びBXSBの3系統)に、精製DONを5、10 mg/kg飼料(1、2 mg/kg体重/日)の濃度で9～14週間混餌投与した結果、IgA腎症が誘発されたが、ループス症状を悪化させることはなかった。また、これらの免疫異常系統のマウスが、他の一般的な近交系マウスよりDONへの感受性が高いとは認められなかった(参照63 #9)。

育成期のノルウェーランドレースブタ(1群雌及び去勢雄 7～11 頭)に、DONを0、0.7、1.7、3.5 mg/kg飼料(0、0.04、0.1、0.2 mg/kg体重/日)の濃度で含む自然汚染オートムギを投与した結果、血清IgAは変化せず、IgA腎症は認められなかった(参照64 #13)。

ブタ(1群雌 8 頭)に、精製DONを0、0.3、0.6、および1.2 mg/kg飼料の濃度で、8週間混餌投与した結果、0.6 mg/kg投与から血清中IgA値が有意に増加した(参照65 #469)。

③ サイトカイン発現

DONにより、インターロイキン等の炎症・免疫性サイトカインが遺伝子レベルで誘導されることが報告されている。

マウスT細胞系におけるIL-2産生については、DON濃度100～250 ng/mLでNF- κ BおよびAP-1の関与する転写活性の増加が認められた(参照66 #111,67 #95)。また、このT細胞ではIL-2 mRNAの安定化作用が確認されている(参照68 #94)。IL-8については、DON濃度1 μ g/mLでヒト単球由来U937細胞においてNF- κ Bおよびp65が転写活性の増加に関与することが示唆された(参照69 #491)。

B6C3F₁マウス(1群雌3匹)に、精製DONを0、0.1、0.5、1、5、25 mg/kg体重の濃度で単回経口投与し、脾臓およびパイエル板におけるサイトカインmRNA発現への影響が検討された。5及び25 mg/kg体重のDONは炎症性サイトカインのIL-1 β 、IL-6、TNF- α 、Tヘルパー1型サイトカインのインターフェロン(IFN)- γ 並びにIL-2及びTヘルパー2型サイトカインのIL-4並びにIL-10のmRNAを有意に誘導した。IL-12p40 mRNAも誘導されたが、IL-12p35 mRNAは誘導されなかった。これらの作用は、パイエル板よりも脾臓の方で顕著であった。NOAELは1 mg/kg体重/日であった(参照70 #732)。

B6C3F₁マウス(1群雄3匹)に、精製DONを0、0.5、2、5 mg/kg体重/日の用量で2、4または7日間経口投与し、2時間後の脾臓およびパイエル板におけるサイトカインmRNAに与える影響が検討された。IL-1 β 、IL-6、

TNF- α 、IL-12p35、IL-12p40、IL-2、およびIL-10 のmRNAが用量依存的に増加を示したが、IFN- γ およびIL-4 への影響はなかった。NOAELは 0.5 mg/kg体重/日であった(参照71 #733)。

B6C3F₁ マウス(1 群雄 15 匹)に、DON 25 mg/kg体重の用量で強制経口投与し、DONのサイトカインmRNAの発現に与える影響が検討された。脾臓のサイトカイン(IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-11)、ケモカイン(MCP-1、MCP-3、CINC-1、MIP-2)、AP-1 複合体の構成成分(c-Fos、Fra-2、c-Jun、JunB)、および 2 種類の脱リン酸化酵素(MKP1、CnA β)の発現誘導が直ちに認められたが、mRNA発現誘導は一過性であり 2~4 時間以内にピークに達した後減少した。IL-11 については 8 時間後も増加した(参照72 #514)。

B6C3F₁ 及びCOX-2 ノックアウトマウス並びにその系統背景であるC57BL/6 マウス(1 群雌 3 匹)に、DONを 5 mg/kg体重の用量で強制経口投与することで、DONのサイトカインmRNA発現への影響が検討された。B6C3F₁ マウスにおいては、パイエル板および脾臓におけるCOX-2 mRNA発現が 2 時間後にピークに達した。IL-6 mRNAのピークは 2~4 時間後であった。COX-2 阻害剤はDONによるIL-6 mRNA発現を減少させた。これは、DON誘導COX-2 遺伝子発現およびCOX-2 代謝物が、IL-6 遺伝子発現に寄与したと考えられた。また、COX-2 ノックアウトマウスはC57BL/6 マウスに比べて経口曝露に対する脾臓IL-6 mRNAおよび血清中IL-6 の応答が有意に減少した(参照73 #541)。

雌の離乳B6C3F₁ マウス(3~4 週)に、DONを 5 mg/kg体重の用量で経口投与した結果、最大血中DON濃度は成体マウスの 2 倍となり、脾臓のTNF- α 、IL-1 β およびIL-6 mRNAの発現量は成体マウスより 2~3 倍多かった(参照74 #553)。

④ リンパ系組織におけるアポトーシス

*In vitro*でDON(0.1~50 μ g/mL)は、マウス胸腺、脾臓及びパイエル板由来T細胞におけるデキサメタゾン誘導性のアポトーシスを阻害した。また脾臓及びパイエル板由来B細胞では、低濃度のDONによりアポトーシスが抑制されるが高濃度ではわずかに亢進された(参照75 #123)。

In vitro で、マウスマクロファージ由来 J774A.1 細胞を DON(10~100 μ M)存在下で培養した結果、濃度依存的にアポトーシスを誘導した(#1023)。

⑤ 血液毒性

ICR マウス(1 群雌 14 匹)に、精製DONを 0、2、4、8 mg/kgの濃度で 14 日間混餌投与した結果、赤血球数の減少が認められた(参照11 #153)。

Wistar系ラット(1 群雄 5 匹)に、DON を 7.5 mg/kg体重の用量で 8 日間強制経口投与した結果、血漿中のハプトグロビンが有意に増加し、IgG及び

IgAは減少した(参照59 #512)。

*In vitro*において、濃度 130、200、250 $\mu\text{g/mL}$ のDONのラット赤血球に対する溶血作用が調べられた。200 および 250 $\mu\text{g/mL}$ では完全溶血したが、マンニトール、グルタチオン、アスコルビン酸、 α -トコフェロールおよびヒスチジンは溶血反応を阻害した。これらの結果から、DONの作用経路には脂質二重層の透過と細胞内レベルでの作用、細胞膜との相互作用、およびフリーラジカル仲介リン脂質過酸化の3通りが考えられた(参照76 #147)。

⑥ その他

ヒト肝芽腫細胞系(HuH-6KK)(1×10^5 細胞/mL)を、DON、フザレノン-X及びNIVを各 0.15 mg/L含有する無血清培地で培養した結果、細胞増殖が抑制された。MTTアッセイでのDONの50%抑制濃度(Inhibition Concentration 50%, IC₅₀)は 1.1 mg/Lであった(参照77 #68、参考文献 82 #69)。

初代ラット肝細胞を 10~2500 ng/mLのDONで 24 時間曝露した後、4 時間培養した結果、乳酸デヒドロゲナーゼ、ALTおよびASTが増加し、細胞生存率が減少した。MTTアッセイによるIC₅₀は 1200 ng/mLであった。また、10 ng/mL以上の濃度で形態的傷害が認められた。細胞傷害作用は用量依存的で、閾値は 50 ng/mLであった(参照78 #171)。

ヒト大腸腺癌細胞系Caco-2 とT84 の構造および機能特性に対する低濃度DONの影響を検討した結果、Caco-2 細胞では、刷子縁の減少ならびに微絨毛が伸張あるいは短縮化する異常形成が認められた。また、Caco-2 およびT84 細胞の経上皮電気抵抗(TEER)はDONにより減少し、色素(ルシファーイエロー)透過性は増加した。Caco-2 細胞のアルカリ性フォスファターゼ、スクラーゼ-イソマルターゼ活性は減少した。これらの結果は、DONが腸細胞分化の構造的機能的に影響を及ぼす可能性を示す(参照79 #76)。

Caco-2 細胞とブタ由来の小腸上皮細胞IPEC-1 において、DONはTEERを減少させ、4 kDaのデキストランおよび病原性*Escherichia coli*の透過性を増加させた。これらのバリア機能の変化はクラウディンタンパク質の特異的減少に関連し、DON汚染した飼料に曝露された子ブタの空腸において*in vivo*でも認められた(参照80 #1026)。

ヒト造血前駆細胞に 3、90、または 300 ng/mLのDONを曝露し、顆粒球一単球/マクロファージ系前駆細胞(CFU-GM)のコロニー形成能への影響を測定した結果、90 ng/mL以上で阻害が認められた。3 ng/mLでは第7日にコロニー形成阻害が認められた。ヒト中毒の血液学的病変は造血前駆細胞の破壊による可能性が示唆された(参照81 #115)。

ヒト造血前駆細胞に、3、30、または 300 ng/mLでDONを曝露させ、CFU-GMを測定した結果、3 ng/mLでは毒性が認められなかった(参照82 #114)。

ヒト臍帯血とラット骨髓由来の顆粒単球前駆細胞(GM)をDON(10^{-6} ~ 10^{-8} mol/L)の存在下で14日間培養し、コロニー形成能を測定し結果、DONはヒトとラットのCFU-GMを 1×10^{-6} ~ 2.5×10^{-7} mol/Lの濃度範囲で濃度依存的に阻害した。7日、10日、14日目のIC₅₀は、ヒトGMでは 3×10^{-8} 、 2.9×10^{-8} 、 3.9×10^{-8} mol/Lで、ラットでは 2.6×10^{-7} 、 1.5×10^{-7} 、 1.6×10^{-7} mol/Lであった。ヒトGMのDONの毒性はT-2 トキシンやHT-2 トキシンの約1/10、ラットでは約1/100だった(参照83 #92)。

ヒト末梢血より分離した赤芽球前駆細胞のコロニー形成能においてDON 3~75 ng/mLは、ヒトCFU-GMと同程度の影響を示したことから、赤芽球前駆細胞はDONの標的細胞と考えられた(参照84 #146)。

ヒトリンパ球をDON 0、30、60、400 ng/mL存在下で最長72時間培養した。細胞増殖はDON濃度によりそれぞれ8%、19%、99%抑制された。CD69は6時間後に減弱し、その後増加したことからCD69が発現抑制を受けることが示された。CD25発現はIC₅₀値未満の投与で観察されたが、400 ng/mLでは逆に抑制された。CD71発現への影響については、多くの点でCD25と類似していた。したがって、DONは主にリンパ球がCD25を発現する以前もしくは初期に増殖を抑制すると考えられた。また、(参照85 #73)。

4~5週齢のブタの腸に*ex vivo*でDONを4時間曝露させた結果、短縮化および癒着した絨毛、小腸細胞融解、浮腫などを調べた結果、1 μ Mでは影響を示さなかった(参照86 #1015)。

IL-6 ノックアウトマウス(B6126-IL6(tmi Kopf))とその野生型のB6126マウスにDONを投与すると血清IgA値の上昇はどちらにも同じように認められたが、IgAの腎沈着は野生型マウスに比べIL-6 ノックアウトマウスでは少なかった(Pestka ら 2000, Food Chem Toxicol Jul;38(7):565)。

ドコサヘキサエン酸(DHA)が豊富な魚油とDONの影響が調べられた。DONと腹腔内マクロファージを培養するとIL-6発現は3時間で最高となった。また、転写因子cAMP反応因子結合蛋白質(CREB)のノックダウンをした場合、ないしCREBのキナーゼであるAkt1/2、MSK1とRSK1を抑制した場合にこの発現が抑制された。二本鎖RNA活性化蛋白質キナーゼ(PKR)の抑制は、IL-6発現だけでなく、CREBとその上流のキナーゼであるAkt1、MSK1とRSK1のリン酸化を抑制した。一方、6~8週間DHAに富む魚油を摂取したマウスから得られた腹腔内マクロファージでは、PKR、CREBキナーゼおよびCREBのリン酸化が著明に減少した。また、DHA食を摂取したマウスにおいて蛋白質フォスファターゼ1および2Aが抑制された。これらの知見から、DONが誘導したIL-6発現はCREBが介在するPKR依存性であり、これらの経路に必要なキナーゼ活性が、DHAを長期間摂取したマウスから得られたマクロファージでは抑制されると考えられた(参照87 #1031)。

PKRがDONによって誘導されるribotoxicストレス応答を規定する上流メ

ディエーターであるという仮説を検証するために、マウスマクロファージ RAW 264.7 細胞にDONを作用させた。DONは培地に添加 5 分以内に濃度依存的にJNK1/2、ERK1/2 およびp38 のリン酸化を容易に誘導し、1~5 分以内にPKRを活性化した。また、DONによるアポトーシス誘導は、PKRノックダウン細胞において、ほぼ完全に阻止された。以上より、DONによって誘導されるribotoxic ストレス応答にはPKRが上流で重要な役割を果たすことが示された(参照88 #623)。

【論点メモ】

マウスを用いた試験において、比較的低用量で IgA の増加が認められている点について、どのように解釈するか。

(参考)

①JECFA (2000)

マウスの試験結果から、*Listeria monocytogenes* に対する宿主抵抗性の抑制に関する NOEL は 0.25 mg/kg 体重/日、*Salmonella enteritidis* に対する宿主抵抗性の抑制に関する LOEL は 0.12 mg/kg 体重/日としている。また、抗体反応については、NOEL はマウスで 1 mg/kg 体重/日、自然汚染飼料を与えたブタでは 0.08 mg/kg 体重/日としている。

②SCF (1999)

マウスで感染症に対する易感染性の増大が認められ、マウスの試験結果から NOEL を 0.25 mg/kg 体重/日としている。

B. ニバレノール (NIV)

(1) 急性毒性

NIV の経口投与による半数致死量(LD₅₀)を表 8 に示した。

表 8 精製ニバレノール (NIV) の急性経口毒性試験における LD50 値

動物種および系統	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照 文献
マウス、ddy、6 週齢雄	38.9	89 #284
ラット、F344、5 週齢雌雄	19.5	90 #237

6 週齢の雄ddyマウスに対するNIVのLD₅₀は、経口投与で 38.9 mg/kg体重、腹腔内投与で 7.4 mg/kg体重、皮下投与で 7.2 mg/kg体重、静脈内投与で 7.3 mg/kg体重であった。経口投与後の死亡は主に 3 日以内に起こり、腸に顕著なうっ血と出血が観察された。マウスにおける急性毒性はリンパ系器官にも見られた(参照 89 #284)。

Fischer344 ラットにおけるNIVのLD₅₀は、経口投与で 19.5 mg/kg体重、皮下投与で 0.9 mg/kg体重であり、下痢および肺と消化管のうっ血が見られた(参照 90 #237)。

(2) 亜急性毒性

表 9 に NIV 投与による亜急性毒性試験の結果を示した。

表 9 精製ニバレノール (NIV) の経口または混餌投与における亜急性毒性試験の結果

動物種等	投与 期間	投与量 (mg/kg 飼 料)	投与量 (mg/kg 体 重/日)	所見	LOAEL mg/kg 体 重	NOAEL mg/kg 体 重	備考	文献
マウス C57BL/6 CrSlc、雌	24 日	5, 10, 30		赤血球減少と弱い白血球 減少および骨髄細胞のポ リリボソームの損傷	3.5	1.3	カビ米使 用、体重 当りの投 与量は換 算値	91 #392
マウス、 C54BL6、 雄、6 週齢	週 3 回、 28 日		0.014, 0.071, 0.355, 1.774, 8.870	最高用量のみ血漿中のリ ン酸増加、血漿中の尿素お よび IgM の減少、ならび に血漿中のアルカリフォ スファターゼおよび IgG の増加	8.870	1.774	強制経口 投与	92 #634
マウス C57BL/6 CrSlc、雌	4 週、 12 週	6, 12, 30	0.7, 1.4, 3.5	摂餌量、体重増加抑制。血 清アルカリ性フォスファ ターゼ活性が用量依存的 増加、脂肪組織減少	0.7	N/A	カビ米使 用、体重 当りの投 与量は換 算値	93 #405

ラット、 SD、5 週 齢、雄	28 日	6, 12		初回摂取量、末期の体重増加、臓器重量減少、肝ミクロソームの CYP2B1/2 の増加、CYP1A2 のわずかな誘導、GST 作用増大	0.4	N/A	体重当りの投与量は換算値	94 #404
ラット、 F344、雌 雄、6 週齢	90 日	6.25, 25, 100	0.4, 1.5, 6.9	6.9 mg/kg 体重で IgM の若干の増加、1.5 mg/kg 体重から T リンパ球/B リンパ球(CD3+/B220+)比が用量依存的減少、6.9 mg/kg 体重で CD4+ヘルパー/CD8+細胞傷害性 T リンパ球比上昇増加、1.5 mg/kg 体重から体重減少	1.5	N/A	指標:体重減少	95 #640
ラット、 F344、雌 雄、6 週齢	90 日	6.25, 25, 100	0.4, 1.5, 6.9	100 mg/kg 体重で体重減少および軟便、25 mg/kg 体重で雄の体重減少。白血球数減少、胸腺萎縮、骨髓細胞数減少、下垂体前葉去勢細胞の増加を伴う好塩基球びまん性肥大、卵巣閉鎖卵胞増加	0.4	N/A	指標:血液学的データ	96 #657
ブタ、雄、 51 日齢	21 日	2.5, 5		胃腸のびらんと腎症、5 mg/kg 飼料で脾細胞減少、2.5 mg/kg 飼料で IgA 産生量の時間依存的増加	N/A	N/A		97 #637
ニワトリ、雄、7 日齢	20 日	試験 I: 0.5, 2.5, 5、試験 II: 3, 6, 12		血漿中尿酸濃度は 2.5 および 5 mg/kg 飼料で増加、6 および 12 mg/kg 飼料で体重増加率、摂餌量、飼料効率減少、3 mg/kg 飼料以上で砂嚢びらん	N/A	N/A		98 #635
ニワトリ、白色 レグホン、産卵 雌、55 週 齢	50 日	1, 3, 5		血漿中アルカリフォスファターゼ、全蛋白質量、グルコースは 5 mg/kg 飼料で減少、3 および 5 mg/kg 飼料で砂嚢びらん、十二指腸内出血、排泄腔腫大および未熟卵を有する輸卵管、1 mg/kg 飼料で肝の肥大および脆弱化	N/A	N/A		99 #631

① マウス

C57BL/6 マウス(1 群雌 6 匹)にNIVを 0、5、10 または 30 mg/kg含む飼料を 24 日間混餌投与した結果、30 mg/kg/日投与群において、赤血球数の減少とわずかな白血球数の減少が認められた。また、電顕観察により骨髓細胞のポリリボソームの損傷が認められた。NOAELは 10 mg/kg飼料(換算値: 1.3 mg/kg体重)であった(参照91 #392)。

C54B16 マウス(1 群雄 10 匹)に 0、0.014、0.071、0.355、1.774 または 8.87 mg/kg 体重のNIVを週 3 回 4 週間経口投与した結果、8.87 mg/kg体重投与群において、血漿中リン酸増加、血漿中尿素およびIgMの減少、血漿中のアルカリフォスファターゼおよびIgGの増加が認められた。NOAELは 1.774 mg/kg体重であった(参照文92 #634)。

C57BL/6 マウス(1 群雌雄各 10 匹)にNIVを 0、6、12 または 30 mg/kg飼料の濃度で混入した飼料を 4 週間または 12 週間混餌投与した。試験に供したNIVは、精米で*F. nivale*を培養後、粉末状にしたものであり、文献によるとコメではNIV以外のトリコテセンを産生しないとされている。6 mg/kg飼料以上で体重と胸腺の絶対および相対重量が減少した。LOAELは 6 mg/kg飼料/日 (換算値: 0.7 mg/kg/日) であった(参照93 #405)。

② ラット

雄のSDラットにNIVを 0、6 または 12 mg/kg含有する飼料を 2 または 4 週間摂取させた結果、6 mg/kg飼料以上投与群で摂餌量の減少が認められた。また、2 週間の 12 mg/kg飼料投与群および 4 週間の 6 mg/kg飼料以上投与群で臓器重量が減少した。肝ミクロソームにおいては、CYP2B1/2 の一時的な増加とともに、CYP1A2 のわずかな誘導も認められた。臓器重量減少を指標としたLOAELは 6 mg/kg飼料/日 (換算値: 0.4 mg/kg体重/日)であった(参照94 #404)。

F344 ラット(雌 1 群 10 匹)にNIVを 0、0.4、1.5 または 6.9 mg/kg体重/日の用量で 90 日混餌投与した結果、6.9 mg/kg体重投与群でIgMのわずかな増加が認められ、1.5 mg/kg体重以上投与群で体重が減少した。NK活性の増加は 0.4 mg/kg 体重以上投与群で認められたが、体重減少を指標とするとLOAELは 1.5 mg/kg 体重であった(参照95 #640)。

F344 ラット(1 群雌雄各 10 匹)にNIVを 0、6.25、25、100 mg/kg飼料の濃度で混入した飼料を 90 日間摂取させる反復投与毒性試験が実施された。25 mg/kg 飼料以上の雄および 100 mg/kg飼料の雌で体重減少が認められ、100 mg/kg飼料の雌雄で体重減少による臓器絶対重量が減少した。白血球数減少が雄では 100 mg/kg飼料、雌では 6.25 mg/kg飼料以上で認められた。100 mg/kg飼料の雌雄で血小板数減少、赤血球数減少、ヘモグロビン濃度減少、胸腺萎縮、骨髓細胞数減少、下垂体前葉の去勢細胞の増加を伴う好塩基性細胞のびまん性肥大、卵巣閉鎖卵胞の増加などが観察された。LOAELは 6.25 mg/kg飼料/日(0.4 mg/kg体重/日)

であった(参照96 #657)。

③ ブタ

雄のブタ(1群6匹)に精製NIVを0、2.5、5 mg/kg飼料の濃度で添加した飼料を21日間摂取させた結果、摂食忌避、嘔吐、一般状態の変化を示す徴候は認められず、体重および臓器重量の変化もなかった。病理解剖検査ではNIV投与群の一部で胃腸のびらんと腎症が認められた。脾臓細胞数の用量依存的な減少が認められた。2.5 mg/kg飼料投与群においてIgA産生量の時間依存的増加を誘発した(参照97 #637)。

④ ニワトリ

7日齢の雄鶏に、試験Iでは、NIVを0、0.5、2.5または5 mg/kg飼料の濃度で添加した飼料を20日間摂取させた。血漿中の尿酸濃度が2.5および5 mg/kg飼料摂取群で増加した。試験IIでは、NIVを0、3、6または12 mg/kg飼料とした。6および12 mg/kg飼料摂取群において、体重増加率が減少し、摂餌量および飼料効率が約6%減少した。また、3 mg/kg飼料以上摂取群で砂嚢びらんが認められた(参照98 #635)。

55週齢の白色レグホン(1群雌5羽)にNIVを0、1、3または5 mg/kg飼料の濃度で添加した飼料を50日間摂取させた。飼料摂取量は減少したが、体重、卵生産性および卵品質に対する影響はなかった。血漿中のアルカリフォスファターゼ、全蛋白質量およびグルコースは5 mg/kg飼料摂取群で減少した。3および5 mg/kg飼料摂取群の40~75%で砂嚢びらん、十二指腸内出血、および排泄腔腫大ならびに未熟卵を有する輸卵管が認められた。1 mg/kg飼料摂取群の一部で肝臓の肥大および脆弱化が認められた(参照99 #631)。

(3) 慢性毒性・発がん性

7週齢のC57BL/6マウス(1群雌6匹)にNIVを0、6、12または30 mg/kg飼料の濃度で混入させた飼料を1年間混餌投与する反復投与毒性試験が実施された。試験に供したNIVは、精米で*F. nivale*を培養後、粉末状にしたものであり、文献によるとコメではNIV以外のトリコテセンを産生しないとされており、フザレノン-Xも不検出とされている。体重増加および飼料摂取量の用量依存的な抑制が認められた。また、絶対器官重量が用量依的に減少し、相対器官重量が用量依的に増加した。6ヶ月後には30 mg/kg飼料投与群において、1年後には6 mg/kg飼料以上投与群において有意な白血球数の減少が見られた。LOAELは6 mg/kg飼料/日(0.7 mg/kg体重/日)であった(参照89 #284)。

7週齢のC57BL/6マウス(1群雌42匹)に、NIVを0、6、12または30 mg/kg飼料の濃度で混入させた飼料を2年間混餌投与する反復投与毒性試験が実施さ

れた。試験に供したNIVは、精米で*F. nivale*を培養後、粉末状にしたものであり、文献によるとコメではNIV以外のトリコテセンを産生しないとされており、フザレノンXも不検出とされている。6 mg/kg飼料投与群以上で体重増加抑制と飼料摂取量の減少が認められた。30 mg/kg飼料投与群の肝臓絶対重量および 12 mg/kg飼料投与群以上の腎臓絶対重量が有意に減少した。血清中のアルカリフォスファターゼと非エステル化脂肪酸濃度が用量依存的に増加し、30 mg/kg飼料投与群で有意であった。いずれの投与群においてもNIV投与に起因すると考えられる腫瘍の誘発は認められなかった。LOAELは 6 mg/kg飼料(0.7 mg/kg体重/日)であった(参照100 #272)。

NIVのアフラトキシンB₁(AFB₁)による肝細胞癌誘発への影響を検討するために、1週齢のC57B1/6×C3HF₁マウス(1群雌雄各 15～26匹)にAFB₁を腹腔内投与し、6週間後にNIVを 0、6 または 12 mg/kg飼料の濃度で混入させた飼料を1年間混餌投与する試験が実施された。試験に供したNIVは、精米で*F. nivale*を培養後、粉末状にしたものであり、文献によるとコメではNIV以外のトリコテセンを産生しないとされており、フザレノンXも不検出とされている。12 mg/kg飼料のNIVを投与した雌で、AFB₁による肝細胞癌形成の抑制が認められた(参照101 #316、102 #724)。

F344 ラット(1群雄 4～16匹)にジエチルニトロソアミン(DEN)および2週間後にAFB₁を単回腹腔内投与し、その後6週間にわたってNIVを 6 mg/kg飼料の濃度で混入させた飼料を混餌投与する中期肝発癌試験が実施された。試験に供したNIVは、精米で*F. nivale*を培養後、粉末状にしたものであり、文献によるとコメではNIV以外のトリコテセンを産生しないとされており、フザレノンXも不検出とされている。試験開始後第3週目に肝の部分切除を行い、第8週目にGST-P陽性肝細胞巢の出現を調べた結果、NIVの単独投与群では顕著な変化を引き起こさなかった。DEN、AFB₁投与後NIVを投与したラットにおいては、GST-P陽性細胞巢の数および面積の増加が認められた(参照103 #666,104 #719)。

(4) 生殖発生毒性

DDDまたはddNマウス(1群雄 3匹以上)に、NIVを 0.4～60 mg/kg体重の用量で皮下、腹腔内または経口投与した結果、精子形成細胞数の減少、精細胞の一部の壊死が見られ、多核巨細胞が精細管中に認められた(用量の記載なし)(参照105 #287)。

妊娠ICRマウス(1群雌 9～10匹)に妊娠 7～15日の期間、0、0.1、0.5 または 1.5 mg/kg体重/日のNIVを腹腔内投与した。1.5 mg/kg体重投与群で10匹中6匹が膣出血の後死産した。0.5 mg/kg体重以上投与群で胚致死の増加が認められたが、奇形は観察されなかった。NOAELは 0.1 mg/kg体重/日であった(参照106 #386)。

妊娠ICRマウス(1 群雌 10～11 匹)に妊娠 0～18 日の期間、NIV産生カビ米を NIVが 0、6、12 および 30 mg/kg飼料の濃度となるよう混入させた飼料を妊娠 0～18 日の期間に摂取させた。また、別の妊娠ICRマウス(1 群雌 10～11 匹)に妊娠 7～15 日目にかけて、精製NIVを 0、1、5、10 または 20 mg/kg体重の用量で強制経口投与した。30 mg/kg飼料群および 10 mg/kg体重以上強制経口投与群において、母動物の体重増加抑制および胚毒性が認められた。また、12 mg/kg飼料以上を給餌した群および 5 mg/kg体重以上を強制経口投与した群の胎児の子宮内体重増加遅延が認められた。催奇形性は認められなかった(参照107 #714)。

(5) 遺伝毒性

NIVはチャイニーズハムスターV79-E細胞を用いた*in vitro*試験において細胞周期遅延作用を示した。代謝活性化系の存在下で染色体異常がわずかに見られた。姉妹染色交換(SCE)の頻度のわずかな増加が認められた。これら観察された影響は非特異的なものであり、蛋白合成阻害に起因するものであることが示唆された(参照文108 #660)。

チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた染色体異常試験において、汚染コムギ、オオムギ、トウモロコシから精製したNIVは、30 ng/mLで対照の 2～3 倍の数の染色体異常を誘発したが、出現頻度は 5%以下であった(参照39 #495)。

培養CHO細胞およびマウスを用いて、NIVの単細胞ゲル電気泳動試験(コメットアッセイ)が行われた。50 および 100 µg/mLのNIVは、代謝活性化系非存在下でCHO細胞のDNAを損傷した。*In vivo*でのコメットアッセイでは、NIVの経口投与によりDNA損傷が腎臓、骨髄、胃、空腸および結腸に認められた。腹膜内投与では、結腸を除いてDNA損傷は認められなかった(参照109 #398)。

【論点メモ】

遺伝毒性試験で一部陽性の結果が得られている点について、どのように解釈するか。

(参考)

SCF (2000) では、既存データからは遺伝毒性を適切に評価できないとしている。

(6) その他（免疫毒性・血液毒性等）

① 免疫毒性

C57BL/6CrSlcマウス(1 群雌 12 匹)に、NIVを 0、6、12 および 30 mg/kg飼料の濃度で 1 年間混餌投与した結果、6 および 30 mg/kg飼料で有意な白血球減少が見られた。LOAELは 6 mg/kg飼料(換算すると 0.7 mg/kg体重)であっ

た(参照110 #654)。

雄のOVA-TCR Tg (オボアルブミンT細胞レセプタートランスジェニック) マウスに、OVAを単独もしくは 6 mg/kg飼料のNIVとともに経口投与した結果、OVA単独では、血清中IgE、IgG₁、およびIgAレベルが増加するが、OVAとともにNIVを投与すると、全体的なIgE産生およびOVA特異的IgE、IgG₁、およびIgA産生が有意に阻害された(参照111 #376)。

F344 ラット(1 群雄 20 匹)に、NIVを 0、0.4、1.5、6.9 mg/kg体重/日の用量で、90 日間混餌投与する免疫毒性試験が実施された。6.9 mg/kgでIgMの若干の増加が観測されたが、IgGおよびIgAのレベルは変化しなかった。脾細胞においては、1.5 mg/kgからTリンパ球/Bリンパ球(CD3⁺/B220⁺)比が投与量に依存して減少し、6.9 mg/kgにおいてCD4⁺ヘルパー/CD8⁺細胞傷害性Tリンパ球比が増加した。すべての投与量でNK活性の増加が観測された(参照95 #640)。

雄のF344/DuCrjラットに、NIVを 0、6.25、25、100 mg/kg飼料の濃度で 90 日間の混餌投与を行った結果、脾臓リンパ球のうち、細胞障害性T細胞が 25 mg/kg飼料から障害を受けた。また、100 mg/kg飼料のNIV投与によってNK細胞への細胞毒性が観察されたが、低濃度ではNK活性の増加が見られた(参照112 #692)。

② 血清中 IgA レベルの変化および IgA 腎症

NIVはDONと同様にIgAに対する影響と、マウスでIgA腎症が報告され、0.071 mg/kg体重以上で、影響が認められた(参照58 #482)

C57BL/6 マウス(1 群雄 10 匹)にNIVを 0、0.071 および 0.355 mg/kg体重の用量で、週 3 日 4 週間経口投与した結果、血漿中IgAは 0.071 mg/kg体重から有意に増加した(参照58 #482)。

雌のC3H/HeN、C3H/HeJおよびBALB/Cマウスに、精製NIVを 6 および 12 mg/kg 飼料(約 0.9 および 1.8 mg/kg体重/日)の濃度で、4 または 8 週間混餌投与した結果、ヒトIgA腎障害に似た腎臓の免疫病理学的変化が観察された(参照113 #638)。

C3H/HeN、C3H/HeJおよびBALB/cマウスに、NIVを 12 mg/kg飼料/日(約 1.8 mg/kg体重/日)の濃度で 8 週間混餌投与した結果、全てのマウスで、糸球体への著しいIgA沈着ならびに血清IgAが顕著に増加した。12 ヶ月にわたるNIVの長期投与にでは、マウスにおける糸球体IgA沈着の程度ならびに血清IgA値は時間の経過とともに有意に増強ないし増加が認められた(参照114 #707)。

③ サイトカイン発現

OVA-TCR TgマウスにOVAと共にNIVを 6 mg/kg飼料/日(約 0.9 mg/kg体重/

日)の濃度で混餌投与後、脾細胞におけるサイトカインを測定した結果、IL-4産生の阻害およびIL-2産生の増加が認められた。これらの機序により、抗原特異的IgE産生が阻害されたことが示唆された(参照文献111 #376)。

C3H/HeN、C3H/HeJおよびBALB/cマウスに、NIVを 12 mg/kg飼料/日(約 1.8 mg/kg体重/日相当)の濃度で、8週間混餌投与した結果、糸球体IgA沈着の程度ならびに血清IgA値は増強ないし増加した。マウスのパイエル板リンパ球においては、IgA産生細胞が有意に増加していた。これらの細胞においてIFN- γ およびIL-2(Th1型サイトカイン)ならびにIL-4、IL-5、IL-6、IL-10、TGF- β (Th2型サイトカイン)mRNAが増加していることから、パイエル版においてもCD4+T細胞が活性化されていることが認められた(参照114 #707、115 #708)。

④ リンパ系組織におけるアポトーシス

BALB/cマウス(1群雌5匹)に、NIVを 15 mg/kg体重の用量で経口投与した結果、NIVは最初にパイエル板で、さらに、胸腺では最も強く最も強くアポトーシスを誘導した。胸腺、PPおよび腸間膜リンパ節中では、CD4+およびCD8+細胞が影響を受けた。パイエル板ではIgA+細胞は有意な数の増加を示した。NIV投与3時間後にマウスをと殺し分離したパイエル板中では、pan-T細胞、pan-B細胞ならびに生細胞数の有意な減少が認められたが、NIV投与9時間後に分離したパイエル版中ではすべてのB細胞亜集団、特にIgA+B細胞は有意に増加し、その後IgA+およびIgM+細胞数は対照より高い値のままであった。パイエル版にNIVが作用した回復過程で、NIVとPPとの相互作用の結果、インターロイキン産生が刺激され、その後のIgA分泌性B細胞の増殖および分化の増加が起る可能性が示された(参照116 #649)。

ICR:CD-1マウス(1群雄5匹)に、NIVを 5、10および15 mg/kg体重の用量で経口投与した結果、リンパ球のアポトーシス数は、用量依存的に胸腺、Peyer板、脾臓において増加し、12時間後では15 mg/kg群の胸腺中にDNAラダーを検出した(参照117 #650)。

*In vitro*において、マウスマクロファージJ774A.1細胞にNIVまたはDON(10~100 μ M)存在下で培養した結果、いずれも濃度依存的にアポトーシスを誘導し、この作用はNIVでより強く認められた。NIVとDONの同時曝露による相互作用はなかった。アポトーシスは、カスパーゼ-3を介し、G0/G1期をブロックすることによって誘導されると考えられた。DONおよびNIVは、ERK、Bax、カスパーゼ-3、ポリ-ADP-リボース合成酵素(PARP)、DNA修復酵素によるアポトーシスに影響を及ぼすことが考えられた(参照118 #1023)。

⑤ 血液毒性

F344マウス(1群雌雄各12匹)に、NIVを 0.4および2.0 mg/kg体重の用量

で 30 日間強制経口投与した結果、血液学のおよび生化学的パラメータに有意な変化は認められなかった(参照90 #237)。

C57BL/6 マウス(1 群雌 6 匹)において、人為的にカビを生えさせた米を加えたNIV含有飼料を用いて、24 日間の短期摂取試験が実施された。有意な赤血球減少と軽微な白血球減少が 30 ppm群(約 4.5 mg/kg体重/日)で認められたが、他の血液学的パラメータ、餌摂取量、体重増加、および肝臓、脾臓ならびに胸腺の重量に顕著な変化は認められなかった(参照119 #283)。

C57BL/6 マウス(1 群雌 10 匹)に、NIVを 0、6、12 および 30 mg/kg飼料/日の濃度で混餌投与した結果、6 ヶ月後には 30 ppm群において、1 年後には 6 および 12 ppm群(それぞれ約 0.9 および 1.8 mg/kg体重/日)を含む全てのNIV投与群において有意な白血球数減少が認められた(参照89 #284)。

⑥ その他

ヒト末梢血より分離したリンパ球の*in vitro*におけるマイトジェン誘発性の増殖におけるNIVの阻害作用を検討した。NIVは平均 72 ng/mLの濃度で、トリチウムチミジンの取り込みを 50%阻害した(参照120 #378)。

フィトヘマグルチニン(PHA)(IC₅₀ : 350 nM)やポークウィード(PW)(IC₅₀ : 270 nM)によるヒトリンパ球の増殖は、NIVにより阻害された。また、NIVはPWが誘発する免疫グロブリンの生成を阻害した。DONにおいても同程度の濃度範囲でその影響が認められた。NIVをT-2 トキシン、ジアセトキシシルペノールまたはDONと併用すると、免疫グロブリン生成阻害の相加効果が認められた(参照121 #397)。

HeLa細胞に、NIVを 15 µg/mL用量で 1 分間作用させた結果、RNA合成阻害は認められなかったが、ポリリボソームの分解を引き起こした(参照122 #210)。また、その他のヒト由来細胞(子宮癌、胎子腎、およびリンパ球)に対しても高度に毒性が認められ、IC₅₀ は 0.3~1.0 µg/mLであった(参照123 #293)。

ウサギの網状赤血球にNIVを作用させた結果、蛋白質合成を阻害し、その50%抑制量(Inhibition Dose 50%, ID₅₀)は 6 µg/mLであった。また、ポリフェニルアラニンの合成阻害でのID₅₀ 値は 0.5µg/mLであったことから、リボゾームレベルで蛋白質合成を阻害することが考えられた(参照124 #308)。NIVはエールリッヒ腹水腫瘍細胞における蛋白質合成(ID₅₀、6 µg/mL)およびDNA合成(ID₅₀>10 µg/mL)を阻害した(参照125 #313)。

マウス繊維芽由来 3T3 細胞を用いてNIVとDONの細胞毒性が検討された。DNA合成の50%抑制濃度(IC₅₀)は、同レベル (1.19 ± 0.06 と 1.50 ± 0.34 µM)であり、フザレノンXと 15-AcDONの毒性については、それぞれNIVとDONと同等であった。3-AcDONについては、DONや 15-AcDONよりも毒性が低く、脱エポキシ化DONおよび脱エポキシ化NIVは、DONおよびNIVよりもそれぞ

れ 54 および 55 倍高かった(参照126 #1047)。

LPSで前刺激したマウス骨髄由来樹状細胞に、NIVまたはDONを1～3 μM の濃度でそれぞれ単独もしくは同時に刺激した結果、NO産生の減少およびクラスII MHCと補体CD11c分子の発現減少が認められたが、CD86の発現影響はなかった。また、NIVは樹状細胞の壊死を引き起こしたが、この現象はDONでは認められなかった。両カビ毒はLPS誘導によるIL-12とIL-10産生を用量依存的に抑制したが、TNF- α 産生は増加した。これらの結果は、NIVとDONは成熟中の樹状細胞に影響することで免疫毒性の原因となることを示唆する(参照127 #1021)。

【論点メモ】

マウスを用いた試験において、比較的低用量でIgAの増加が認められている点について、どのように解釈するか。

C. DONとNIVの複合毒性

① *In vivo*

C57BL/6系雄マウス(1群10匹)にDONを0.071または0.355mg/kg体重の単独または同用量のNIVとともに、週3回4週間経口投与する複合毒性試験が実施された。併用投与により血漿中IgAの増加ならびにDCNBを基質としたGST活性の上昇に相加的な影響が、また血漿中尿酸値の増加に相乗的な影響が認められた(参照58 #482)。

F. *graminearum*の代謝物であるサンプシノール、15-AcDON、3-AcDON、カルモリン、ジヒドロキシカロネクトリンのいずれかを2 mg/kg含み、6 mg/kg飼料のDONを含む飼料または含まない飼料を14～17週の去勢雄ブタ(1群5～6頭)に21日間混餌投与した。DONには摂餌量および体重増加抑制作用が認められたが、DONとその他のトリコテセン類との間に複合作用は認められなかった(参照23 #360)。

生後12～13週の未經産雌ブタおよび去勢雄ブタ(1群各3匹)に、T-2トキシンを0.4、0.8、1.6、3.2 mg/kgの濃度で、DONを2.5mg/kgの濃度で単独または併用して5週間混餌投与する複合毒性試験が実施された。DON単独では明らかな摂餌量減少および体重増加抑制が認められた。T-2トキシンとDONの複合投与では、T-2トキシンの最低および最高投与量において摂餌量減少および体重増加抑制が認められたが、0.8～3.2 mg/kgにおいては体重増加率の低下が有意ではなかった。剖検ではDON単独曝露において、食道および胃粘膜の肉眼的病理スコアの増加(胃底粘膜の紅斑、噴門部の灰色化、食道の菲薄化・襞の増加)が認められ、T-2との複合投与においては食道のスコアが増加したものの、用量依存性はなかった(参照128 #45)。

3週齢のブロイラー若鶏雄(1群 60羽)に、非汚染小麦(対照)、DON汚染小麦(16 mg/kg飼料)、精製T-2 トキシン(4 mg/kg飼料)を添加した飼料、DONおよびT-2 トキシン併用飼料を3週間給餌した結果、体重増加と最終体重はDON/T-2 トキシンの複合投与群で有意に減少した。DON単独および複合投与群において平均血球容積(MCV)の低下が認められ、T-2 トキシン単独および併用群においては血清総蛋白、アルブミンおよびLDHの減少が認められたが、いずれも相加性はなかった。血清コレステロールについては、併用群で有意に低下した(参照129 #355)。

② *In vitro*

DON、ベルカリンA、T-2 トキシン、ジアセトキシルペノール(DAS)の単独、または複合暴露が、Vero細胞およびラット脾臓細胞のタンパク質合成に及ぼす阻害作用を検討した。タンパク質合成50%抑制濃度(50%PSI)は、DONで1499 nM、NIVは8131 nMであった。DONのタンパク質合成阻害能はT-2 トキシンの1/100未満であったが、T-2 トキシンとの等モル混合によりやや拮抗性が認められた。4種のフザリウムカビ毒を混合暴露させた結果、相乗作用および拮抗作用は認められなかった。(参照130 #165)。

ヒト末梢リンパ球の*in vitro*におけるPHAまたはポークウィードによる刺激誘導性増殖に及ぼすDON、NIV、DASおよびT-2 の単独あるいは複合暴露の抑制作用が検討された。いずれのフザリウムカビ毒も単独でリンパ球増殖を抑制し、IC₅₀は、NIV(IC₅₀: 350, 270 nM; PHAおよびポークウィードの順)、DON(IC₅₀: 430, 380 nM)、DAS(IC₅₀: 4.1, 4.0 nM)、T-2 トキシン(IC₅₀: 1.4, 1.1 nM)であった。NIVとその他の毒素を組み合わせた場合の阻害作用は、相加的であり相乗的ではなかった。DONとT-2 トキシンまたはDASと組み合わせた場合の阻害作用は、T-2 トキシンまたはDAS単独よりも同等以下に減弱したことから、DONが拮抗作用を有することが示唆された(参照121 #397)。

T-2 トキシンとHT-2 トキシン、T-2 トキシンとT-2 テトロール、DONとNIV、DONとT-2 の組み合わせをディスクに浸み込ませ、酵母菌(*Kluyveromyces marxianus*)を培養したシャーレに置いて生じた増殖抑制ゾーンを計測して、酵母に対する毒性を比較した。T-2 トキシンとHT-2 トキシン、DONとNIVの組み合わせは相乗作用を呈したが、DONとT-2 トキシンの組み合わせは、拮抗反応を示した(参照131 #356)。一方、別の研究において、同酵母菌の培養にT-2 トキシンとHT-2 トキシンの組み合わせを添加した場合の増殖阻害を調べたところ、無作用または拮抗作用であったが、一方の毒素濃度が高い場合は相乗作用を示した(参照132 #354)。

フモニシンB1、 α -ゼアラレノール、NIVおよびDONが、ブタ全血細胞のCon Aによるマイトジェン誘導性細胞増殖に及ぼす抑制作用が検討された。 α -ZEA(0.5~20 μ M)、NIVおよびDON(0.065~2 μ M)は用量依存的に増殖を抑制

し、作用の強さはNIV>DON> α -ZEAの順だった。FB1 (0.5~80 μ M)は増殖に影響しなかった。FB1 と α -ZEAでは相乗的に増殖抑制が認められたが、DONとNIVでは相乗効果および相加効果は認められなかった。(参照133 #531)。

NIVまたはDON(10~100 μ M)存在下でマウスブタ全血液細胞培養に、フザリウムカビ毒のフモニシンB1(FB1、0.5~80 μ M)、 α -ゼアラレノール(α -ZEA、0.5~20 μ M)、NIVおよびDON(0.065~2 μ M)のCon Aによるマイトジェン刺激に対する細胞増殖効果に及ぼす影響が調べられた。FB1 は増殖に影響しなかったが、 α -ZEA、NIVおよびDONは抑制作用を示し、NIV>DON> α -ZEAの順に作用が強かった。FB1+ α -ZEAでは相乗的に増殖抑制が見られたが、DONとNIVの併用では相互作用を認めなかった(参照133 #531)。

マウスマクロファージ由来細胞株J774A.1 をNIV(10~100 μ M)またはDON(10~100 μ M)存在下で単独または混合培養した結果、72時間における50%細胞致死濃度(IC₅₀)は、NIV、DONおよび複合のそれぞれで、11.2、16.8および14.0 μ Mであり、相乗効果は認められなかった。また、濃度依存的にアポトーシスを誘導し、この作用はNIVでより強く認められたが、NIVとDONの同時曝露による相互作用はなかった(参照134 #1023)。

【論点メモ】

複合毒性に関するこれまでの知見から、グループ TDI の設定に必要な情報が十分であるか。

(参考)

SCF (2002) では、T-2 トキシン、HT-2 トキシン、NIV および DON のグループ評価については、入手可能なデータが限られており、評価したすべてのトリコテセンに対するグループ TDI を設定する裏付けにはならなかったことから、グループ TDI の設定は保留とされている。

3. ヒトにおける知見

(1) 臨床的所見

DONに曝露されると、30分以内に悪心、嘔吐、下痢、腹痛、頭痛、めまいおよび発熱といった急性作用が現れる。*Bacillus cereus*に由来する催吐性毒素の存在など、微生物に起因すると思われる胃腸疾患による症状とこうした症状とを見分けることは難しい(参照135 #96)。

(2) 疫学研究

表 10 に DON および NIV に関する疫学研究の結果をまとめた。

表 10. デオキシニバレノール (DON) およびニバレノール (NIV) に関する疫学研究

国	年	原因	摂取量	症状	参考文献
中国	1961 ~ 1985	赤かび病のコムギおよびトウモロコシの摂取による 35 件の大発生(7818 例以上)	邢台県における 1984 年の大発生では、4 サンプルが DON 3.8~93 mg/kg およびゼアラレノン 0.13~0.59 mg/kg を含んでおり、1 サンプルが DON 0.34 mg/kg およびゼアラレノン 0.004 mg/kg を含んでいた。T-2 トキシンおよび NIV は認められなかった。	一般に摂取から 5 ~30 分で悪心、嘔吐、下痢、腹痛、頭痛、めまいおよび発熱といった症状が現れた。死亡例は報告されなかった。	136 #98
中国	1985	赤かび病コムギの摂取	DON 含有率平均 0.92 mg/kg および NIV 平均含有率 0.13 mg/kg(5 ~ 10 µg/kg 体重)	急性症状なし	137 #51
中国	1990	食道癌とそうでない患者のトウモロコシ中の DON 摂取量を比較	DON 平均含有率はそれぞれ 0.57 mg/kg および 0.099 mg/kg		138 #97
中国	1995	食道癌ハイリスク地域とそうでない地域カビ毒曝露量を比較	トウモロコシ中の DON 含有率(0.4 vs. 0.05 mg/kg)、15-アセチル化DON含有率(0.24 vs. 検出せず)、NIV 含有率(0.086 vs. 0.059)	DON および NIV ではなく、トリコテセンおよびゼアラレノンの含有率が食道癌発生頻度に相関	139 #46
中国	1993	原発性肝癌ハイリスク地域とそうでない地域カビ毒曝露量を比較	ハイリスク地域で平均含有率 0.89 mg/kg の DON を含んでおり、低リスク地域では 0.49 mg/kg であった。		140 #177

中国	1992	カシン・バック病(風土性変形性関節症)の発生頻度に関連して調査	DON 含有率は発生頻度の高いすべての地域(範囲 0.005~3.9 mg/kg)において発生頻度の低い地域(範囲 0.002~0.7 mg/kg)より有意に高かった。15-アセチルおよび 3-アセチル DON の含有率も有意に高かった。		136 #98
中国	2004	食道癌及び胃噴門癌ハイリスク地域の汚染穀物中の NIV 量を測定し、米国と比較	コムギ、オオムギ、トウモロコシ中の NIV 及び DON 平均濃度は各々、830±927 µg/kg および 4281±6114 µg/kg であり、米国の平均濃度の 400~800 倍と推定された。		39 #495
インド	1987	雨の害を受けたコムギから作られたパンの摂取	DON(24 サンプル中 11 サンプルにおいて 0.34~8.4 mg/kg)、アセチル DON(24 サンプル中 4 サンプルにおいて 0.6~2.4 mg/kg)、NIV(24 サンプル中 2 サンプルにおいて 0.03~0.1 mg/kg)および T-2 トキシン(24 サンプル中 3 サンプルにおいて 0.55~4 mg/kg)	2 日程度続く軽度の胃腸症状	141 #16、 142 #17
インド	1989	汚染コムギ(50,000 人が影響)	NOAEL は 0.44 µg/kg 体重と推定(DON のみならず他の毒素に暴露している可能性もあり、算出された NOAEL は不確か)	下腹部痛、腹部膨満感、目眩、頭痛、のどの炎症、悪心、嘔吐、下痢、および血便	143 #6

4. 諸外国における評価

(1) FAO-WHO 食品添加物合同専門家会議(JECFA)モノグラフ

JECFA は、2000 年に DON の評価を実施し、マウスにおける 2 年間混餌投与試験の結果、発がん性が認められなかったこと、最低用量群での動物の平均体重は対照群の平均体重より低かったが、体重差は生物学的に重要であるとはみなされず、この用量では毒性学的変化は認められなかったことから、この試験における NOAEL 100 µg/kg/日および安全係数 100 を用いて、暫定最大耐容 1 日摂取量(PMTDI)を 1 µg/kg と設定した。このレベルの摂取量は免疫系、発育または生殖毒性に対して影響を及ぼさないと結論している。

NIV については、これまでに評価は行われていない。

(2) IARC 国際がん研究機関(IARC)モノグラフ

IARC では、1993 年に *Fusarium graminearum*、*F. culmorum*、および

*F. crookwellense*に由来する毒素の発がん性について評価を行っている。

その結果、ヒトにおいて、*Fusarium graminearum*に由来する毒素の発がん性は、証拠が不十分であり、*F. culmorum*および*F. crookwellense*に由来する毒素のヒトに対する発がん性に関するデータは入手できなかったとされている。また、実験動物におけるDON、NIVおよびフザレノンXの発がん性については、証拠が不十分であるとされている。

結論として *Fusarium graminearum*、*F. culmorum*、および *F. crookwellense*に由来する毒素は、ヒトに対する発がん性について分類できないとされている(IARC 発がん性分類のグループ 3)。

(3) 欧州連合(EU)の食品科学委員会(SCF)意見書

EUのSCFは1999年にDON、2000年にNIV、2002年にT-2トキシン、HT-2トキシン、NIVおよびDONのグループ評価に関する意見書を公表している。

DONについては、発がん性および変異原性は認められなかったことから、マウスを用いた長期混餌投与試験で得られたNOAEL0.1 mg/kg 体重/日に、不確実係数100を用いて、暫定TDI(tTDI)を1 µg/kg 体重と設定している。このtTDI値を用いれば、DONの急性の嘔吐に対する影響だけでなく、亜慢性毒性および生殖毒性に対する影響を防ぐことが可能としている。

NIVについては、マウスを用いた長期混餌投与試験から得たLOAEL0.7 mg/kg 体重に、LOAELを使用することおよびデータベースが限られていることから不確実係数1000を適用し、暫定TDI(t-TDI)を0.7 µg/kg 体重/日と設定している。

T-2トキシン、HT-2トキシン、NIVおよびDONのグループ評価については、入手可能なデータが限られており、評価したすべてのトリコテセンに対するグループTDIを設定する裏付けにはならなかったことから、グループTDIの設定は保留とされている。

付表 1 精製していないデオキシニバレノールを投与した催吐試験の結果

品種、体重、 週齢	投与経 路	投与物質	ED ₅₀ (mg/kg 体 重)	LOAEL (mg/kg 体 重)	NOAEL (mg/kg 体 重)	参照文 献
ブタ、7.5 kg	混餌	人工汚染トウモ ロコシ		0.8	0.6	144 #189
ブタ、34 kg	混餌	人工汚染トウモ ロコシ			0.42	145 #42
イヌ	混餌	汚染コムギ		0.45	0.3	146 #62
ネコ	混餌	汚染コムギ		0.4	0.3	146 #62

付表2 デオキシニバレノール(DON)投与による経口・混餌投与以外の経路、
または精製していない試料を用いた亜急性毒性試験の結果

動物種等	投与法	投与材料	投与期間	投与量 (mg/kg 飼料)	投与量 (mg/kg 体重/日)	所見	LOAEL (mg/kg 体重)	NOAEL (mg/kg 体重)	参考文献
ラット、 Wistar、 雌、139 g	混餌	汚染トウモロコシ	8 日	40	2	摂餌量、体重増加率の減少；肝および胸腺の絶対重量減少、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血清パラメータ値の増加	2	N/A	147 #10
ラット、 Wistar、 雌、139 g	混餌	オートクレーブで無毒化した汚染トウモロコシ	8 日	40	2	血清アルカリフォスファターゼ活性の減少	2	N/A	147 #10
ラット、 Sprague-Dawley、 雄、190～210g	混餌	人工汚染トウモロコシ (<i>Fusarium graminearum</i> NRRL 58839、96% DON、他のトリコテセン類、ZEA は検出せず)	90 日	20	1	体重増加率減少	1	N/A	31 #106
ブタ、若齢	混餌	人工汚染トウモロコシ(825 ppm DON、3.9 ppm ZEA ¹ 。T-2 トキシン、diacetoxyscirpenol、FUS-X ² は検出できなかった)	21 日	1.3, 12, 20, 43	0.06, 0.6, 0.8, 1.6	体重増加率減少	0.06	N/A	144# 189
ブタ、雄雌、8 kg	混餌	汚染コムギ(DON のみ定量)	21 日	1～4.2	0.04, 0.09	摂餌量、体重増加率の減少	0.18	0.09	148 #126
ブタ、49 日齢、14 kg、去勢雄	混餌	汚染コムギ(26 mg/kg DON、ZEA、T-2 トキシン、ochratoxin、aflatoxin は検出限界(20 µg/kg)以下)	28 日	4.5	0.2	摂餌量、体重増加率の減少；腎病変；フモニシン B ₁ との相互作用	0.2	N/A	149 #54
ブタ、ヨークシャー、6～7 週齢、13 kg、去勢雄	混餌	自然汚染トウモロコシ(28.7 mg/kg DON、8.6 mg/kg 15-AcDON ³ 、1.1 mg/kg ZEA)	28 日	0.95, 1.8, 2.8	0.08, 0.13, 0.18	体重増加率減少；甲状腺重量減少、チロキシン、血清中アルブミンおよび A/G 比増加、α グロブリン減少	0.13	0.08	150 #154
ブタ、ヨークシャー、10～20 kg、去勢雄	混餌	DON 汚染飼料、7%の 15-AcDON、3% の NIV を含む	32 日	1, 3	0.09, 0.22	体重増加抑制、血清中 α グロブリン減少；コルチゾールの増加	0.22	0.09	19 #141
ブタ、84 日齢、38 kg	混餌	汚染トウモロコシ(2.5 mg/kg、 <i>F. graminearum</i> Schwabe DAOM180377 を感染させた。	35 日	2.5	0.1	摂餌量、体重増加率の減少	0.1	N/A	128 #45

ブタ、雄雌 12 週、ヨークシャー、ヨークシャー X ランドレース (YL)、YX YL	混餌	DON(2.5 mg/kg、 <i>F. graminearum</i> Schwabe DAOM180377 を感染させた)精製 T-2 トキシン (米に <i>F.sporotrichioides</i> を感染後抽出)	35 日	2.5 mg/kg DON と 0.4, 0.8, 1.6 および 3.2 mg/kg T-2 トキシン	(0.1DON と 0.016, 0.032, 0.064 および 0.128 T-2 トキシン)	最終体重と体重増加について、DON 処置ブタは無処置対照より有意に減少、その他の臨床科学、血液化学的検査に変化なし	N/A	N/A	128 #45
ブタ、18 kg、去勢雄	混餌	自然汚染トウモロコシ(28.7 mg/kg DON, 8.6 mg/kg 15-AcDON, 1.1 mg/kg ZEA)	42 日	4	開始時 0.26, 終了時 0.16	体重増加率、摂餌量の減少; しわの多い胃; 血清中蛋白質減少	0.26	N/A	151 #155
ブタ、雄雌、8 kg	混餌	汚染コムギ (DON のみ定量)	42 日		0.18	摂餌量、体重増加率の減少	0.09	0.04	148 #126
ブタ、雌、去勢雄、21 kg、59 日齢	混餌	自然汚染エン麦 (A トリコテセンを分析。12.4 mg/kg DON, 1.5 mg/kg 3-AcDON*4, 少量の NIV と FUS-X, 0.75 mg/kg ZEA)	95 日	0.7, 1.7, 3.5	0.04, 0.1, 0.2	摂餌量、体重増加率の減少、肝重量増加、血清中アルブミン減少	0.1	0.04	64 #13
ブタ、25 kg、雌、去勢雄	混餌	自然汚染エン麦 (14.6 mg/kg DON, 1.76 mg/kg 3-AcDON, 少量の NIV と ZEA)	100 日	0.5, 1, 2, 4; 対照: 0.1~0.4	0.02, 0.04, 0.08, 0.16	体重増加率および摂餌量の減少	0.16	0.08	152 #12
ウマ、12.5 歳、雌雄、444 kg	混餌	自然汚染オオムギ(36-44 ppm DON)	40 日	飼料 40 mg/kg + 干草 1.3 kg/日	0.11	摂餌量、体重増加率、血清評価項目への影響なし	N/A	0.11	153 #74
多産および少産ホルスタイン、泌乳期初期	混餌	汚染オオムギ(24 mg/kg)	21 日	2.1, 6.3, 8.5	0.075, 0.22, 0.3	摂餌量、体重増加率、第 1 胃 pH、乳量への影響なし	N/A	0.3	154 #65
去勢仔ウシ、293 kg	混餌	人工汚染オオムギ(22.2 ppm)	84 日	0.9, 3.7, 6.4, 9.2	0.01, 0.05, 0.07, 0.1	摂餌量、体重増加率、血清評価項目への影響なし	N/A	0.1	155 #2
仔ヒツジ、雌雄、3~6 ヶ月齢、18 kg	混餌	自然汚染コムギ (26 mg/kg DON, <0.1 mg/kg ZEA)	28 日	16	0.94	摂餌量、体重増加率、血液学的、血清および組織学的評価項目への影響なし	N/A	0.94	156 #52
ブロイラーのヒナ、雄、試験開始時点で 1 日齢	混餌	自然汚染コムギ (27 mg/kg DON、aflatoxin、ZEA、ochratoxin、cyclopiazonic acid、moniliformin、fumonisins は検出限界以下)	21 日	16	1.5	摂餌量、体重増加率、血液学的、血清および組織学的パラメータへの影響なし	N/A	1.5	157 #55

ブロイラーのヒナ、雄、試験開始時点で1日齢	混餌	自然汚染コムギ (26 mg/kg DON、ZEA、T-2 トキシン、diacetoxyscirpenol、afratoxin、ochratoxin は検出せず)および精製 T-2 トキシン (99%)	21 日	16	1.3	飼料効率減少。DONとT-2トキシン(4 mg/kg)の混合で飼料効率は有意に減少、さらに、血清総蛋白、アルブミン、コレステロール、乳酸脱水素酵素の減少	1.3	N/A	158 #85
ブロイラーのヒナ、雄、試験開始時点で1日齢	混餌	自然汚染コムギ (26 mg/kg DON、ZEA、T-2 トキシン、diacetoxyscirpenol、afratoxin、ochratoxin は検出せず)および精製 T-2 トキシン (>99%)およびトウモロコシで <i>F.moniliforme</i> を培養した fumonisin B1(4700 mg/kg FB1、1400 mg/kg FB2、430 mg FB3)	21 日	15	1.3	摂餌量、体重増加率、血液学的および血清パラメータへの影響なし(心臓、ファブリキュウ囊、砂囊の相対重量が増加したが毒性影響かどうかは不明)	N/A	1.3	159 #86
ブロイラーのヒナ、雌雄、試験開始時点で1日齢	混餌	自然汚染オートムギ(DON、3-AcDON、ZEA)	35 日	DON : 3-ADON : ZEA 0.1:0:0(コントロール), 1.0:0.18:0.15, 2.1:0.3:0.26, 3.4:0.53:0.5	0.01, 0.1, 0.21, 0.34	摂餌量、体重増加率、屠体重量、心臓、および組織学的パラメータへの影響なし (0.21 mg/kg では他の群に比べてわずかに成長が促進)	N/A	0.34	160 #11
ブロイラーのヒナ、試験開始時点で1日齢	混餌	汚染トウモロコシ(9.8 mg/kg DON、1.24 mg/kg 15-AcDON、0.725 mg/kg NIV、1.15 mg/kg ZEA、1.05 mg/kg moniliformin、1.43 mg/kg beauvericin、0.1 mg/kg FB1)	37 日	1.8, 3.6, 5.3 + 50%の他のマイコトキシン	0.14, 0.3, 0.46	体重増加率、飼料変換率、および血清パラメータへの影響なし(心重量が最高用量で有意に増加)	N/A	0.46	161 #93
マガモ、雌雄、1歳	混餌	自然汚染コムギ	14 日	5.8	1.5	血清、血液学的、および組織学的パラメータへの影響なし	N/A	1.5	162 #21
イヌ、ビーグルまたはブリタニー、1~7歳	混餌	自然汚染コムギ (37 mg/kg DON、1 mg/kg の 15-AcDON)	14 日	1, 2, 4, 6, 8, 10	0.075, 0.15, 0.3, 0.45, 0.6, 0.75	嘔吐、摂餌量減少	0.45	0.3	#62
ネコ、アメリカンショートヘア、1~9歳	混餌	自然汚染コムギ (37 mg/kg DON、1 mg/kg の 15-AcDON)	14 日	1, 2, 4, 6, 8, 10	0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5	嘔吐、摂餌量減少	0.4	0.3	146 #62

*1: ゼアラレノン

*2: フザレノン-X

*3: 15-アセチル化デオキシニバレノール

*4: 3-アセチル化デオキシニバレノール

付表 3 精製していないニバレノールまたはフザレノン-X を
用いた亜急性毒性試験の結果

動物種等	投与法	投与材料	投与期間	投与量 (mg/kg 飼料)	投与量 (mg/kg 体重/日)	所見	LOAEL (mg/kg 体重)	NOAEL (mg/kg 体重)	参考文献
マウス、 Donryu 系、8 週齢、 雄	経口 挿管	フザレノン -X(<i>F.nivale Fn 2b</i> を PFC 培養液で培養し、クロマトグラフィーで抽出。)	50 日		0.4	投与群：1/12 で肝がん 対照群：0/10	N/A	N/A	161 #286
マウス、 C57BL/6C rSlc、雌 雄、7 週齢	混餌	汚染コメ	84 日	6、12、30	0.9, 1.8, 4.5	雌雄ともに体重増加抑制、雄の場合用量依存的減少。摂取量減少。肝臓、腎臓、脾臓、および胸腺の重量変化。血清アルカリフォスファターゼ活性が用量依存的増加。	0.9	N/A	162 #669

< 参考文献 >

- 1 芳沢宅実, 諸岡信一. 自然罹病穀類中の毒性物質に関する研究(第3報). 食品衛生学雑誌, 15, 261-269 (1974). (#186)
- 2 Forsell, J.H., Jensen, R., Tai, J.-H., Witt, M., Lin, W.S. and Pestka, J.J. Comparison of acute toxicities of deoxynivalenol (vomitoxin) and 15-acetyldeoxynivalenol in the B6C3F1 mouse. Food Chem. Toxicol., 25, 155-162 (1987). (#37)
- 3 Huff, W.E., Doerr, J.A., Hamilton, P.B. and Vesonder, R.F. Acute toxicity of vomitoxin (deoxynivalenol) in broiler chickens. Poultry Sci., 60, 1412-1414 (1981). (#61)
- 4 Zielonka, L., Wisniewska, M., Gajeczka, M., Obremski, K. and Gajeczki, M. Influence of low doses of deoxynivalenol on histopathology of selected organs of pigs. Pol. J. Vet. Sci., 12, 89-95 (2009). (#1043)
- 5 Forsyth, D.M., Yoshizawa, T., Morooka, N. and Tuite, J. Emetic and refusal activity of deoxynivalenol to swine. Appl. Environ. Microbiol., 34, 547-552 (1977). (#38)
- 6 Pestka, J.J., Lin, W.S. and Miller, E.R. Emetic activity of the trichothecene 15-acetyldeoxynivalenol in swine. Food Chem. Toxicol., 25, 855-858 (1987). (#119)
- 7 Prelusky, D.B. and Trenholm, H.L. The efficacy of various classes of anti-emetics in preventing deoxynivalenol-induced vomiting in swine. Nat. Toxins, 1, 296-302 (1993). (#131)
- 8 Prelusky, D.B., Yeung, J.M., Thompson, B.K. and Trenholm, H.L. Effect of deoxynivalenol on neurotransmitters in discrete regions of swine brain. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 22, 36-40 (1992). (#140)
- 9 Fioramonti, J., Dupuy, C., Dupuy, J. and Bueno, L. The mycotoxin, deoxynivalenol, delays gastric emptying through serotonin-3 receptors in rodents. J. Pharmacol. Exp. Ther., 266, 1255-1260 (1993). (#32)
- 10 Robbana-Barnat, S., Loridon-Rosa, B., Cohen, H., Lafarge-Frayssinet, C., Neish, G.A. and Frayssinet, C. Protein synthesis inhibition and cardiac lesions associated with deoxynivalenol ingestion in mice. Food Addit. Contam., 4, 49-56 (1987). (#149)
- 11 Rotter, B.A., Thompson, B.K. and Rotter, R.G. Optimization of the mouse bioassay for deoxynivalenol as an alternative to large animal studies. Bull. Environ. Contam. Toxicol., 53, 642-647 (1994). (#153)
- 12 Rotter, B.A., Rotter, R.G., Thompson, B.K. and Trenholm, H.L. Investigations in the use of mice exposed to mycotoxins as a model for growing pigs. J. Toxicol. Environ. Health, 37, 329-339 (1992). (#152)
- 13 Arnold, D.L., McGuire, P.F., Nera, E.A., Karpinski, K.F., Bickis, M.G., Zawidzka, Z.Z., Fernie, S. and Vesonder, R.F. The toxicity of orally administered deoxynivalenol (vomitoxin) in rats and mice. Food Chem. Toxicol., 24, 935-937, 939-941 (1986). (#3)
- 14 Hunder, G., Schumann, K., Strugala, G., Gropp, J., Fichtl, B. and Forth, W. Influence of subchronic exposure to low dietary deoxynivalenol, a trichothecene mycotoxin, on intestinal absorption of nutrients in mice. Food Chem. Toxicol., 29, 809-814 (1991). (#63)
- 15 Forsell, J.H., Witt, M.F., Tai, J.H., Jensen, R. and Pestka, J.J. Effects of

- 8-week exposure of the B6C3F1 mouse to dietary deoxynivalenol (vomitoxin) and zearalenone. *Food Chem. Toxicol.*, 24, 213-219 (1986). (#36)
- 16 Pestka, J.J., Lin, W.S. and Forsell, J.H. Decreased feed consumption and body-weight gain in the B6C3F1 mouse after dietary exposure to 15-acetyldeoxynivalenol. *Food Chem. Toxicol.*, 24, 1309-1313 (1986). (#117)
 - 17 Arnold, D.L., Karpinski, K.F., McGuire, P.F., Nera, E.A., Zawidzka, Z.Z., Lok, E., Campbell, J.S., Tryphonas, L. and Scott, P.M. A short-term feeding study with deoxynivalenol (vomitoxin) using rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 6, 691-696 (1986). (#4)
 - 18 Morrissey, R.E., Norred, W.P. and Vesonder, R.F. Subchronic toxicity of vomitoxin in SpragueDawley rats. *Food Chem. Toxicol.*, 23, 995-999 (1985). (#264)
 - 19 Prelusky, D.B., Gerdes, R.G., Underhill, K.L., Rotter, B.A., Jui, P.Y. and Trenholm, H.L. Effects of low-level dietary deoxynivalenol on haematological and clinical parameters of the pig. *Nat. Toxins*, 2, 97-104 (1994). (#141)
 - 20 Foster, B.C., Trenholm, H.L., Friend, D.W., Thompson, B.K. and Hartin, K.E. Evaluation of different sources of deoxynivalenol (vomitoxin) fed to swine. *Can. J. Anim. Sci.*, 66, 1149-1154 (1986). (#39)
 - 21 Gotz-Schrom, S., Schollenberger, M., Lauber, U., Muller, H.-M. and Drochner, W. Effect of purified deoxynivalenol in growing pigs-results. *Proceedings of the 20th Workshop on Mycotoxins, Bundesanstalt fur Getreide-, Kartoffel- und Fettforschung Detmold, Germany*, (in German). 171-175 (1998). (#48)
 - 22 Lusky, K., Gobel, R., Tesch, D., Tenner, G., Haider, W., Kruger, M. and Lippert, A. Studies on the effects of ochratoxin A and deoxynivalenol toxicity on the health of pigs and tissue residue concentrations. *Tierarztl. Umsch.*, 53, 623-630 (1998). (#99)
 - 23 Rotter, R.G., Thompson, B.K., Trenholm, H.L., Prelusky, D.B., Hartin, K.E. and Miller, J.D. A preliminary examination of potential interactions between deoxynivalenol (DON) and other selected *Fusarium* metabolites in growing pigs. *Can. J. Anim. Sci.*, 72, 107-116 (1992). (#360)
 - 24 Morris, C.M., Li, Y.C., Ledoux, D.R., Bermudez, A.J. and Rottinghaus, G.E. The individual and combined effects of feeding moniliformin, supplied by *Fusarium fujikuroi* culture material, and deoxynivalenol in young turkey poults. *Poultry Sci.*, 78, 1110-1115 (1999). (#104)
 - 25 Fomenko, V.N., Adzhigitov, F.I., Shariya, M.I. and Belova, E.G. Changes in hemostasis system after administration of mycotoxin deoxynivalenol (vomitoxin) to *Macaca-rhesus* monkeys. *Gematol. Transfuziol.*, 36, 17-19 (1991). (#35)
 - 26 Iverson, F., Armstrong, C., Nera, E., Truelove, J., Fernie, S., Scott, P., Stapley, R., Hayward, S. and Gunner, S. Chronic feeding study of deoxynivalenol in B6C3F1 male and female mice. *Terat Carcinog Mutagen*, 15, 283-306 (1995). (#71)
 - 27 Khera, K.S., Whalen, C., Angers, G., Vesonder, R.F. and Kuiper-Goodman, T. Embryotoxicity of 4-deoxynivalenol (vomitoxin) in mice. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 29, 487-491 (1982). (#78)
 - 28 Khera, K.S., Arnold, D.L., Whalen, C., Angers, G. and Scott, P.M. Vomitoxin

- (4-deoxynivalenol): Effects on reproduction of mice and rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 74, 345-356 (1984). (#79)
- 29 Sprando, R.L., Pestka, J., Collins, T.F.X., Rorie, J., O'Donnell, M., Hinton, D. and Chirtel, S. The effect of vomitoxin (deoxynivalenol) on testicular morphology, testicular spermatid counts and epididymal sperm counts in Il-6ko [B6129-Il6 (Tmlkopf) (Il-6 gene deficient)] and Wt [B6129f2 (wild type to B6129-Il6 with an intact Il-6 gene)] mice. *Food Chem. Toxicol.*, 37, 1073-1079. (1999). (#162)
 - 30 Morrissey, R.E. Teratological study of Fischer rats fed diet containing added vomitoxin. *Food Chem. Toxicol.*, 22, 453-457 (1984). (#105)
 - 31 Morrissey, R.E. and Vesonder, R.F. Effect of deoxynivalenol (vomitoxin) on fertility, pregnancy, and postnatal development of Sprague-Dawley rats. *Appl. Environ. Microbiol.*, 49, 1062-1066 (1985). (#106)
 - 32 Tutel'ian, V.A., Krinitskaia, N.A., Avreneva, L.I., Kuzmina, E.E., Levitskaia, A.B. and Kravchenko, L.V. Embryotoxic effects of deoxynivalenol mycotoxin (vomitoxin) in rats. *Gig. Sanit.*, 10, 49-51 (1991). (#172)
 - 33 Khera, K.S., Whalen, C. and Angers, G. A teratology study on vomitoxin (4-deoxynivalenol) in rabbits. *Food Chem. Toxicol.*, 24, 421-424 (1986). (#80)
 - 34 Wehner, F.C., Marasas, W.F.O. and Thiel, P.G. Lack of mutagenicity to *Salmonella typhimurium* of some *Fusarium* mycotoxins. *Appl. Environ. Microbiol.*, 35, 659-662 (1978). (#179)
 - 35 Knasmuller, S., Bresgen, N., Kassie, F., Mersch-Sundermann, V., Gelderblom, W., Zohrer, E. and Eckl, P.M. Genotoxic effects of three *Fusarium* mycotoxins, fumonisin B1, moniliformin and vomitoxin in bacteria and in primary cultures of rat hepatocytes. *Mutat. Res.*, 391, 39-48 (1997). (#83)
 - 36 Bradlaw, J.A., Swentzel, K.C., Alterman, E. and Hauswirth, J.W. Evaluation of purified 4-deoxynivalenol (vomitoxin) for unscheduled DNA synthesis in the primary rat hepatocyte-DNA repair assay. *Food Chem. Toxicol.*, 23, 1063-1067 (1985). (#22)
 - 37 Rogers, C.G. and Heroux-Metcalf, C. Cytotoxicity and absence of mutagenic activity of vomitoxin (4-deoxynivalenol) in a hepatocyte-mediated mutation assay with V79 Chinese hamster lung cells. *Cancer Lett.*, 20, 29-35 (1983). (#151)
 - 38 Hsia, C.C., Wu, J.L., Lu, X.Q. and Li, Y.S. Natural occurrence and clastogenic effects of nivalenol, deoxynivalenol, 3-acetyl-nivalenol, 15, acetyl-deoxynivalenol, and zearalenone in corn from a high-risk area of oesophageal cancer. *Cancer Detect. Prev.*, 13, 79-86 (1988). (#336)
 - 39 Hsia, C.C., Wu, Z.Y., Li, Y.S., Zhang, F. and Sun, Z.T. Nivalenol, a main *Fusarium* toxin in dietary foods from high-risk areas of cancer of esophagus and gastric cardia in China, induced benign and malignant tumors in mice. *Oncol. Rep.*, 12, 449-456 (2004). (#495)
 - 40 Jone, C., Erickson, L., Trosko, J.E. and Chang, C.C. Effect of biological toxins on gap-junctional intercellular communication in Chinese hamster V79 cells. *Cell Biol. Toxicol.*, 3, 1-15 (1987). (#75)
 - 41 Sheu, C.W., Moreland, F.M., Lee, J.K. and Dunkel, V.C. Morphological transformation of BALB/3T3 mouse embryo cells in vitro by vomitoxin. *Food Chem. Toxicol.*, 26, 243-245 (1988). (#158)

- 42 Tryphonas, H., O'Grady, L., Arnold, D.L., McGuire, P.F., Karpinski, K. and Vesonder, R.F. Effect of deoxynivalenol (vomitoxin) on the humoral immunity of mice. *Toxicol. Lett.*, 23, 17-24 (1984). (#169)
- 43 Tryphonas, H., Iverson, F., So, Y., Nera, E.A., McGuire, P.F., O'Grady, L., Clayson, D.B. and Scott, P.M. Effects of deoxynivalenol (vomitoxin) on the humoral and cellular immunity of mice. *Toxicol. Lett.*, 30, 137-150 (1986). (#170)
- 44 Pestka, J.J., Tai, J.H., Witt, M.F., Dixon, D.E. and Forsell, J.H. Suppression of immune response in the B6C3F1 mouse after dietary exposure to the *Fusarium* mycotoxins deoxynivalenol (vomitoxin) and zearalenone. *Food Chem. Toxicol.*, 25, 297-304 (1987). (#118)
- 45 Robbana-Barnat, S., Lafarge-Frayssinet, C., Cohen, H., Neish, G.A. and Frayssinet, C. Immunosuppressive properties of deoxynivalenol. *Toxicology*, 48, 155-166 (1988). (#150)
- 46 Sugita-Konishi, Y., Hara, K.Y., Kasuga, F. and Kumagai, S. The effects of trichothecenes on host defense against infectious diseases. *Mycotoxins*, 47, 19-23 (1998). (#163)
- 47 Landgren, C.A., Hendrich, S. and Kohut, M.L. Low-level dietary deoxynivalenol and acute exercise stress result in immunotoxicity in BALB/c mice. *J. Immunotoxicol.*, 3, 173-178 (2006). (#521)
- 48 Atroshi, F., Rizzo, A.F., Veijalainen, P., Lindberg, L.A., Honkanen, B.T., Andersson, K., Hirvi, T. and Saloniemi, H. The effect of dietary exposure to DON and T-2 toxin on host resistance and serum immunoglobulins of normal and mastitic mice. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.*, 71, 223-233 (1994). (#5)
- 49 Harvey, R.B., Kubena, L.F., Huff, W.E., Elissalde, M.H. and Phillips, T.D. Hematologic and immunologic toxicity of deoxynivalenol (DON)-contaminated diets to growing chickens. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 46, 410-416 (1991). (#53)
- 50 Øvernes, G., Matre, T., Sivertsen, T., Larsen, H.J.S., Langseth, W., Reitan, L.J. and Jansen, J.H. Effects of diets with graded levels of naturally deoxynivalenol-contaminated oats on immune response in growing pigs. *J. Vet. Med. A. Physiol. Pathol. Clin. Med.*, 44, 539-550 (1997). (#113)
- 51 Accensi, F., Pinton, P., Callu, P., Abella-Bourges, N., Guelfi, J.F., Grosjean, F. and Oswald, I.P. Ingestion of low doses of deoxynivalenol does not affect hematological, biochemical, or immune responses of piglets. *J. Anim. Sci.*, 84, 1935-1942 (2006). (#407)
- 52 Pestka, J.J., Moorman, M.A. and Warner, R.L. Dysregulation of IgA production and IgA nephropathy induced by the trichothecene vomitoxin. *Food Chem. Toxicol.*, 27, 361-368 (1989). (#120)
- 53 Greene, D.M., Azcona-Olivera, J.I. & Pestka, J.J. Vomitoxin (deoxynivalenol) induced IgA nephropathy in the B6C3F1 mouse: Dose?response and male predilection. *Toxicology* 92 245-260 (1994)(#49)
- 54 Pestka, J.J., Dong, W., Warner, R.L., Rasooly, L. and Bondy, G.S. Effect of dietary administration of the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol) on IgA and IgG secretion by Peyer's patch and splenic lymphocytes. *Food Chem. Toxicol.*, 28, 693-699 (1990). (#121)
- 55 Pestka, J.J., Dong, W., Warner, R.L., Rasooly, L., Bondy, G.S. and Brooks, K.H.

- Elevated membrane IgA positive and CD4 positive (T helper) populations in murine Peyer's patch and splenic lymphocytes during dietary administration of the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol). *Food Chem. Toxicol.*, 28, 409-415, 417-420 (1990). (#122)
- 56 Bondy, G.S. and Pestka, J.J. Dietary exposure to the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol) stimulates terminal differentiation of Peyer's patch B cells to IgA secreting plasma cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 108, 520-530 (1991). (#19)
 - 57 Yan, D., Zhou, H.R., Brooks, K.H. and Pestka, J.J. Potential role for IL-5 and IL-6 in enhanced IgA secretion by Peyer's patch cells isolated from mice acutely exposed to vomitoxin. *Toxicology*, 122, 145-158 (1997). (#184)
 - 58 Gouze, M.E., Laffitte, J., Dedieu, G., Galinier, A., Thouvenot, J.P., Oswald, I.P. and Galtier, P. Individual and combined effects of low oral doses of deoxynivalenol and nivalenol in mice. *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*, Suppl.51 809-817 (2005). (#482)
 - 59 Kim, E.J., Jeong, S. H. , Cho, J.H., Ku, H.O., Pyo, H.M., Kang, H.G. and Choi, a.K.H. Plasma haptoglobin and immunoglobulins as diagnostic indicators of deoxynivalenol intoxication. *J. Vet. Sci.*, 9, 257-266 (2008). (#512)
 - 60 Dong, W.M. and Pestka, J.J. Persistent dysregulation of IgA production and IgA nephropathy in the B6C3F1 mouse following withdrawal of dietary vomitoxin (deoxynivalenol). *Fundam. Appl. Toxicol.*, 20, 38-47 (1993). (#30)
 - 61 Greene, D.M., Azcona-Olivera, J.I. and Pestka, J.J. Vomitoxin (deoxynivalenol) induced IgA nephropathy in the B6C3F1 mouse: Dose-response and male predilection. *Toxicology*, 92, 245-260 (1994). (#49)
 - 62 Banotai, C., Greene-Mcdowelle, D.M., Azcona-Olivera, J.I. and Pestka, J.J. Effects of intermittent vomitoxin exposure on body weight, immunoglobulin levels and haematuria in the B6c3f(1) mouse. *Food Chem. Toxicol.*, 37, 343-350 (1999). (#8)
 - 63 Banotai, C., Azcona-Olivera, J.I., Greene-McDowelle, D.M. and Pestka, J.J. Effects of vomitoxin ingestion on murine models for systemic lupus erythematosus. *Food Chem. Toxicol.*, 37, 533-543 (1999). (#9)
 - 64 Bergsjø, B., Langseth, W., Nafstad, I., Jansen, J.H. and Larsen, H.J. The effects of naturally deoxynivalenol-contaminated oats on the clinical condition, blood parameters, performance and carcass composition of growing pigs. *Vet. Res. Commun.*, 17, 283-294. (1993). (#13)
 - 65 Drochner, W., Schollenberger, M., Piepho, H.P., Götz, S., Lauber, U., Tafaj, M., Klobasa, F., Weiler, U., Claus, R. and Steffl, M. Serum IgA-promoting effects induced by feed loads containing isolated deoxynivalenol (DON) in growing piglets. *J. Toxicol. Environ. Health. A*, 67, 1051-1067 (2004). (#469)
 - 66 Ouyang, Y.L., Azcona Olivera, J.I., Murtha, J. and Pestka, J.J. Vomitoxin-mediated IL-2, IL-4, and IL-5 superinduction in murine CD4+ T cells stimulated with phorbol ester calcium ionophore: Relation to kinetics of proliferation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 138, 324-334 (1996). (#111)
 - 67 Li, S.G., Ouyang, Y.L., Yang, G.H. and Pestka, J.J. Modulation of transcription factor Ap-1 activity in murine El-4 thymoma cells by vomitoxin (Deoxynivalenol). *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 163, 17-25 (2000). (#95)
 - 68 Li, S.G., Ouyang, Y.L., Dong, W.M., Pestka, J.J. and Dong, W.M.

- Superinduction of IL-2 gene expression by vomitoxin (deoxynivalenol) involves increased mRNA stability. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 147, 331-342 (1997). (#94)
- 69 Gray, J.S. and Pestka, J.J. Transcriptional regulation of deoxynivalenol-induced IL-8 expression in human monocytes. *Toxicol. Sci.*, 99, 502-511 (2007). (#491)
 - 70 Zhou, H.R., Yan, D. and Pestka, J.J. Differential cytokine mRNA expression in mice after oral exposure to the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol): dose response and time course. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 144, 294-305 (1997). (#732)
 - 71 Zhou, H.R., Yan, D. and Pestka, J.J. Induction of cytokine gene expression in mice after repeated and subchronic oral exposure to vomitoxin (Deoxynivalenol): differential toxin-induced hyporesponsiveness and recovery. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 151, 347-358 (1998). (#733)
 - 72 Kinser, S., Li, M., Jia, Q. and Pestka, J.J. Truncated deoxynivalenol-induced splenic immediate early gene response in mice consuming (n-3) polyunsaturated fatty acids. *J. Nutr. Biochem.*, 16, 88-95 (2005). (#514)
 - 73 Moon, Y. and Pestka, J.J. Cyclooxygenase-2 mediates interleukin-6 upregulation by vomitoxin (deoxynivalenol) in vitro and in vivo. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 187, 80-88 (2003). (#541)
 - 74 Pestka, J.J. and Amuzie, C.J. Tissue distribution and proinflammatory cytokine gene expression following acute oral exposure to deoxynivalenol: comparison of weanling and adult mice. *Food. Chem. Toxicol.*, 46, 2826-2831 (2008). (#553)
 - 75 Pestka, J.J., Yan, D. and King, L.E. Flow cytometric analysis of the effects of in vitro exposure to vomitoxin (deoxynivalenol) on apoptosis in murine T, B and IgA+ cells. *Food Chem. Toxicol.*, 32, 1125-1129, 1131-1136 (1994). (#123)
 - 76 Rizzo, A.F., Atroshi, F., Hirvi, T. and Saloniemi, H. The hemolytic activity of deoxynivalenol and T-2 toxin. *Nat.Toxins*, 1, 106-110 (1992). (#147)
 - 77 Isshiki, K., Mine, H. and Shinohara, K. Effects of some food additives and mycotoxins on the growth of HuH-6KK cells. *Animal Cell Technology*, 559-563 (1992). (#68)
 - 78 Tseng, H.H. Cytotoxicity of food mycotoxins, natural food additives and natural aromas in primary cultured rat hepatocytes. *Shipin Kexue (Taipei)*, 25, 799-812 (1998). (#171)
 - 79 Kasuga, F., Hara-Kudo, Y., Saito, N., Kumagai, S. and Sugita-Konishi, Y. In vitro effect of deoxynivalenol on the differentiation of human colonic cell lines Caco-2 and T84. *Mycopathologia*, 142, 161-167 (1998). (#76)
 - 80 Pinton, P., Nougayrede, J.P., Del Rio, J.C., Moreno, C., Marin, D.E., Ferrier, L., Bracarense, A.P., Kolf-Clauw, M. and Oswald, I.P. The food contaminant deoxynivalenol, decreases intestinal barrier permeability and reduces claudin expression. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 237, 41-48 (2009). (#1026)
 - 81 Parent-Massin, D., Fuselier, R. and Thouvenot, D. In vitro toxicity of trichothecenes on human haematopoietic progenitors. *Food Addit. Contam.*, 11, 441-447 (1994). (#115)
 - 82 Parent-Massin, D. and Thouvenot, D. In vitro toxicity of trichothecenes on rat haematopoietic progenitors. *Food Addit. Contam.*, 12, 41-49 (1995).

(#114)

- 83 Lautraite, S., Parent-Massin, D., Rio, B. and Hoellinger, H. In vitro toxicity induced by deoxynivalenol (DON) on human and rat granulomonocytic progenitors. *Cell Biol. Toxicol.*, 13, 175-183 (1997). (#92)
- 84 Rio, B., Lautraite, S. and Parent-Massin, D. In vitro toxicity of trichoethecenes on human erythroblastic progenitors. *Human Exp. Toxicol.*, 16, 673-679 (1997). (#146)
- 85 Johannisson, A., Bjorkhag, B., Hansson, W., Gadhasson, I.L. and Thuvander, A. Effects of four trichothecene mycotoxins on activation marker expression and cell proliferation of human lymphocytes in culture. *Cell Biol. Toxicol.*, 15, 203-215 (1999). (#73)
- 86 Kolf-Clauw, M., Castellote, J., Joly, B., Bourges-Abella, N., Raymond-Letron, I., Pinton, P. and Oswald, I.P. Development of a pig jejunal explant culture for studying the gastrointestinal toxicity of the mycotoxin deoxynivalenol: histopathological analysis. *Toxicol. In Vitro*, (2009). (#1015)
- 87 Shi, Y. and Pestka, J.J. Mechanisms for suppression of interleukin-6 expression in peritoneal macrophages from docosahexaenoic acid-fed mice. *J. Nutr. Biochem.*, 20, 358-68 (2009). (#1031)
- 88 Zhou, H.R., Lau, A.S. and Pestka, J.J. Role of double-stranded RNA-activated protein kinase R (PKR) in deoxynivalenol-induced ribotoxic stress response. *Toxicol. Sci.*, 74, 335-344 (2003). (#623)
- 89 Ryu, J.-C., Ohtsubo, K., Izumiyama, N., Nakamura, K., Tanaka, T., Yamamura, H. and Ueno, Y. The acute and chronic toxicities of nivalenol in mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 11, 38-47 (1988). (#284)
- 90 川崎靖, 内田雄幸, 関田清司, 松本清司, 落合敏秋, 臼井章夫, 中路幸男, 降矢強, 黒川雄二. F344 ラットによる Nivalenol の単回及び反復経口投与毒性試験. *食品衛生学雑誌*, 31, 144-154 (1990). (#237)
- 91 Ryu, J.C., Ohtsubo, K., Izumiyama, N., Mori, M., Tanaka, T. and Ueno, Y. Effects of nivalenol on the bone marrow in mice. *J. Toxicol. Sci.*, 12, 11-21 (1987). (#392)
- 92 Gouze, M.E., Laffitte, J., Pinton, P., Dedieux, G., Galinier, A., Thouvenot, J.P., Loiseau, N., Oswald, I.P. and Galtier, P. Effect of subacute oral doses of nivalenol on immune and metabolic defence systems in mice. *Vet. Res.*, 38, 635-646 (2007). (#634)
- 93 Yamamura, H., Kobayashi, T., Ryu, L.C. and Ueno, Y. Subchronic feeding studies with nivalenol in C57BL/6 mice. *Food. Chem. Toxicol.*, 27, 585-590 (1989). (#405)
- 94 Yabe, T., Hashimota, H., Sekijima, M., Ddegawa, M., Hashimoto, Y., Tashiro, F. and Ueno, Y. Effects of nivalenol on hepatic drug-metabolizing activity in rats. *Food Chem. Toxicol.*, 31, 573-577, 579-581 (1993). (#404)
- 95 Kubosaki, A., Aihara, M., Park, B.J., Sugiura, Y., Shibutani, M., Hirose, M., Suzuki, Y., Takatori, K. and Sugita-Konishi, Y. Immunotoxicity of nivalenol after subchronic dietary exposure to rats. *Food Chem. Toxicol.*, 46, 253-258 (2008). (#640)
- 96 Takahashi, M., Shibutani, M., Sugita-Konishi, Y., Aihara, M., Inoue, K., Woo, G.H., Fujimoto, H. and Hirose, M. A 90-day subchronic toxicity study of nivalenol, a trichothecene mycotoxin, in F344 rats. *Food Chem Toxicol.*, 46,

- 125-135 (2008). (#657)
- 97 Hedman, R., Thuvander, A., Gadhasson, I., Reverter, M. and Pettersson, H. Influence of dietary nivalenol exposure on gross pathology and selected immunological parameters in young pigs. *Nat Toxins*, 5, 238-246 (1997). (#637)
 - 98 Hedman, R., Pettersson, H., Engstrom, B., Elwinger, K. and Fossum, O. Effects of feeding nivalenol-contaminated diets to male broiler chickens. *Poult. Sci.*, 74, 620-625 (1995). (#635)
 - 99 Garaleviciene, D., Pettersson, H. and Elwinger, K. Effects on health and blood plasma parameters of laying hens by pure nivalenol in the diet. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl)*, 86, 389-398 (2002). (#631)
 - 100 Ohtsubo, K., Ryu, J.-C., Nakamura, K., Izumiyama, N., Tanaka, T., Yamamura, H., Kobayashi, T. and Ueno, Y. Chronic toxicity of nivalenol in female mice: a 2-year feeding study with *Fusarium nivale* Fn 2b-moulded rice. *Food Chem. Toxicol.*, 27, 591-598 (1989). (#272)
 - 101 Ueno, Y., Kobayashi, T., Yamamura, H., Kato, T., Tashiro, F., Nakamura, K. and Ohtsubo, K. Effect of long-term feeding of nivalenol on aflatoxin-B1-initiated hepatocarcinogenesis in mice. In: O'Neill, I.K., Chen, J. & Bartsch, H., eds, *Relevance to Human Cancer of N-Nitroso Compounds, Tobacco Smoke and Mycotoxins* (IARC Scientific Publications No. 105), Lyon, IARC, 105, 420-423 (1991). (#316)
 - 102 小林隆志, 山村久, 加藤珠実, 林琢磨, 上野芳夫, 大坪浩一郎, 仲村賢一, 芝紀代子. アフラトキシン B1 の肝発癌性に対するニバレノールの影響. *マイコトキシン*, 29, 33-35 (1989). (#724)
 - 103 Ueno, Y., Yabe, T., Hashimoto, H., Sekijima, M., Masuda, T., Kim, D.J., Hasegawa, R. and Ito, N. Enhancement of GST-P-positive liver cell foci development by nivalenol, a trichothecene mycotoxin. *Carcinogenesis*, 13, 787-791 (1992). (#666)
 - 104 橋本英明, 矢部武士, 関島勝, 上野芳夫, 長谷川良平, 伊東信行. 肝中期発癌試験によるアフラトキシン B1 発癌性のニバレノールによるこう進作用. *日本薬学会年会要旨集*, 112, 144 (1992). (#719)
 - 105 Saito, M., Enomoto, M. and Tatsuno, T. Radiomimetic biological properties of the new scirpene metabolites of *Fusarium nivale*. *Gann*, 60, 599-603 (1969). (#287)
 - 106 Ito, Y., Ohtsubo, K., Ishii, K. and Ueno, Y. Effects of nivalenol on pregnancy and fetal development in mice. *Mycotoxin Res.*, 2, 71-77 (1986). (#386)
 - 107 伊藤美武, 上野芳夫, 田中敏嗣, 仲村賢一, 大坪浩一郎. ニバレノールのマウス胎仔毒性. *マイコトキシン*, 27, 33-36 (1988). (#714)
 - 108 Thust, R., Kneist, S. and Huhne, V. Genotoxicity of *Fusarium* mycotoxins (nivalenol, fusarenon-X, T-2 toxin, and zearalenone) in Chinese hamster V79-E cells in vitro. *Arch Geschwulstforsch*, 53, 9-15 (1983). (#660)
 - 109 Tsuda, S., Kosaka, Y., Murakami, M., Matsuo, H., Matsusaka, N., Taniguchi, K. and Sasaki, Y.F. Detection of nivalenol genotoxicity in cultured cells and multiple mouse organs by the alkaline single-cell gel electrophoresis assay. *Mut. Res.*, 415, 191-200 (1998). (#398)
 - 110 Ryu, J.C., Ohtsubo, K., Izumiyama, N., Nakamura, K., Tanaka, T.,

- Yamamura, H. and Ueno, Y. The acute and chronic toxicities of nivalenol in mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 11, 38-47 (1988). (#654)
- 111 Choi, C.Y., Nakajima-Adachi, H., Kaminogawa, S. and Sugita-Konishi, Y. Nivalenol inhibits total and antigen-specific IgE production in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 165, 94-98 (2000). (#376)
- 112 小西良子, 窪崎敦隆. 食品中のカビ毒の毒性および暴露評価に関する研究 ニバレンールの毒性影響と毒性学的同等性. 食品中のカビ毒の毒性および暴露評価に関する研究 平成 17 年度 総括・分担研究報告書, 179-188 (2006). (#692)
- 113 Hinoshita, F., Suzuki, Y., Yokoyama, K., Hara, S., Yamada, A., Ogura, Y., Hashimoto, H., Tomura, S., Marumo, F. and Ueno, Y. Experimental IgA nephropathy induced by a low-dose environmental mycotoxin, nivalenol. *Nephron*, 75, 469-478 (1997). (#638)
- 114 日ノ下文彦. トリコテセンの毒性影響としての腎障害. *マイコトキシン*, 53, 123-127 (2003). (#707)
- 115 日ノ下文彦, 小椋陽介, 原茂子, 山田明, 丸茂文昭, 上野芳夫, 広井隆親, 清野宏. Nivalenol(NIV)によって惹起される IgA 腎症モデルにおける gut-associated lymphoid tissue(GALT)の関与について. *消化器と免疫*, 33, 30-33 (1996). (#708)
- 116 Poapolathep, A., Nagata, T., Suzuki, H., Kumagai, S. and Doi, K. Development of early apoptosis and changes in lymphocyte subsets in lymphoid organs of mice orally inoculated with nivalenol. *Exp. Mol. Pathol.*, 75, 74-79 (2003). (#649)
- 117 Poapolathep, A., Ohtsuka, R., Kiatipattanasakul, W., Ishigami, N., Nakayama, H. and Doi, K. Nivalenol-induced apoptosis in thymus, spleen and Peyer's patches of mice. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 53, 441-446 (2002). (#650)
- 118 Marzocco, S., Russo, R., Bianco, G., Autore, G. and Severino, L. Pro-apoptotic effects of nivalenol and deoxynivalenol trichothecenes in J774A.1 murine macrophages. *Toxicol. Lett.*, 189, 21-26 (2009). (#1023)
- 119 Ryu, J.-C., Ohtsubo, K., Izumiyama, N., Mori, M., Tanaka, T. and Ueno, Y. Effects of nivalenol on the bone marrow in mice. *J. Toxicol. Sci.*, 12, 11-21 (1987). (#283)
- 120 Forsell, J.H. and Pestka, J. Relation of 8-ketotrichothecene and zearalenone analog structure to inhibition of mitogen-induced human lymphocyte blastogenesis. *Appl. Environ. Microbiol.*, 50, 1304-1307 (1985). (#378)
- 121 Thuvander, A., Wikman, C. and Gadhasson, I. In vitro exposure of human lymphocytes to trichothecenes: individual variation in sensitivity and effects of combined exposure on lymphocyte function. *Food Chem. Toxicol.*, 37, 639-48. (1999). (#397)
- 122 Cundliffe, E., Cannon, M. and Davies, J. Mechanism of inhibition of eukaryotic protein synthesis by trichothecene fungal toxins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 71, 30-34 (1974). (#210)
- 123 Tanaka, T., Matsuda, Y., Toyasaki, N., Ogawa, K., Matsuki, Y. and Ueno, Y. Screening of trichothecene-producing *Fusarium* species from river sediments by mammalian cell culture techniques. *Proc. Jap. Assoc. Mycotoxicol.*, 5/6, 50-53 (1978). (#293)

- 124 Ueno, Y., Hosoya, M., Morita, Y., Ueno, I. and Tatsuno, T. Inhibition of the protein synthesis in rabbit reticulocyte by nivalenol, a toxic principle isolated from *Fusarium nivale*-growing rice. *J. Biochem.*, 64, 479-485 (1968). (#308)
- 125 Ueno, Y., Nakajima, M., Sakai, K., Ishii, K., Sato, N. and Shimada, N. Comparative toxicology of trichothec mycotoxins: inhibition of protein synthesis in animal cells. *J. Biochem.*, 74, 285-296 (1973). (#313)
- 126 Sundstøl Eriksen, G., Pettersson, H. and Lundh, T. Comparative cytotoxicity of deoxynivalenol, nivalenol, their acetylated derivatives and de-epoxy metabolites. *Food Chem. Toxicol.*, 42, 619-624 (2004). (#1047)
- 127 Luongo, D., Severino, L., Bergamo, P., D'Arienzo, R. and Rossi, M. Trichothecenes NIV and DON modulate the maturation of murine dendritic cells. *Toxicon*, (2009). (#1021)
- 128 Friend, D.W., Thompson, B.K., Trenholm, H.L., Boermans, H.J., Hartin, K.E. and Panich, P.L. Toxicity of T-2 toxin and its interaction with deoxynivalenol when fed to young pigs. *Can. J. Anim. Sci.*, 72, 703-711 (1992). (#45)
- 129 Kubena, L.F., Huff, W.E., Harvey, R.B., Phillips, T.D. and Rottinghaus, G.E. Individual and combined toxicity of deoxynivalenol and T-2 toxin in broiler chicks. *Poultry Sci.*, 68, 622-626 (1989). (#355)
- 130 Thompson, W.L. and Wannemacher, R.W., Jr. Structure?function relationships of 12,13-epoxytrichothecene mycotoxins in cell culture: Comparison to whole animal lethality. *Toxicon*, 24, 985-994 (1986). (#165)
- 131 Madhyastha, M.S., Marquardt, R.R. and Abramson, D. Structure-activity relationships and interactions among trichothecene mycotoxins as assessed by yeast bioassay. *Toxicon*, 32, 1147-1152 (1994). (#356)
- 132 Koshinsky, H.A. and Khachatourians, G.G. Trichothecene synergism. Additivity. And antagonism: the significance of maximally quiscent ratio. *Nat. Toxins*, 1, 38-47 (1992). (#354)
- 133 Luongo, D., De Luna, R., Russo, R. and Severino, L. Effects of four *Fusarium* toxins (fumonisin B(1), alpha-zearalenol, nivalenol and deoxynivalenol) on porcine whole-blood cellular proliferation. *Toxicon*, 52, 156-162 (2008). (#531)
- 134 Marzocco, S., Russo, R., Bianco, G., Autore, G. and Severino, L. Pro-apoptotic effects of nivalenol and deoxynivalenol trichothecenes in J774A.1 murine macrophages. *Toxicol. Lett*, 189, 21-26 (2009). (#1023)
- 135 Luo, X.Y. Outbreaks of moldy cereals poisoning in China. In: *Issues in Food Safety*, Washington DC. *Toxicology Forum*, 56-63 (1988). (#96)
- 136 Luo, Y., Yoshizawa, T., Yang, J.S., Zhang, S.Y. and Zhang, B.J. A survey of *Fusarium* mycotoxins (trichothecenes, zearalenone and fusarochromanone) in corn and wheat samples from Shaanxi and Shanxi Provinces, China. *Mycotoxin Res.*, 8, 85-91 (1992). (#98)
- 137 Guo, H.W., Liu, Q.P., Hu, Z.H., Xu, D.D., Tanaka, T., Ueno, Y. and Wu, Q.F. The contamination of *Fusarium* toxins in wheat and the intake of these toxins by farmer Chin. *J. Food Hyg.*, 1, 20-24 (1989). (#51)
- 138 Luo, Y., Yoshizawa, T. and Katayama, T. Comparative study on the natural occurrence of *Fusarium* mycotoxins (trichothecenes and zearalenone) in corn and wheat from high- and low-risk areas for human esophageal cancer in China. *Appl. Environ. Microbiol.*, 56, 3723-3726 (1990). (#97)

- 139 Gao, H.P. and Yoshizawa, T. Further study on fusarium mycotoxins in corn and wheat from a high-risk area for human esophageal cancer in China. *Mycotoxins*, 45, 51-55 (1997). (#46)
- 140 Wang, D.S., Liang, Y.X., Iijima, K., Sugiura, Y., Tanaka, T., Chen, G., Yu, S.Z. and Ueno, Y. Co-contamination of mycotoxins in corn harvested in Haimen, a high risk area of primary liver cancer in China. *Mycotoxins*, 41, 67-70 (1995). (#177)
- 141 Bhat, R.V., Beedu, S.R., Ramakrishna, Y. and Munshi, K.L. Outbreak of trichothecene mycotoxicosis associated with consumption of mould-damaged wheat production in Kashmir Valley, India. *Lancet*, 1, 35-37 (1989). (#16)
- 142 Bhat, R.V., Ramakrishna, Y. and Sashidhar, R.B. Outbreak of mycotoxicosis in Kashmir Valley, India. *Nutr. News Natl. Inst. Nutr.*, 10, 5 (1989). (#17)
- 143 Azcona-Olivera, J.I., Ouyang, Y., Murtha, J., Chu, F.S. and Pestka, J.J. Induction of cytokine mRNAs in mice after oral exposure to the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol): Relationship to toxin distribution and protein synthesis inhibition. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 133, 109-120. (1995). (#6)
- 144 Young, L.G., McGirr, L., Valli, V.E., Lumsden, J.H. and Lun, A. Vomitoxin in corn fed to young pigs. *J. Anim. Sci.*, 57, 655-664 (1983). (#189)
- 145 Friend, D.W., Trenholm, H.L., Young, J.C., Thompson, B. and Hartin, K.E., Effects of adding potential vomitoxin (deoxynivalenol) detoxicants or a *F. graminearum* inoculated corn supplement to wheat diets to pigs. *Can. J. Anim. Sci.* 64,3,733-741 (1984). (#42)
- 146 Hughes, D.M., Gahl, M.J., Graham, C.H. and Grieb, S.L. Overt signs of toxicity to dogs and cats of dietary deoxynivalenol. *J. Anim. Sci.*, 77, 693-700 (1999). (#62)
- 147 Basilico, M.Z., Sartore, A.L. and Basilico, J.C. Detoxification of corn contaminated with deoxynivalenol (vomitoxin) using sodium bisulfite. Effect on Wistar rats. *Inf. Technol.*, 8, 57-63 (1997). (#10)
- 148 Pollmann, D.S., Koch, B.A., Seitz, L.M., Mohr, H.E. and Kennedy, G.A. Deoxynivalenol-contaminated wheat in swine diets. *J. Anim. Sci.*, 60, 239-247 (1985). (#126)
- 149 Harvey, R.B., Edrington, T.S., Kubena, L.F., Elissalde, M.H., Casper, H.H., Rottinghaus, G.E. and Turk, J.R. Effects of dietary fumonisin B1-containing culture material, deoxynivalenol-contaminated wheat, or their combination on growing barrows. *Am. J. Vet. Res.*, 57, 1790-1794 (1996). (#54)
- 150 Rotter, B.A., Thompson, B.K., Lessard, M., Trenholm, H.L. and Tryphonas, H. Influence of low-level exposure to fusarium mycotoxins on selected immunological and hematological parameters in young swine. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 23, 117-124 (1994). (#154)
- 151 Rotter, B.A., Thompson, B.K. and Lessard, M. Effects of deoxynivalenol-contaminated diet on performance and blood parameters in growing swine. *Can.J. Anim. Sci.*, 75, 297-302 (1995). (#155)
- 152 Bergsjø, B., Matre, T. and Nafstad, I. Effects of diets with graded levels of deoxynivalenol on performance in growing pigs. *Zentralbl. Veterinarmed. A*, 39, 752-758 (1992). (#12)
- 153 Johnson, P.J., Casteel, S.W. and Messer, N.T. Effect of feeding deoxynivalenol (vomitoxin)-contaminated barley to horses. *J. Vet. Diagn.*

- Invest., 9, 219-221 (1997). (#74)
- 154 Ingalls, J.R. Influence of deoxynivalenol on feed consumption by dairy cows. Anim. Feed Sci. Technol., 60, 297-300 (1996). (#65)
- 155 Anderson, V.L., Boland, E.W. and Casper, H.H. Effects of vomitoxin (DON) from scab infested barley on performance of feedlot and breeding beef cattle. J. Anim. Sci., 74(SUPPL1), 208 (1996). (#2)
- 156 Harvey, R.B., Kubena, L.F., Corrier, D.E., Witzel, D.A., Phillips, T.D. and Heidelbaugh, N.D. Effects of deoxynivalenol in a wheat ration fed to growing lambs. Am. J. Vet. Res., 47, 1630-1632 (1986). (#52)
- 157 Harvey, R.B., Kubena, L.F., Rottinghaus, G.E., Turk, J.R., Casper, H.H. and Buckley, S.A. Moniliformin from *Fusarium fujikuroi* culture material and deoxynivalenol from naturally contaminated wheat incorporated into diets of broiler chicks. Avian Dis., 41, 957-963 (1997). (#55)
- 158 Kubena, L.F., Huff, W.E., Harvey, R.B., Phillips, T.D. and Rottinghaus, G.E. Individual and combined toxicity of deoxynivalenol and T-2 toxin in broiler chicks. Poultry Sci., 68, 622-626 (1989). (#85)
- 159 Kubena, L.F., Edrington, T.S., Harvey, R.B., Buckley, S.A., Phillips, T.D., Rottinghaus, G.E. and Casper, H.H. Individual and combined effects of fumonisin B1 present in *Fusarium moniliforme* culture material and T-2 toxin or deoxynivalenol in broiler chicks. Poultry Sci., 76, 1239-1247 (1997). (#86)
- 160 Bergsjø, B. and Kaldhusdal, M. No association found between the ascites syndrome in broilers and feeding of oats contaminated with deoxynivalenol up to thirty-five days of age. Poultry Sci., 73, 1758-1762 (1994). (#11)
- 161 Leitgeb, R., Lew, H., Wetscherek, W., Böhm, J. and Quinz, A. Influence of fusariotoxins on growing and slaughtering performance of broilers. Bodenkultur, 50, 57-66 (1999). (#93)
- 162 Boston, S., Wobeser, G. and Gillespie, M. Consumption of deoxynivalenol-contaminated wheat by mallard ducks under experimental conditions. J. Wildl. Dis., 32, 17-22 (1996). (#21)

第 2 部

オクラトキシン A の知見のまとめ

オクラトキシン A の知見のまとめ

I 現行規制等

1. 国内規制等

現在、我が国においては、オクラトキシン A (OTA) についての基準値の設定またはリスク管理等は、食品および動物用飼料ともに対して具体的な措置は行われていない。

2. 諸外国等の規制またはガイドライン値

コーデックス委員会では、2008 年に OTA に対し小麦、大麦、ライ麦について 5 µg/kg の最大基準値が設定されている。また、コーデックスでは、実施規範(Code of Practice) として、「穀類のかび毒汚染の防止及び低減に関する実施規範(オクラトキシン A、ゼアラレノン、フモニシン及びトリコテセン類に関する付属書を含む)」(CAC RCP 51-2003)、ならびに「ワインのオクラトキシン A による汚染の防止・低減のための実施規範」(CAC63-2007)を定め、低減を呼びかけている。

食品中の基準値と穀類及び穀類製品に対する望ましい基準値を適用している国の数は、徐々に増加している(図-1)。穀類が、OTA の主要なヒト曝露源と考えられおり、多くの国々では、穀類及び穀類製品中の OTA に基準値を設定している(参考文献 1)。

EU では、穀類以外の食品についても基準値(EC 規則 No.1881-2006)が設定されている(表 1.1 及び 1.2、参考文献 2)。

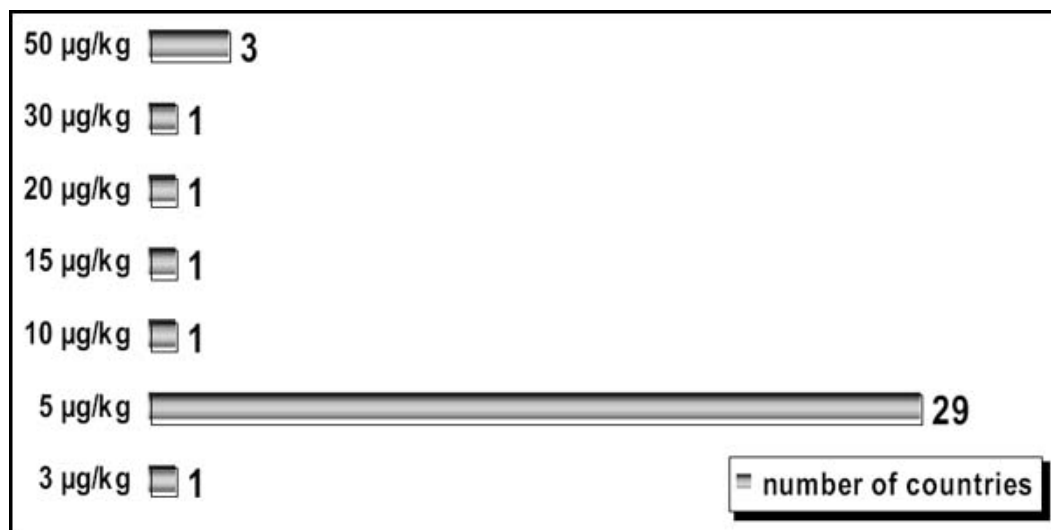


図 1 各国の穀類及び穀類製品中オクラトキシン A 基準値 (2003)

表 1.1 EU の OTA 基準値(参照文献 2 ; EU Regulation No. 1881/2006)

食 品	最大基準値 ($\mu\text{g/kg}$)
未加工穀類(コメおよびソバを含む)	5
穀類加工品(ベビーフード及び幼児向け穀類加工食品ならび に乳児向け医療用食品を除く)	3
干しブドウ	10
焙煎コーヒー豆(水溶性コーヒーを除く)	5
水溶性コーヒー(インスタントコーヒー)	10
ワイン(15%以上のリキュール)、果実ワイン	2
アロマワイン、ワインベース飲料	2
ブドウジュース	2
ベビーフードおよび幼児向け穀類加工食品	0.50
乳児向け医療用食品	0.50

表 1.2 EU の OTA 基準値(参照文献 3 ; EU Regulation No. 105/2010)

食 品	最大基準値 ($\mu\text{g/kg}$)
香辛料	
トウガラシ類 (chili, chili powder, cayenne, paprika)	30 (2010 年 7 月 1 日～ 2012 年 6 月 30 日)
コショウ類	
ナツメグ	15
ショウガ	(2012 年 7 月 1 日～)
ターメリック	
上記香辛料混合物	
甘草	
甘草根(抽出成分)	20
甘草抽出液(飲料及び菓子類用)	80

2010 年 2 月 5 日追加改訂

II. 評価対象物質の概要

1. 名称、分子式、分子量、構造式(参考文献 4)

OTA は、ジヒドロイソクマリンの基本骨格に、7 位のカルボキシル基を介してフェニルアラニン分子がアミド結合したものである(参考文献 5)。

(1) 化学名

CAS(No.303-47-9)

和名：L-フェニルアラニン、-N-[(5-クロロ-3,4-ジヒドロ-8-ヒドロキシ-3-メチル-1-オキソ-1*H*-2-ベンゾピラン-7-イル)-カルボニル]-, (*R*)-

英名：L-Phenylalanine, -N-[(5-chloro-3,4-dihydro-8-hydroxy-3-methyl-1-oxo-1*H*-2-benzopyran-7-yl)-carbonyl]-, (*R*)-

IUPAC

和名：N-[(3*R*)-5-クロロ-8-ヒドロキシ-3-メチル-1-オキソ-7-イソクマリル]カルボニル}-3-フェニル-L-アラニン

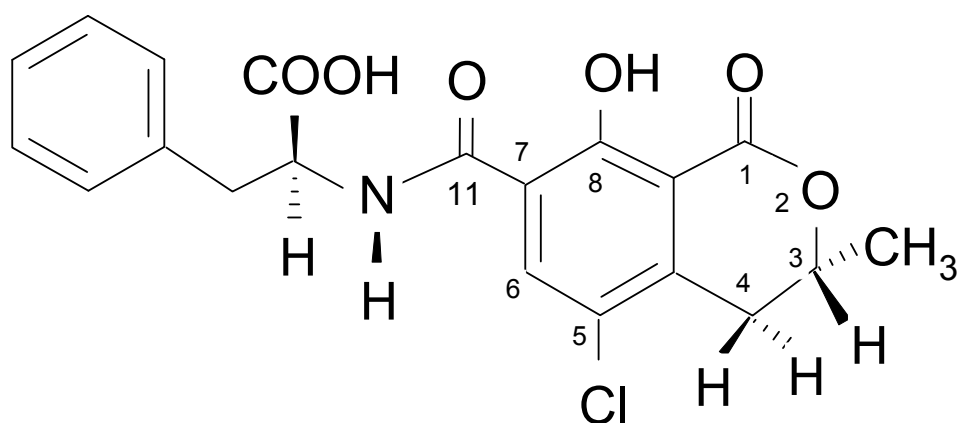
英名：

N-[(3*R*)-5-Chloro-8-hydroxy-3-methyl-1-oxo-7-isochromanyl]carbonyl}-3-phenyl-L-alanine

(2) 分子式：C₂₀H₁₈ClNO₆

(3) 分子量：403.82

(4) 構造式



2. 物理化学的特性(参考文献 4)

- (a) 性状：結晶構造、酸性溶液中では緑色蛍光。アルカリ溶液中では青色蛍光。
- (b) 融点：169 °C
- (c) 比旋光度： $[\alpha]^{21}_D - 46.8^\circ$ [$c=2.65\text{mmol/L}(1.07\text{ g/L})$ クロロホルム溶液]
- (d) 分光データ：IR スペクトル、UV スペクトル、MS スペクトルおよび水素 NMR スペクトルの報告がある。
- (e) 溶解性：クロロホルム、エタノール、メタノール、キシレンに可溶。
- (f) 安定性：通常の調理条件下で一部分解する。溶液を過剰の次亜塩素酸ナトリウム溶液で処理すると完全に分解する。
- (g) 液性：酸性化合物で $\text{pKa}=7.1$ である。

3. 産生生物

各種の食品における OTA の自然汚染の原因となる主要糸状菌は、表 2 に示した *Aspergillus* 属の *Circumdati* 節 *A.ochraceus*、*A.westerdijkiae*、*A.steynii*、*Flavi* 節の *A.alliaceus*、*Nigri* 節の *A.carbonarius*、*A.niger* 種複合体(特に *A.niger* s.str.、*A.tubingensis*)、*Penicillium* 属の *P.verrucosum*、*P.nordicum* であり、それぞれ生態的な地位、加害する農作物の種類、地理的分布、環境条件(温度、湿度など)によって対応する食品の自然汚染への関与が大きく異なっている。また、これらの *Aspergillus*、*Penicillium* に属する OTA 産生菌の分類についても、それぞれ複雑な経緯を経て現在の種名に至っている。*Aspergillus* 属 *Circumdati* 節については、南アフリカで *A.ochraceus* に OTA 産生能が認められた後、1972 年に米国の Hesseltine ら(参考文献 6,#129)、Ciegler(参考文献 7,#548)によって当時知られていた *A.ochraceus* 菌群(*Circumdati* 節)の 9 種中 7 種、すなわち *A.ochraceus* のほかに *A.melleus*、*A.ostianus*、*A.petrakii*、*A.sclerotiorum*、*A.sulphureus*、*A.alliaceus* に OTA 産生能が報告されている。この中で *A.alliaceus* はその後に *A.flavus* などのアフラトキシン産生菌が所属する *Flavi* 節に移されている。また、*A.melleus*、*A.ostianus*、*A.petrakii* の 3 種は最近の検証で OTA 産生が確認されていない。*A.sclerotiorum*、*A.sulphureus* については、食品での検出頻度がやや低く産生量もわずかであるため、食品中の OTA 汚染濃度への寄与が少ないと考えられている。生コーヒー豆の OTA 汚染に関与する *A.westerdijkiae*、*A.steynii* はかつて *A.ochraceus* の中に含まれていたもので、最近になって形態的な特徴のわずかな違いとともに、生育温度の差異によって、*A.ochraceus* と区別されるようになった(参考文献 8,#549)。従って、これまでの多くの OTA 自然汚染に関する報告では、*A.ochraceus* の種名の中に *A.westerdijkiae*、*A.steynii* が含まれている可能性がある。因みに、南アフリカから報告された OTA 産生菌は、再同定された結果 *A.westerdijkiae* と一致したといわれている。わが国では、Natori ら(参考文献 9,#550)によりアズキ、唐辛子粉から分離した *A.ochraceus* から最初に OTA 産生が報告され、次いで宮木ら(参考文献 10,#551)、Yamazaki ら(参考文献 11,#552)が国産米から分離した *A.ochraceus* について OTA 産生を認めている(参考文献 12,#553)。

Penicillium 属の OTA 産生菌は、カナダの Walbeek らが 1969 年にハムから分離した *P.viridicatum* の菌株に OTA 産生を発見したのが最初である(参照文献 13,#229)。その後、Ciegler ら(参照文献 14,#548)は、マイコトキシン産生 *P.viridicatum* について多数の菌株を検討し、生育速度、集落の色調などの形質と OTA およびシトリニンの産生、分離源(基質)から 3 群に分け、OTA とシトリニンを産生しない *P.viridicatum* I 型のほか、OTA とシトリニンの産生を主とし穀類、豆類、種実類を基質とする菌群を *P.viridicatum* II 型、OTA のみの産生を主としハムやソーセージを基質とする菌群を *P.viridicatum* III 型とした。

1979 年になり、Pitt は Ciegler らの III 型を *P.verrucosum* に移したが、II 型はそのまま *P.viridicatum* に残した(参照文献 15,#554)。その後、1987 年に Pitt は再度 Ciegler らの II 型を検討し、最終的に OTA 産生性 *Penicillium* について生育が遅く、青緑色の集落になる表現型の特徴によれば *P.viridicatum* (I 型)と明確に識別できることを認め、II 型についても *P.verrucosum* を正當名とした(参照文献 16,#191)。このような経緯から OTA を産生する *P.viridicatum* は一括して *P.verrucosum* の種名に落着いた。ところが、2001 年になり Larsen らは、*P.verrucosum* の OTA 産生菌について二次代謝産物のプロファイル进行分析して再検討した結果、Ciegler らの II 型に相当する OTA・シトリニン産生菌を *P.verrucosum* のままとし、III 型に相当する OTA のみを産生する菌を別種の *P.nordicum* へ移した(参照文献 17,#299)。両種は酵母エキス・スクロース寒天培地(YES)の集落裏面の色調の違いによって識別できるという。このような OTA 産生 *Penicillium* の分類をめぐる混乱から、2000 年以前の OTA 産生生物の調査に際しては、*A.ochraceus* の場合と同様に種名に十分留意する必要がある。現在では、生態的な違いを含めて、温帯地域の寒冷地で生産される穀類の OTA 自然汚染原因は *P.verrucosum* の生育によるとみなし、一方 *P.nordicum* は主として食肉加工品やチーズなどの OTA 汚染源とされている。

Aspergillus 属 *Nigri* 節の菌種は、いずれも生育が早く、暗黒褐色～黒色の集落を形成し、胞子の発芽や菌糸の成長と OTA 産生における高温と多湿環境の影響、紫外線に対する強い抵抗性など生理学的特性が共通しているため、しばしば実態調査では黒色コウジカビ菌群(black aspergilli)として扱われている。この中で、*A.carbonarius* は以前から明確に同定されていた種であるが、OTA 産生の報告は 1995 年が最初で(参照文献 18,#289)、その後ブドウ、ワイン用ブドウ液、干しブドウなどの乾燥果実、生コーヒー豆における重要な汚染原因菌として認識されるようになった。2000 年以降、ワイン用ブドウ液、ワインの OTA 自然汚染に関連してポルトガル、スペイン、フランス、イタリアを初めとする地中海沿岸諸国、オーストラリア、南米のワイン用ブドウ生産地における実態調査が実施され、分離された *A.carbonarius* 菌株がいずれも強力な OTA 産生能を示したためにわかに注目された(参照文献 19,#555；参照文献 20,#583,参照文献 21,#556；参照文献 22,#557；参照文献 23,#558；参照文献 24,#427)。一方、コーヒー作物では、南米、東南アジア、アフリカの海拔 800 m 以下の熱帯地域で栽培されるロブスタ種に *A.carbonarius* の感染が報告されている(参照文献 25,#559；参照文献 26,#560；参照文献 27,#561；参照文献 28,#562；参照文献 29,#563)。コーヒー果実での *A.carbonarius* 感染の気象条件は、高温と降雨による多湿にあり、同じ熱帯圏のコー

ヒー生産地でも海拔 1,000 m 以上の高地で栽培されるアラビカ種のコーヒーでは、*A.ochraceus*、*A.westerdijkiae*、*A.steynii* などの好乾性菌が OTA 汚染の主原因になっている。しかしながら、ブドウやコーヒー栽培で OTA 産生菌が発生する地域であっても、穀類、トウモロコシ、種実類などの農作物では *A.carbonarius* の検出率が低く、OTA 汚染への関与は低い。

A.niger 種複合体(*A.niger* aggregate)は、*A.carbonarius* とともに熱帯圏のブドウ、コーヒーに同時発生することが多いが、*A.carbonarius* よりも多様性があり、温帯にも広く分布し、しかも表 2 に示すように穀類、穀類加工品など多種類の食品および原材料に発生する。*A.niger* 種複合体には、*A.niger*(s.str.)のほか潜在的な OTA 産生菌として *A.awamori*、*A.foetidus*、*A.tubingensis* などが含まれる。これらの種は形態的特徴が非常に類似しているため、これまでの OTA 汚染関連報告では、*A.niger* 種複合体として一括されてきた。種複合体にまとめることは実用上差し支えないとする見解もあり、それについては遺伝子型の特徴からも支持されているが、最近ではワイン用ブドウからの分離株の同定において遺伝的多様性による系統解析が導入され、*A.niger*(s.str.)と *A.tubingensis* とを識別した調査結果が多数報告されている(参考文献 30,#564 ; 参考文献 22,#557 ; 参考文献 31,#565)。

OTA 自然汚染に関して、*A.carbonarius* と *A.niger* 種複合体あるいは *A.tubingensis* のいずれが最も OTA 汚染濃度に寄与しているかを判定することは難しい。地中海沿岸 6 ヶ国のブドウ栽培における black aspergilli の分布とブドウの OTA 汚染との関連性を調査した結果から、次のような点が明らかになっている(参考文献 21,#556 ; 参考文献 24,#427)。

- i) *A.niger* 種複合体は、ブドウ果実の成熟段階の全てにおいて主体となる菌群である。
- ii) *A.carbonarius* の発生率は、*A.niger* 種複合体より 2~3 倍低く、成熟期から収穫期にかけて増加する。
- iii) *A.carbonarius* の発生率は高温と降雨による湿度の増加といった条件に影響され、地理的分布を調べると、イスラエルからヨーロッパ南部のフランス、スペインに向かって発生が増加し、気象との相関がみられる。

ブドウから分離された *A.carbonarius*、*A.tubingensis*、*A.niger*(s.str.)の OTA 産生を比較するために培養試験を行った結果では、*A.carbonarius* の集団に短期間で大量の OTA を産生する菌株が非常に多く認められ、フィールドでの検出率は *A.niger* 種複合体よりも低い、*A.carbonarius* をブドウにおける OTA 汚染の指標菌(key fungus)として差し支えない(参考文献 21,#556)。

この他に、*Nigri* 節には *A.aculeatus*、*A.japonicus*、*A.lacticoffeatus*、*A.sclerotiumniger* などの OTA 産生菌が知られているが、ブドウや生コーヒー豆中の OTA 汚染への関与についての十分な情報が得られていない。

表2 食品におけるオクラトキシンA汚染に関与する
主要な *Aspergillus* 属及び *Penicillium* 属かびの種類

菌種	主な汚染食品	地理的分布	生育特性
<i>Aspergillus</i> 属			
<i>Circumdati</i> 節			
<i>A. ochraceus</i>	穀類、穀類加工品、トウモロコシ、豆類、種実類、香辛料、オリーブ、ブドウ、乾燥果実、コーヒー豆、乾物類(カツオブシ等)、食肉加工品、	温帯～熱帯： 日本、世界各地	37℃で生育
<i>A. westerdijkiae</i>	コメ、コムギ、ソルガム、種実類、香辛料、ブドウ、コーヒー豆	米国、ヨーロッパ、南アフリカ、イスラエル、インド、タイ、ベトナム、中国、オーストラリア、ブラジル、ベネズエラ	37℃で生育しない
<i>A. steynii</i>	コメ、ダイズ、ブドウ、コーヒー豆	スペイン、インド、スリランカ、タイ、ベトナム、中国、オーストラリア、パナマ、アルゼンチン	37℃で生育しない
<i>Flavi</i> 節			
<i>A. alliaceus</i> * ¹	コムギ、種実類、イチジク、タマネギ、ニンニク	米国、メキシコ、英国、イタリア、アルジェリア、中近東、インド、中国、オーストラリア、ペルー	37℃で生育
<i>Nigri</i> 節* ²			
<i>A. niger</i> 種複合体* ³	穀類、穀類加工品、トウモロコシ、豆類、種実類、香辛料、生鮮果実・野菜(ブドウ、トマト、タマネギ、ニンニク等)、乾燥果実、コーヒー豆、カカオ豆、食肉、食肉加工品、チーズ	温帯～熱帯： 日本、世界各地	生育適温は 35℃
<i>A. carbonarius</i>	穀類、トウモロコシ、種実類、香辛料、カンキツ、ブドウ、イチジク、乾燥果実、コーヒー豆(ロブスタ種)、カカオ豆	米国、ヨーロッパ(地中海沿岸)、チュニジア、ガーナ、ナイジェリア、中近東、インド、インドネシア、タイ、ベトナム、日本、オーストラリア、ブラジル、アルゼンチン	生育適温は 30℃

(表 2 の続き)

<i>Penicillium</i> 属			
<i>Viridicata</i> 節			
<i>P. verrucosum</i>	穀類、穀類加工品、トウモロコシ、ジャガイモ、タマネギ、豆類、種実類、チーズ、クリーム、ケーキ	温帯(特に寒冷地) 米国、カナダ、ロシア、ヨーロッパ、日本、フィリピン	37℃で生育しない、生育適温は 20℃
<i>P. nordicum</i>	コムギ、タマネギ、食肉、食肉加工品、魚卵、塩魚、ジャム、チーズ	カナダ、グリーンランド、ヨーロッパ、インドネシア、日本、オーストラリア	37℃で生育しない

*1：完全時代は *Petromyces alliaceus*

*2：黒色コウジカビ菌群(black aspergilli)

*3：*A. niger* 種複合体には、*A. awamori* (*A. citricus*), *A. foetidus*, *A. niger* s.str., *A. tubingensis* などが含まれる。

4. 発見の経緯

OTA は、1960 年代の初めに南アフリカにおいて、病因不明の疾患とカビの関連性を追究するために始められた調査研究が契機となって、穀類などの農産物から分離されたカビの毒性をスクリーニング中に、トウモロコシから分離した *Aspergillus ochraceus* (2004 年に *A. wetterdijkiae* と再同定)の培養物がアヒルヒナに毒性を示したことからマイコトキシンとして発見された(参考文献 32,#566)。1965 年、ver Merwe らは培養から OTA を単離し、構造を決定した(参考文献 33,#174)。OTA による農産物の自然汚染は、1969 年に米国の Shotwell らが 1967 年産の市販トウモロコシから報告したのが最初で、283 検体中の 1 検体に 110~150 µg/kg の OTA を検出している(参考文献 34,#567,参考文献 35,#568)。1970 年になり、米国、カナダ、ヨーロッパ諸国からトウモロコシ、コムギ、エンバク、ライムギなどの麦類および豆類から自然汚染の報告が次々とあり、汚染地域が北米からヨーロッパのほぼ全域に及ぶことが明らかになった。穀類の自然汚染事例の中で菌学的検索が行われたコムギ、エンバク、ライムギ、豆類(以上カナダ)、オオムギ(デンマーク)の汚染試料から分離されたカビは、いずれも *Penicillium viridicatum*(1987 年に *P. verrucosum* と再同定)であった(参考文献 36,#569,参考文献 37,#570 ; 参考文献 38,#571)。この間に *A. ochraceus* が起因菌となった事例は、1974 年に米国の Levi らにより報告された生コーヒー豆から初めて OTA 自然汚染が発見された 1 件のみであった(参考文献 39,#572)。

ヨーロッパ諸国で穀類や家畜飼料の OTA 自然汚染が注目された背景には、OTA がデンマークなどの北欧で発生しているブタの腎症やバルカン諸国で発生しているバルカン風土病腎症(BEN)の要因の一つであるとの疑いが強まったことにある(参考文献 40,#573 ; 参考文献 41,#574)。BEN 流行地域のトウモロコシ、麦類、豆類、ジャガイモなどの農産物についての汚染実態から食肉・食肉加工品、飲料、食事内容に至るまで、

非流行地域との比較において徹底的な調査が進められた(参照文献 42,#575 ; 参照文献 43,#576)。

飲料に関しては、Levi らの報告以後に生コーヒー豆の OTA 自然汚染に関心が高まり、ブラジルを初めとする生産国からヨーロッパ諸国を中心とする消費地の国々まで広範な実態調査が行われた(参照文献 44,#577)。1990 年代には、OTA 汚染穀類を原料として発酵生産されたビールの汚染が注目され、世界各国の製品について OTA の検出が報告された(参照文献 45,#578 ; 参照文献 46,#579)。1996 年に、スイスでワインおよびブドウ果汁の OTA 自然汚染が報告(参照文献 47,#580)される以前は、ブドウ果実とそれから加工される干しブドウ、ブドウ液を原料とするワインについては安全と考えられていた。OTA 発見当初はブドウの汚染に対応するカビが *P. verrucosum* および *A. ochraceus* であると信じられていたが、1988 年に OTA が検出された干しブドウから OTA 産生性 *Aspergillus carbonarius*, *A. niger* が多数分離され、その結果から黒色コウジカビ菌群 (black aspergilli) によるブドウ果実の OTA 汚染への関与が疑われた(参照文献 48,#584)。1999~2003 年、フランス、イタリア、スペインなどのヨーロッパ南部地中海地域とアルゼンチン、ブラジルにおいてワイン用ブドウ生産地でのフィールド調査が実施され、ブドウ園で栽培されているブドウ果実の成熟期に黒色コウジカビ菌群が感染し、損傷した果皮から侵入するとプレハーベスト段階での OTA 産生と蓄積が起こることが実証された(参照文献 49,#556, 参照文献 50,#585 ; 参照文献 20,#583 ; 参照文献 51,#582)。原因菌の究明と同時に 1996 年以後、EU 諸国、南アフリカ、米国、カナダ、ブラジル、アルゼンチン、ペルー、オーストラリア原産などワイン製品での OTA 汚染が報告された(参照文献 46,#579 ; 参照文献 24,#427)。

現在では、OTA の自然汚染調査は世界中に広まり、穀類・穀類加工品を中心に多品目の食品・飲料が対象となっている。わが国における OTA 自然汚染の報告では、肝癌多発地域の疫学調査に関連して、長崎県福江市から収集した国産米 1 検体から 50 µg/kg の OTA 汚染を検出した 1976 年の速報が最初である(参照文献 52,#584)。しかし、この事例では原因カビは不明であった。次いで、杉本ら(参照文献 53,#585)は、北海道において、長期貯蔵中の変質玄米 2 検体から OTA(230、430 µg/kg)とシトリニンを検出し、これらの産生菌を *P. viridicatum*(*P. verrucosum*)と同定した。1980 年、矢崎らは食肉加工場の低温庫に保管されていた牛肉にカビの発生を認め、*P. verrucosum* を分離するとともに OTA を 360 µg/kg 検出した(参照文献 54,#586)。一方坪内らは市販生コーヒー豆 22 検体を検査して、4 検体から OTA を 9.9~46.0 µg/kg の範囲で、また焙煎コーヒー豆 68 検体について 5 検体から OTA を 3.2~17.0 µg/kg の範囲で、それぞれわが国で初めて検出した(参照文献 55,#587 ; 参照文献 56,#588)。このときに生コーヒー豆から分離された *A. ochraceus* の菌株は、コーヒー豆に含まれているカフェインを分解して発育する特性があり、穀類由来の *A. ochraceus* 菌株が発育阻害を受けるような高濃度のカフェイン添加培地でもよく発育するばかりでなく、カフェイン存在下の条件でより多量の OTA を産生した(参照文献 57,#589)。Ueno(参照文献 58,#590)はヒトへの OTA 曝露調査に関連して、日本人を対象に ELISA 法によって血清中の OTA 濃度を測定した際、原因食品としてコーヒー、ワイン、ビール、ブドウ果汁、しょう油などの飲料や調味料における

OTA 陽性検体の存在を指摘した。

市販流通食品の OTA 汚染調査が 1980 年から東京都で開始され、1980～1982 年に穀類、穀類加工品、豆類、種実類、チーズなど 395 検体について分析した結果、ライムギ粉 21 検体中の 16 検体(76%)から 2.5～20 $\mu\text{g/kg}$ の範囲で OTA を検出した(参照文献 59,#591)。また、同時に分離された *P.viridicatum*(*P.verrucosum*)について培養試験を行い、OTA とシトリニンの産生を検証している。特に注目された知見は、ライムギ粉由来の 3 菌株とも酵母エキス・スクロース培地(YES)を用いた培養条件では OTA の産生が少量であったのに比較してシトリニン産生量が極めて多く、OTA 産生量の 16～28.5 倍に達したのに対し、ライムギを基質として培養すると OTA 産生が著しく増加してシトリニン産生量とほぼ同程度の量になったことである。この差異は、ライムギ成分(タンパク質組成と推定)が OTA 産生に大きな影響を与えたものと解釈され、OTA 汚染の濃度が、基質となる食品の種類によって大きく左右される可能性を明らかにした。東京都では、2005 年に市販流通食品 157 試料の OTA 汚染実態調査を行い、コムギ、ソバ、ドライフルーツ、ココア製品、コーヒー豆、インスタントコーヒーなど 44 検体(検出率 28%)について 4.0 $\mu\text{g/kg}$ 以下の OTA 陽性を報告した(参照文献 60,#592)。厚生労働科学研究事業として 2004 年から始められた食品中のカビ毒の毒性および曝露評価に関する研究は 3 年間の結果がまとめられ(参照文献 61,#593)、2009 年現在も継続されている。その中で、2004～2005 年の市販食品の OTA 汚染実態調査では、穀類加工品、コーヒー豆、干しブドウ、ビール、ワイン、チョコレートなどの市販品 192 検体中の 120 検体(62.5%)に、12.5 $\mu\text{g/kg}$ 以下の OTA が検出された(参照文献 62,#594)。

III. 安全性に係る知見の概要

公表文献及び FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA ; 参考文献 5; 参考文献 63; 参考文献 64)、欧州食品安全局(参考文献 65, #273)、国際がん研究機関(参考文献 4) 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。

1. 実験動物等における体内動態

(1) 吸収、分布、代謝、排泄

① 吸収

OTA の酸性という性質($pK_a=7.1$)から、多くの生物において、OTA は胃から吸収されると推定されている(参考文献 66, #109 ; 参考文献 67, #199)。しかしながら、胃腸連結ループを用いた研究から小腸が主要な吸収部位であることが判明し、中でも胃に最も近い空腸において最大の吸収があることがわかった。空腸からの OTA 吸収は、OTA の濃度勾配に逆らって起こり、空腸粘膜表面の pH に依存している。吸収された OTA は、その非極性構造により脂質に可溶である(参考文献 68, #156 ; 参考文献 69, #155)。

挿管処置によりマウスに低用量の $[^3H]$ -OTA を投与した試験において、その著者らは OTA が胃から急速に吸収されると解析したが、OTA が胃から腸へ迅速に移動することから OTA の腸管吸収が主要経路であるとの解釈もできると考えた。これらの著者らはまた、腸の内容物及び血清中に OTA の 2 番目の分布ピークを発見し、このことが OTA の胆汁からの排泄が非常に効率的であるため、腸肝循環の結果である可能性を示した(参考文献 67, #199 ; 参考文献 70, #481)。

ブタ、ラット、ウサギ、トリにおける OTA 全体の吸収割合は、それぞれ 66%、56%、56% 及び 40% である(参考文献 71, #112 ; 参考文献 72, #220)。

雄 Wistar ラットに結晶 OTA(純度不明)を、50 ng/g・体重で単回気管内投与したとき、肺からの吸収が非常に効率的で、バイオアベイラビリティは 98% と算出された。OTA の生物学的半減期は、127 時間と推定された。OTA を気管内、経口、静脈投与したときの毒性動力学は類似していた(参考文献 73, #72)。

OTA と共に 10:1 のモル比でマウスにフェニルアラニンを強制投与した場合、胃と腸からの OTA の吸収が増加し、胃腸搬送が増加したと考えられた。これにより、最初の 12 時間で、血清および肝臓中の OTA 濃度がそれぞれ 8 倍と 4 倍高くなった(参考文献 67, #199)。

② 分布

経口投与後の血清中濃度比較で推定される OTA のバイオアベイラビリティは、魚では非常に低いが、ラットおよびマウスではそれぞれ 44% と 97% であった(参考文献 74, #122)。いったん血液に達すると、OTA は容易に血清アルブミン(参考文献 75, #111)および他の血清内高分子と結合する。赤血球に、OTA が痕跡程度認められた(参考文献 66, #109)。

ブタ、ニワトリおよびラットの血清アルブミンに結合する OTA の相関定数は、

それぞれ $7.1 \times 10^4/\text{mol}$ 、 $5.1 \times 10^4/\text{mol}$ 、および $4.0 \times 10^4/\text{mol}$ であった。血清アルブミンおよび他の血清中の高分子に結合する OTA の割合は、長い期間で組織中へ放出され利用できるようになる OTA の流動的な蓄積量に相当する(参照文献 66,#109 ; 参照文献 76,#135)。アルブミン欠損ラットの試験において、血清アルブミンと結合した OTA の主な作用は、血流から肝臓および腎臓細胞までの OTA の移動を制限することにより、OTA の排出を遅らせることであった(参照文献 77,#154)。

OTA とブタアルブミンとの結合の安定性に関する試験において、酸性薬剤のフェニルブタゾンにより OTA が置換され、多くの OTA が遊離し利用された。雄ラットにおいて、フェニルブタゾン存在下で OTA はより強い毒性を示し、LD₅₀ 値が 33 から 21 mg/kg へ有意に減少した(参照文献 75,#111)。

OTA は、ヒトおよびブタ血清において、未同定の血清中高分子(MW=2 万)とより強い親和性があり、結合定数は、それぞれ $2.3 \times 10^{10}/\text{mol}$ と $0.59 \times 10^{10}/\text{mol}$ であった。この特定の高分子への結合は、血清中 OTA 濃度 10~20 ng/ml で飽和した。有意な量の血清アルブミンが、もっと高濃度の OTA と結合し、血清中の OTA が数 100 µg/ml 以上で飽和した(参照文献 78,#210)。

2 つの同定された血漿タンパク質と結合せずに残った OTA の割合は、0.02%(ヒト、ラット)、0.08%(サル)、0.1%(マウス、ブタ)、22%(魚)であった(参照文献 74,#122)。

OTA が吸収された後の組織及び血清中の OTA および代謝物の残留濃度は、飼育期間、投与量、投与した OTA が自然汚染か純品使用か、投与経路、血清との結合度合、OTA 半減期、屠殺前の OTA 未投与期間などに依存する。これらの要素は、動物の組織における自然残留に関するデータを評価するとき重要である(参照文献 79,#153)。

単回経口投与の OTA の最大血中濃度は、ブタとラットにおいて、10~48 時間以内で認められ(参照文献 80,#482 ; 参照文献 72,#220 ; 参照文献 66,#109 ; 参照文献 71,#112)、反芻動物の子ウシでは 2~4 時間(参照文献 81,#208)、ウサギやトリではさらに早く、それぞれ 1 と 0.33 時間であった(参照文献 71,#112)。また、ラットにおける組織中最大濃度は 48 時間以内に認められた。

血清中 OTA の半減期の生物種間差が大きいことが報告されている(表 3)。生物種による血清半減期の相違は、OTA の吸収の違いに一部関連している(参照文献 71,#112)。生物間差は、血漿中でのピーク値の違い(上記参照)、アルブミンなどの血清中高分子への結合度合の生物種による相違などによっている。

ブタにおいては、血液からの OTA の消失率は、腎臓、肝臓および他の組織より遅かった(参照文献 82,#484)。

表3 各種動物種におけるオクラトキシンAの半減期

種	半減期(時間)	参考文献
サル	510	参考文献 74,#122
ブタ	72~120	参考文献 71,#112 ; 参考文献 80,#482
子ウシ	77	参考文献 81,#208
ラット	55~120	参考文献 83,#11 ; 参 照文献 84,#483 ; 参 照文献 74,#122
ウズラ	6.7	参考文献 74,#122
ニワトリ	4.1	参考文献 71,#112

[¹⁴C]-OTA をマウスに単回静脈投与し(約 200 µg/kg・体重)、全身でのオートラジオグラフィの結果、OTA は血液中に長時間(4 日間以上)残留することが示された。このことは、この投与量では OTA は主に結合した状態で存在することを示すと解釈された(参考文献 70,#481)。ラットにおける同様の試験で、24 時間後の分布濃度は、肺が最も高く、以下高い順に、副腎髄質、皮膚、肝臓、心筋、腎臓、唾液腺、副腎皮質、筋肉、胃粘膜、骨髄であった(参考文献 85,#2)。ブタ、ラット、ニワトリ、ヤギにおける組織分布は、腎臓>肝臓>筋肉>脂肪の順または、腎臓>筋肉>肝臓>脂肪の順(参考文献 80,#482 ; 参考文献 86,#166)であった。

飼料 1 kg あたり 0.3 および 1 mg の OTA を 341 日間給餌した雌トリには、卵中に何も認められなかった(参考文献 87,#151)。他の試験で、10 mg/kg・体重で投与したニワトリの卵中に OTA が検出された(参考文献 88,#544)日本の産卵ウズラによる [¹³C]-OTA の研究で、卵中に環状に放射能残留が認められ、短期間に OTA が沈積する可能性が示唆された(参考文献 89,#104)。日本産卵ウズラに OTA を、0、1、5、20 mg/kg・体重で単回投与したところ、6 時間後の卵黄内の OTA 濃度は、5 mg/kg・体重投与で 13 µg/kg、20 mg/kg・体重投与で 34 µg/kg であった。OTA は、投与 4 日後の卵黄中になお存在し、平均濃度は全卵中より 10 倍高かった。1 mg/kg・体重投与の卵中に OTA は検出されなかった(参考文献 90,#188)。

授乳期に OTA を 10、50、250 µg/kg・体重の用量で単回経口投与したラットでは、乳中に OTA が排泄された。乳と血中の濃度比は 24 時間目に 0.4、72 時間目に 0.7 であった。72 時間目における母乳中の OTA 濃度と子の血液および腎臓中の OTA 濃度との間には、直線的相関が認められた。子の乳と血中濃度比は、72 時間目に約 1.7 で、乳子は、血液および腎臓中ともに母ラットより高濃度の OTA を含有していた(参考文献 91,#71)。

高用量の [¹⁴C]-OTA をマウスに静脈投与した後の全身ラジオオートグラフィで、 [¹⁴C]-OTA は、妊娠 10 日目よりも 8、9 日目に投与したときにより迅速に胎盤を通過し、子宮壁、胎盤、胎子組織に 20 分以内に放射能が認められた。妊娠 17 日目に OTA を投与した場合は、胎子にほんのわずかな放射能が認められた(参考文献 92,#55 ; 参考文献 93,#56)。

妊娠時期の違いによる OTA の胎子吸収の差は、妊娠 9 日目までに完全に形成されると思われる胎盤における違いと推察された。OTA をマウスに妊娠 11 日目、13 日目に 5 mg/kg・体重の用量で腹腔内注射したとき、分布は緩やかで、投与 30～48 時間後に最大値に達した。胎盤中の濃度は、投与 2～6 時間後が高く、以後は他の組織より緩やかに減少した。OTA の血中半減期は、妊娠 11 日目投与で 29 時間、妊娠 13 日目投与で 24 時間であった(参照文献 94,#105)。

1 群 39 匹の雌 Sprague-Dawley ラットに OTA を 50 µg/kg・体重で、交尾 2 週間前、妊娠中に週 5 回投与し、その後授乳期に週 7 回投与した。OTA 処置した母獣から産まれた新生子は出生時に、媒体のみで処理されたコントロール母獣へ交叉哺育された。逆にコントロール母獣から産まれた新生子は OTA 処理をした母畜へ交叉哺育された。OTA 処置は、母ラットの体重に影響せず、子の体重及び発育にも変化はなかった。曝露した子の血液および腎臓中の OTA 濃度は、母ラットより 3～4 倍高かった。子宮内、授乳期または両時期の曝露期間における子の体重、肝臓重量に差はなかった。OTA の乳への移行は、非常に効率的(8 週目に血中濃度の 60%)であった。血中および腎臓中の最高濃度は、子宮内および授乳により曝露した子で認められ、最も有意であったのは乳を通しての曝露であった(参照文献 95,#124)。

[³H]-OTA を妊娠 12 日目のラットに皮下投与したところ、胎子の取り込みは遅く、投与 48～72 時間後に最高濃度で投与量の約 0.1%であった(参照文献 84,#483)。

4 羽の授乳期 Blanc de Termonde ウサギに、自然汚染した OTA 飼料が 190 ng/g(16 µg/kg・体重相当)で授乳の 3～19 日目に投与された。OTA は効率よく血液から乳に移行し、最終的に子へ移行した。乳と子の血漿中の OTA 濃度には直線的相関が認められた。子における血漿と腎臓の濃度比は、成人ラットより高く、おそらく前者においては解毒が緩やかなことによると考えられた(参照文献 96,#98)。

妊娠したブタに OTA の 0.38 mg/kg・体重を、妊娠 21～28 日目に投与したところ、OTA は胎盤を通過しなかった(参照文献 97,#186)。同様に、妊娠期間中 OTA を 7～16 µg/kg・体重で給餌投与したブタの子に OTA 残留は認められなかった(参照文献 98,#485)。しかしながら、その後の試験において、雌ブタに自然汚染した飼料で OTA を投与したとき、子宮内の胎子に OTA は移行し、出産子の血中濃度は 0.075～0.12 ng/ml で、母ブタの血中濃度は 0.20 ng/ml であった(参照文献 99,#492)。

雄 Fischer ラットへの 12 mg/kg・体重の単回経口投与では、投与後 3 時間以内に血漿中濃度が最大になり、減少するまで 4 日間血漿中濃度を維持した。給餌による長期連日投与中(1～2 年)では血漿中濃度は安定していた。OTA 摂取中止後の半減期は 8～10 日間であった。成熟雄性ラットでは、100 µg(285 µg/kg・体重)の連日供与開始後、血漿中 OTA は 1 ヶ月間上昇した。比較として、雄性 Dark Aguti ラットでは、定常状態の血漿中濃度はより低く、血漿中 OTA 半減期はより短かった(2～3 日)。雄性(Sprague Dawley×Fischer)F1 に 100 µg(245 µg/kg・体重)の OTA を連日供与した場合、定常状態の血漿中濃度は雄性 Fischer ラットと同様に安定していたが、雌に同様の飼料を供与した場合は、血中 OTA はわずか 5 ヶ月間曝露した後でも雄の値の 2 倍蓄積した(参照文献 100,#424)。

F344 ラットへの OTA の単回経口投与後の毒物動態の性別と年齢に与える影響を調べた。若齢(10 週齢)および成熟(15 週齢)雌雄ラットに 0.5 mg/kg・体重の OTA を単回経口投与したところ、最高血中濃度(CMAXobs)は、成熟雌の群を除く全ての群で投与後 2 時間となった(成熟雌は投与後 6 時間)。成熟雌では、同じ週齢のオスより高い CMAXobs に達した。見かけの分布容積は体重とともに有意に上昇し、血漿半減期は、219(若齢雄)、264(成熟雄)、191(若齢雌)、205(成熟雌)時間であった(参照文献 101,#476)。

OTA を 28 羽の Hisex Brown 産卵鶏(47 週齢)に 3 週間混餌投与(2 mg OTA/kg・飼料)したところ、肝臓中 OTA が対照群(<0.05 µg/kg)と比較して非常に多かった(15.1 µg/kg)。分析した全ての卵で、OTA 残留量は検出限界以下(0.05 µg/kg)以下であった(参照文献 102,#394)。

③ 代謝

OTA の代謝が、 $[^3\text{H}]$ -OTA の細胞毒性を示さない $10^7 \sim 10^5$ mol/L の濃度で、8 時間培養したラット及びヒトの初代肝細胞で試験された。OTA は、少量の 3 生成物に代謝された。OTA の生体内代謝物として知られる 4-ヒドロキシ-OTA の他に、新たな 2 種の代謝物が認められ、OTA のヘキソースとペントースとの抱合体と推定された。*In vitro*において、3-メチルコラントレンにより 4-ヒドロキシ-OTA 生成が増加したが、結合型代謝物の生成には変化がなかった(参照文献 103,#153)。

④ 排泄

ラットの血漿中における OTA のクリアランスでは、胆汁排泄と糸球体濾過の両方が重要な役割を担っている。これは、ラットの両経路が、分子量 350 と 450 の間の物質に使用されるため、OTA の分子量が 403.8 であることと関連づけられる。従って、ラットでは尿と便の排出経路が重要であり、それぞれの相対的分布は投与経路と投与量などに依存する(参照文献 79,#153)。

全ての生物種において、排出経路による相対分布は、OTA の血清中高分子への結合度合と腸肝再循環における程度の違いによっても影響される(参照文献 74,#122)。

ラットでは、主要な排出生成物は、オクラトキシン α (OTα)(尿と大便の両方)と、OTA および 4*R*-OH-OTA エピマーであり、尿では、これらはそれぞれ投与量の 25 ~ 27%、6%、1 ~ 1.5%を占める(参照文献 104,#493)。

経口投与した OTA の放射能活性の 33%までが、投与 6 時間後までに胆汁に排泄された。また、極微量の OTα が胆汁から検出された(参照文献 72,#220)。

フェノバルビタールであらかじめ処置したマウスでは、OTA の胆汁への排泄は増加し、OTα の尿中排泄は減少した(参照文献 105,#176)。

ラットに OTA を腹腔内投与した時、大便中に微量の OTA と OTα が検出されたのみであったが、経口投与した場合は、OTA と OTα がそれぞれ 12%と 9%大便中に検出された(参照文献 104,#493)。

反芻動物の子ウシでは、0.5 mg/kg・体重の用量で経口投与した OTA の 85 ~ 90%

が、OT α として排出され、大部分は尿中に認められた(参照文献 81,#208)。

霊長類における OTA の薬物動態についての試験として、3 匹の雌サバンナモンキー(*Cercopithecus aethiops*)に、OTA が 0.8、1.5、2 mg/kg・体重で単回静脈投与された。21 日間血液および尿試料が採取された。この結果、OTA の血液からのクリアランスが 2 コンパートメントモデルによることが示唆された。サルにおける OTA の消失半減期は、19~21 日で、平均の総体重あたりクリアランスは、0.22 ml/h/kg・体重であった。体循環コンパートメント(中心)と末梢組織コンパートメントの平均見かけ分布容量は、類似の値(59 ml/kg)であった(参照文献 106,#346)。

OTA の薬物動態プロファイルが、395 ng の ³H-OTA(0.14 MBq)をヒト志願者が摂取することにより調査された。そのデータから、2-コンパートメントオープンモデルであることが示唆された。この 2-コンパートメントモデルは、迅速な消失および分布期(半減期約 20 時間)とその後の緩やかな消失期(腎臓クリアランス 0.11 ml/分)と続き、血中半減期は 35 日と算出された。さらに、OTA の血中濃度の個体間変動が、8 人の志願者で 2 ヶ月間調査された。OTA の血中濃度は、0.2~0.9 ng/ml であった。ある数人の血中濃度は期間中ほぼ一定に推移し、別の数人は、観察期間中でかなり変動が認められた(3 日間で 0.4 ng/ml 上昇し、5 日間で 0.3 ng/ml 減少)。この著者らは、腎臓クリアランスを 0.093~0.109 ml/min の変動(およそ 0.13 L/日)と算出し、不定期の曝露(週 1 回または月 1 回の汚染食品の摂取)でさえも、永続的血中レベルをもたらすことが示された(参照文献 107,#352)。

ヒト血中の主な分析対象物質は親化合物 OTA であり、ごくわずかな濃度の代謝物または抱合体が検出された。対照的に、尿試料の分析では、尿中の 50%だけが親化合物の OTA であり(放射能分析)、OTA 代謝物(特に OT α)またはグルクロン酸抱合体の存在が示唆された(参照文献 107,#352)。

(2) 生体内変換

OTA は、体内の各部位で毒性のない OT α に加水分解される。ラットにおいて、OT α への加水分解による解毒は、ラット盲腸での細菌マイクロフローラ的作用である(参照文献 66,#109)。OT α への加水分解に関与する酵素は、ウシとげっ歯動物の両方で、カルボキシペプチダーゼ A とキモトリプシンであり(参照文献 108,#189 ; 参照文献 109,#190)、ペニシリン酸などの他のかび毒はこの反応を阻害する(参照文献 110,#185)。ネオマイシンは、ラット胃腸器官におけるマイクロフローラの OTA から OT α への加水分解を阻害し、血中 OTA 濃度を増加させた(参照文献 111,#165)。

ラットの組織ホモジネートを用いた試験において、十二指腸、回腸及び脾臓にも、この反応を実行する十分な能力があるが、肝臓と腎臓(参照文献 72,#220)では活性が低く、ラット肝細胞(参照文献 112,#125)、ウサギやラット肝臓(参照文献 113,#215 ; 参照文献 114,#140)には活性が存在しない。

[¹⁴C]-OTA を投与したラットにおいて、最大の放射能を示したのは OTA によるものであり、OTA の効率的代謝が、小腸を除くほとんどの組織で欠如していることが示唆された(参照文献 83,#11)。

ウシの4つの胃内容物の培養試験において、反芻動物の原虫による OTA から OT α への効率的な加水分解が示唆された。*in vivo* でも同様の反応速度と仮定すると、飼料中で最大 12 mg/kg までの OTA が分解されうる(参照文献 115,#134 ; 参照文献 116,#494)。したがって、ウシでは飼料中の OTA の作用に対して比較的抵抗性があると推定される。同様に、ヒツジにも血液に達する前に、OTA を解毒する優れた能力がある(参照文献 117,#144)。

マウスで行われた研究から、OTA は、肝臓から胆汁及び小腸へ循環し、OT α に加水分解されると推定された(参照文献 105,#176)。

ラットに腹腔内または経口投与した OTA の約 25~27%は、尿中に OT α として存在していた。このことは、腸からの再吸収で説明できる(参照文献 104,#493)。同様の OT α の腸での再吸収メカニズムは、反芻動物である子ウシでも示唆された(参照文献 81,#208)。

その他の少量の OTA 尿中代謝物として、ラットやウサギの肝臓(参照文献 118,#214)、ラット腎臓(参照文献 119,#209)において、チトクローム P-450(参照文献 118, #214 ; 参照文献 113, #215)の作用により生成する 4-OH-(4R-,4S-)エピマーがある。OTA より毒性が低いと考えられる 4R-OH-OTA エピマーは、ヒトとラット肝臓のミクロソーム(参照文献 118,#214)系における主要な代謝物で、ブタの肝臓ミクロソームでは、4S-OH-OTA エピマーがより主要な代謝物である。なお、その毒性については利用できるデータはない(参照文献 105,#176)。

OTA の生体代謝はまた、各種ミクロソーム調製物、ヒト組換え体、ラット CYP 調製物でも検討された(参照文献 120,#281 ; 参照文献 121,#364)。OTA をラットとマウスの肝臓ミクロソームと培養すると、4R-,4S-OH-OTA をごく少量生成し、これらの種の腎臓ミクロソームでは、OTA の酸化は認められなかった。4R-ヒドロキシ OTA は、ヒト組換え体の CYP 3A4(二つの試験)や CYP 1A1、CYP 2C19(単一の試験でも少量生成し、CYP 1A2 では生成しない結果が得られた。OTA 酸化は、ヒト組換え体 CYP 2E1、ラット CYP 1A2、雄ラット CYP 2C11(全て一つの研究)で認められなかった。プロスタグランジン H 合成酵素が、少量の非極性化合物を生成した。

10-OH 誘導体が、ウサギ肝臓のミクロソームで OTA から形成される(参照文献 113,#215)。反芻胃液で生成される OTA の代謝物であるオクラトキシン C(OTC)は、OTA と同じくらいの毒性がある(参照文献 71,#112)。OTA のジクロロ誘導体オクラトキシン B(OTB)は、穀物製品の中に OTA と共存するかもしれない。ラットでは、OTB は OTA より毒性は低く、4-OH-OTB とオクラトキシン B に代謝される(参照文献 122,#216)。

フェニルアラニル-tRNA 生成とタンパク質合成に対する影響に関して、OTB は OTA に対し拮抗しなかった(参照文献 123,#200)。

OTA の毒性が OTA 代謝物質の1つによるものと考えられたが、上記の引用知見から、既知の代謝物は OTA と同等かそれより毒性が低いといわれているため、上記代謝物よりむしろ OTA 自身が、ラットにおいて、活性のある毒性物質であることを示している。このことは、OTA を経口か腹腔内投与する前に、マウスにフェノバルビツ

ールを 500 mg/kg 加えた飼料を 1 週間投与した後で、OTA の LD₅₀ が、1.5～2 倍に増加したというマウスにおける知見からも裏付けられる(参照文献 105,#176)。

同様に、フェノバルビタール Na(80 mg/kg・体重、強制)を 5 日間、または 3-メチルコラントレン(20 mg/kg・体重、強制)を 2 日間事前投与したところ、OTA を強制経口投与した場合の LD₅₀ 値は増加した。フェノバルビタールを用いた試験で、OTA 投与 144 時間後では、48 時間後より LD₅₀ を比較したときの差は小さかった。ミクロソームのモノ-オキシゲナーゼ阻害剤であるピペロニルブトキシドを投与した場合、OTA の 144 時間後の LD₅₀ は 40 から 19 mg/kg・体重に減少した(参照文献 124,#80)。一方、マウスを用いた予備的な試験では、フェノバルビタールを同時に食餌投与すると、OTA 単独投与後にみられる肝臓腫瘍の発生頻度がわずかに増加し、そのマウスには、大きな複数の肝細胞癌が発生した(参照文献 125,#491)。

OTA のヒトにおける代謝について利用できるデータはほとんどない。ヒト血清中の高分子化合物との結合により、OTA は長い半減期を持つことが示唆されている(参照文献 74,#122)。

OTA をラットに経口投与した場合の生体内変換および毒性動力学の調査が実施された。1 群 18 匹の雌雄 F344 ラットに、OTA をコーン油中 0.5 mg/kg・体重で単回経口投与された。投与後 24～1,344 時間の間に、1 群 3 匹を屠殺し、尿、便、血液、肝臓および腎臓中の OTA および代謝物濃度が測定された。胃腸器官からの OTA の効率良い吸収が認められ、やや遅い消失とほんのわずかな生体変換が認められた。尿中の未変化 OTA 回収率は、96 時間で投与量に対する割合として、雄ラットで 2.1%、雌ラットで 5.2%であった。投与量の大部分は吸収され、96 時間目で体循環中または組織中に残存していた。大便中には、96 時間内で雄 5.5%、雌 1.5%(投与量の)が回収された。検出された主な代謝物は OTα であった。低濃度の OTA-グルコシド(ペントース、ヘキソース抱合体)も、初めて尿中での存在が報告された。OTA の最大血中濃度が、投与 24 時間と 48 時間の間に認められ、およそ雄で 4.6 μmol/L、雌で 6.0 μmol/L であった。血液からの OTA の排泄は一次速度式に従い、半減期はおよそ 230 時間であった。雌雄ラット肝臓における OTA 濃度は、12 pmol/g・組織以下で、投与 24 時間後に最大であった。逆に、OTA は腎臓中に蓄積され、投与 24 時間後の雄で 480 pmol/g・組織の濃度に達した。OTα は肝臓及び腎臓中には認められず、血中濃度は低かった(10～15 nmol/L)。この著者らは、雄ラット腎臓中の高濃度に OTA が分布することが、OTA の器官特異性、性特異性についての部分的な説明になると結論している(参照文献 126,#365)。

EFSA の意見書(参照文献 65,#273)では、OTA の腎臓への細胞内取り込み(蓄積)には、特異的トランスポーターが関与しているとの仮説を議論している。OTA に対する種間および性間の感受性の顕著な差が、腎細胞への移送メカニズムおよび細胞内取り込みにおける違いによることが示唆された。培養細胞を用いた *in vitro* データでは、OTA は、有機アニオン移送(参照文献 127,#244)タンパク質に対する基質であることが示されている。ヒトにおいて、これらトランスポーターを最も象徴する SLC22A 遺伝子ファミリーでコード化された Organic Anion Transporter 1 (OAT1)は、広い基

質特異性を持っている。ヒトタンパク質に相当するげっ歯類タンパク質も、SLC22A 遺伝子ファミリーの一員によりコード化される。腎臓における OAT タンパク質の発現は、性間及び種間の差を示す(参照文献 128,#486)。OTA による毒性で認められた性間及び種間の差にトランスポーターが関与しているとの仮説を支持するものが、Buist(参照文献 129,#487)と Buist Klaassen(参照文献 130,#488)の試験結果で認められ、彼らは、多くの OATs 発現レベルにおける大きな性依存性、年齢依存性、種依存性を実証した(参照文献 131,#261)。これらトランスポーターが、腎臓による OTA-グルコシドの排泄に関与していると推定される。

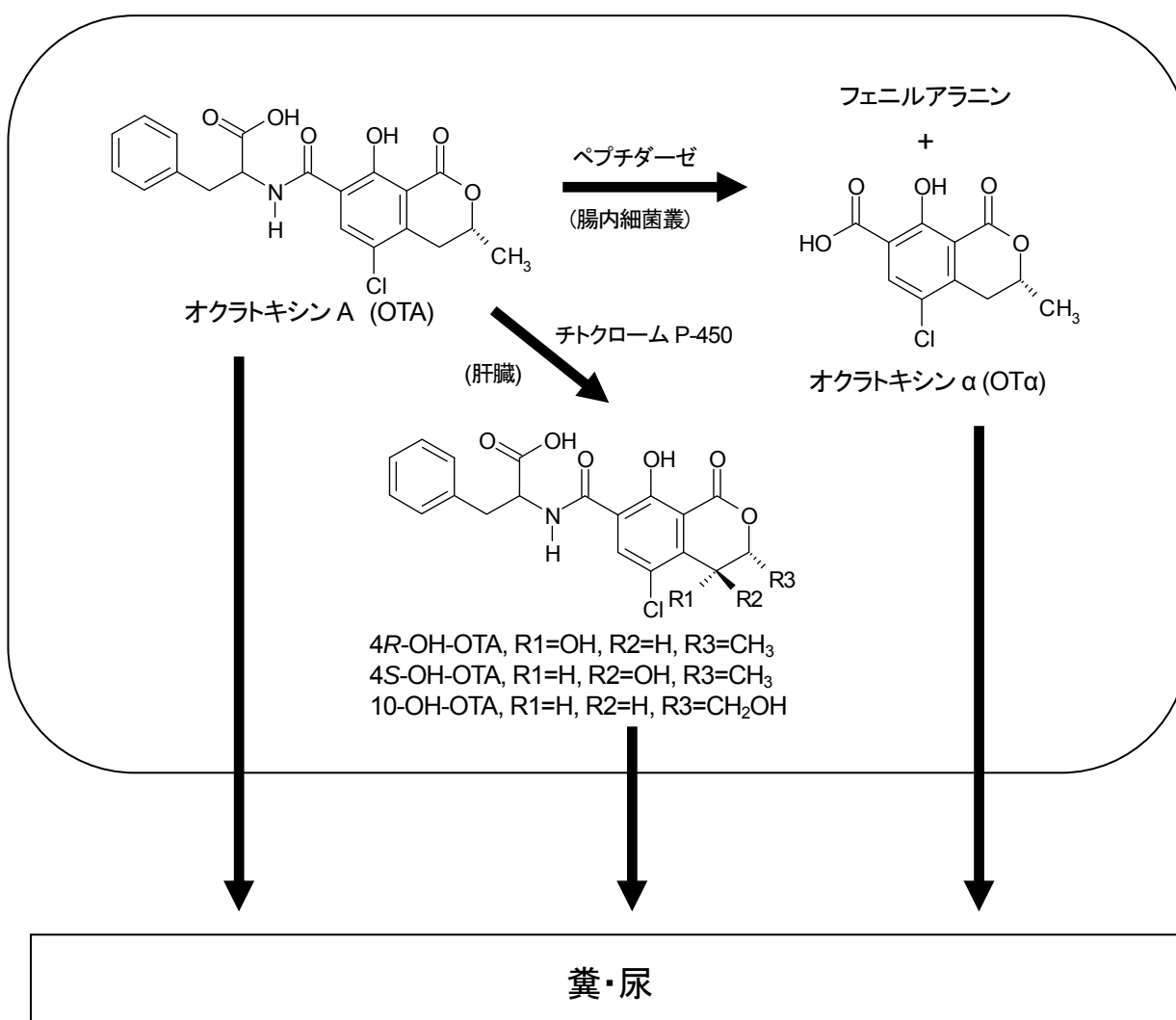


図2 オクラトキシンAの主な代謝経路

(3) 酵素及び他の生化学的パラメータへの影響

OTA は、糖分解酵素の活性は低下させるが、糖新生酵素の活性は増加させた。OTA の糖尿病誘発作用は、膵臓細胞からのインシュリン合成または放出の阻害による糖分解と糖生成の抑制および糖新生とグリコーゲン分解の促進によると考えられる(参照

文献 132,#218)。

カルシウムホメオスタシス(恒常性維持)を検討するために、OTA を 10 mg/kg・体重の単回または 0.5～2 mg/kg・体重で腹腔内投与したとき、腎臓の小胞体カルシウムポンプ活性に増加が認められ、このことは、OTA で誘発される細胞毒性に関係することを示唆していた(参照文献 133,495)。

ブタ腎臓皮質片を用いた試験で、OTA による高分子化合物(タンパク質、RNA、DNA)生合成の障害が、細胞内呼吸の損傷によるものではないことが示された(参照文献 134,#68)。

原核生物と真核生物の両方における OTA の作用の生化学的または分子生物学的性質が、レビューされた(参照文献 135,#489)。実験モデルや操作に関わる違いおよび制約条件とともに阻害となる要因、特に複数生物種によって、すべての知見が一貫しているわけではない。原核生物(参照文献 136,#20)、真核微生物(参照文献 137,#490)、哺乳類の培養細胞(参照文献 138,#85;参照文献 139,#88)および、*in vivo*の動物実験(参照文献 140,#86 ; 参照文献 141,#89)などの試験において、OTA の主な作用は、タンパク質の合成障害であることが実証された。これに付随して、RNA や DNA の合成も阻害されると考えられる。

OTA のタンパク質合成障害は特異的であり、後の転写レベルで起こり、OTA は、タンパク質合成の情報伝達に直接作用する。これは、フェニルアラニン-tRNA^{Phe} 合成酵素の拮抗的阻害に関与して、アミノ-アシル化反応とペプチド伸張を停止させる。この反応はすべての生物にとって基本となるものである。酵母では、この反応の最初の部分であるフェニルアラニン依存性のピロリン酸塩変換が、2 番目の反応である tRNA への転移より 5 倍以上阻害された。この反応において、OTA はフェニルアラニンの同族体と見なされ、培養細胞では、拮抗阻害が、フェニルアラニンの濃度増加により回復した(参照文献 137,#490)。同様に、マウスにおいて、OTA 0.8 mg を単回腹腔内注射した場合の致死が、1 mg のフェニルアラニンの同時注射により、完全に防止された(参照文献 140,#86)。

酵母において、OTA の代謝物である rR-OH-OTA エピマーは、タンパク質合成において OTA と同様の作用を持つが、フェニルアラニンの分子内に含まない OTa にはこの作用はなかった(参照文献 139,#88)。

フェニルアラニンがチロシンなどの他のアミノ酸に置き換えられた OTA の同族体は、同様に各アミノ酸の特異的 tRNA 合成酵素を阻害する(参照文献 142,#87)。

OTA のフェニルアラニン-tRNA 合成酵素との結合親和性は、フェニルアラニンに対するより弱く、酵母では 1/300(OTA では $K_M=1.3$ mmol/L、フェニルアラニンでは 3.3 μ mol/L) (参照文献 142,#87)、ラットの肝臓では 1/20 程度である(OTA では $K_M=0.28$ mmol/L、フェニルアラニンでは 6 μ mol/L) (参照文献 135,#489)。これらの結合親和性の差にもかかわらず、OTA は、フェニルアラニンより容易に細胞内に濃縮されやすいため、OTA によるフェニルアラニン-tRNA 合成酵素阻害は、非常に効果的に作用する。肝臓癌細胞内の OTA 濃度は、培地中濃度の 200～300 倍であった(参照文献 142,#87)。

マウスに 1 mg/kg・体重かそれ以上を腹腔内投与した場合、投与量に依存したタンパク合成障害があった。OTA を 1 mg/kg・体重で投与 5 時間後のタンパク合成障害の程度は、肝臓、腎臓、脾臓で異なり、対照と比較してそれぞれ 26%、68%及び 75%であった(参照文献 141,#89)。

OTA はまた、フェニルアラニンを基質とする他の酵素にも作用する可能性はあるが、他の単離された酵素系の活性において、OTA の直接の影響証拠は認められなかった(参照文献 135,#489)。一方、OTA を 2 mg/kg・体重で給餌投与した 2 日後のラットの腎臓切片では、腎臓の糖新生経路の主要な酵素である腎臓のホスホエノールピルベートカルボキシキナーゼ活性が 50%まで低下した(参照文献 143,#170)。この障害は、上記の酵素をコード化する mRNA の特異的分解による間接的なものであった。同様の作用はラットの肝臓では認められなかった(参照文献 144,#173)。

フェニルアラニン代謝における OTA の影響が、*in vivo* で処置ラットの肝細胞と肝臓ホモジネートで検討された。フェニルアラニンからチロシンへの加水分解およびその後のチロシン代謝物の加水分解の両方を、ホモジネートの酸化により測定したとき、OTA の 0.12~1.4 mmol/L を単離肝細胞と培養したときに障害された(参照文献 145,#90)。

マロンジアルデヒド生成と酸素吸収により測定したとき、OTA は、ラット肝臓ミクロソームにおける NADPH またはアスコルビン酸による脂質過酸化、及び肝臓ミクロソームにおける NADPH による脂質過酸化を増長した。このことは、OTA が、Fe³⁺ 錯体による脂質過酸化を刺激し、その還元を促進することを示している。酸素結合後の鉄-酸素複合体は脂質過酸化の始まりである。遊離の活性酸素種であるチトクローム P450、及び遊離水酸基ラジカルが、Fe³⁺ と OTA で刺激される脂質過酸化に関与しているとは思えなかった。ラットに OTA を 6 mg/kg・体重で経口投与したとき、*in vivo* での脂質過酸化は増加し、エタン排出を 7 倍増加させた(参照文献 146,#195 ; 参照文献 147,#182)。

ブタの腎臓皮質組織において、OTA とシトリニンを単独または両方を 10⁻⁶ または 10⁻³ mol/L 添加し、テトラエチルアンモニウムイオンおよび p-アミノ馬尿酸イオンの移動、または[³H]-ロイシンによりタンパク質合成を測定したとき、単一の影響や相乗作用は認められなかった(参照文献 148,#69)。

OTA で誘発される腎毒性におけるスーパーオキシドジスムターゼとカタラーゼの作用が検討された。過酸化物は、過酸化水素に変換されることにより酸素を除去するが、この酵素はカタラーゼと結合し働き、細胞内の過酸化水素を除去する。ラットに各酵素を 20 mg/kg・体重で 48 時間おきに皮下注射し、1 時間後に OTA を 290 µg/kg・体重で 48 時間ごと 3 週間強制投与した。スーパーオキシドジスムターゼとカタラーゼは、酵素尿、蛋白尿、クレアチン尿など OTA で誘発される腎毒性影響のほとんどを防止し、OTA の尿中排泄を増加させた。この結果から、*in vivo* でスーパーオキシドラジカルと過酸化水素が、OTA の腎毒性影響に関与していることが考えられる(参照文献 149,#58)。

ラットへの OTA 短期間投与試験において、腎臓の近位尿細管が、主な腎毒性の標

的器官ではなかったようにみられたが、毒性を打ち消す能力の低下が自身の補強強化になったのかもしれない(参考文献 150,#113)。ラットにおける主な OTA の腎臓影響を、腎糸球体のろ過速度減少で測定したとき、分画水、Na⁺、K⁺、Cl⁻排泄の増加、及び尿における浸透圧クリアランス依存性の増加が、近位尿細管以降において認められた。さらに、OTA は、*in vitro* のイヌ腎臓細胞における細胞膜アニオン伝導を阻害した(参考文献 151,#114)。

以上をまとめると以下ようになる。

OTA は、胃腸器官特に小腸から効果的に吸収される。多くの種において、血液を経由して主に腎臓に分布され、肝臓、筋肉および脂肪には低濃度認められる。特異的トランスポーターが、OTA の腎臓への細胞内取り込みに関与し、腎臓に蓄積される。乳への移行が、ラット、ウサギおよびヒトで確認されたが、反芻動物においては、第一胃内のマイクロフローラによりアミド結合が加水分解され、フェニルアラニンと OTa が生成される。しかし、牛乳へ移行するというデータはない。塩素化ジヒドロクマリンである OTa が、試験された全ての種において、OTA の最も多い代謝物である。確認されている OTa 及び少量の加水分解代謝物は、全て OTA 本体より毒性が低いと報告されている。OTA は、尿及び便中に排泄され、種間におけるこれら各経路の相対的寄与は、OTA の腸肝循環の程度や血清中タンパク質との結合の程度により影響される。これらの要因は、OTA の血中半減期を決定するのにも大きな意味を持ち、種間で大きく変動する。OTA は、反芻胃を持たない哺乳動物では半減期が長く、マウスで 1~1.5 日、ラットで 2~5 日、ブタで 3~5 日、マカクやサバンナモンキーでは 20 日にもなり、ヒトでは 35 日である。

2. 実験動物等における毒性

毒性データのとりまとめにあたっては、OTA を投与したときに特異的な毒性兆候を明らかにするため、基本的に精製物を投与したデータを用いた。また、今回の評価は食品中の OTA に関する評価であることから、経口投与のデータを中心にとりまとめた。

(1)急性毒性

各生物種と各曝露経路における LD₅₀ 値の比較を表 4 に示した。イヌおよびブタが、OTA に最も感受性のある種で、ラットやマウスが最も感受性の低い種であることを示している。マウスに対しフェニルアラニンを 100 mg/kg・体重同時に投与したところ、OTA の経口 LD₅₀ は 46 mg/kg・体重から 71 mg/kg・体重へ増加した(参考文献 105,#176)。多くの生体異物と同様にラットの新生子は、成熟ラットより影響を受けやすかった。

表 4 各種動物種におけるオクラトキシン A の LD₅₀ 値 (参照文献 152, #496)

種	LD ₅₀ 値(mg/kg・体重)		
	経口投与	腹腔内注射	静脈注射
マウス	46～58	22～40	26～34
ラット	20～30	13	13
ラット(新生)	3.9		
イヌ	0.2		
ブタ	1		
ニワトリ	3.3		

組織病理的試験と電子顕微鏡による試験において、10 匹の Long Evans ラットと Sprague-Dawley ラットに、0.1 mol/L の炭酸水素ナトリウム溶液(ベンゼンを含まない)として OTA が 17、22 mg/kg・体重の用量で単回強制投与され、投与 48 時間後まで観察された。最も早期の変化は、多くの器官における多数の局所出血、脾臓、脳の脈絡叢、肝臓、腎臓および心臓における線維素血栓で、播種性血管内凝固症(DIC)であることを示していた。この影響は、内因性及び外因性の凝固活性化によるものと推定された。他の変化は、肝臓とリンパ系のネクロシス、絨毛の萎縮を伴う腸炎(最も重度な影響は空腸にあった)およびネフローゼであった。心筋の変化が、冠血栓とその後の虚血障害に関連すると考えられた(参照文献 153, #55)。

(2) 亜急性毒性試験

OTA の亜急性毒性試験の結果を表 5 に示した。

表 5 オクラトキシン A の亜急性毒性試験の結果

動物種等	投与期間	投与量		所見	LOAEL mg/kg 体重	NOAEL mg/kg 体重	備考	参考文献
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)					
ブタ、 雌、 8-12 週齢	5-90 日	0.2,1,5	0.008,0.04,0.2	腎臓酵素の変化、腎臓機能の変化	0.008			参考文献 154,#150 ; 参考文献 155,#95 ; 参 照文献 156,#96 ; 参 照文献 157,#97 ; 参 照文献 158,#152
ブタ、 雌雄	90 日	0.09,0.13,0.18(最初 3 ヶ月)、 0.13,0.305,0.79(続く 2 ヶ月)		すべての用量で、近位尿細管上皮細胞に顆粒状、空胞状変性などの退行性変性が主に認められ、後期には間質増殖変化			汚染飼料	参考文献 159,#350
ブタ、 雌雄	1 年	0.8		軽度の腎症発生、組織学的には近位尿細管上皮細胞の退行性変性および間質の増殖性変化				参考文献 160,#351
マウス、 Swiss、雌雄	45 日		0.05,0.1/動物/日	肝臓および腎臓で濃度依存的に低用量から DNA および RNA 減少、総タンパク量、酸性、塩基性、中性タンパク質量の濃度依存的な減少、精巣への生化学的影響				参考文献 161,#410; 参考文献 162,#402
ラット、 Wistar、 雄、離乳後	14 日	2.4,4.8,9.6,24	0.24,0.48,0.96,2.4	成育遅延、血清中尿素窒素(BUN)の増加、腎臓重量の増加、尿量の減少、腎臓障害	0.96	0.24	指標: 腎臓重量の増加	参考文献 163 #179
ラット、 Wistar 雌雄、離乳後	90 日	0.2,1,5	0.015,0.075,0.37	体重増加抑制、腎臓重量の増加、BUN に変化なし、細胞の表皮剥落、平滑面小胞体(SER)の増加、粗面小胞体(RER)の変化、近位曲尿細管(PCT)細胞の基底膜肥厚、PCT 細胞中好酸球と巨大核の増加	0.37	0.015	指標: 腎臓重量の増加	参考文献 163 #179
ラット、 Wistar 雄	3 日		5	p-アミン馬尿酸浄化の減少、基底膜肥厚		<5		参考文献 164 #219

ラット、 Sprague Dawley、 Wistar、 雌雄	5-7 日		0.75,2	体重の減少、尿の勢い減少、尿オスモル濃度の減少、尿中タンパクの増加、尿中グルコースの増加、有機物の尿中移送経路の障害		<0.75	腹腔内注射 (Sprague-Dawley ラットが Wistar より鋭敏、雌の感受性が雄より低い)	参考文献 165 #64
ラット、 Wistar 雄	56-84 日		0.14-2	腎臓酵素の減少、尿中酵素の増加		<0.14		参考文献 166 #139
ラット、 Fischer 344/N、 雌雄、離乳後	16 日 (12 回投与)		1,4,16	腎臓、心臓、脳の相対重量の増加、胸腺の萎縮、前胃の細胞壊死、副腎腺出血、		1		参考文献 167 #318
ラット、 Fischer 344/N、雌 雄、離乳後	91 日		0.06,0.1 2,0.25,0. 5,1	成育の遅延		0.12(雄)		参考文献 167 #318
ラット、 Fischer 344/N、 雄	90 日		0.021,0. 070,0.21	髄質外層外帯の近位直尿細管の単細胞死、顕著な細胞核拡大		0.021		参考文献 168 #331
ラット、 Wistar、 雌	週 3 回、 28 日		0.25,0.5, 1	腎臓に用量に依存したアポトーシスの増加が認められた。	0.25		腹腔内投与	参考文献 166,#262
ラット、 Wistar、 雄	10, 30, 60		0.12	近位と遠位両方の腎臓上皮細胞に、酸化ストレス(マロンジアルデヒド生成の増加)および用量/時間に関係したアポトーシス発生	0.12		腹腔内投与	参考文献 167,#326
ラット、 Fischer 344/N、 雄	14 日		0.25,0.5, 1,2	アポトーシスの増加 腎臓における細胞核抗原増殖発現の増加 トリメチルオキシドの排泄増加			近位尿細管への毒性とは異なる変化	参考文献 169 #308
ラット、 Sprague- Dawley、 雄	28 日	200		腎臓および肝臓の非タンパク質チオール基(RSH)含量の有意な減少、すべての組織の、脂質ヒドロペルオキシド(LOOH)の有意な増加。腎臓および肝臓でのヘムオキシゲナーゼ-1 の有意な誘導。腎臓、肝臓および脳で DNA 損傷が起きた				参考文献 168,#458

ラット、 Wistar、 雄	15 日		0.00000 5,0.05	肝で高用量群でマロンジ アルデヒド(MDA)および カルボニル化タンパク (PCS)濃度の有意な増加、 腎における MDA および PCS 濃度は低濃度におい ても増悪。カタラーゼお よび SOD 活性には変化 なし。	0.000005		強制経 口投与	参考文献 169,#452
ウサギ、 New Zeal White、 6-8 週齢	60 日	0.75		腎近位尿管上皮細胞 において、ミトコンドリア における細胞退化および 壊死的変化が認められ、 刷子縁の消失、微絨毛の 退化、細胞小器官の消失 を伴う細胞質空洞形成、 細胞核変性および核小体 の消失が認められた	0.75			参考文献 170,#297
イズ、 Beagle、 雄、 若年	14 日		0.1,0.2	腎機能に変化なし		>0.2		参考文献 170, #146参照 文献 171, #147参照 文献 172 #145
ニワトリ、 ブロイラー	60 日	4		致死率は 42%であった。 飼料に L-フェニルアラニン を 0.8 または 2.4%添加 した場合、致死率はそれ ぞれ 12%と 15%に減少	4			参考文献 176,#119
ニワトリ、 ブロイラー	14 日以上	2		肝細胞の曇りガラス様腫 大、単核細胞浸潤、クーパー 細胞の過形成、凝固壊死、 充出血。腎では、局所の出 血、尿管上皮変性、尿管腫 大、壊死、間質性腎炎、糸 球体の萎縮。ファブリシウス 嚢では、軽度の萎縮、髄質 リンパ球の枯渇、間質結合 組織の増加、脾臓や胸腺で もリンパ球が減少				参考文献 177,#407)
ニワトリ、 ブロイラー	42 日	0.5,1		腎臓と肝臓の相対重量増 加、乳酸脱水素酵素 (LDH)、γ-グルタミン酸転 移酵素(γGT)およびアスパ ラギン酸アミノトランス フェラーゼ(AST)の上昇、 腎近位尿管上皮の重篤な 壊死				参考文献 178,#396

① ブタ

ブタは、OTA による腎毒性影響に対し最も感受性のある種と考えられ、ブタ腎臓における LOAEL が暫定耐容一週間摂取量(PTWI)の根拠となっている。

3～6 頭の雌ブタに、約 0.008、0.04、0.2 mg/kg・体重/日に相当する OTA を 0.2、

1、5 mg/kg 添加した飼料を 5 日間、8、12 週間または 2 年間まで投与された。腎機能の低下、腎症および腎臓の酵素活性減少が報告された。1 mg/kg の OTA を 2 年間投与した雌ブタでは、進行性の腎症は認められたが、腎機能不全は認められなかった。LOAEL は 0.008 mg(8 µg)/kg・体重/日とされた。雄ブタにおける結果の報告はなかった(参照文献 154,#150 ; 参照文献 155,#95 ; 参照文献 156,#96 ; 参照文献 157,#97 ; 参照文献 158,#152)。

1 群 3 頭の雌雄ブタに OTA とペニシリン酸を産生する *Aspergillus ochraceus* 菌で汚染した飼料が投与された。その飼料には、OTA が 90、130、180 µg/kg 含まれていた。各群 2 頭のブタが 3 ヶ月後に試験に供された。顕微鏡で見える傷害および各種の血液学的、生化学的パラメータの変化が、全投与群で認められた。続く 2 ヶ月間、飼料中 OTA 濃度を 130、305、790 µg/kg に増やしたとき、曝露終期における組織観察(1 群 2 頭のブタ)から、初期の段階で近位尿細管上皮細胞に顆粒状、空胞状変性などの退行性変性が主に認められ、疾病の後期には間質における増殖変化が支配的であった(参照文献 159,#350)。その追加試験で、OTA を 1 年間 800 µg/kg の濃度で、3 頭ずつの雌雄ブタに混餌投与されたとき、軽度の腎症発生が報告された。組織検査の結果、2 種の変化が確認され、6 ヶ月後のブタ近位尿細管上皮細胞の退行性変性および間質の増殖性変化で、これらは OTA 曝露 1 年後にかなり多くみられた(参照文献 160,#351)。

② マウス

1 群 10 匹の雄性 Swiss マウスに OTA(50 および 100 µg OTA/0.2 mL オリーブ油/動物/日)を 45 日間経口投与した。その結果、OTA を投与したマウスの肝臓および腎臓で濃度依存的に低用量から DNA および RNA の有意な減少($p<0.05$)を示した。また、同様に総タンパク量、酸性、塩基性、中性タンパク質量も濃度依存的に有意な減少を示した(参照文献 161,#410)。

同条件の実験で、精巣への影響を調べたところ、脂質過酸化反応の増加が明らかであった。非酵素性の酸化防止剤であるグルタチオンおよび総アスコルビン酸、酵素性の酸化防止であるスーパーオキシドジスムターゼ、カタラーゼ、グルタチオン・ペルオキシダーゼ、グルタチオン・レダクターゼおよびグルタチオン転移酵素は、精巣中で著しく減少した(参照文献 162,#402)。

③ ラット

0.24、0.48、0.96、2.4 mg/kg・体重/日に相当する 2.4、4.8、9.6、24 mg/kg の粗精製 OTA が、10 匹の離乳した雄 Wistar ラットに混餌投与された。2 つの高用量投与群で、成育遅延、飼料消費量の減少、血清中尿素態窒素(BUN)の増加が認められた。高用量投与群では、腎臓の相対重量が増加した。尿細管系全体における退化的な変化および尿量の減少などの腎臓傷害が、すべての投与群で認められた。近位曲尿細管の細胞における好酸球と巨大核の増加が、全ての投与群で認められた(参照文献 163,#179)。

OTA を 0.2、1、5 mg/kg・飼料/日(0.015、0.075、0.37 mg/kg・体重/日に相当)含む半精製飼料が、15 匹の離乳した雄雌 Wistar ラットに 90 日間投与された。この時点で各群 8 匹を屠殺し、残りのラットは引き続き対照飼料を 90 日間投与された。BUN、尿または血液パラメータは、いずれの投与群においても変化が認められなかった。2 つの高用量投与群において 90 日後に、腎臓の相対重量が、雌雄両方で減少したが、90 日間の回復期間後には、最高用量投与群の雄を除いて、対照値に回復した。0.2 mg/kg より高い投与群の 90 日後において、近位尿細管における巨大核と好酸性変性の増加であった。近位尿細管細胞の脱落、自己融解、粗面小胞体(RER)、平滑面小胞体(SER)における変化および 4 μm までに肥厚した尿細管基底膜などが、最高用量投与群の処置 90 日後に特徴的に認められた。継続して 90 日間対照飼料を与えた最高用量投与群において、巨大核と尿細管基底膜肥厚が残存したが、それでも腎臓は外見上正常であった(参考文献 163,#179)。

Wistar 雄ラットへ 3 日間毎日 OTA を 5 または 15 mg/kg/day の用量で経口投与すると、腎皮質切片にけるパラアミノ馬尿酸参考文献 121の蓄積が減少した。5 mg/kg 投与では、PAH クリアランスはイヌリンクリアランスより低下した(参考文献 164,#219)。

OTA を 4~6 匹の成熟 Sprague-Dawley ラットと Wistar ラットに、0.75 及び 2 mg/kg・体重/日を 5~7 日間の腹腔内注射により投与した場合にも認められた。体重の減少、尿流量の増加、尿中タンパクの増加、尿中グルコースの増加および尿中の有機物の輸送障害が、すべての投与群で認められた。Sprague-Dawley ラットは、Wistar ラットより OTA 感受性が高く、また雄は雌より敏感であった。尿中タンパク質の増加は、曲尿細管細胞がタンパク質を再吸収することによる阻害を示すものと推察された(参考文献 165,#64)。

OTA を雄 Wistar 系ラット 1 群 3 匹に、8-12 週間、1 日あたり 145 $\mu\text{g/kg}$ (飼料中 2 ppm 相当量)の少用量経口投与後の尿と尿細管の酵素活性が測定された。これらの投与量は、食品および飼料中に見られる自然汚染の範囲である。調べた酵素は、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ(γ -GT)と、アルカリ・ホスファターゼ(ALP)と、ロイシンアミノペプチダーゼ(LAP)と、乳酸脱水素酵素(LDH)と、N-アセチル β -D-グルコサミニダーゼ(NDG)であった。投与により 1 週間の摂取後に酵素尿症が増加し、尿細管の酵素活性が低下した。このことから尿細管が損傷されていることが示された。また、尿と尿細管における酵素活動の変化は周期的(変性と再生)に現れた(参考文献 166,#139)。

5 匹の離乳した雌雄の Fisher F344/N ラットに、1、4、16 mg/kg・体重となるようにコーン油に OTA を添加して 1 週間に 5 回、16 日間で 12 回強制経口投与した。OTA を 16 mg/kg・体重で投与した全てのラットは、下痢と鼻汁の漏出があり、試験終了前に死亡した。腎臓、心臓および脳の相対重量の増加、胸腺萎縮、前胃壊死または過形成および副腎の出血が、二つの高用量投与群で認められた。骨髄発育不全と腎症は、すべての投与群で認められ、腎臓尿細管の退化および再生の変化を伴っていた(参考文献 167,#318)。

10 匹の離乳した雄雌 Fisher F344/N ラットに、OTA をコーン油に 0.06、0.125、0.25、0.50、1 mg/kg・体重となるように添加した飼料を週 5 日で 91 日間強制経口投与した。成長遅延と腎臓の相対重量の減少が、雄の 2 つの高用量投与群で認められた。腎臓尿細管壊死の NOAEL 値は、0.062 mg/kg・体重であり、すべての投与群で用量に依存する巨大核が近位尿細管において認められた。尿細管萎縮による軽度の腎臓の変化が低用量投与群で認められた(参照文献 167,#318)。

雄 F344/N ラットに OTA が、21、70、210 µg/kg・体重/日の濃度で、14、28、90 日間 5 日/週で強制経口投与された。この処置法は、NTP(参照文献 167,#318)による 2 年間試験で用いられたものに相当し、ラットにおける低用量 OTA の腎臓発がん性を検証するものであった。腎臓皮質及び髄質外層の外帯における細胞増殖が観察された。組織病理検査において、中間用量および高用量投与群の腎臓に、OTA 誘発腫瘍の発生部位である髄質外層の外帯の近位直尿細管に単細胞死および顕著な巨大核などの変化が認められた。70 および 210 µg/kg・体重/日投与群では、顕著な用量および時間依存性の腎細胞増殖が認められ、その範囲は髄放線から髄質外層の外帯まで及んでいた。低用量群の腎臓と肝臓には明らかな影響はみられなかった。この試験の NOAEL は 21 µg/kg・体重/日であり、腎臓腫瘍を生成しなかった NTP の 2 年間試験における投与量と対応している。OTA で誘発される細胞の代謝回転の促進と腫瘍生成との間に明らかな相関があるということは、細胞増殖を刺激することが、OTA の発がん性に主要な役割を果たしていることを示している(参照文献 168,#331)。

腎臓における OTA 誘発性のアポトーシスについて、いくつかの報告がある。ラットに OTA の 0.25、0.50、1.00 mg/kg・体重を 4 週間週 3 回腹腔内投与したとき、腎臓に用量に依存したアポトーシスの増加が認められた(参照文献 173,#262)。

Wistar ラットに OTA を 120 µg/kg・体重/日で 10、30、60 日間腹腔内投与したとき、近位と遠位両方の腎臓上皮細胞に、酸化ストレスおよび用量/時間に関係したアポトーシスが発生した。腎臓中の OTA 濃度は、曝露時間に比例し 10、30、60 日後にそれぞれ腎臓あたり 547、753、930 ng/g であった。酸化ストレスは、腎細胞中のマロンジアルデヒド生成の増加を科学的証拠とした(参照文献 174,#326)。

OTA を 1 群 3 匹の雄 Fischer 344 ラットに 0.25、0.5、1、2 mg/kg・体重/日の用量で 2 週間強制経口投与したとき、アポトーシスなどの典型的な病理変化が、全ての投与群の腎臓に認められ、明らかに高用量群で重度であった。細胞増殖の徴候となる細胞核抗原(PCNA)の用量に依存した増加が、処置動物の腎臓で認められたが肝臓では認められなかった。OTA で誘発された尿の組成における最も顕著な変化は、トリメチルアミン-N-オキサイドの排泄増加であった。このパターンは、他の近位尿細管に毒性を示す物質にみられる代表的変化とは異なると考察され、特有のメカニズムが、OTA の腎毒性および発がん性に関与している可能性が示唆された(参照文献 169,#308)。

1 群 10 匹の雄性 Sprague-Dawley(SD)ラットに 200 ppb の OTA 添加飼料を 4 週間混餌投与した。OTA 群のラットは対照群に比較して、腎臓および肝臓の非タンパク質チオール基(RSH)含量が有意に減少し($p < 0.001$)、すべての組織の、脂質ハイド

ロペルオキシド(LOOH)が有意に増加した($p<0.001$)。腎臓および肝臓でのヘムオキシゲナーゼ-1 の有意な誘導が明白であった($p<0.001$)。また、腎臓、肝臓および脳でDNA損傷が起きた(参考文献 175,#458)。

雄性 Wistar ラットに OTA を 5 ng/kg 体重および 50 µg/kg 体重で 15 日間強制経口投与した。その結果、肝では高用量群でマロンジアルデヒド(MDA)およびカルボニル化タンパク(PCs)の濃度は有意に高く、腎における MDA および PCs 濃度は、低濃度の OTA においても増悪した($p<0.05$)。対照的にカタラーゼおよび SOD 活性には変化がなかった(参考文献 176,#452)。

④ ウサギ

1 群 4 匹の生後 6~8 週目のニュージーランド白ウサギに、OTA を 0.75 mg/kg 含む飼料が 60 日間投与された。これは、OTA をシトリニンと共存投与したときの影響を調査する試験の一部であった。腎臓の近位尿細管上皮細胞における超微細構造の変化が評価された。特にミトコンドリアにおける細胞退化および壊死的変化が認められ、刷子縁の消失、微絨毛の退化、細胞小器官の消失を伴う細胞質空洞形成、細胞核変性および核小体の消失が認められた(参考文献 177,#297)。

⑤ イヌ

3~6 匹の若いビーグル犬に、0.1、0.2 mg/kg・体重/日の OTA がカプセルで 14 日間投与された。これらの投与レベルでは、腎機能に変化は認められなかったが、尿細管壊死と近位尿細管における超微細構造の変化が、すべての投与群で認められた。胸腺と扁桃腺のリンパ系組織の壊死もすべての投与群で認められた(参考文献 170,#146 ; 参考文献 171,#147 ; 参考文献 172,#145)。

⑥ ニワトリ

ブロイラー用ニワトリに OTA を 4 mg/kg で 2 ヶ月間飼料投与したとき、致死率は 42%であった。飼料に L-フェニルアラニンを 0.8 または 2.4%添加した場合、致死率はそれぞれ 12%と 15%に減少した(参考文献 178,#119)。

1 群 44 羽のブロイラーに OTA を 2 mg/kg・飼料を 14 日以上混餌投与したところ、肝細胞の曇りガラス様腫大、単核細胞浸潤、クッパー細胞の過形成、凝固壊死、充出血が見られた。腎では、局所の出血、尿細管上皮変性、尿細管腫大、壊死、間質性腎炎が認められ、糸球体の萎縮も見られた。ファブリシウス囊では、軽度の萎縮、髄質リンパ球の枯渇、間質結合組織の増加が見られ、脾臓や胸腺でもリンパ球が減少していた(参考文献 179,#407)。

1 群 30 羽のブロイラーに OTA を 0.5 および 1 mg/kg・飼料を 42 日間混餌投与した。その結果、腎臓と肝臓の相対重量増加は両群で認められたが、ファブリシウス囊と脾臓の相対重量への著しい影響は見られなかった。血清酵素(LDH、γGT およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)の上昇、腎近位尿細管上皮の重篤な壊死が認められた(参考文献 180,#396)。

OTA の亜急性毒性試験結果を要約すると、腎臓が OTA の主な標的器官であり、マウス、ラット、イヌ、ブタによる短期毒性試験において、用量依存性、時間依存性の進行性腎症発生が認められた。その後のほとんどの OTA 誘発性腎臓毒性の短期試験は、毒性作用のメカニズムに焦点が当てられており、これらについては、(6)その他に記述した。

(3) 慢性毒性・発がん性

OTA の慢性毒性、発がん性試験の結果を表 6 に示した。

表 6 オクラトキシン A の慢性毒性・発がん性試験の結果

動物種等	投与方法・期間	投与量		所見	LOAEL mg/kg 体重	NOAEL mg/kg 体重	備考	参考文献
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)					
マウス、 ddY、雄(1 群 10 匹)	混餌、44 週	40	5.6	生存した 9 匹のうち、5 匹に肝細胞癌、9 匹に腎臓の嚢胞性腺腫、2 匹に結節性腎臓腫瘍形成	5.6			参考文献 114,#140
マウス、 DDD、雄 (1 群 20 匹)	混餌、70 週	25	3.5	生存した 20 匹のうち、すべてに腎臓の嚢胞性腺腫、6 匹に腎臓腫瘍、8 匹に肝細胞癌形成	3.5			参考文献 181,#497
マウス、 ddY、雄(1 群 16 匹)	混餌、5 ～30 週	50	7	OTA 投与 10 週間以下のマウスでは腎および肝臓の腫瘍は発生なし 腎細胞腫瘍の発生頻度は、15,20,25,30 週間投与群で、それぞれ 3/15、1/14、2/15、4/17 肝臓腫瘍の投与 25 週間(5/15)と 30 週間(6/17)投与で増加	7		投与後 40～65 週間を 正常飼 料を給 餌	参考文献 181,#497
マウス、 B6C3F1、 雌雄(1 群 50 匹)	混餌、24 ヶ月	1,40		高用量投与群の雄マウスにのみに腎臓の良性(発生率 53%)と悪性の腫瘍(29%)発生	40		ベンゼン を 9%含 む飼料	参考文献 182,#63
ラット、 Fischer、 雌雄(80 匹)	強制経 口、9 ヶ 月、15 ヶ月、 103 週		0.021,0. 07,0.21	103 週後の腎癌の発生率は、雄で 21,70, 210 µg/kg 群でそれぞれ 0/50,16/51,30/50、雌では 0/50,1/50,3/50。	0.07	0.021		参考文献 167,#318

① マウス

40 mg/kg の OTA を含む飼料(約 5.6 mg/kg・体重/日に相当)が、1 群 10 匹の雄の成熟 ddY マウスに 44 週間投与され、その後基礎食が 5 週間投与された。生存した 9 匹の OTA 投与マウスでは、5 匹に肝細胞癌があり、9 匹は腎臓に嚢胞性の腺腫が

認められ、2 匹には、結節性の腎臓腫瘍があった。肝臓や腎臓の腫瘍は、対照マウスでは認められず、この種のマウス対照群に関してのこれら腫瘍の発生頻度に関するデータは示されていない。肝臓腫瘍が良性か悪性であったかは、明確に示されていない(参照文献 114,#140)。

同じ研究室における 2 回目の試験において、OTA を 25 mg/kg を含む飼料(約 3.5 mg/kg・体重/日に相当)が、20 匹の 6 週齢雄 DDD マウスに 70 週間投与された。生存した 20 匹の OTA 処置マウス全てに、腎臓の嚢胞性腺腫が認められ、6 匹には、結節性の腎臓腫瘍が、8 匹には肝細胞癌が認められた。17 匹の対照マウスの 1 匹に、肝細胞癌が認められた(参照文献 181,#497)。

同じ研究室での 3 回目の試験は、生涯曝露研究ではなく 70 週間試験であった。50 mg/kg の OTA を含む飼料(約 7 mg/kg・体重/日に相当)が、16 匹の雄 ddY マウスに 5~30 週間投与され、その後の 40~65 週間は対照飼料が投与された。腎臓および肝臓の腫瘍は、対照マウスと OTA 投与 10 週間以下のマウスでは認められなかった。腎細胞腫瘍の発生頻度は、OTA を 15、20、25、30 週間投与した場合、それぞれ 3/15、1/14、2/15、4/17 であった。腎臓の嚢胞性腺腫の発生頻度は示されていない。肝臓腫瘍の発生頻度の有意な増加が、OTA 投与 25 週間(5/15)と 30 週間(6/17)投与後に認められた。これらの結果は、対照飼料の長期間の投与によっても、腎臓と肝臓に腫瘍が継続することを示していた(参照文献 181,#497)。

これらの試験において、2 つのタイプの腎臓腫瘍として、乳頭状の嚢胞腺腫(良性)と結節性の腎細胞腫瘍が識別されており、これらは、異型の細胞を含み浸潤性の増殖として顕れるため、JECFA により悪性であると解釈された。腫瘍前の腎傷害は、頻度高く複数部位に発生し、異型の上皮細胞を持つ拡張した尿細管から成っていた。腎臓または肝臓腫瘍に起因した転移は、認められなかった。

1、40 mg/kg の OTA を含む飼料が、50 匹の離乳した雌雄の B6C3F1 マウスに 24 ヶ月間投与された。試験に使用した化合物は約 84%の OTA、7%の OTB、および 9%のベンゼンを含むものであった。高用量投与群において、体重が雌 25%、雄で 33%減少した。これは、最大耐容投与量(MTD)を超えていることを示しているが、他の毒性兆候は観察されなかった。しばしば被覆上皮の過形成を伴う腎臓尿細管の嚢胞性拡張によって特徴づけられる腎症が、高用量 OTA 投与群マウスに認められ、雄のほうが雌より症状が重かった。対照群または 1 mg/kg 投与群では、雄雌ともに腎症は認められなかった。良性と悪性の腎臓腫瘍が、高用量投与群の雄マウスにのみ認められ、それらの発生頻度は、それぞれ 53%と 29%であった(あわせた発生頻度は 63%)。腎臓腫瘍からの転移は認められなかった。雄の腎臓腫瘍の存在が、生存率を減らすことはなかった。実際、対照群と 1 mg/kg の飼料を 18 ヶ月間投与した雄の生存率は、40 mg/kg の飼料を投与したグループの 98%と比較して、それぞれ 75%と 65%であった(参照文献 182,#63)。

並行した対照と比較したとき、肝細胞腺腫と癌の発生頻度を合わせると、高用量投与群の雄雌両方のマウスに統計的に有意な増加があった。しかしながら、雄の 20%の発生頻度は、このマウス種で過去から言われている対照群の発生率である 0

～22%(参照文献 183,#230)の範囲内であったが、雌では、過去の対照の発生率 0～3.9%より高い 14%であった。著者らは、試験に使用した OTA が既知の発がん物質であるベンゼンを 9%含んでいることを付記した。従って、その相乗作用の可能性を考慮しなければならない。雄の腎臓腫瘍が生存率を減らすことはなかった。実際、対照群と 1 mg/kg の飼料を 18 ヶ月間投与した雄の生存率は、40 mg/kg 投与群の 98%に対し、それぞれ 75%と 65%であった。これは、対照および 1 mg/kg 投与群において 4 ヶ月目という初期に症状が始まった致命的な閉塞性の泌尿器疾患の高い発生率のためであった(参照文献 182,#63)。OTA を 40 mg/kg 投与した群の見かけ上の防護的影響は、グラム陽性細菌の生育阻害効果、および OTA が誘発した近位腎臓尿細管損傷の結果としての多尿症によると推定された(参照文献 184,#62)。ケージ内のファイティングに関する包皮/陰茎における障害が、慢性の尿路疾患に関与した可能性も指摘された(参照文献 185,#198)。

② ラット

80 匹の雄雌の Fischer 344/N ラットに、OTA がコーン油中 21、70、210 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot$ 体重/日で、9 ヶ月、15 ヶ月、103 週間強制投与された。ラットは毎日 2 回観察され、体重と摂餌量が、最初の 13 週間は毎週、その後は毎月記録された。飼料と水は自由摂取であった。雌雄 15 匹のラット群が、9 および 15 ヶ月後に屠殺された。最高用量投与群において、雄ラットでは 18～77 週間の間に、雌のラットでは 6～89 週間の間に体重が 4～7%減少した。OTA に関する臨床上の兆候は見られなかった。血液学的検査と血清の化学分析の結果、生物学的に有意な影響は全く示さなかった。尿検査において、尿を濃縮する能力にわずかな変化を示したが、腎臓機能の変化を伴わなかった。雄における腎臓腺腫および腎臓癌の発生頻度は、それぞれ 1/50、1/51、6/51、16/51 と 0/50、0/51、16/51、30/50 であった。腎尿細管細胞の腺腫と癌を合わせた発生頻度は、二つの高用量投与群で、それぞれ 36/50、20/51 であった。最高用量投与群では、多くの腎臓腺腫および腎臓癌が、複数あるいは両側に認められた。最終屠殺の前に死亡または瀕死の状態の雄の数は、投与量に依存して増加した(対照、21、70、210 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot$ 体重投与に対し、それぞれ 7、19、23、26 匹)。2 つの高用量投与群において、生存数の減少が腎臓腫瘍の存在に起因していると報告された。死亡したラットは、23 匹中 15 匹および 26 匹中 18 匹が、腎臓腫瘍を有していた。さらに、屠殺前に死んだラットの多くは、最終日に屠殺されたラット(中間用量と高用量投与で、それぞれ 0/7 と 3/15)と比較して、転移性癌を有していた(中間用量と高用量投与で、それぞれ 3/8 と 11/15 であった)。一方で、低用量群の雄ラットでは、生存率の減少が 2 つの高用量投与群と同様であったにもかかわらず、1 匹にしか腎臓腫瘍が認められなかった。従って、低用量投与群における生存率の減少は、処置に関連した非腫瘍性の影響が関与していると考えられた。雌においては、腎臓腺腫と腎臓癌の合計頻度は、OTA を 21、70、210 μg 投与した群で、それぞれ 0/51、2/50、8/50 であった。ラットにおいて OTA により誘発された腎臓癌は、主に肺とリンパ節において腎細胞癌由来の高い転移頻度により有意に増加した。高用量投与

雌ラットでは、かなり多重度の乳腺線維腺腫も増加した(対照又は低用量投与群の 4～5/50 と比較し、14/50 であった)。非腫瘍性の傷害は主として腎臓に関係するものであった。老齢のラットに共通する慢性のびまん性腎症は、全ての雄雌の群で同じ発生頻度であったが、傷害の程度は報告されていなかった。2 つの高用量投与群において、巨大核または有核細胞肥大(巨大な倍数体の核と突起状の核小体を持つ大きな腎臓上皮細胞)が、すべての雌雄で認められ、13 週間の予備試験と同様に、9 および 15 ヶ月後の中間屠殺時にこれら投与群にほとんど一致して認められた(参考文献 167,#318)。

第 44 回 JECFA においてこの NTP 試験が評価され(参考文献 5)、雄ラットにおける腎臓癌が、70 µg/kg・体重投与群で 16/51、210 µg/kg・体重投与群で 30/50 認められ、それ以下の低用量投与群ではがんが認められなかったことに着目された。雌ラットにおいては、腎臓癌はあまり多くなく低用量、中間用量、高用量投与群でそれぞれ 0/50、1/50、3/50 であった。腎臓腺腫は、雄ラットの全ての投与群で認められ、投与量に応じて発生頻度が増加した。雌ラットにおける腎臓腺腫は二つの高用量投与群でのみ認められた。乳腺線維腺腫は、処置ラットの 45～46%で認められ、対照群より有意に高い発生頻度であった(参考文献 63)。

NTP の試験における腎臓標本が、その後レビューされた(参考文献 186,#547)。レビューによれば、傷害部位は、髄質外層の外帯にある近位尿細管 S3 の直状部であった。2 年間生物試験における傷害は、巨大核および細胞肥大の著しい発生による S3 尿細管の正常な直状の短縮と組織破壊で構成されていた。この変化は、両性において明らかな用量-反応関係を示した。16 日間および 13 週間試験において、この反応は、主として髄質外層の外帯に認められる限局性の尿細管における好塩基性細胞増加症により促進され、単純な細胞死、有糸分裂活性の増加およびいくつかの単純な尿細管過形成を伴っていた。2 年間生物試験における他の髄質外層の外帯に関わる非腫瘍性の傷害は、拡張した異型尿細管、色素嫌性尿細管、嚢胞性尿細管であり、後者は雄より雌ラットのほうが顕著であった。レビューではまた、低濃度(µg)の OTA が、腎尿細管腫瘍を高頻度で誘発し(高用量群雄の 74%)、癌が腺腫より多く認められた。癌は比較的迅速に発症し、悪性かつ急速に進行し、腫瘍のいくつかは異常に未分化の表現型を有していた。比較的高頻度で転移し、いくつかは明らかに死亡の原因であった。これら OTA で誘発される腫瘍の各特徴は、d-リモノンやクロロホルムなどの非遺伝毒性の腎臓発がん物質モデルによる腎臓腫瘍とは異なっている。一方、未分化で活発な性質を持つ傾向は、フモニシン B₁で誘発される腎尿細管腫瘍を彷彿させる。腎臓腫瘍の発生は、腫瘍前の異型尿細管過形成、腺腫、および非常に初期に髄質外層の外帯内に発生した癌において、OTA で誘発される尿細管損傷の部位に対し明らかに相関があった。しかしながら、可能性は示唆されたものの、単純な尿細管過形成を伴う継続性の細胞毒性およびそれを補う細胞再生の作用機序を、通例の組織学だけでは立証することができなかった。それでもなお、非常に高頻度の腎臓がんの発生、活発な未分化表現型へ向う傾向と死亡原因ともなる比較的迅速な発症とかなり悪性の挙動の全てを考えると、OTA で誘発される

腎臓腫瘍発生が、DNA との反応を経由して起こるという結論を導きたくなる(参照文献 63)。

JECFA は、長期間影響が、16 日間および 13 週間試験における腎毒性によって進行すると考察した。悪性で進行性の腫瘍の誘発メカニズムが、DNA との反応によるという確実に示しているかどうかは不明である。フモニシン B₁ で誘発される腫瘍と類似性はあるが、フモニシン誘発の腫瘍は、スフィンゴ脂質代謝の変化を介した間接的なものと推定されている(参照文献 63)。

NTP の試験結果をまとめ、表 7 および 8 に示した。

**表 7 雄のマウスとラットにおけるオクラトキシン A による巨大核
および発がん性の LOEL および NOEL (参照文献 167, #318)**

動物種	影響	試験期間	LOEL ($\mu\text{g/kg}\cdot\text{体重/日}$)	NOEL ($\mu\text{g/kg}\cdot\text{体重/日}$)
マウス(雄) ^a	腎臓腫瘍	2 年間	4400	130
ラット(雄) ^b	近位尿細管細胞の 核肥大	90 日間	62.5	設定せず
		9 および 15 ヶ月間	70	21
	腎臓腫瘍	2 年間	70	21

a : OTA 混餌投与

b : OTA 5 日/週強制投与

**表 8 オクラトキシン A に曝露したラットにおける
腎臓腫瘍と巨大核の発生頻度 (参照文献 167, #318)**

OTA 投与量($\square\text{g/kg}\cdot$ 体重/日) ^a	腺腫	癌	腺腫 および癌	巨大核
0	1/50	0/50	1/50	0/50
21	1/50	0/50	1/50	1/50
70	6/51	16/50	20/51	51/51
210	10/50	30/50	36/50	50/50

a : 5 日/週で 2 年間強制経口投与 NTP(1989)より

リスク評価のための追加情報を得るために、JECFA は、NTP で実施されたラットの OTA 発がん性試験データ(参照文献 167, #318)を用いて、ベンチマーク量(BMD)モデル化を行った。最も腎臓発がんに対する性および種感受性として、雄ラット腎臓における腫瘍と癌の組合せ発生頻度が(表 6)、モデリングの最も適当なデータとみなされた。BMD という手法は、用量-反応評価の最初の段階で、より定量的な別の出発点を与えることから、健康影響のため NOEL と LOEL 手法の代案として提唱された(国際化学物質安全性プログラム)。

注) BMD 手法は、対照群に対し 5%または 10%で代表的に選ばれた軽度であるが確認可能な反応(ベンチマーク反応)を引き起こす感知できる範囲および推定量を含む実験データに適合する数学モデルに基づいている。BMD の下限値(BMDL)は、BMD の 95%信頼区間片側に相当する下限を意味している。下限値を用いることは、

その試験の持つ不確かさを考慮に入れ、選択したベンチマーク反応が限度を超えないことを保証(95%信頼水準)することになる。

米国環境保護局(参照文献 187)の BMD ソフトウェア ver.1.4.1(参照文献 187;現在は ver.2.1.1)が、雄ラットにおける腎臓腫瘍の量-反応のモデリングのために用いられ、対照群のバックグラウンド発生頻度と比較した腫瘍の追加 10%の増加に対しての BMD₁₀ と BMDL₁₀ の値が、250 回の繰り返し計算(イテレーション)を行うことにより推定された。使用したモデルの BMD₁₀ と BMDL₁₀ の値を、関係する統計量とともに表 9 に示した。

算出された OTA の BMD₁₀ 値は 18~33 µg/kg・体重/日で、最も信頼できる BMD₁₀ 値は 30 µg/kg・体重/日付近にあった。BMDL₁₀ 値は、最小の 15 µg/kg・体重/日から最も良好に適合したモデルにおける 25 µg/kg・体重/日の範囲であった。従って、BMDL₁₀ 値は、ブタにおける最小の腎臓毒性変化のための LOAEL 8 µg/kg・体重/日と比較し、PTWI を設定するためのより低い出発点を与えていないことが確認された(参照文献 64)。

**表 9 NTP の試験からの雄 F344 ラットにおける腎臓腫瘍発生頻度に基づく
BMD₁₀ 及び BMDL₁₀ 算出**

モデル	対数 (尤度)	p-値	AIC	χ ² 乗	p-値	許容	BMD ₁₀ µg/kg・体重/ 日	BMDL ₁₀ µg/kg・体重/ 日
Full model	-71.61							
Gamma multi-hit	-76.36	0.02	158.7	4.91	0.03	??	30	18
Log-logistic	-75.57	0.05	157.1	3.46	0.06	Yes??	32	21
Multistage	-77.29	0.01	160.6	5.96	0.01	??	24	15
Log-probit	-75.05	0.09	156.1	2.64	0.1	Yes	33	25
Quantal-linear	-77.74	0.02	159.5	5.99	0.05	??	18	15
Weibull	-76.68	0.01	159.4	5.27	0.02	??	28	17
Reduced model	-120.77	<0.001						

AIC:赤池情報量規準の略でモデルの選択基準、一般に小さいほうが良いモデルとされる。

NTP(1989)のデータより。OTA を 5 日/週で 2 年間強制経口投与

(4) 生殖発生毒性

OTA の生殖毒性の試験で利用できる適当なものはない。いくつかの発生毒性影響についての試験では、OTA が胎盤を通過し、ラットおよびマウスに対する胎子毒性および催奇形性が示されている。OTA の発生毒性試験の主なものを表 10 にまとめた。

表 10 オクラトキシン A の生殖発生毒性試験の結果

動物種、系統、性、齢	試験	用量		投与経路	作用	LOAEL (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	参考文献
		飼料中の含有率 (mg/kg)	1 日あたりの摂取量 (mg/kg 体重/日)					
マウス、CBA、妊娠	発生毒性、妊娠 8,9 日 妊娠 2 日、妊娠 2～14 日		1,2,4 (コーン油)	強制経口	胎子の顔面上部構造の無形成と形成異常	<4		参考文献 188 #57
マウス、CD-1、妊娠	発生毒性、妊娠 8 日目に投与し、18 日目に試験		2, 3 [タンパク質(カゼイン)量を調整]	飼料	胎子頭蓋顔面の奇形	2		参考文献 189 #205
マウス、ICR、妊娠	発生毒性、発生毒性、妊娠 8 日目に投与		3	腹腔内	小脳症	3		参考文献 190,# 106
マウス、遺伝的多指症/無嗅脳症マウス、妊娠	発生毒性、妊娠 7.5 日目に投与		2 (NaHCO ₃ 溶液)	腹腔内	神経管欠損	2		参考文献 191 #451
ラット、Wistar、妊娠	発生毒性、妊娠 8 日目から投与		4～5 (NaHCO ₃ 溶液)	腹腔内	数回の投与、妊娠初期に分けて投与された雌に最も影響 胎子の再吸収数の増加、平均胎子数、平均胎子体重、胎盤の平均重量減少	4		参考文献 192,# 498
ラット、Wistar、妊娠	発生毒性、妊娠 8 ～ 15 日		総量 5 (NaHCO ₃ 溶液)	強制経口	催奇形性、胎子数、胎子重量減少	N/A		参考文献 193, #499
ラット、Sprague-Dawley、妊娠	発生毒性、妊娠 6～15 日		1	強制経口	胎子の骨格、肺、腎臓奇形	1		参考文献 194 #50

ラット、 Wistar、妊娠	発生毒性、 妊娠6～15 日		0.125,0.25 ,0.50,0.75	強 制 経 口	催奇形性、再吸収の 増加、胎子数減少	0.25		参 照 文 献 195, #361, 参 照 文 献 196 #362
ラット、 Wistar、妊娠	発生毒性、 妊娠6～15 日		2.0,2.5,2.7 5,3.0,3.5,4. 0	強 制 経 口	外水頭症、頭蓋骨不 完全閉鎖、臍帯ヘル ニア、内水頭症、小 眼症、腎盂拡張、腎 形成不全	2.75		参照文 献 197,# 325
ウサギ New Zeal White、妊娠	発生毒性、 妊娠6～18 日		0.025,0.05 ,0.10	強 制 経 口	胎子体重と生存胎 子数減少、催奇形性	0.10		参 照 文 献 198, #500

① マウス

1 群 4～26 匹の妊娠した CBA マウスに OTA をコーン油に溶解して 1、2、4 mg/kg・体重で、妊娠の 8、9 日目(腔栓形成日を 1 日とする)、または交尾 1 日前、妊娠 2、4、6、7、10、14 日目に 4 mg/kg・体重を強制経口投与し 19 日間観察した。19 日目に、生存および死亡胎子数、再吸収部位の数を計測し、胎子体重と形態学的変化を観測した。母体への毒性はなかったものの、4 mg/kg・体重投与群の出生前胎子生存数が、妊娠 7 日目(24%死)、8 日目(17%死)、9 日目(22%死)に減少した。明らかな頭蓋顔面の異常が、処置 8 日目、9 日目に認められ、発生頻度、多重性および程度は投与量増とともに増加し、9 日目にピークの影響が認められた。生存子のうち奇形子の発生頻度は、妊娠 8 日目に OTA を 1、2、4 mg/kg・体重を投与した群でそれぞれ 0%、8.1%、16%で、妊娠 9 日目投与で 29%、42%、91%であった。胎子あたりの奇形の平均発生数は、4 mg/kg・体重投与群の 8 日目、9 日目で 0.3 と 2.3 であり、別の試験の 8 mg/kg・体重投与で各 1.7、3.9 であった。中枢神経系、眼および軸骨格が主な影響を受けた部位であった。最も重要な奇形は、頭蓋顔面構造に影響したもので、外脳症、小頭蓋症、尖っていない顎、無眼球症、小眼球症、中央に裂け目のある顔面などの、顔面上部構造の無形成と形成異常であった。4 mg/kg 投与群の妊娠 9 日目における主な異常の発生頻度は、外脳症(89.3%)、無眼球症(44.6%)、小眼球症(26.8%)、眼瞼開裂(16.1%)、外部鼻孔の非形成(21.4%)、口唇裂(7.1%)、中央の裂け目のある顔面(8.9%)および奇形の顎/舌のはみ出しを伴う短い上顎(41.1%)などであった。頭蓋顔面の異常は、頭蓋骨の骨格と側部壁の骨の位置及び大きさの配置異常による脳頭蓋の閉鎖の不具合から起こると考察された(参考文献 188,#57)。

OTA の催奇形性作用におけるタンパク質欠乏の影響が、飼料中に精製タンパク質(カゼイン)を 26%(対照)、16%、8%および 4%に維持して 10～13 匹の CD-1 マウスに投与し、交配中と妊娠中にも継続する試験で調査された。妊娠(腔栓形成を 1

日目とする)8 日目に、2、3 mg/kg・体重となるように 0.1N 炭酸水素ナトリウムに溶解した OTA を単回強制経口投与し、実験マウスは奇形の試験のため妊娠 18 日目に屠殺された。OTA 処置は、母動物の摂餌量に影響しなかったが、3 mg/kg・体重の OTA 投与群(26%と 4%のタンパク質)のいくつかにおいて、妊娠した雌の死亡が有意に高かった(対照の死亡が 0 であったのに対して、それぞれ 5 匹と 4 匹)。OTA を 2 mg/kg 投与した 4%のタンパク質投与群では、9 匹の妊娠した雌の死亡があった。4 つのタンパク食各投与群で、外見上奇形の胎子を持つ同腹子の割合と、奇形の胎子の割合(カッコ内に示す)は、26、16、8、4%のタンパク食について、それぞれ 3 mg/kg・体重の OTA 投与で 58(25)%、50(17)%、75(45)%、100(81.3)%、また 2 mg/kg・体重の OTA 投与で 25(5)%、50(21)%、30(12.6)、100 (77.7)、さらに 0 mg/kg・体重の OTA 投与で 0(0)%、0(0)%、18(3)、31(9.8)であった。胎子の体重は、OTA とタンパク質不足の結果として減少した。頭蓋顔面の奇形が最も一般的であったが、低タンパク質レベルでは、手足と尾にも外見の奇形が認められた(参考文献 189,#205)。

妊娠 10 日目に 3 mg/kg・体重の OTA を ICR マウスに腹腔内投与し、生まれた雄マウスに発生した小脳症について、6 週齢でニューロンとシナプスの定量的評価を行ったところ、処置マウスの体性感覚皮質において、対照群よりニューロンあたりシナプスが少なく、神経細胞樹状突起の発育不良を示していた(参考文献 190,#106)。

多指症/無嗅脳症(*Pdn/Pdn*)マウスの *Pdn*/+どうしの雌雄を交雑した後、妊娠 7.5 日に 2 mg/kg の OTA を腹腔内投与したところ、神経管欠損の発生率は 51.6 %に増加した(通常の危険率は 13.2 %)(参考文献 191,#451)。

② ラット

12~20 匹の妊娠 Wistar ラットの 5 群に、0.16 mol/L 炭酸水素ナトリウム溶液として、OTA を総量 5 mg/kg・体重で強制投与した。詳細は、妊娠(陰栓形成を 1 日目とする)8、9 日目に 2.5 mg/kg・体重の単回投与、妊娠 8~11 日目に 1.2 mg/kg・体重投与、妊娠 8~13 日目に 0.83 mg/kg・体重投与、妊娠 8~15 日目に 0.63 mg/kg・体重投与、および対照であった。同様の方法で、20 匹のラットの 3 つの群のそれぞれ妊娠 8、9 日目に OTA の 2.5 mg/kg・体重を単回投与、妊娠 8~10 日目に 1.67 mg/kg・体重単回投与した試験を行った。ラットを妊娠 20 日目に屠殺した。各群の雌 1 匹あたりの着床数に有意差はなかった。総量が同じ OTA であっても、数回の単回投与、および妊娠初期に分けて投与された雌が、最も影響を受けた。雌 1 匹あたり再吸収の数は、用量に依存する増加があり、雌 1 匹あたりの平均胎子数、平均胎子体重、および胎盤の平均重量の減少に用量依存性があった。高用量投与に係する胎子の出血の発生頻度(1.2 mg/kg 投与の 2、2.5、4 倍認められた)および体腔に水腫があるものとなないものがあったことは、奇形反応の影響と考えられた(参考文献 192,#498)。

同じ試験室での調査で、ラットの観察を生後 82 日後までとした以外、同様の試験計画で OTA 投与試験が行われた。新生ラットの平均数、4 日後に生存していた

ラットの平均数、および生存力指標に、用量に依存した減少が認められたが、授乳期指標には認められなかった。OTA を 2.5 mg/kg・体重で 2 回投与した群では、82 日目の雄と雌の子の平均体重が、それぞれ 12 及び 8%減少した。その群の雄の子の 26%において、水頭症が出生 15 日後に観察され、これらのラットの 40%は生後 20 日までに死亡した。OTA の母方または父方への残存影響を試験するため、追加の OTA を投与せずにさらに第二世代が飼育しされたが、詳細はほとんど示されていなかった(参照文献 193,#499)。

妊娠 6～15 日目に OTA を 1 mg/kg・体重で妊娠ラットに経口投与したとき、胎子体重の減少と再吸収数の増加が起こったが、母胎に明らかな悪影響は見られなかった。骨格または肺の奇形が胎子の最高 20%まで報告され、腎臓奇形の発生頻度は 40%であった。メチオニンを 43 mg/kg・体重で同時投与したとき、これらの悪影響は起こらなかった(参照文献 194,#50)。

1 群 10 匹の Wistar ラットに OTA を、妊娠 6～15 日目に 0.125、0.25、0.50、0.75 mg/kg・体重/日で強制経口投与する試験が実施された。OTA は、0.25 mg/kg・体重/日以上で投与群で、胎芽及び胎子の死を増加させ、完全な再吸収/流産の母親やいくつかの再吸収を持つ母親の出現頻度の増加、さらに生存胎子数の減少も認められた。これらの影響は用量に依存し、最高用量では統計的有意性があった。胎子体重と頭殿長も用量に依存して減少し、最高用量で減少が統計的に有意であった。外見の奇形、骨格および内面の異常が、全ての投与群において用量に依存して全て増加し、その増加は 0.5 及び 0.75 mg/kg・体重/日投与群で統計的有意であった。外見の奇形には、外脳症、頭蓋骨の閉鎖不全、小顎症、小肢症、曲がった尾、脊柱側湾症、後部矮小などがあった。骨格異常には、多数の骨の不完全骨化、融合し波状または枝分かれした肋骨などがあった。内面の異常には、水頭症、小眼症、膨張した腎盂、水腎症、停留睾丸などがあった。内臓検査を受けた胎子の肝臓、腎臓、脳、眼の組織学的検査において、0.25 mg/kg・体重/日以上で投与群の母親からの胎子に障害発生頻度の増加が認められた。その障害には、水腫、腎臓の線維症および上皮変質、肝細胞変質、胆管増殖、小脳の低形成、水晶体および網膜の欠陥があった(参照文献 195, #361 ; 参照文献 196,#362)。同じグループが、Wistar ラットの妊娠 6～15 日目に単回経口投与したときの OTA の催奇形性誘発最小量が、2.75 mg/kg・体重/日であることを示した。催奇形性に対し最も感受性の高い日は、妊娠 6 日目と 7 日目(膣スメアに精子が確認された日を 0 日とした)であった(参照文献 197,#325)。

③ ウサギ

1 群 5 羽のニュージーランド白ウサギに OTA を妊娠 6～18 日目に、0.025、0.05、0.10 mg/kg・体重/日で経口投与したとき、最高用量群で、胎子体重および生存胎子数に有意な減少があった。奇形または異常(球節の突き出し、未発達または無発育の尾、波状の肋骨、水頭症、小眼症、腎臓の無形成、頭蓋骨の弱い骨化、背骨の骨化不良)を持つ胎子の発生頻度が増加した。肝臓、腎臓、脳、眼の組織学的検査により、胎子の肝臓および腎臓に用量依存性の障害増が認められた。腹子あたりの奇形、異

常または病理学的障害の増加は、投与群の腹子数が少ないため、統計的有意性はなかった(参照文献 198,#500)。

(5) 遺伝毒性

遺伝毒性試験の結果を表 11(*in vitro*)および表 12(*in vivo*)にまとめた。

表 11 オクラトキシンAの *in vitro* 遺伝毒性試験結果

評価項目	試験系	濃度	結果	参考文献
バクテリア				
復帰突然変異	<i>S.typhimurium</i> TA98, TA1535, TA1538	0~1200 µg/plate	陽性 (マウス腎臓ミクロソーム代謝活性化)	参 照 文 献 199 #321
復帰突然変異	<i>S.typhimurium</i> TA98, TA100 TA1535, TA1537,TA1538	1~100 µg/plate	陽性 (OTA 曝露肝細胞由来培地活性化後)	参 照 文 献 200 ,#502
復帰突然変異	<i>S. typhimurium</i> TA100,TA2638	0~200 µg/plate	陰性 (ラット肝臓,腎臓ミクロソーム代謝活性化)	参 照 文 献 121 ,#364
復帰突然変異	<i>S.typhimurium</i> TA98, TA100 TA1535, TA1537,TA1538	50~600 µg/plate	陰性	参 照 文 献 127 #244
復帰突然変異	<i>S.typhimurium</i> TA98, TA100 TA1535, TA1537,TA1538	0.4~400 µg/plate	陰性	参 照 文 献 201, #41 参 照 文 献 202 ,#296
復帰突然変異	<i>S. typhimurium</i> TA100,TA1538	~200 µg/plate (マウスとラット肝細胞代謝活性化)	陰性	参 照 文 献 203, #501
復帰突然変異	<i>S.typhimurium</i> TA97,TA98, TA100,TA1535,TA1538, G46,G3076,D3052	0.1~100 µg/ml	陰性	参 照 文 献 127 #244
復帰突然変異	<i>S.typhimurium</i> TA97,TA98,TA100,TA1535,	1~100 µg/plate	陰性 (代謝活性化)	参 照 文 献 167 #318
復帰突然変異	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100	2.5~50 µg/plate	陰性 (S9mix	参 照 文 献 204,#267
復帰突然変異	<i>S.typhimurium</i> TA98,TA100,TA104,TA1535, TA1538	0.01~500 µmol/L	陰性 (S9mix+ -)	参 照 文 献 205 ,#278
遺伝子突然変異	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D3	75, 200 µg/plate	陰性	参 照 文 献 201,#41
遺伝子突然変異	<i>Bacillus subtilis</i> rec	20~100 µg/disc	陰性	参 照 文 献 206,#357
DNA 修復	<i>E. coli</i> SOS	1~2 mg/100 µL	陰性	参 照 文 献 207, #242 参 照 文 献 208,#545

DNA 修復	<i>E.coli</i> WP2	勾配 plate (詳細なし)	陰性	参 照 文 献 127,#244
--------	-------------------	--------------------	----	---------------------

哺乳動物細胞				
遺伝子突然変異 (lacZ on shuttle vector)	ヒトチトクローム P450 で形質移入 した NIH/3T3 細胞	25 µg/ml	陽性	参 照 文 献 209,#258
遺伝子突然変異	C3H マウス乳腺細胞	5~10 µg/mL	陰性 (10µg/mL 細胞 毒性)	参 照 文 献 210,#358
前方遺伝子突然変異	マウスリンパ肉腫細胞, <i>tk</i> locus	0.1~13 µg/mL	陰性 (>10µg/mL 細胞 毒性)	参 照 文 献 127,#244
前方遺伝子突然変異	チャイニーズハムスターV79 繊維 芽細胞 <i>Hprt</i> 遺伝子	0.1~100 µmol/L	陰性 (S9mix+ -)	参 照 文 献 205,#278
姉妹染色分体交換	CHO 細胞、OTA と 2 時間	5~160 µg/mL	陽性 (対照の 37%以上 で弱い用量・反応 関係)	参 照 文 献 167,#318
姉妹染色分体交換	ヒトリンパ細胞	5~160 µg/mL	陽性	参 照 文 献 200,#502
姉妹染色分体交換	ウシリンパ細胞	0.1~2 µmol/L	陽性 (細胞の増殖と生 存力の減少及び アポトーシスの増加)	参 照 文 献 211,#305
姉妹染色分体交換	ヒト末梢血リンパ細胞	5~10 µg/mL	陰性 (10 µg/ml で有 糸分裂阻害)	参 照 文 献 212,#83
姉妹染色分体交換	CHO 細胞、OTA と 26 時間	0.5~5 µg/mL	陰性	参 照 文 献 167,#318
染色体異常	ヒトリンパ細胞(OTA と 48 時間)	4.5 µg/mL	陽性(4.5~5 倍)	参 照 文 献 213,#313
染色体異常	ウシリンパ細胞	0.1~2 µmol/L	陽性 (細胞の増殖と生 存力の減少及び アポトーシスの増加)	参 照 文 献 211,#305
染色体異常、姉妹 染色分体交換	チャイニーズハムスターV79 細胞	24.8~2476.4 µM	染色体異常、姉 妹 染 色 分 体 交 換なし	参 照 文 献 214,#411
染色体異常	CHO 細胞(OTA とともに 8~10 時 間)	30~160 µg/mL	陰性	参 照 文 献 167,#318
染色体異常	CHO 細胞(OTA とともに 2 時間)	100~300 µg/mL	陰性	参 照 文 献 167,#318
小核形成	ヒツジ精嚢培養細胞	12~30 µmol/L	陽性 a	参 照 文 献 215,#257
小核形成	シリアハムスター胎芽線維芽細胞	5~20 µmol/L	陽性 b	参 照 文 献 216,#263
小核形成	ヒト肝細胞癌由来細胞系、HepG2	5~50 µg/mL	陽性 (染色体切断作用 經由)	参 照 文 献 204,#267

DNA 鎖切断、 アルカリ溶離	CHO 細胞；ラット線維芽細胞	200 µg/mL	陽性 (1.2 鎖切断 /109Da)	参 照 文 献 217,#349
DNA 損傷	マウス脾臓、 phytohemagglutinin 刺激	1~10 µg/mL	陽性 (濃度依存性)	参 照 文 献 218,#254
不定期 DNA 合成	ACI ラット初代肝細胞	0.4, 4 µg/mL	弱 い 陽 性 (0.4µg/mL)	参 照 文 献 219,#175
不定期 DNA 合成	C3H マウス初代肝細胞	4, 40 µg/mL	弱 い 陽 性 (0.4µg/mL)	参 照 文 献 219,#175
不定期 DNA 合成	Fischer 344 ラット初代肝細胞	0.000025 ~ 500 µg/mL	陰性 (>0.05µg/mL 細胞毒性)	参 照 文 献 127,#244
不定期 DNA 合成	ラット肝細胞 ブタ膀胱上皮細胞	0.250~1 µmol/L	陽性	参 照 文 献 220,#264
不定期 DNA 合成	ヒト尿路上皮培養細胞	0.005~0.05 µmol/L	陽性	参 照 文 献 221,#503
不定期 DNA 合成	ヒト初代尿路上皮細胞	10~2000 nmol/L	陽性	参 照 文 献 222,#265
DNA 損傷 comet assay	マウス線維芽細胞(ヒト酸化還元酵 素を共発現するチトクローム P450 で形質移入したもの)	10~200 µmol/L	陰性 (CYP3A4 発現 細胞) 陽性 (CYP2C9 発現 細胞)	参 照 文 献 223,#345
DNA 損傷 comet assay	CHO 細胞	0.2~1 mM	陽性(倍数体増 加)	参 照 文 献 224,#396
DNA 損傷 comet assay	MDCK 細胞	5~30 µg/mL	陽性 (濃度依存性； S9mix+-)	参 照 文 献 225,#300
DNA 損傷 comet assay	ヒト肝細胞癌由来細胞系、HepG2	5~30 µg/mL	陽性	参 照 文 献 204,#267
DNA 損傷 comet assay	ヒト腎臓近位尿管細胞系, HK-2	50~600 µmol/L	陰性 (非細胞毒性濃 度;S9mix+-;2h) 陽性 (≥400µmol/L の細胞毒性濃 度 6h および Fpg と EndoIII を含む全濃度)	参 照 文 献 226,#240 参 照 文 献 227,#241
DNA 損傷 comet assay	ヒト初代培養尿路上皮細胞	100 µmol/L	変動のある結 果、 GST 酵素の多 型に関する DNA 損傷	参 照 文 献 228,#301

CHO : チャイニーズハムスター卵巣、CYP: チトクローム P450、Endo III : エンドヌクレアーゼ III、

Fpg : ホルムアミド-ピリミジン-DNA-グリコシラーゼ、GST : グルタミン S-トランスフェラーゼ

MDCK : Madin-Darby イヌ腎臓、S9 : ラット肝臓 9000×g 上清

a ; インドメタシンによる阻害なし。プロスタグランジン H 合成酵素活性の欠損を示している。

b ; 細胞内カルシウムに変化による染色体異常誘発効果

表 12 オクラトキシン A の *in vivo* 遺伝毒性試験結果

評価項目	試験系	濃度	結果	参考文献
染色体異常	マウス骨髄細胞、精子細胞	1 µg/kg・体重/日 (15,45 日間混餌投与)	陽性 (10mg/kg・体重アスコルビン酸により回復)	参考文献 229,#246
染色体異常	マウス	1 µg/kg・体重/日 (14 日間混餌投与)	陽性 (130 IU ビタミン A/kg・体重により回復)	参考文献 230,#298
染色体異常	ラット脾臓リンパ細胞 (<i>in vivo</i> 処置ラット)	250～2,000 µg/kg・体重で5日/週で2週間強制投与	わずかに異常が増加(主に欠失、統計的有意差なし)	参考文献 231,#309
姉妹染色分体交換	チャイニーズハムスター骨髄	25～400 mg/kg・体重(強制投与)	陰性 (>100mg/kg・体重で細胞毒性)	参考文献 127,#244
小核形成	雄 Sprague-Dawley ラット骨髄	3 mg/kg・体重(強制経口投与)15 日間	陽性 (対照の 8 倍)	参考文献 232,#244
DNA 損傷 一本鎖切断	Balb/c マウス	2500 □g/kg・体重 (腹腔内注射)		参考文献 218,#254
	脾臓 処置 4,16,24 時間後		陽性 (最大反応: 24 時間後)	
	腎臓 処置 24,48 時間後		陽性 (最大反応: 24 時間後)	
	肝臓 処置 24,48,72 時間後		陽性 (最大反応: 48 時間後; 72 時間で回復)	
DNA 損傷	Wistar ラット 腎臓, 肝臓	290 □g/kg・体重 (強制投与)で 48 時間ごと, 6～12 週間	陽性 (処置中, 回復は認められなかった)	参考文献 233,#293
DNA 損傷 comet assay	ラット肝臓,腎臓,脾臓	250～2000 □g/kg・体重で5日/週、2週間強制投与	陽性 (Fpg glycosilase により促進、酸化的 DNA 損傷をらせん切断へ転化)	参考文献 231,#309
DNA 損傷 comet assay	ラット腎臓	500 □g/kg・体重/日 7,14,21 日間腹腔内投与	陽性 (血漿と腎臓の OTA 濃度の経時的増加とともに DNA 損傷が拡大)	参考文献 234,#363

① 遺伝子突然変異

バクテリアにおける大部分の遺伝子変異誘発試験では、OTA 曝露の影響は認められなかったが、2 つの試験で陽性の結果が示された(表 11)。一つは、マウス腎臓ミクロソーム存在下で処置された *S.typhimurium* TA1535 と TA1538 菌株中(参考文献 199,#321)であり、もう一つは、OTA 曝露したラット肝細胞培地で処理した *S.typhimurium* の TA1535、TA1538、TA100 中であった(参考文献 200,#502)。両報告とも追加の調査が必要な予備的な結果であると述べられている。酸化ストレスに対し感受性のあることで知られる *Salmonella* 菌株 TA102、TA104、TA2638、*Escherichia coli* WP2 を使用した遺伝子変異の試験において、陰性であった(参考文献 121,#364 ; 参考文献 127,#244)ことが注目される。

哺乳細胞において、遺伝子変異は 3 つの試験で誘発されなかったが、一つで陽性結果が認められた(参考文献 209,#258)

② 染色体異常および小核

姉妹染色分体交換が、*in vitro* の 5 試験中 3 試験で誘発されたが(参考文献 167,#318; 参考文献 200,#502; 参考文献 211,#305)、*in vivo* での強制投与後の試験では誘発されなかった。

in vitro の染色体異常試験において、陽性が 2 つあった(参考文献 213,#313 ; 参考文献 211,#305)。*in vitro* の小核試験では、3 つの陽性結果があった(参考文献 215,#257 ; 参考文献 216,#263 ; 参考文献 204,#267)。*in vivo* では、マウスに染色体異常が誘発され(参考文献 229,#246 ; 参考文献 230,#298)、ラットにおける結果は陰性(参考文献 231,#309)であった。

また、*in vitro* および *in vivo* 小核試験においては、いずれも陽性の結果が得られている。

③ DNA 損傷及び修復

バクテリアにおいて、DNA 損傷が起こった結果としての DNA 修復の証拠はなかったが(参考文献 207, #242 ; 参考文献 208,#545 ; 参考文献 127,#244)、DNA 一本鎖切断は培養哺乳類細胞では誘発され(参考文献 217,#349)、*in vivo* で OTA を静脈注射した後のマウス脾臓、肝臓、腎臓細胞でも認められた(参考文献 218,#254)。

不定期 DNA 合成として現れる DNA 修復は、ラット及びマウスの初代培養肝細胞、ブタ膀胱上皮細胞、ヒト尿路上皮細胞など多くの試験で認められた(参考文献 219,#175 ; 参考文献 219,#175 ; 参考文献 127,#244 ; 参考文献 220,#264 ; 参考文献 221,#503 ; 参考文献 222,#265)。

その他に、*in vitro* のマウス線維芽細胞、チャイニーズハムスター卵巣、イヌ腎臓、ヒト肝臓、ヒト腎臓、ヒト尿路上皮細胞(参考文献 223,#345; 参考文献 224,#396 ; 参考文献 225,#300 ; 参考文献 204,#267 ; 参考文献 226, #240 ; 参考文献 227,#241 ; 参考文献 228,#301)、ならびに *in vivo* のラット肝臓、腎臓、脾臓(参考文献

231,#309；参照文献 234,#363)を用いたコメットアッセイにおいて、DNA 損傷についての追加の証拠が示された。これらのいくつかにおいて、DNA 損傷の量が酸化的損傷を強める薬剤により促進された。

④ DNA 付加体

OTA が腎臓内で DNA 付加体を形成するかどうかという疑問は、腎臓発がん物質としての OTA の遺伝毒性作用との関連性のため広範囲に検討された。初期およびその後の試験データが数箇所で見直された(参照文献 63；参照文献 235,#306；参照文献 236,#327；参照文献 237,#356；参照文献 65,#273；参照文献 238,#467)。

OTA 曝露後に ^{32}P -ラベル化法により DNA 付加体が確認されたデータのほとんど全てが、一つの試験室からのもので、マウスとラット腎臓 DNA など、全て陽性の結果であった(参照文献 239,#504；参照文献 240,#505；参照文献 241,#283；参照文献 242,#284；参照文献 243,#248；参照文献 244,#328)。しかしながら、これらの試験では、非特異的なポストラベル化法が使用され、OTA 分子またはその代謝物分子を含まない付加体による可能性があり、少なくとも付加体のいくつかは、OTA で誘発され生成した活性酸素種(ROS)の細胞毒性影響によることが指摘されている(参照文献 64)。別の DNA およびモノヌクレオチドを用い、マウスとウサギの腎臓または肝臓ミクロソーム中で OTA と補助因子であるニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸(NADPH)またはアラキドン酸と共培養した *in vitro* 試験の結果では、DNA の酸化的損傷が、仮想される付加体の唯一の形成源ではないことが示されている(参照文献 245,#320)。

これらの ^{32}P -ラベル化法による結果に対し、*in vivo* のげっ歯類肝臓および腎臓、*in vitro* のラットまたはヒト肝細胞において、 ^3H -OTA やその代謝物と DNA との共有結合レベルは、放射能測定では検出限界以下だったという報告がある(参照文献 246,#333；参照文献 247,#201；参照文献 120,#281；参照文献 103,#285)。一方、 ^{32}P -ラベル化法を用いて、 ^3H -OTA を経口投与した Fischer344 雄ラットにおいて、DNA 付加体レベルが対照より少し増加したことを報告し、これらが、OTA による細胞毒性から派生した生成物による可能性が示唆された(参照文献 120,#281)。

ヌクレアーゼ P1 を添加し、 ^{32}P -ラベル化法と薄層クロマトグラフィー(TLC)分析を用いた試験で、高濃度の OTA(0.4~2.5 mg/kg・体重/日)に 2 年間長期曝露させたラットとマウスの肝臓および腎臓の DNA 分画にいくつかのスポットが認められた。付加体は 0.6 mg/kg・体重ではほとんど検出されず、1.2 mg/kg・体重では微量で、2.5 mg/kg・体重投与で 48 時間または 72 時間培養を続けたとき定量値が得られた。最も多数の TLC スポットが、雄 DA ラットの DNA から検出され、雄 DA ラットが、雌 DA ラット及び Lewis ラットより OTA 誘発腎臓癌生成に高い感受性を持つ種であることが確認された。雄マウス腎臓の付加体レベルが肝臓や雌腎臓に比べ高く、雄マウスが、腎臓癌生成に対し雌より感受性が高いことを示していた(参照文献 248,#274；参照文献 249,#312；参照文献 236,#327)。これについて EFSA は、TLC クロマトグラム上に観察されるスポットの化学構造が不明であり、そのスポットが

真の OTA-DNA 付加体であるという証拠はないと指摘している(参考文献 65,#273)。

DNA 付加体形成における脂質過酸化(LPO)が関与する可能性が考察された。LPO 産物を生成する OTA 以外の物質に関し、*trans*-4-ヒドロキシ-2-ノネナールと DNA との反応により生成するエテノ塩基などの LPO 産物に由来する環外の DNA 付加体が数種同定された(参考文献 65,#273)。LPO に関係するもう一つの主要な DNA 傷害は、グアニンとマロンジアルデヒドの反応による付加体生成である。EFSA が指摘したように、³²P-ラベル化法を用いた OTA の試験でスポットとして認められた DNA 付加体が、OTA 自身によるものではなく、これらの付加体によるもので、別の間接的メカニズムにより生成したということがここでは考えられる。この仮説は、OTA 曝露の前に抗酸化剤で処置した試験で、処置により生成した DNA 断片の数と強度が減少したという試験結果により裏づけられる(参考文献 250,#329)。一方、OTA を 0.25、0.5、1、2 mg/kg・体重で、5 日/週、2 週間投与したラット腎臓において、³²P-ラベル化法により LPO 関連付加体を調査する試験を行ったとき、何も検出されず LPO のいかなる科学的証拠も見出せなかった(参考文献 169,#308)。

DNA 付加体が、OTA 由来のヒドロキノンと細胞内 DNA との間の反応から生成するとの仮定もされた。ヒドロキノンは、ラット尿中に確認された(参考文献 251,#307)。

この仮説を調査するために、*in vitro* で基質に[³H]-OTA、ヒドロキノンを生成しやすい反応系として西洋ワサビパーオキシダーゼとプロスタグランジン H シンセターゼを用いた試験が行われた。放射能を測定したとき、DNA 付加体は検出されなかった(参考文献 120,#281)。

一方、C8 オクラトキシン A-3'-モノフォスフェートデオキシグアノシン(OTA-3'-dGMP)付加体が、光放射線照射により生成することが示された(参考文献 248,#274)。*in vivo* の酸化的脱塩素反応により、オクラトキシン A フェノキシラジカル、オクラトキシンキノン(OTQ)が生成し、このラジカルが DNA と反応し付加体を形成するとの仮説が立てられた。OTQ は、オクラトキシンヒドロキノン(OTHQ)に還元され、OTHQ は OTQ に自動酸化されて戻る(参考文献 252,#256)。*in vivo* で生成する OTA の DNA 付加体の化学構造は、完全には解明されていないが、亜急性曝露(0.20 mg/kg・体重)されたブタ腎臓、慢性曝露(週 3 回 2 年間、総投与量 100 mg/kg・体重)されたラットにおいて、³²P-ラベル化法を用いて検出する付加体の試験で、C-C8 と O-C8 の OTA-3'-dGMP として存在することが示唆されている(参考文献 248,#274 ; 参考文献 236,#327)。しかしながら、唯一のクロマトグラフィー条件で実証されたものであり、確認が必要とされた(参考文献 65,#273)。

同じグループによる ³²P-ラベル化法を用いた別の試験で、OTA 由来のキノン/ヒドロキノン酸化還元対が、OTA による遺伝毒性に役割を持つ可能性が示された。代謝活性系としてブタ腎臓ミクロソームの存在の有無において、OTA とヒドロキノンの付加体特性が、サケ精子 DNA で比較された。代謝活性化がない条件で、OTA は DNA 付加体を生成しなかったが、ヒドロキノンは付加体を生成した。これらは、前駆体ヒドロキノン OTHQ の自動酸化により生成したキノンによる共有

DNA 付加体であると考えられた。ハイドロキノンで認められたキノンに関係する付加体スポットが、OTA をブタ腎臓ミクロソームと NADPH とともに培養したときも認められ、OTA が、チトクローム P450 またはパーオキシダーゼ活性を持つ酵素により、キノンへの酸化的活性化を受けることが示唆された。代謝活性系でのヒト腎臓および気管支上皮(WI26)細胞系においても、付加体形成が比較された。DNA 付加体は、OTA とハイドロキノンの両方とも、用量および時間に依存して形成されたが、付加体形成速度はハイドロキノンが速く、おそらくハイドロキノンからキノンが迅速に生成することによると考えられた(参照文献 253,#506)。一方、キノン由来付加体は、C-C8 と O-C8 の OTA-3'-dGMP とともに移動せず、キノンの電子親和性が、OTA の光活性化により生成する C8-デオキシグアノシン(C8-dG)に関与しないことが示唆された。さらに、ハイドロキノン由来の DNA 付加体は、CYP2C9 酵素(エポキシゲナーゼ活性を持つ)による OTA の生体代謝後に主として形成され、一方で C8-dG 付加体は、ミクロソームのグルタチオン(GSH)酵素である 5-リポキシゲナーゼによる生体代謝後形成される(参照文献 238,#467)。

DNA 付加体生成において、GSH 経路を経た OTA 生体代謝の関与の可能性についての試験が、アメリカンオポッサムの近位尿細管由来腎臓(OK)細胞系を用いて行われた。細胞を OTA 単独、または、腎臓中で遊離のチオールを増加させることにより酸化ストレスを低減する 2-メルカプトエタンスルホン酸と N-アセチル-L-システイン、GSH シンセターゼ阻害剤であるブチオン-スルホキシイミン、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ阻害剤の α -アミノ-3-クロロ-4, 5-ジヒドロ-5-イソキサゾール酢酸存在下で処置した。これらの薬剤のうち、OK 細胞において OTA で誘発される細胞毒性を抑制するものではなく、全てが OTA の生体代謝を促進した。これらの薬剤との培養中に生成した代謝物組成と DNA 付加体の種類のいずれも、薬剤により質的にも量的にも異なっていた。この知見から、OTA の DNA 付加体形成メカニズムが、キノン誘導体化及び GSH 抱合が関与する生体代謝経路と密接に関係していることが示唆された(参照文献 254,#275)。

その他に、予想される OTA 付加体の化学構造を解明することを目的とした試験がある。*in vitro* の試験で、各種の活性系存在下で OTA と DNA または dG と共培養したとき、 ^{32}P -ラベル化法でも LC/MS/MS 法でも付加体は検出されなかった。その後、 ^{14}C -OTA(0.5 mg/kg・体重)を単回投与した雄 Fischer ラットの肝臓と腎臓から単離した DNA を、 ^{14}C 加速質量分析で分析した。処置ラットから単離した DNA 中の ^{14}C 活性に対照群と処置群に有意な差は認められず、特異的な OTA-DNA 付加体は検出されなかった(参照文献 94,#307)。EFSA は、これらの試験結果を解析する上での問題点として、他の試験では OTA 曝露の 24 時間後に、DNA が単離されているのに対し、この試験では比較的低濃度単回投与の 72 時間後に DNA が単離されているため、DNA 付加体が修復された可能性があることを指摘している(参照文献 65,#273)。

腎臓 DNA 中の OTA-dG 付加体(dGuoOTA)の分析に、安定同位体希釈 LC/MS/MS 法が開発された。雄 Fischer344 ラットに OTA を、210 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$ (ラットの長

期間投与試験で腎臓腫瘍を誘発する量)で 90 日間経口投与し、腎臓から DNA を単離した。分析法の高感度にもかかわらず(検出限界は、3.5 dGuoOTA/10⁹ヌクレオチド)、dGuoOTA は、処置ラットの腎臓 DNA 中に検出されなかった(参考文献 255,#259)。

(6) その他(神経毒性、免疫毒性、腎毒性)

① 神経毒性

マウス

マウスにおいて、OTA を 3~6 mg/kg・体重で単回腹腔内投与後、線条体のドーパミンが用量に依存して枯渇した。酸化ストレス、酸化的 DNA 損傷および酸化的 DNA 修復の一過性阻害もまた、小脳、大脳皮質、海馬、中脳、尾状核/被殻及び脳橋/髄質に認められた(参考文献 256,#339)。

ラット

4 匹の雄 Wistar ラットに OTA 290 µg/kg・体重が 48 時間ごと 1~6 週間経口投与された。4 週間後に処置ラットの体重がわずかに減少したが、飼料および水の消費量は対照と有意差はなかった。脳中の OTA は時間に比例して蓄積され、6 週間後におよそ脳中 100 ng/g となった。OTA が、チロシンとフェナントレンの濃度を変化させ、海馬組織を損傷させることが示された(参考文献 257,#61)。

成熟した 10 匹の雌 Fischer ラットに OTA を 120 µg/kg・体重/日で、10、20、35 日間強制経口投与された。全ての酵素活性が処置により変化した。3 つの脳領域において、γ-GT 活性の有意な増加が認められた。他の酵素活性変化に領域的な選択性があったが、ほとんどの活性が投与 35 日目までに回復した(参考文献 258,#236)。

1 群 10 匹の若い(12 週齢)個体と高齢(27~20 月齢)の雌 SPF Wag ラットに、OTA を 70、340、1680 µg/kg・体重で 4 週間強制経口投与した。老若両群の高用量群で、有意な死亡率増加が起こった。脳白質(小脳髄質および脳幹の腹側部)の空胞形成が、全投与群で認められ、若ラットの 340、1680 µg/kg・体重/日群と老ラットの 70、340 µg/kg・体重/日投与群には、統計的有意性があった(参考文献 259,#266)。

1 群 8 匹のラットに 280 µg/kg・体重/日で OTA を、または同量の OTA+メラトニン(10 mg/kg・体重/日)を飲水により 1 週間経口投与した。対照群と比較し処置ラットに、海馬の N-メチル-D-アスパルテート受容体サブユニット 2A および 2B(記憶及び学習に関与する)濃度に、有意な減少が認められた。メラトニンは、OTA により引き起こされる N-メチル-D-アスパルテート受容体サブユニット減少を部分的に保護した(参考文献 260,#260)。

② 免疫毒性

マウス

1 群 8 匹の BALB/c マウスに、OTA を 6、250、2600 µg/kg 含む飼料を 28 ま

たは 90 日間投与した(1、40、400 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$ 相当)。体重およびリンパ器官重量に処置による変化は生じなかった。二つの高用量投与群の 28 日目および最高用量群の 90 日目に、腎臓重量が減少した。腎臓中の OTA 濃度は、明らかに用量に相関していた。白血球数に差は認められなかったが、最高用量投与群 90 日目に、脾臓細胞の数に有意な減少(約 20%)が認められた。28 日目の血中または胸腺中の T リンパ球に変化はみられなかったが、二つの高用量投与群 90 日目に、成熟 CD4⁺および CD8⁺細胞の割合減少が、未分化の両陽性細胞における対応する増加とともに認められた。28 日後に、ヒツジ赤血球細胞への一次抗体反応(体液性)が、2 つの高用量投与群において用量に依存して有意に抑制された。他の T 細胞依存性抗原(ウィルス抗原 PR8)との抗体反応には影響はなく、OTA 曝露がマウスの特定の免疫機能を変化させ、脾臓が OTA にもっとも感受性の高い免疫組織であることが示唆された。分化及び未分化の CD4⁺と CD8⁺集団の割合の差は、OTA が T 細胞の後期の分化に影響している可能性を示唆している(参照文献 261,#223)。

雌の BALB/c マウスに OTA を交尾の 2 週間前に、平均で 5~30 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$ の摂取量になるように混餌投与し、出生後の子を曝露していない母マウスに里子に出し、曝露および対照子マウスは生後 14、28 日目に屠殺した。OTA は、生殖の結果または子の体重に影響しなかった。14 日目の脾臓重量、胸腺重量、細胞数に差は認められなかったが、高用量投与群 28 日目の母マウスの子における胸腺重量(20%まで)と細胞数(67%まで)の両方に有意な増加が認められた。脾臓の CD4⁺および CD8⁺細胞の割合が高用量投与群の子で減少したが、絶対数に変化はなかった。脾臓または胸腺のリンパ球のマイトジェンに対する増殖反応やコンカナバリン A 刺激培養細胞のインターロイキン-2 の生成のいずれにも有意な差は認められなかった。ヒツジ赤血細胞やウィルス抗原 PR8 に対する体液性抗体反応に有意な差は認められなかった。28 日目のナチュラルキラー細胞活性は、OTA の妊娠中曝露により影響されなかった。従って、OTA 処置は免疫機能を抑制しないが、リンパ器官におけるリンパ球の部分母集団の絶対数および相対数を変化させる(参照文献 262,#222)。

ラット

OTA の分娩前後曝露における免疫毒性影響が、単回または反復投与された Sprague-Dawley ラットの子を用いて調査された。雌親の授乳期 11 日目に 10、50、250 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}$ を単回投与し 14 日目の子について試験された。OTA の用量に依存した吸収が、親と子の両方に認められた。OTA は、子のリンパ器官重量に特に変化を起こさなかった。50 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}$ を投与した母親の子の胸腺細胞の数に小さいが有意な増加を認めたが、用量依存性はなかった。250 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}$ を投与した母親の子において、脾臓細胞から T 細胞マイトジェンリポポリサッカライドへの増殖反応に小さいが有意な増加が認められた。一方、10~50 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$ 投与では、子の脾臓細胞と胸腺細胞の両方のコンカナバリン A への増殖反応に有意な増加をもたらした。これは高用量投与群では認められなかった。コンカナバ

リンAおよびリポポリサッカライドと反応したリンパ球の増殖したことに基づき、著者らは、乳を通しての乳児への短期間曝露が、免疫反応を刺激すると提案した(参照文献 263,#221)。

長期間試験において、雌ラットに交尾前 2 週間、妊娠中、離乳までの 7 日間、50 µg/kg・体重の OTA を反復経口投与(5 回/週)した。分娩時、産子数が母あたり 8 匹に減少し、それらを母親から離し、出生前、出生後、出生前後に曝露した群に分け里子に出した。OTA の血中濃度が最大になったのは、出生前後の両時期に曝露させた子で、乳からの曝露が含有のほとんどを占めているように考えられた。50 µg/kg・体重/日の長期間曝露では、子の体重、リンパ器官重量に特に変化を生じさせなかったが、出生前曝露は、14 週齢で B 細胞および T 細胞マイトジェンへのリンパ球反応を抑制させた。非刺激細胞のバックグラウンド増殖が、出生前曝露した子からの培養細胞で有意に抑制された。授乳期に曝露した子では、出生後に曝露させた子より血中の OTA 濃度が高かったが、これらの影響は認められなかった。出生前に曝露した子は、PR8 ウィルス抗原との一次抗体反応の有意な低下を示した(±0.36)。脾臓細胞のナチュラルキラー細胞活性において、曝露した 13 週齢の子では有意な差は認められなかった。乳からの出生後曝露ではなく、OTA の出生前長期曝露が免疫抑制を誘発し、一方、出生後短期曝露は、リンパ球のマイトジェンとの反応による増殖を刺激すると結論された(参照文献 263,#221)。

[JECFA は、この試験について、使用した OTA についての詳細がなかったことを指摘している。]

1 群 10 匹の若い(12 週齢)個体と高齢(27~20 月齢)の雌 SPF Wag ラットに、OTA を 70、340、1680 µg/kg・体重で 4 週間強制経口投与した。老若両群の高用量群で、有意な死亡率増が発生した。高用量の高齢群では、死亡のために免疫パラメータの試験ができなかった。両年齢群の 340 µg/kg・体重/日投与群で、イムノグロブリン G 参照文献 264(参照文献 264,#250)濃度減少が認められ、若年齢の 1680 µg/kg・体重/日群でも認められた。OTA はまた、若ラットの脾臓 T 細胞分画に用量依存性の減少を誘発し、高用量群でのみ統計的有意であった(参照文献 259,#266)。

雄 Wistar ラット OTA を 50、150、450 µg/kg・体重/日で 28 日間経口投与し、処置の終わりにいくつかの免疫機能分析が行われた。この試験は、OECD ガイドライン 407(1995)に従って実施された。ナチュラルキラー細胞活性が強く影響を受け、標的細胞の溶解率が全処置群で有意に減少し、最高用量では、ナチュラルキラー細胞活性は完全に抑制された。ヒツジ赤血球細胞に対する脾臓細胞の反応は、明らかな用量依存的に減少したが、反応の減少に統計的有意性はなかった。細胞毒性による T 細胞活性は、50 µg/kg・体重/日投与群でのみ低下した。マクロファージの溶菌活性は、50 および 450 µg/kg・体重/日群で有意に減少したが、150 µg/kg・体重/日の中間用量では減少はなかった。胸腺および脾臓の組織病理観察では、対照と有意な差は認められなかった(参照文献 265,#238)。

骨髓低細胞性や胸腺サイズ減少が、Fischer ラットに OTA を 1、4 mg/kg・体重

/日で 16 日間投与したときに認められた(参照文献 167,#318)。脾臓およびリンパ節内の胚中胚死が、Wistar ラットに OTA を 5~50 mg/kg・体重単回投与で認められ(参照文献 266,#141)、OTA により誘発されるタンパク質合成阻害に対するこれら細胞の感受性を反映しており、OTA が免疫機能に影響を及ぼす可能性を示唆している。

ニワトリ

OTA を 2~4 mg/kg 濃度とした飼料で 20 日間投与したニワトリにおいて、OTA は、免疫器官のリンパ球細胞数を減少させた(参照文献 267,#91)。

OTA が体液性免疫および細胞を媒介とする免疫に作用することを示す試験がいくつかある。ニワトリに OTA を 5 mg/kg で、56 日間混餌投与した結果、血漿中の α_1 、 α_2 、 β 、および γ -グロブリン量が減少した(参照文献 268,#546)。

ニワトリに OTA を 2~4 mg/kg 濃度で 20 日間混餌投与したところ、リンパ組織及び血清中の IgG、IgA、および IgM が減少し(参照文献 269,#92)、OTA を 2 mg/kg で 5~6 週間投与したとき、補体価がわずかに影響を受けた(参照文献 270,#78)。

OTA はまた、13 日目に 2.5 μ g を注射したニワトリ胎子のファブリシウス嚢中 IgG を減少させ、IgM を増加させた。しかしながら、このことは、1、2 または 4 週齢の孵化したニワトリに大腸菌を接種後に認められたように、免疫適格性に影響せず、免疫グロブリンへの作用が一過性であることを示していた(参照文献 271,#127)。

免疫抑制は、OTA をニワトリに 0.5、2 mg/kg で 21 日間混餌投与したとき認められた。対照と比較し処置動物は、総血清タンパク、リンパ球数、胸腺重量、ファブリシウス嚢重量、脾臓重量が減少した(参照文献 272,#206)。

③ 腎毒性(*in vivo*)

OTA の高用量投与により、腎臓重量、尿容量、血中尿素窒素(BUN)の増加(参照文献 273,#507)、尿中のブドウ糖およびタンパク尿の増加(参照文献 165,#64)が起こるように、腎臓の機能や形態は OTA により大きく影響を受ける。後者の 2 つの知見は、再吸収の部位、すなわち近位尿細管が損傷を受けることを示している。腎機能に変化を及ぼす NOAEL は、種や試験のパラメータに依存する。低用量の OTA では、雌雄ラットに 6~12 ヶ月間、210 μ g/kg・体重/日で強制投与したとき、BUN、クレアチニンおよびグルコースの増加は認められなかったが、尿を濃縮する能力に少し減少が認められた。この影響の NOAEL 値は、雄ラットで 70 μ g/kg・体重、雌ラットで 21 μ g/kg・体重であった(参照文献 167,#318)。

別の研究者により、OTA の持つこの特異的な毒性作用は、OTA が近位尿細管細胞の刷子縁にある有機陰イオン移送メカニズム欠損を誘発することによって起こることが示された(参照文献 274,#508 ; 参照文献 275,#207)。有機イオン輸送システムはまた、OTA が近位尿細管細胞内に入るメカニズムでもある(参照文献

276,#101 ; 参考文献 275,#207)。

細胞内 ATP の有意な減少および用量に依存したミトコンドリア ATP の減少で示されるように、単離したネフロンセグメントの近位尿細管の中間(S2)及び末端(S3)セグメントが、OTA(0.05 mmol/L)の毒性影響に対し最も感受性が高いことが認められた(参考文献 277,#138)。

0.1~2 mg/kg・体重/日で OTA を経口投与した雄ラットにおいて、ホスホエノールピルベートカルボキシキナーゼ (PEPCK)の活性が、最高用量 OTA 投与群で 50~70%減少した(参考文献 144,#173 ; 参考文献 143,#170)。ラットにおける最小作用量(MEL)は、0.1 mg/kg・体重/日であった(参考文献 278,#171)。2 mg/kg・体重/日投与では、ピルビン酸カルボキシラーゼ、リンゴ酸脱水素酵素、ヘキソキナーゼ、 γ -GT などの他の酵素には影響しなかった(参考文献 279,#172)。

ラットに OTA を 0.14 mg/kg・体重で 48 時間毎に 8~12 週間強制投与した(2 mg/kg・飼料に相当)場合、乳酸脱水素酵素、アルカリホスファターゼ、ロイシンアミノペプチターゼおよび γ -グルタミルトランスフェラーゼの活性が有意に減少した。後者の 3 つの酵素は、近位曲尿細管の刷子縁に存在しその部位に損傷があったことを示していた。腎臓における酵素活性の減少に付随して、尿中にこれらの酵素が出現した。それに遅れて、リソゾーム酵素である *N*-アセチル β -D-グルコシダーゼ活性の尿中増加が認められた。腎臓におけるこの酵素の活性は影響を受けなかった(参考文献 166,#139)。この酵素の遅れた出現は、リソゾーム酵素を放出する壊死した近位曲尿細管細胞の再生と剥脱が活発であったことを示している(参考文献 280,#211)。この検討において、*p*-アミノ馬尿酸クリアランスが、投与開始の 2 週間後で 56%まで減少し、12 週間で 8%まで減少し、損傷した後再生したことを示していた。

ブタは、腎臓の酵素活性における OTA の作用に対し非常に感受性が高い。0.2~1 mg/kg・飼料の OTA(約 0.008~0.041mg/kg・体重/日に相当)を混餌投与したブタの腎臓では、投与量に関連したホスホエノールピルベートカルボキシキナーゼ(PEPCK)と γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ活性の減少が、用量に依存する腎機能低下に伴って起こり、このことは、イヌリンの単位排泄あたりの *p*-アミノ馬尿酸の最大尿細管排泄の減少およびブドウ糖排泄の増加によって示された。OTA により、サイトゾル内の PEPCK 活性のみが阻害され、ミトコンドリアの PEPCK 活性は阻害されなかった(参考文献 143,#170 ; 参考文献 158,#152)。

雄性 Wistar ラットに OTA を 50、125、250 および 500 μ g/kg・体重の用量で 2 日おきに計 5 回強制経口投与した。その結果、尿細管において、低用量(50~250 μ g/kg)はすべてのラット有機アニオン輸送体(参考文献 127,#244)の量を増加させ、一方、高用量(500 μ g/kg)は rOat1 の量を減少させた。低 OTA 用量では、すべての OAT の mRNA 発現は変化せず高用量では減少した。腎臓の rOat の発現変化は組織や尿の排出における OTA 蓄積量に関連していた。酸化ストレスの指標は変化させないか(マロンジアルデヒド、グルタチオン、8-ヒドロキシデオキシグアニン)、もしくはかく乱した(微小管)。腎臓における OTA 蓄積と rOat の減少は、

高用量の OTA による腎臓 PAH 分泌障害という以前の報告と一致するが、低用量 OTA において転写後の rOat の上昇は OTA の蓄積とそれに続く腎毒性の一因となる可能性がある(参考文献 281,#368)。

OTA を 21、70 および 210 $\mu\text{g/kg}$ ・体重の用量で 14、28 または 90 日間強制経口投与した試験で得られた尿を解析したところ、Kim-1、Timp-1、リポカリン-2、オステオポンチン、クラステリン、ヴィメンチンの発現が用量と時間に依存して増加し、Kim-1 mRNA 発現の誘導が最も早期であった(参考文献 282,#421)。

雄性 Wistar ラットに OTA を 500 $\mu\text{g/kg}$ ・体重の用量で 7 および 14 日間強制経口投与したところ、組織病理学的検査では腎における変化(単細胞壊死や巨核)が認められた。遺伝子発現を調べたところ、酸化ストレス反応経路と代謝、輸送に係る遺伝子はどの時間でも阻害された。カルシウムの恒常性に関わる遺伝子である *RGN* はどの時間でも強く阻害され、細胞生存と増殖に係る遺伝子は 21 日で発現上昇した。さらに、転写因子とアネキシン遺伝子はどの時間でも発現上昇した。酸化ストレスに加えて、カルシウム恒常性と細胞骨格構造の変化が、OTA 毒性の初期事象である可能性が示唆された(参考文献 283,#416)。

(7) 腫瘍生成のメカニズム

OTA による腫瘍生成のメカニズムとして、OTA の代謝物による直接的な DNA 障害、DNA 付加体の形成、酸化ストレスなどが挙げられている。JECFA(参考文献 63)では、このうち酸化ストレス仮説が試験結果と一致しているとした。以下にそれらに関する要約を示した。

① 代謝物

各種のチトクローム P450(CYPs)、パーオキシダーゼ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼが、OTA の活性中間体への生体代謝を触媒することが示唆されている(参考文献 284,#509 ; 参考文献 200,#502 ; 参考文献 285,#234 ; 参考文献 286,#167 ; 参考文献 287,#100 ; 参考文献 242,#284 ; 参考文献 244,#328 ; 参考文献 199,#321 ; 参考文献 288,#94)が、反応性代謝物の構造を推定したものはない(参考文献 243,#248)。

OTA 由来の活性キノンは、特異的 CYPs の高い活性を持つ単離酵素およびミクロソームの使用では検出されず、4R-及び 4S-ヒドロキシ OTA だけが極めて少量生成した(参考文献 120,#281 ; 参考文献 121,#364)。プロスタグランジン合成酵素活性または精製した CYP 酵素の多い細胞分画でも、活性 OTA 代謝物の生成を触媒しなかった(参考文献 120,#281)。

CYP の誘導により OTA の生体代謝率が増加し腎臓毒性が軽減されるという試験結果があり(参考文献 289,#183)、CYP 活性が非常に少ないかまたは活性がない細胞系において、OTA の典型的毒性作用が認められたことから、代謝活性化による毒性発現の可能性は低いとされる(参考文献 290,#204 ; 参考文献 291,#130 ; 参考文献 292,#235 ; 参考文献 216,#263)。また、高分子化合物と相互作用する OTA

由来のラジカル生成も示されなかった。しかし、ヒドロキシラジカルの生成は示唆されている(参照文献 291,#130 ; 参照文献 293,#131)。

② DNA 付加体

OTA 由来の DNA 付加体と考えられたスポット生成が、高感度の ^{32}P -ポストラベル化分析により、げっ歯類の標的器官で認められた。OTA により引き起こされる DNA 損傷または変異の具体的内容は未解明である(参照文献 239,#504 ; 参照文献 285,#234 ; 参照文献 241,#283 ; 参照文献 242,#284 ; 参照文献 245,#320)。OTA による腫瘍発生メカニズムに関する多くの研究におけるエンドポイントは、DNA 付加体が生成するかどうかであった(^{32}P -ポストラベル化のスポット)。一方、OTA と DNA 結合の役割は、前述に引用した生体代謝の結果またはラベル化した OTA と核酸との結合を試験した結果からは裏づけされていない(参照文献 120,#281)。 $[\text{H}]$ -OTA を用いた DNA 結合の検討では、*in vitro* の子牛胸腺 DNA または *in vivo* のラット肝臓および腎臓の DNA と、代謝的に活性のある OTA との結合は認められなかった。これらの試験の感度は、ポストラベル化試験と同様であった。OTA またはその代謝物と DNA との結合は、*in vivo* で $[\text{H}]$ -OTA を単回投与したとき認められなかった(参照文献 246,#333)。

③ 酸化ストレス

異常に多数の DNA 付加体(最高 30 個)が OTA から生成された(参照文献 243,#248 ; 参照文献 244 #328)。ポストラベル化法により認められた OTA の同様な変質パターンは、ニトリロ三酢酸鉄(III)に曝露されたげっ歯類腎臓 DNA にみられ(参照文献 294,#196)、酸化的ストレスを介しての腎臓腫瘍で、過酸化水素曝露の DNA でも認められた(参照文献 295,#197)。これらの結果のいくつかは、OTA の毒性において酸化的ストレスが主要な役割を持つことで一致している。例えば、抗酸化剤は、マウスにおいて OTA による DNA 損傷誘発を阻害した(参照文献 242,#284)。

OTA は、酸化的ストレスを誘発(参照文献 296,#52)し、過酸化水素の生成を誘発(参照文献 147,#182)することが知られている。さらに、長期間の腎臓毒性および酸化ストレスの結合したメカニズムが、ラット腎臓における腫瘍誘発に重要な役割を果たすことが知られている(参照文献 297,#510 ; 参照文献 298,#511 ; 参照文献 299,#126)。生体代謝反応を受けないいくつかの非遺伝毒性化学物質が、げっ歯類に腎臓腫瘍を誘発する。例を挙げると、酸化的ストレスによる DNA 損傷と細胞毒性が、げっ歯類において、ニトリロ三酢酸鉄(III)や臭化カリウムによる腎臓発がんに関与すると考えられている(参照文献 300,#161 ; 参照文献 301,#233)。これらの化合物は腎臓発がん性物質で、短期間曝露でげっ歯類に高い発生頻度で腎臓腫瘍を誘発する(参照文献 302,#159 ; 参照文献 303,#160 ; 参照文献 304,#226)。

OTA を Fisher 344 ラットに 0.25、0.50、1.0、2.0 mg/kg・体重/日で 2 週間(5 日/週)投与したとき、コメットアッセイによる分析で、肝臓、腎臓、脾臓中で DNA

鎖切断を引き起こした。肝臓および腎臓において、DNA 損傷の程度が、酸化的 DNA 損傷を鎖切断に変換する修復酵素 Fpg 存在下で、用量に依存してさらに助長され、酸化的 DNA 損傷があることを示していた(参考文献 231,#309)。

酸化的 DNA 損傷の発生が、*in vivo* で雄 Fischer 344 ラットに OTA を 0.03、0.1、0.2 mg/kg・体重/日で 4 週間経口投与して調査された。投与量は、ラットの 2 年間試験で腎臓腫瘍を引き起こすことが知られている範囲であった。酸化的 DNA 損傷は、修復酵素 Fpg 使用の有無によるコメットアッセイにより評価された。塩基性 DNA 損傷には影響なかったが、酸化的 DNA 損傷は、全ての処置群の腎臓と肝臓の Fpg 処理で認められた(参考文献 305,#292)。

ラットにメラトニンを 10~20 mg/kg・体重/日で前処理あるいは共処理すると、OTA で誘発される肝臓及び腎臓毒性について予防効果があり(参考文献 306,#243)、そのことは、肝臓および腎臓 GSH パーオキシダーゼ、スーパーオキシドジムスターゼ、LPO などの酸化ストレスの指標について、OTA 処置 4 週間後のマロンジアルデヒド生成による測定で示された(参考文献 307,#317；参考文献 308,#324；参考文献 309,#237；参考文献 310,#353)。

赤ワインが、腎臓のリポパーオキシサイドを測定したとき、GSH と腎臓スーパーオキシドジムスターゼ活性の減少および酸化による酸化的損傷を制限することで、ラットにおける OTA の腎臓毒性に対する予防効果を発揮することが示された。赤ワイン中の予防効果成分は、抗酸化性フラボノイドと考えられる(参考文献 311,#245)。さらに、赤ワインが、線維症において間質細胞外マトリックスの沈着に関与する主要作用細胞である尿細管細胞の上皮表現型から筋線維芽細胞への転換の分子メカニズムを阻害することにより、初期発育段階のラットにおいて OTA で誘発される腎臓皮質線維症の発生を抑制することが示された。一方、赤ワインは、長期間の OTA 処置により主として後期に誘発される線維症に関与するメカニズムには影響しなかった(参考文献 312,#280)。逆に、*in vitro* の腸内 Caco-2/TC7 細胞を用いた他の試験で、培地で 10 倍希釈した脱アルコール赤ワインが、OTA と相乗作用し、細胞におけるアポトーシス段階反応(カスケード)のきっかけになることが示された(参考文献 313,#332)。

ラットの長期間試験において、腎臓中で遊離のチオールを増加させることにより酸化ストレスを抑制する 2-メルカプトエタンスルホン酸の予防効果が試験された。2-メルカプトエタンスルホン酸は、有意に巨大核を抑制したが、腎臓腫瘍の発生頻度減少には効果を示さなかった(参考文献 238,#467)。

④ 遺伝子発現および細胞のシグナル伝達系の変化

雄 Fischer 344 ラットに OTA を、初期体重 175 g のとき 300 µg/kg・体重/日を開始時摂取量として投与し、その後投与量を下げ、体重が 333 g に到達したとき投与量を 100 µg/kg・体重/日に固定した。試験の後半 6 ヶ月間に 25%のラットに腎臓腫瘍が現れた。肝臓および腎臓の遺伝子発現プロファイルが、7 および 21 日間隔で処置 4、7、12 ヶ月後に 1 群 5 匹で試験された。腎臓では、酸化ストレス

による誘導が予想される多くの遺伝子が、有意に下方制御された。これら遺伝子の多くは、核内赤血球因子 2 p45 関与因子(Nrf2)による転写制御下にあるプロモーター領域における抗酸化調節エレメントを共有する。脂肪酸代謝およびチトクローム P450 に関与する遺伝子も、腎臓中で選択的に下方制御される。これらの遺伝子の多くは、共通プロモーターの肝細胞核内因子 4α(HNF4α)を共有し、やはり HNF4α により転写制御される他の機能を持ついくつかの遺伝子も、HNF4α に特異的な mRNA 同様下方制御される。腎臓損傷と細胞再生のマーカーとなるいくつかの遺伝子が上方制御された。DNA 合成に関与する遺伝子または DNA 損傷の結果誘導される遺伝子の発現には、小さな変化が認められただけであった。アポトーシスに関与する遺伝子には、ほとんど変化はみられなかった。腎臓尿細管において細胞外カルシウム恒常性維持を制御するレギュカルシンには、強い下方制御があった。カルシウム恒常性維持の変化及び転写因子 HNF4α や Nrf2 による制御系の阻害などの後成的な遺伝子機能変化のメカニズムが、OTA の発がん性に関与していると結論した。特に、Nrf2 制御酵素の枯渇が酸化ストレスに対する細胞内防御を損傷していると考えられるが、直接的証拠はなかった(参考文献 314,#315)。

同じ OTA 処置動物における追跡調査において、前の試験(参考文献 314,#315)で認められた Nrf2 制御遺伝子の発現減少が、腎臓内の Nrf2 制御遺伝子群のマーカーであるタンパク質発現減少を伴うことが確認された。また、1.5~6 μmol/L の OTA をラット肝臓(初代肝細胞および RL-34)と腎臓細胞(NRK)に曝露させたとき、*in vitro* で、Nrf2 活性の阻害が認められた。DNA の脱塩基部位生成を測定したとき、Nrf2 遺伝子発現の下方制御が、*in vitro* と *in vivo* の両方で、酸化的 DNA 損傷を伴って認められた。*in vitro* では、OTA の作用は、培養細胞を Nrf2 活性誘発剤で処理したときに抑制された。著者らは、Nrf2 阻害による酸化ストレスに対する細胞内防御の抑制が、OTA による腎臓毒性と発がん性に関するメカニズムとして妥当と考えられると結論した(参考文献 264,#250)。

雄性 F344 ラットに週 5 日、90 日間にわたって 21、70 および 210 μg/kg・体重の OTA を強制経口投与した。腎における細胞周期制御や有糸分裂に関わる遺伝子の発現をリアルタイム PCR により調べたところ、染色体不安定性や悪性形質転換に関連する、有糸分裂の主要制御因子(PLK1、Aurora B、Cdk1^{Cdc2}、いくつかのサイクリン、CDK 阻害因子、トポイソメラーゼ II およびサバイビンを含む)が過剰に発現した(参考文献 315,#377)。

雄 Fischer 344 ラットに OTA の 300 μg/kg を、7 日間、21 日間、12 ヶ月間混餌投与した後、腎臓を採取し、腎臓発がんに関与するといわれている細胞シグナル伝達タンパク質の各種分析が行われた。この投与量は、2 年間混餌投与したとき腎臓腫瘍を誘発するといわれている量であった(参考文献 316,#314)。OTA は、全ての採取時において対照群と比較し、異型タンパク質キナーゼ(PKC)のリン酸化を増加させることが認められ、21 日目および 12 ヶ月目には統計的有意性が認められた。これは、MAPK 細胞外シグナル制御キナーゼアイソフォーム 1 と 2(ERK 1/2)、そ

これらの細胞核基質の ETS 領域タンパク質 1(ELK 1/2)およびサイトゾル基質のリボソーム-S6 キナーゼ(p90RSK)の選択的な下流活性化と関連していた。PKC の上流で作用する因子の分析により、インシュリン生育因子-1 受容体(IGF-1r)とイノシトールリン脂質依存性キナーゼ-1 系(PDK1)の可動化の可能性が示された。ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)3 タンパク質発現に関連した HDAC 酵素活性の増加が認められた。このラットの試験で認められた変化と他の試験でヒト腎臓癌に関連した事例との間に、いくつかの相関がみられた。すなわち、IGF-1 とその後の MRPK 下流応答、MAPK-ERK カスケードの活性化が、IGF-1 レセプター(IGF-1r)を増加し、増加した異型の PKC 活性が、MARK の活性化をもたらす。これが、腫瘍抑制遺伝子である von Hippel-Lindau 遺伝子産物の不活化による腎臓細胞がん発生の重要な要因と考えられる。IGF-1r はまた、げっ歯類の腫瘍発生にも関与していると考えられ、PKC 活性および ERK 1/2 の選択的可動の活性化が、ラットにおける腎臓がんに関連付けられている。著者らは、これらの結果から、初期の *in vitro* 試験で示唆されたように、OTA の雄ラットへの長期間投与が、アポトーシスを誘導するというよりむしろ、増殖および酸化ストレスの選択的刺激と適合する MAPK 反応を起すことを示唆していると結論した(参考文献 317,#316)。

野生型ラット及び、結節性硬化症 2(*Tsc2*)腫瘍抑制遺伝子中に優性の生殖細胞系列変異に対し異型接合を持つ *Eker* ラットに、OTA の 210 µg/kg・体重/日が 1、3、7、14 日間強制経口投与された。腎臓組織病理、細胞増殖および遺伝子発現プロファイルが、腎臓の皮質と髄質外層で調査された。OTA は、皮質に軽い病的症状(前腫瘍性病変)を誘発し、ラットの両種に有意に細胞増殖の増加を引き起こした。ラパマイシンシグナル伝達の哺乳類標的であるフォスファチジルイノシトール 3-キナーゼ-AKT-*Tsc2*の多数の遺伝子が下方制御された。*Eker* ラットは、全ての影響に対し、野生ラットより感受性が高かった。影響の全体傾向から、*Tsc2* が、OTA の毒性に関与している可能性が示唆された(参考文献 318,#348)。

⑤ 細胞増殖増加、アポトーシス増加、細胞有糸分裂阻害など

ラット腎臓近位尿細管細胞(NRK-52E)に OTA の 100、1000 nmol/L 濃度を曝露したとき、乳酸脱水素酵素(LDH)の分泌または DNA ラダー形成による測定で、上皮堅牢性の喪失、壊死による細胞数減少、および caspase-3 活性により測定したアポトーシス増加など、慢性の間質性腎症に特有の変化が生じた。OTA は、NFκB 活性(炎症活性のマーカー)、コラーゲン分泌および α-平滑筋アクチン(上皮間葉転換のマーカー)の生成を誘発した。また、3 つのマイトジェン(分裂促進因子)活性化タンパク質キナーゼ、細胞外シグナル制御キナーゼ 1 および 2 (ERK 1/2)(有糸分裂促進因子と考えられる)、c-jun N-末端キナーゼ(JNK)および細胞外シグナル制御キナーゼ 38(p38)(アポトーシス、線維症、炎症に関与すると考えられる)も誘導した。その 3 つ全てが用量依存的に誘導された(参考文献 319,#337)。

OK(オポッサム腎臓)および NRK-25E 細胞へ ERK 1/2 阻害剤の存在下、OTA を曝露させたところ、細胞数、タンパク質、上皮堅牢性、アポトーシス、ネクロー

シスを尺度にしたとき、OTA の毒性が増加した。炎症、線維症、上皮間葉転換のバイオマーカーもまた、OTA 単独と比べ、ERK 1/2 阻害剤の存在で増強された。著者らは、OTA の毒性が、線維性促進の ERK 1/2 と抗線維性の JNK および p38 との間の均衡により影響を受け、ERK 1/2 の阻害には影響されないと推測し、アントシアニジンのような天然に存在する ERK 1/2 阻害剤が OTA の作用を強化する可能性がある と推測した(参照文献 320,#338)。

ヒト腎臓尿細管の初代培養細胞およびヒト肺線維芽細胞における OTA の作用が関連して調査された。細胞に OTA を 0.3~10 nmol/L で 2、5、14 日間曝露させた。capsase-3 活性と LDH 活性が、アポトーシスとネクローシス細胞死の指標として測定された。細胞内タンパク質含量、コラーゲン、フィブロネクチン分泌および転写因子 NF- κ B 活性もまた測定された。試験された 2 つの細胞種で定量的に類似の影響が認められたが、腎臓細胞は、capsase-3 と LDH 放出の増加に関して、線維芽細胞より約 10 倍高い感受性を示した。非常に低濃度(0.3~10 nmol/L)の OTA が、14 日間曝露した腎臓細胞で肥大化をもたらした。線維性の反応が、腎臓細胞における NF- κ B 活性、コラーゲン III 及びフィブロネクチン分泌の増加により確認され、線維芽細胞では認められなかった。著者らは、低 nmol/L 付近の濃度で 14 日間曝露された培養細胞で認められた変化が、ヒトにおける OTA 消費の影響を再評価する必要性を示しており、一般には 1 nmol/L 付近が平均血中濃度になるとした(参照文献 321,#342)。

コラーゲン分泌の誘発(線維症のマーカー)が、OTA に曝露した OK(オポッサム腎臓)近位尿細管細胞およびヒト腎臓近位尿細管細胞において認められた。コラーゲン分泌は時間と用量に依存し、細胞毒性の誘発も同様であった(参照文献 319,#337)。

(8) 毒性試験のまとめ

毒性試験をまとめると、2001 年の JECFA 評価において、LOAEL 8 μ g/kg・体重/日のブタにおける最小の腎臓変化を PTWI 設定根拠としたリスク評価に以降で公表された腎臓毒性、発生毒性、神経毒性または免疫毒性の新たな試験で、JECFA 評価に影響を与えるものは特にない。

遺伝毒性作用機序に関して、OTA または OTA 代謝物を含む、DNA と共有結合した DNA 付加体生成について実証された遺伝毒性作用は確認されていない。一方、非遺伝毒性作用に関する多数の最近の研究において、酸化ストレスの指標、遺伝子発現および細胞のシグナル伝達系の変化、アポトーシスの増加、細胞有糸分裂の阻害、細胞増殖の増大など、*in vitro* と *in vivo* で、OTA に関係する初期の変化が報告されている。全体としては、腎臓腫瘍発生に関与していると考えられるのは、多数の非遺伝毒性作用であることを指し示している。

3. ヒトにおける知見

(1) 曝露のバイオマーカー

① 血液

OTA は、ヒトでおよそ 35 日の半減期を有するため、血中濃度が、近い過去の曝露の簡便なバイオマーカーであるとみなされる。このバイオマーカーは、疫学的研究で幅広く使用されている。同じような曝露量推定が、食事調査と血液分析から求められ、後者が信頼できるバイオマーカーであることを示している(参照文献 63)。

JECFA の 2001 年の評価(参照文献 63)において、健常者(n=3,717)の血液中 OTA 濃度は、17 カ国の主に欧州諸国で実施された調査で 0.1~40 ng/ml(最大値 160 ng/ml を除く)であった。以後の調査結果を表 13 に要約した。その結果、初期の調査と比べ、極端に高い血中濃度は少なくなっていると推定された。1992 年~1996 年に調査された日本人の OTA 平均血中濃度は、0.068 ng/ml であった(参照文献 58,#589)。

表 13 健常人の血液中オクラトキシン A の存在量に関する研究

国名	採取期間	陽性数と割合(%)	検出限界 (ng/ml)	平均血中濃度 (ng/ml)	引用文献	報告年
イタリア	1995~1996	134/138(97)	0.1	0.56	参 照 文 献 322,#512	1999
クロアチア	1997~1998	468/983(48)	0.2	0.30	参 照 文 献 323,#513	2001
ノルウェー,スウェーデン	1997~1998	393/393(100)	0.01	0.18~0.21	参 照 文 献 324,#514	2001
日本	1992~1996	156/184(85)	0.004~0.02	0.068	参 照 文 献 58,#589)	1998
モロッコ	2000	185/309(60)	0.1	0.29	参 照 文 献 325,#515	2002
レバノン	2001~2002	82/250(33)	0.1	0.17	参 照 文 献 326,#516	2004
ポーランド	1998~1999	30/30 (100)	0.02	1.14	参 照 文 献 327,#517	2006
チリ	2004	62/88 (70)	0.1	0.42~0.88	参 照 文 献 328,#518	2006
アルゼンチン(2都市)	2004	125/199(63)	0.012	0.15	参 照 文 献 329,#519	2008
	2005	151/236(64)	0.43			

系統的データからではないが、バルカン諸国の風土病地域とそれ以外の地域における血中濃度を比較することにより、バルカン地方特有腎症の発生に OTA 曝露が、どのように関係しているか考察された。その著者らは、いくつかの研究から、地方の風土病地域では、OTA による食品汚染がその他の地域より広がっているが、このことは、OTA の血中濃度の顕著な上昇を反映していないことを指摘した。さらに、風土病地域と同じ範囲の OTA の血中濃度が、風土病腎症のない国々で認められている。また、ヒトの OTA 血中濃度が、食事からの曝露の比較的高い地域でさえ、長期間試験で腎臓毒性及び腎臓腫瘍を誘発したといわれるラットの血中平均 OTA 濃度よりオーダーが低い(最低 2 オーダー)ことが注目される(参照文献 330,#311)。

② 尿

英国で 50 人に関して、トータルダイエツスタディが実施され、混合した 2 連の食事試料、血液および尿試料が 30 日間分析された。OTA 摂取量と尿中濃度の間に有意な相関が認められた。尿が、血漿よりも OTA 摂取量の良好な指標であることがわかり、OTA 曝露量の適当なバイオマーカーとしての尿が確認された。尿試料 50 検体中 46 検体から、 $<0.01\sim0.058$ ng/ml 検出された(参照文献 331,#282)。イタリアでは、健常人の尿試料 38 検体中 22 検体から、 $0.012\sim0.046$ ng/ml の範囲で OTA が検出された(参照文献 332,#520)。ハンガリーの 3 郡の 5 集落に住む健常人 88 人の尿中 OTA 含量が測定され、61%の試料から OTA が検出され、平均濃度 0.013 ng/ml(範囲: $0.006\sim0.065$ ng/ml)であった(参照文献 333,#521)。ポルトガル、コインプラの健常人から採取した尿 60 検体中、42 検体から OTA が検出された。濃度は、 $0.021\sim0.105$ ng/ml の範囲で、平均 0.038 ng/ml(定量限界: 0.02 ng/ml)であった(参照文献 334,#522)。

③ 母乳

OTA は、母乳中に広範囲の濃度で認められている(表 14)。

OTA のヒト乳への分泌が、乳癌耐性タンパク質(BCRP)により仲介されることが示唆されている。BCRP は、ATP 依存性の流出トランスポーターの一員で、ヒトなどの種において、授乳期に高度に発現し各種薬剤や生体異物の乳中への排泄に関与するといわれている(参照文献 335,#290;参照文献 336,#341;参照文献 337,#523)。この排泄は、母体の負荷を軽減するよう機能する一方で、母乳で育てた乳児が OTA に曝露することを意味している。

表 14 母乳中のオクラトキシン A 存在量

国名	陽性数と割合(%)	乳中の濃度範囲 (ng/ml)	引用文献
ドイツ	4/36 (11%)	$0.017\sim0.030$	参照文献 338,#524
イタリア	9/50 (18%)	$1.2\sim6.6$	参照文献 339,#525
スウェーデン	23/40 (57%)	$0.01\sim0.04$	参照文献 340,#543
スウェーデン	39/39 (100%)	0.09 (平均)	参照文献 340,#543
ハンガリー	38/92 (41%)	$0.02\sim7.3$	参照文献 341,#526
シェラ・レオネ	35/40 (87%)	$0.2\sim337$	参照文献 342,#527
オーストラリア	2/100 (2%)	$3\sim3.6$	参照文献 343,#528
ノルウェー	17/80 (21%)	$10\sim182$	参照文献 344,#529
イタリア	198/231 (87%)	6.01 (平均)	参照文献 345,#355
ブラジル	2/50 (4%)	0.01、0.2	参照文献 346,#530
ポーランド	5/13 (38%)	$0.005\sim0.17$	参照文献 327,#517
エジプト	36/50 (72%)	1.89 (平均)	参照文献 347,#286

(2) 作用のバイオマーカー

OTA の腎臓毒性は尿中の分析で検知可能であるが、これは非特異的影響であり徴候が遅れる。貧血が初期の徴候であるが、やはり非特異的で初期診断は困難である(参

照文献 63)。

尿中 B2-マイクログロブリンレベルの上昇が、腎臓尿細管機能障害と関連して報告され、高濃度の OTA を含む食事からの曝露地域として知られるチュニジアに住む、慢性の間質性腎症患者における高レベルの OTA 曝露と相関がみられた(参照文献 348,#287)。

(3) 疫学研究

OTA がバルカン風土病腎症の決定要因である疑いが提案されて以来、OTA のヒト曝露と腎症発生率との間の相関を判断するためにかなりの労力がなされてきた。風土病腎症は致命的なヒトの腎臓病であり、特異的なものと認識され、バルカン半島中部の特定地域の主に農村人に蔓延している。これまで、ボスニア・ヘルツェゴビナ、ブルガリア、クロアチア、ルーマニア、ユーゴスラビア(現セルビア)でこの疾病が報告されている。この腎症は 1950 年代に最初に確認された(参照文献 349,#531)が、それ以前に発生したという証拠はない(参照文献 350,#532)。

この腎症は急性の症状がなしに始まる。発症はだいたい 30～50 歳で、10～19 歳の患者の報告もある(参照文献 351,#217)。進行は非常に遅く、非特異的な徴候や症状の発生後、腎臓傷害の異常な徴候が現れる(参照文献 352,#533)。主な尿細管への影響は、尿細管輸送の減少で特徴付けられ、タンパク尿により証拠付けられる。一般的に、タンパク尿は非常に緩く、特徴的に低分子量タンパク質の存在を伴う(参照文献 353,#123)。血色素性の貧血が病気の最初の徴候の中にあり、腎臓傷害の臨床的徴候の前兆となる(参照文献 352,#533)。腎臓の超音波での外観は疾病の最初の段階では正常であるが、進行につれて小さくなる(参照文献 354,#534)。特徴的臨床データも特徴的な試験指標もないため、風土病腎症の初期診断は難しく、タンパク尿、クレアチン尿、貧血、家族の発症履歴などの知見に依存する。

疾病の罹患率は 2～10%と報告されている。クロアチアの風土病地域において、1975～1990 年の間患者の系統的フィールド調査が実施され、0.5～4.4%の罹患率が示された。1957～1984 年の期間で平均致死率(公的統計と記録のある患者)は、1.5/1000/年であったが、調査の中には、致死率が、実際はその 2 倍以上高いことを示すものがある。この腎症は男性より女性に多く発症し、風土病腎症による死亡頻度は女性の方が高い(参照文献 355,#79)。

死後、顕著な腎臓サイズの縮小が認められ、ある極端な患者では、腎臓は 20 g しかなかった。ほとんど全ての進行した症例では、皮膚に特徴的なおぼろでくすんだ黄色の変色があるのが一般的で、脂肪組織に独特の黄色化がみられる。重量減は進行的で、器官は発症初期においては正常または少し小さい程度である。腎臓は、くすんだ灰色になり切除するのが困難になる(参照文献 356,#535)。病理形態学的には、この疾病は、尿細管上皮への重度の傷害と皮質における広範な間質線維症を伴う、間質性、両側性の非炎症性かつ非閉塞性腎症と定義される(参照文献 357,#227)。

尿路上部の上皮腫瘍の発生頻度が、疾病が流行していない地域より疾病流行地域においてずっと高かった(参照文献 358,#536;参照文献 359,#181;参照文献 360,#537)。

クロアチアの風土病地域において、腎盂と尿管の腫瘍罹患率は、非風土病地域の 11 倍であった(参照文献 361,#538)。悪性腫瘍のうち、転移性の細胞癌がもっとも高頻度(95%)で、扁平上皮癌は症例のわずか 5%であった。一般に、風土病地域とそうでない地域との尿路上皮腫瘍における違いは、腎盂と尿道が、風土病地域における腫瘍の通常の部位であり、非風土病地域で最も高頻度の部位は膀胱であった(参照文献 356,#539)。1970～1997 年にベオグラードの泌尿器科で、上部尿路腫瘍の治療を受けた 766 患者の検査結果において、これら腫瘍の発生頻度は、ユーゴスラビア(セルビア)の風土病地域とその可能性のある地域からの患者が 68%で、それ以外の地域が 32%であった。腫瘍は女性における発生頻度が高かった。両側性腫瘍の高い発生頻度が風土病地域の患者について(13%)報告され、非風土病地域では 2%であった(参照文献 362,#540 ; 表 15)。

表 15 風土病腎症の風土病地域と非風土病地域住民における尿路上皮腫瘍の剖検部位ごとの発生頻度(参照文献 357, #227)

剖検部位	風土病地域		非風土病地域	
	10,094 住民数		96,306 住民数	
	発生数	発生割合(%)	発生数	発生割合(%)
腎盂	29	0.286	20	0.021
尿管	9	0.089	13	0.013
膀胱	23	0.23	86	0.089
結合(腎盂・尿管)	6	0.059	7	0.007
総計	67	0.66	126	0.13

風土病腎症で認められる腎臓の構造および機能変化と OTA で誘発されるブタ腎症の間の厳密な類似性が、共通の因果関係を示唆していた(参照文献 363,#541)。疫学的類似性、特に流行的発症(参照文献 87,#151)は、OTA が、ヒト流行性腎症の誘発剤であるとの仮説を支持している。

OTA は世界中で、食品および飼料中の汚染物質として認められている(参照文献 364,#149)が、風土病地域で採取した試料中に高濃度の汚染が認められた。1979 年にクロアチアの風土病地域で、食品の 9.4%から OTA が検出された。ブルガリアで 5 年間、風土病集落と対照からの食品 524 検体が分析され、風土病地域の陽性検体の検出頻度は、非風土病地域より数倍高かった(参照文献 365,#542)。

OTA は、風土病の村の住民の血液試料から最初に検出され(参照文献 366,#135)、非風土病地域よりかなり高濃度であった。罹患率は風土病の村で 17%、非風土病の村で 6.0%であり、血中からの検出率も同様に、ブルガリアにおいて風土病地域 18%、非風土病地域 7.7%であった(参照文献 367,#187)。

OTA 曝露は、バルカン風土病腎症に対する環境的病因についてのいくつかの仮説の一つである。風土病地域において小麦を汚染する雑草(*Aristolochia clematis*)の種子からのアリストロキア酸の曝露(漢方薬腎症の原因)、風土病地域における鮮新世石炭中の褐炭の存在から飲料水を経由しての発がん性有機化合物(多環芳香族炭化水素等)の摂取も、やはりバルカン風土病腎症および泌尿器系腫瘍の潜在的病因とみなさ

れてきた(参照文献 368,#347)。

風土病腎症に関係するアリストロキア酸病因説について、アリストロキア酸由来のアリストラクタム-DNA 付加体をヒト腎臓組織と尿路上皮腫瘍中に認めた(参照文献 369,#439)報告と、ヒト腎臓培養細胞中にアリストロキア酸-DNA 付加体が検出されなかった一方で、OTA-DNA 付加体を検出した(参照文献 370,#449)との2つの相反する科学的証拠があった。また、風土病腎症における微量元素(カドミウム、ヒ素、鉛、セレン等)の病因説については、2年間のフォローアップ研究で有意な影響がないと報告された(参照文献 371,#418)。

以上のように、ヒトの食事を介した OTA 曝露とバルカン風土病腎症および関連する泌尿器系腫瘍との相関に関する多数のデータがある。しかしながら、げっ歯類における OTA で誘発される腎臓毒性および腎臓発がん性の明確な発生証拠(参照文献 63 ; 参照文献 372,#322 ; 参照文献 65,#273)に反して、ヒト健康に対する OTA の有意な毒性作用は、利用できる疫学的証拠からは、依然として不明のままである(参照文献 373,#277 ; 参照文献 65,#273 ; 参照文献 374,#456 ; 参照文献 375,#417 ; 参照文献 376,#372 ; 参照文献 377,#393)。

最低4ヵ月間母乳で育てられた乳児の腎機能が、母親と乳児の血清中および母乳中の OTA 濃度に基づき評価された。試験した50人の母親中36人(72%)の血清および母乳から OTA が検出された。血清中に高濃度(2 ng/ml 以上)の OTA が検出された乳児は、血清中低濃度(2 ng/ml 未満)の乳児より、高レベルの尿中 B2-マイクログロブリンおよび微量アルブミン尿を有していた。両方の差は、一変量解析により統計的有意であった。多変量ロジスティック回帰分析の結果、乳児血清中の高濃度 OTA と微量アルブミン尿の程度には有意な相関が認められたが、B2-マイクログロブリン尿には有意な相関は認められなかった(参照文献 347,#286)。

チュニジアの Jelma で、OTA による毒性の遺伝的素因の起こりうる役割が調査された。この地域は、OTA による高濃度の食事曝露があり、バルカン風土病腎症に似た原因不明の慢性間質性腎症がしばしば認められる地域である。全員が食事を介して OTA に曝露されている4家族21人について、血液、尿および食事中的 B2-マイクログロブリン濃度と OTA 濃度、ならびにヒトの組織適合性白血球抗原(HLA)対立遺伝子群(ハプロタイプ)が試験された。OTA は、21人中19人の血液および尿中から検出され、血中濃度は8~1468 ng/ml であった。一家族の3人の兄弟が慢性の間質性腎症であった(腎機能の変化、組織観察により確認される B2 ミクログロブリン尿および巨大核)。ハプロタイプの試験では、慢性の間質性腎症である3人が、フェノタイプ(表現型)の A3、B27/35 および DR7 のエレメントを共有していた(参照文献 378,#255)。

バルカン風土病腎症の家族クラスター試験が、多くの他の遺伝的調査を促した。ブルガリアのバルカン風土病腎症患者とその健康な親族における生体異物代謝酵素の遺伝的多型性に関する制限のある研究では、CYP3A5*1 対立遺伝子を持つヒトにおいて、有意に高いバルカン風土病腎症に対するリスクが示されたが、バルカン風土病腎症発生に CYP3A5 活性の作用があることは知られていない。グルタチオン S トランスフェラーゼ M1 (GSTM1)野生型対立遺伝子(GSH トランスフェラーゼの高い活

性を付与する)の高い発現頻度も、対照と比べ、バルカン風土病腎症患者に認められ、多剤耐性 1(MDR1)ハプロタイプ遺伝子群が、バルカン風土病腎症の低い発現頻度に相關していた(参考文献 368,#347)。

(4) ヒトにおける知見のまとめ

ヒトにおける知見をまとめると、OTA のヒトへの曝露とバルカン風土病腎症および関連した泌尿器系腫瘍との間の相関に関して種々検討された。その結果からは、げっ歯類において OTA で誘発される腎臓毒性および腎臓発がん明らかに原因となる科学的証拠があるのに対し、ヒトの健康における OTA の有意性については、利用できる疫学的証拠からは不明のままである。それでも OTA 曝露は、バルカン風土病腎症に対する環境的要因(他の要因としてアリストロキア酸、鮮新世石炭中の褐炭など)において、数ある仮説の中で唯一それらしいデータがあるものである。

OTA の血中濃度は、ヒトにおける曝露の信頼できるバイオマーカーであると考えられる。2001 年の JECFA 評価(参考文献 63)における、17 カ国(主に欧州)で実施された実態調査で得られた健常者からの血中濃度は、0.1~40 ng/ml であった(最大値 160 ng/ml を除く)。その後の 9 カ国(欧州 4 カ国)の調査で得られた OTA の血中濃度は、0.15~1.14 ng/ml であり、初期の調査と比較して、血中濃度の極大値が減少傾向にあることを示している。

4. 諸外国における評価

(1) FAO-WHO 食品添加物合同専門家会議(JECFA)モノグラフ

JECFA は、1991 年に OTA の評価を実施し、ブタにおける 90 日間間混餌投与試験の結果(参考文献 154,#150)、腎機能低下が認められた最小作用量(LOAEL)0.008 mg/kg・体重/日および安全係数 500 を用いて、暫定耐容一週間摂取量(PTWI)を 112 ng/kg・体重/週に設定した。

注) 安全係数の計算は、種差 10×人種差 10 = 100 とし、LOAEL を NOAEL として計算するために 5 を乗じて 500 とされた。よって PTWI は、 $0.008 \text{ mg/kg} \cdot \text{体重/日} \div (10 \times 10 \times 5) \times 7 = 112 \text{ ng/kg} \cdot \text{体重/週}$ と計算された。

1995 年に PTWI の数値を 100 ng/kg・体重/週に丸めた。JECFA は、2001 年に OTA を再評価し、いくつかの哺乳動物種における低用量での悪影響が腎毒性であり、これがヒトにも同様に起こりうると指摘した。OTA 作用機序について遺伝毒性によるものか、非遺伝毒性によるものか疑問があったため、PTWI を 100 ng/kg・体重/週のまま据え置いた。2007 年にもう一度 JECFA により評価された。そのとき、OTA の毒性作用機序が検討され、非遺伝毒性作用(酸化ストレス、細胞増殖)の科学的証拠が多く確認された。いくつかの新たな知見が考察され、これまで設定されている PTWI の 100 ng/kg・体重/週を変更する科学的証拠はないとされた。

(2) IARC 国際がん研究機関モノグラフ(参照文献 4)

IARC では、1993 年に OTA の発がん性について評価を行っている。

OTA は、マウスの雌雄で肝細胞腫瘍の発生頻度を増加させ、雄マウスとラットの雌雄において、腎臓細胞の腺腫とがんの発生頻度を増加させた。OTA は、いくつかの動物種において、腎臓毒性、腎障害及び免疫抑制作用を誘発した。

ヒトにおける OTA の遺伝影響及び関連した影響については、利用できる適当なデータはなかった。

以上のデータから、グループ 2B(ヒトに対し発がん性の疑いがある)と評価された。

(3) 欧州食品科学専門委員会意見書(参照文献 65)

EFSA は、2006 年に EC 委員会の要請に対し、次のような意見書を提出した。

OTA は、*Penicillium* 属及び *Aspergillus* 属のカビ数種により産生されるカビ毒で、穀類、穀類製品、豆類、コーヒー、ビール、ブドウジュース、乾燥ブドウ果実、ワイン、カカオ製品、ナッツ類および香辛料などの食用作物の汚染が、世界中で報告されている。さらに OTA による動物飼料の汚染は、食用臓器及び血清中の残留をもたらし、肉、乳および卵中の OTA 汚染は無視できない。消費される食品中のこのカビ毒の量を低減する努力にもかかわらず、現在ある程度の汚染は避けられないように思われる。

いくつかの初期の疫学的データによれば、OTA は、特有の腎臓疾病、すなわち、バルカン半島の特定地域における固有の腎臓腫瘍に関与している可能性が示唆された。しかしながら、これらの疫学データは不完全であり、ヒト腎臓発がん物質としての OTA の分類は明らかではない。OTA は、試験された全ての動物種で潜在的腎毒性が認められた。OTA は、特徴的な巨大核及び進行性腎症を誘発する。腎臓損傷の程度は用量依存性があるばかりか、OTA が腎臓組織に蓄積するため、曝露器官とも相関している。以前の米国における NTP の研究では、OTA が、高い投与量でげっ歯類に腎臓腫瘍を誘発しうることが示された。

最近の科学的証拠によれば、OTA による DNA 損傷および遺伝影響ならびに部位特異的な腎毒性が、各種の *in vivo* と *in vitro* 試験で観察され、そのほとんどは、細胞の酸化的損傷に起因することが示されている。さらに、最新の化学分析手法では、特異的な OTA-DNA 付加体の存在が確認されていない。OTA-DNA 付加体の存在に関する科学的証拠がないことを考慮して、EFSA は、OTA のリスク評価において閾値に基づく手法を使用した。ブタにおける初期の腎毒性マーカーに対する LOAEL の $8 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{体重}/\text{日}$ と、種間変動及び実験動物データをヒトへ外挿するときの複合不確かさ係数 450 を使用して、OTA に対する耐容週間摂取量(TWI) $120 \text{ ng}/\text{kg} \cdot \text{体重}$ が求められた。

注) 複合不確かさ係数の計算には、まず、初期係数 2.5 を毒性動力的差に対して用い、動態データを考慮した動態の差(半減期の相違)に対し係数 6 が用いられた。平均的なヒトから感受性のあるヒト集団への外挿に対し標準不確か

さ係数 10 を使用し、この LOAEL を NOAEL の代わりに用いることを考慮するための係数を 3 とした。よって TWI は、 $8 \mu\text{g/kg} \cdot \text{体重/日} \div (2.5 \times 6 \times 10 \times 3) \times 7 = 120 \text{ ng/kg} \cdot \text{体重/週}$ と計算された。

ヨーロッパ人消費者の OTA に対する食事から曝露についての最近の分析では、OTA を含有食品の高摂取者を考慮しても、現在の OTA の週間曝露量は 15~60 ng/kg の範囲であることが示された。この曝露量は、EFSA が求めた上記 TWI 120 ng/kg を下回っている。一方、現在の EFSA 消費データベースは乳幼児が含まれていないため、食事の嗜好性を考慮して、消費者のこの区分の曝露比率を評価するために、より多くのデータが必要であると結んでいる。

5. OTA の自然汚染防止と加工による減衰

(1) 食料における自然汚染の防止

農産物における OTA 汚染の制御は、基本的に収穫後の適正な農業規範による迅速な作物の乾燥処理および貯蔵中の乾燥状態維持、輸送および加工システムにより、穀類等の作物が本質的に OTA を含まない状態を維持することで保証される(参照文献 64 ; 参照文献 379,#431 ; 参照文献 380,#595 ; 参照文献 381,#605)。温帯地域で栽培されるムギ類等の穀類における OTA 自然汚染については、寒冷な気候の地域で収穫期に多雨による湿度の上昇という条件が要因となっている。EU プロジェクトではこの問題を詳細に検討している(参照文献 382,#606)。

Pitt ら(参照文献 383,#607 ; 参照文献 384,#608 ; 参照文献 385,#609)は、熱帯地域の主要な作物についてカビの微生物相を報告している。これらの中で、熱帯での OTA 汚染リスクの大きい作物はトウモロコシおよび種実類であり、これらを基質とした OTA 産生菌の発育条件と OTA 産生量の関係が検討されている(参照文献 386,#385 ; 参照文献 387,#386)。その結果、ピーナッツ、トウモロコシの安全な貯蔵条件が推定され、15°C、Aw 0.951 以下で 21 日間は OTA 汚染を抑制できるとされた。また、ピーナッツでは温度条件が高くなったとしても Aw 0.910 以下で 21 日間の安全が期待できる。

ピーナッツミールでは天然由来のフェノール化合物(カフェイン酸などのフラボノイド)、フェノール系酸化防止剤プロピルパラベンの効果が報告された(参照文献 388,#610 ; 参照文献 389,#611)。

例外は、収穫前のブドウへの *A.carbonarius* の侵入である(参照文献 390,#432 ; 参照文献 391,#466 ; 参照文献 392,#603)。ブドウ中の OTA を低濃度にする重要な点は、病原菌によるブドウ感染の予防、雨による果皮割れの場合の迅速な収穫、悪い品質の房の除去や収穫とブドウ液圧搾の期間を最小限にするなどの適正な農業規範を確実に行うことである。収穫前のコーヒー果実の取り扱いについてもほぼ同様なことが指摘されている(参照文献 26,#560)。

わが国におけるブドウ果樹園の *Nigri* についての初めての調査が 2007 年に行われた。その結果、山梨県のブドウ園土壌、ワイナリー施設での OTA 産生菌の検出は極めて低

いことが明らかにされた。すなわち、供試したブドウ園土壌、ワイン製造環境由来の *A. niger* 10 菌株、*A. japonicus* 8 菌株、*A. carbonarius* 3 菌株の中で、*A. carbonarius* 2 株、*A. niger* 1 株に OTA 産生性が認められた(参考文献 393,#604)。

(2) 加工・調理による影響と OTA の低減

ワイン、コーヒー、穀類において、加工・調理による OTA 濃度への影響が検討されている。

① ワイン

ワイン醸造過程により、原料ブドウ液中の OTA 初期濃度とは無関係に、ワイン中の OTA 濃度が一貫して減少することが示されている(参考文献 394,#276 ; 参考文献 380,#595 ; 参考文献 395,#303)。*A. carbonarius* 胞子を木になっているブドウに接種し、果汁中に OTA を産生させた。

酵母(*Saccharomyces*)の 20 菌株がワイン醸造中に自然汚染 OTA を除去できるかどうか調査された。菌株間にかんがりの変動が認められたが、残留した OTA は 10 ~60%であった。果汁に OTA を追加で添加した場合に残留した OTA は、17~34%であった。酵母細胞が OTA 低減に関与していることが実証された(参考文献 396,#247)。

ブドウ園からワイン醸造にいたる OTA リスク管理についての重要管理点(CCP)が示され、特にワインからの OTA 除去に対する活性炭、ベントナイトなど種々の吸着材の効果とともにワインの品質、ポリフェノール含量への影響が検討されている(参考文献 24,#427 ; 参考文献 395,#303 ; 参考文献 397,#420)。

これらの研究における低減率は文献によりかなり異なるが、ワイン醸造が、工程中に OTA を相当量減少させることが示されている。

② コーヒー

コーヒー豆中の OTA 濃度に対する焙煎の影響について多くの研究がみられるが、焙煎工程が大きな影響を及ぼすという一般的な一致はあるものの、報告された減少率は大きく変動している。焙煎温度が、結果に影響する主要な因子と考えられる。450℃の焙煎温度を用いて、Romani ら(参考文献 398,#596)は、焙煎時間を 3 段階に設定してコーヒーの最終温度を 175℃、185℃、204℃とし試験し軽い焙煎(175℃)では、1 試料で OTA の減少は起きなかったが、他の 3 試料で 60~80%の減少がみられた。深い焙煎(204℃)では、全試料で 90%以上の減少がもたらされた。この工程は、代表的なエスプレッソコーヒーの淹れ方に相当する。

人工的に汚染させたコーヒー豆(OTA 30 µg/kg)を用いて、Nehad ら(参考文献 399,#319)は、焙煎で OTA が 31%まで減少し、ろ過で 72%まで減少、トルコ風コーヒーの調製により 88%まで減少したことを報告した。

Préz de Obanos ら(参考文献 400,#597)は、9 検体の自然汚染したベトナムコーヒー豆を供試した。260℃のエアで 5 分間焙煎したとき、12~93%の範囲で減少

が起こった。この焙煎コーヒー豆からエスプレッソコーヒーを調製した場合、OTA にさらに16~70%の減少が起き、モカコーヒーの調製では17~55%の減少があり、ドリップコーヒーでは1.2~25%の減少が認められた。

コーヒー豆の焙煎は、コーヒー中の OTA を低減するが、減少は変動しやすく、完全に予測できないという結論になる。

わが国では坪内らによって、コーヒー豆の選別による OTA の低減効果が検討されている(参照文献 401,#612)。

③ カカオ

最近、ココアやチョコレートなどカカオ豆の加工品について OTA 検出率が高いことが話題になっているが、Ma ら(参照文献 402,#598)はカカオ豆に OTA 産生菌を接種し、焙煎、脱殻、破碎、圧搾、添加物の添加といった加工段階を経て、OTA 濃度がどのように推移するかを調査し、加工処理後のチョコレート製品における OTA 減少率が平均 91%になり、製造段階での OTA 低減を明らかにした。

④ 穀類(製粉、加工・調理)

試験室の管理条件において *P. verrucosum* を接種して調製した OTA 汚染全粒小麦を用いて、洗浄、粒外皮のすり落とし、製粉工程における OTA の消長が追跡された。全粒粉と精白小麦粉の両方を用いたパンを焼いた。外皮すり落としで、小麦に存在する OTA の 44%までが除去され、パン焼き工程では、少量の追加減少があったのみであった。洗浄、すり落としおよびヌカとフスマの除去を組み合わせることにより、全体で 75%の OTA 低減が白いパンで達成された(参照文献 403,#343)。

小麦粉に含まれる OTA の製パン工程での消長は Valle-Algarra ら(参照文献 404,#600)によっても試験され、OTA が平均低減率 33%になり、同時に行った DON, 3-AcDON, NIV の低減率(48~77%)と比較し、OTA の安定性が指摘された。すなわち、パン生地発酵では OTA はかなり低減するものの、パンの焼成段階での低減率はトリコセシン類と比較したとき変化が少なかった。このことは、Raters と Matissek (参照文献 405,#600)の行った耐熱性試験で、アフラトキシン B1 が 160℃以上の加熱でほとんど分解されたにもかかわらず、OTA は 180℃まで安定していたことと関連しているように思われる。

OTA で汚染した全粒小麦の押し出し加工により、商業的手順で使用されるような最も苛酷な条件でさえ、40%のカビ毒減少しか得られなかった(参照文献 406,#344; 参照文献 407,#249)。この低減率は、以前フモニシン、アフラトキシン、ゼアラレノンで報告されたものよりずっと低かった(参照文献 407,#249)。

コメの調理による OTA の減少については、圧力炊飯の残存率が 60%で通常の炊飯の 71%に比較して効果的であることが報告されている(参照文献 408,#601)。

< 参考文献 >

1. FAO. Worldwide regulations for mycotoxins in food and feed in 2003: FAO Food and Nutrition Paper 81. 1-165 (2003).
2. EC. Commision Regulation No.1126/2007., (2007).
http://www.fsai.ie/uploadedFiles/Commission_Regulation_EC_No_1126_2007.pdfEC
3. EC. Commision Regulation No.105/2010, (2010).
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:035:0007:0008:EN:PDF>.
4. IARC. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; Vol.56: Some Naturally Occurring Substances: Food Items and Constituents, Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins. 489-521 (1993).
5. JECFA. JECFA monographs Ochratoxin A: WHO Food Additives Series, No.28, 1990. (1990).
6. Hesseltine, C.W., Vandegrift, E.E., Fennel, D.I., Smith, M.L. and Shortwell, O.L. *Aspergilli* as ochratoxin producers. *Mycologia*, 64, 539-550 (1972). (#129)
7. Cieger, A. Bioproduction of ochratoxin A and penicillic acid by members of the *Aspergillus ochraceus* group. *Can. J. Microbiol.*, 18, 631-636 (1972). (#82)
8. Frisvad, J.C., Frank, J.M., Houbroken, J.A.M.P., Kuijpers, A.F.A. and Samson, R.A. New ochratoxin A producing apecies of *Aspergillus* section *Circumdati*. *Stud. Mycol.*, 50, 23-43 (2004). (#549)
9. Natori, S., Sakaki, S., Kurata, H., Udagawa, S., Ichnoe, M., Saito, M. and Umeda, M. Chemical and cytotoxicity survey on the production of ochratoxins and penicillic acid by *Aspergillus ochraceus* Wilhelm. *Chem.Pharm.Bull*, 18, 2259-2268 (1970). (#550)
10. 宮木高明, 山崎幹夫, 堀江義一, 宇田川俊一. 米に着生する有害糸状菌の検索と分布について. *食衛誌*, 11, 373-380 (1970). (#551)
11. Yamazaki, M., Maebayashi, Y. and Miyaki, K. Production of ochratoxin A by *Aspergillus ochraceus* isolated in Japan from moldy rice. *Appl.Microbiol.*, 20, 452-454 (1970). (#552)
12. 堀江義一. オクラトキシシン生産菌について. *マイコトキシシン*, 18, 2-5 (1983). (#553)
13. van Walbeek, W., Scott, P.M., Harwig, J. and Lawrence, J.W. *Penicillium viridicatum* Westling: A new source of ochratoxin A. *Can. J. Microbiol.*, 15, 1281-1285 (1969). (#229)
14. Ciegler, A., Fennel, D.I., Sansing, R.W., Detroy, R.W. and Bennett, G.A. Mycotoxin-producing strains of *Penicillium viridicatum*: Classification into subgroups. *Appl.Microbiol.*, 26, 271-278 (1973). (#548)
15. Pitt, J.I. The Genus *Penicillium* and its teleomorphic states *Eupenicillium* and *Talaromyces*. Academic Press, London, (1979). (#554)

16. Pitt, J.I. *Penicillium viridicatum*, *Penicillium verrucosum* and production of ochratoxin A. *Appl. Environ. Microbiol.*, 53, 266-299 (1989). (#191)
17. Larsen, T.O., Svendsen, A. and Smedsgaard, J. Biochemical characterization of ochratoxin A-producing strains of the genus *Penicillium*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 67, 3630-3635 (2001). (#299)
18. 堀江義一. *Aspergillus carbonarius* (*Aspergillus* section *Nigri*)の ochratoxin A 生産性. *日菌報*, 36, 73-76 (1995). (#289)
19. Sage, L., Garon, D. and Seigle-Murandi, F. Fungal flora and ochratoxin A risk in French vineyards. *J. Agric. Food Chem.*, 52, 5764-5768 (2004). (#555)
20. Battilani, P., Giorni, P. and Pietri, A. Epidemiology of toxin-producing fungi and ochratoxin A occurrence in grape. *Eur.J.Pl.Pathol.*, 109, 715-722 (2003). (#583)
21. Battilani, P., Giorni, P., Bertuzzi, T., Formenti, S. and Pietri, A. Black aspergilli and ochratoxin A in grapes in Italy. *Int.J.Food Microbiol.*, 111, S53-S60 (2006). (#556)
22. Perrone, G., Mule, G., Susca, A., Battilani, P., Pietri, A. and Logrleco, A. Ochratoxin A production and amplified fragment length polymorphism analysis of *Aspergillus carbonarius*, *Aspergillus tubingensis* and *Aspergillus niger* strains isolated from grapes in Italy. *Appl. Environ. Microbiol.*, 72, 680-685 (2006). (#557)
23. Martinez-Culebras, P.V. and Ramon, D. An ITS-RFLP method to identify black *Aspergillus* isolates responsible for OTA contamination in grapes and wine. *Int.J.Food Microbiol.*, 113, 147-153 (2007). (#558)
24. Visconti, A., Perrone, G., Cozzi, G. and Solfrizzo, M. Managing ochratoxin A risk in the grape-wine food chain. *Food Addit.Contam.*, 25, 193-202 (2008). (#427)
25. Joosten, H., Goetz, J., Pittet, A., Schellenberg, M. and Bucheli, P. Production of ochratoxin A by *Aspergillus carbonarius* on coffee cherries. *Int.J.Food Microbiol.*, 65, 39-44 (2001). (#559)
26. Taniwaki, M.H., Pitt, J.I., Teixeira, A.A. and Iamanaka, B.T. The source of ochratoxin A in Brazilian coffee and its formation in relation to processing methods. *Int.J.Food Microbiol.*, 82, 173-179 (2003). (#560)
27. Kouadio, A.I., Agbo, N.G., Lebrini, A., Mathieu, F. and Dosso, M. Effect of the frequency of the mixing of coffee cherries put out for drying on the kinetics of drying and the relationship to ochratoxin A production. *Food Addit.Contam.*, 23, 295-304 (2006). (#561)
28. Leong, S.L., Hien, L.T., An, T.V., Trang, N.T., Hocking, A.D. and Scott, E.S. Ochratoxin A-producing Aspergilli in Vietnamese green coffee beans. *Lett.Appl.Microbiol.*, 45, 301-306 (2007). (#562)
29. Perrone, G., Susca, A., Cozzi, G., Ehrlich, K., Varga, J., Frisvad, J.C., Meijer, M., Noonim, P., Mahakamchanaku, W. and Samson, R.A. Biodiversity of *Aspergillus* species in some important agricultural products. *Stud. Mycol.*, 59, 53-66 (2007). (#563)

30. Medina, A., Maeto, R., López-Ocaña, L., Vallw-Algarra, F.M. and Jiménez, M. Study of Spanish grape mycobiota and ochratoxin A production by isolates of *Aspergillus tubingensis* and other members of *Aspergillus* section *Nigri*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 71, 4696-4702 (2005). (#564)
31. Martinez-Culebras, P.V., Crespo-Sempere, A., Sanchez-Hervas, M., Elizaquivel, P., Aznar, R. and Ramón, D. Molecular characterization of a black *Aspergillus* isolates responsible for ochratoxin A contamination in grapes and wine in relation to taxonomy of *Aspergillus* section *Nigri*. *Int.J.Food Microbiol.*, 132, 33-41 (2009). (#565)
32. Scott, D.B. Toxicogenic fungi isolated from cereal and legume products. *Mycopathol.Mycol.Appl.*, 25, 213-222 (1965). (#566)
33. van der Merwe, K.J., Steyn, P.S., Fourie, L., Scott, D.B. and Theron, J.J. Ochratoxin A, a toxic metabolite produced by *Aspergillus ochraceus* Wilh. *Nature*, 205, 1112-1113 (1965). (#174)
34. Shortwell, O.L., Hesseltine, C.W. and Goulden, M.L. Ochratoxin A: Occurrence as natural contaminant of a corn sample. *Appl.Microbiol.*, 17, 765-766 (1969). (#567)
35. Scotwell, O.L., Hesseltine, C.W., Goulden, M.L. and Vandegraft, E.E. Survey of corn for aflatoxin, zearalenone, and ochratoxin. *Cereal Chem.*, 47, 700-707 (1970). (#568)
36. Scott, P.M., van Walbeek, W., Harwig, J. and Fennel, D.I. Occurrence of a mycotoxin, ochratoxin A, in wheat and isolation of ochratoxin A and citrinin producing strains of *Penicillium viridicatum*. *Can.J.Plant Sci.*, 50, 583-585 (1970). (#569)
37. Scott, P.M., van Walbeek, W., Kennedy, B. and Anyeti, D. Mycotoxins (ochratoxin A, citrinin and sterigmatocystin) and toxigenic fungi in grains and other agricultural products. *J. Agric. Food Chem.*, 20, 1103-1109 (1972). (#570)
38. Krogh, P., Hald, B. and Pedersen, E.J. Occurrence of ochratoxin A and citrinin in cereals associated to mycotoxic porcine nephropathy. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. B*, 81, 689-695 (1973). (#571)
39. Levi, C.P., Trenk, H.L. and Mohr, H.K. Study of the occurrence of ochratoxin A in green coffee beans. *J.Assoc.Off.Anal.Chem.*, 57, 866-870 (1974). (#572)
40. Krogh, P. Causal association to mycotoxic nephropathy. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. A, Suppl* 269, 1-28 (1978). (#573)
41. Pfhof-Leszkowicz, A., Petkova-Bocharova, T., Chernozemsky, I.N. and Castegnaro, M. Balkan endemic nephropathy and associated urinary tract tumours: A review on aetiological causes and the potential role of mycotoxins. *Food Addit.Contam.*, 19, 282-302 (2002). (#574)
42. Abouzied, M.M., Horvath, A.D., Poldlesny, P.M., Reina, N.P., Metodier, D., Kamenova-Tozeva, R.M., Niagolova, N.D., Stein, A.D., Petropoulos, E.A. and Ganey, V.S. Ochratoxin A concentrations in food and feed from a region with Balkan

- Endemic Nephropathy. Food Addit.Contam., 19, 755-764 (2002). (#575)
43. Vrabcheva, T., Petkova-Bocharova, T., Grosso, F., Nikolov, I., Chernozemsky, I.N., Castegnaro, M. and Dragacci, S. Analysis of ochratoxin A in foods consumed by inhabitants from an area with Balkan Endemic Nephropathy: A 1 month follow-up study. J. Agric. Food Chem., 52, 2404-2410 (2004). (#576)
 44. Taniwaki, M.H. An update on ochratoxigenic fungi and ochratoxin A in coffee. In: Hocking A.D., Pitt, J.I., Samson, R.A., Thrane, U. (eds.): Advances in Food Mycology. Springer. New York., pp. 189-202 (2006). (#577)
 45. Nakajima, M., Tsubouchi, H., Miyabe, M. and Ueno, Y. Survey of aflatoxin B1 and ochratoxin A in commercial green coffee beans by high performance liquid chromatography linked immunoaffinity chromatography. Food Agric.Immun., 9, 77-86 (1997). (#578)
 46. Mateo, R., Medina, A., Mateo, E.M., Mateo, F. and Jiménez, M. An overview of ochratoxin A in beer and wine. Int.J.Food Microbiol., 119, 79-83 (2007). (#579)
 47. Zimmerli, B. and Dick, W. Ochratoxin A in table wine and grape-juice: Occurrence and risk assessment. Food Addit.Contam., 13, 655-668 (1996). (#580)
 48. Abarca, M.L., Accensi, F., Bragulat, M.R. and Cabañes, F.J. Current importance of ochratoxin A-producing *Aspergillus* spp. J.Food Prot., 64, 903-906 (2001). (#581)
 49. Sage, L., Garon, D. and Seigle-Murandi, F. Fungal flora and ochratoxin A risk in French vineyards. J. Agric. Food Chem., 52, 5764-5768 (2002). (#556)
 50. Sage, L., Garon, D. and Seigle-Murandi, F. Fungal microflora and ochratoxin A risk in French vineyards. J. Agric. Food Chem., 52, 5264-5768 (2004). (#585)
 51. Da Rocha Rosa, C.A., Palacios, V., Combina, M., Fraga, M.E., De Oliveira Rekson, A., Magnoli, C.E. and Dalcero, A.M. Potential ochratoxin A producers from wine grapes in Argentina and Brazil. Food Addit.Contam., 19, 408-414 (2002). (#582)
 52. Uchiyama, M., Isohata, E. and Takaeda, Y. A case report on the detection of ochratoxin A from rice. J.Food Hyg.Soc. Jpn., 17, 103-104 (1976). (#584)
 53. 杉本貞三, 南沢正敏, 高野和子, 笹村靖子, 鶴田理. *Penicillium viridicatum* と *Aspergillus versicolor* による貯蔵米のオクラトキシン A、シトリニンおよびステリグマトシスチンの自然汚染について. 食衛誌, 18, 176-181 (1977). (#585)
 54. 矢崎廣久, 高橋治男, 七山悠三. 貯蔵肉の *Penicillium verrucosum* var. *verrucosum* による自然汚染とマイコトキシン生産性について. マイコトキシン, 10, 29-31 (1980). (#586)
 55. 坪内春夫, 山本勝彦, 久田和夫, 坂部美雄. 輸入コーヒー豆のマイコトキシン汚染調査と毒素産生菌について. マイコトキシン, 19, 16-21 (1984). (#587)
 56. Tsubouchi, H., Terada, H., Yamamoto, K., Hisada, K. and Sakabe, Y. Ochratoxin A found in commercial roast coffee. J. Agric. Food Chem., 36, 540-542 (1988). (#588)
 57. Tsubouchi, H., Terada, H., Yamamoto, K., Hisada, K. and Sabadie, N. Caffeine degradation and increased ochratoxin A production by toxigenic strains of *Aspergillus*

- ochraceus isolated from green coffee beans. *Mycopathologia*, 90, 181-186 (1985). (#589)
58. Ueno, Y. Residue and risk of ochratoxin A in human plasma and beverages in Japan. *Mycotoxins*, 47, 25-32 (1998). (#590)
 59. 中里光男. 穀類およびその加工品のオクラトキシン汚染. *マイコトキシン*, 18, 6-11 (1983). (#591)
 60. 田端節子, 飯田憲司, 木村圭介, 岩崎由美子, 中里光男, 鎌田国広, 広門雅子. 各種市販食品中のオクラトキシン A、B およびシトリニンの汚染実態調査. *食衛誌*, 49, 111-115 (2008). (#592)
 61. 小西良子, 熊谷進, 広瀬雅雄, 佐藤敏彦. 食品中のカビ毒の毒性および曝露評価に関する研究. 平成 16 年度～18 年度総合研究報告書. 厚生労働科学研究事業, (2007). (#593)
 62. Kumagai, S., Nakajima, M., Tabata, S., Ishikuro, E., Tanaka, T., Norizuki, H., Itoh, Y., Aoyama, K., Fujita, K., Kai, S., Sato, T., Saito, S., Yoshiike, N. and Sugita-Konishi, Y. Aflatoxin and ochratoxin A contamination of retail foods and intake of these mycotoxins in Japan. *Food Addit. Contam.*, 25, 1101-1106 (2008). (#594)
 63. JECFA. JECFA monographs Ochratoxin A: WHO Food Additives Series, No.47. (2001).
 64. JECFA. JECFA monograph: Ochratoxin A: WHO Food Additives Series No.59. 357-429 (2008).
 65. EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the Commission related to ochratoxin A in food. *the EFSA Journal*, 365, 1-56 (2006). (#273)
 66. Galitier, P. Contribution of pharmacokinetic studies to mycotoxicology - ochratoxin A. *Vet. Sci. Commun.*, 1, 349-358 (1978). (#109)
 67. Roth, A., Chakor, K., Creppy, E.E., Kane, A., Rösenthaller, R. and Dirheimer, G. Evidence for an enterohepatic circulation of ochratoxin A in mice. *Toxicology*, 48, 293-308 (1988). (#199)
 68. Kumagai, S. and Aibara, K. Intestinal absorption and secretion of ochratoxin A in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 64, 94-102 (1982). (#156)
 69. Kumagai, S. Effects of plasma ochratoxin A and Luminal pH on the jejunal absorption of ochratoxin A in rats. *Food Chem. Toxicol.*, 26, 753-758 (1988). (#155)
 70. Fuchs, R., Radić, B., Peraica, M., Hult, K. and Pleština, R. Enterohepatic circulation of ochratoxin A in rats. *Period. Biol.*, 90, 69-42 (1988). (#481)
 71. Galtier, P., Alvinerie, M. and Charpentreau, J.L. The pharmacokinetic profiles of ochratoxin A in pigs, rabbits and chickens. *Food Cosmet. Toxicol.*, 19, 735-738 (1981). (#112)
 72. Suzuki, S., Satoh, T. and Yamazaki, M. The pharmacokinetics of ochratoxin A in rats. *Jpn.J. Pharmacol.*, 27, 735-744 (1977). (#220)

73. Breitholz-Emanuelsson, A., Fuchs, R. and Hult, K. Toxicokinetics of ochratoxin A in rat following intratracheal administration. *Nat. Toxins.*, 3, 101-103 (1995). (#72)
74. Hagelberg, S., Hult, K. and Fuchs, R. Toxicokinetics of ochratoxin A in several species and its plasma-binding properties. *J. Appl. Toxicol.*, 9, 91-96 (1989). (#122)
75. Galtier, P., Charpentreau, J.L. and Bodin, G. Evidence for in vitro and in vivo interaction between ochratoxin A and three acidic drugs. *Food Cosmet. Toxicol.*, 18, 493-496 (1980). (#111)
76. Hult, K., Plestina, R., Habazin-Novak, V., Radic, B. and Ceovic, S. Ochratoxin A in human blood and Balkan endemic nephropathy. *Arch. Toxicol.*, 51, 313-321 (1982). (#135)
77. Kumagai, S. Ochratoxin A: Plasma concentration and excretion into bile and urine in albumin-deficient rats. *Food Chem. Toxicol.*, 23, 941-943 (1985). (#154)
78. Stojkovic, R., Hult, K., Gamulin, S. and Plestina, R. High affinity binding of ochratoxin A to plasma constituents. *Biochem. Int.*, 9, 33-38 (1984). (#210)
79. Kuiper-Goodman, T. and Scott, P.M. Risk Assessment of the Mycotoxin Ochratoxin A. *Biomed. Environ. Sci.*, 2, 179-248 (1989). (#153)
80. Mortensen, H.P., Hald, B. and Madeson, A. Feeding experiments with ochratoxin A contaminated barley for bacon pigs. 5. Ochratoxin A in pig blood. *Acta Agric. Scand.*, 33, 235-239 (1983). (#482)
81. Sreemannarayana, O., Frolich, A.A., Vitti, T.G., Marquardt, R.R. and Abramson, D. Studies of the tolerance and disposition of ochratoxin A in young calves. *J. Anim. Sci.*, 66, 1703-1711 (1988). (#208)
82. Hult, K., Hökby, E., Hägglund, U., Gatebeck, S., Rutqvist, L. and Sellyey, G. Ochratoxin A in pig blood: method of analysis and use as a tool for feed studies. *Appl. Environ. Microbiol.*, 38, 772-776 (1979). (#484)
83. Galtier, P., Boneu, B., Charpentreau, J.-L., G., B., Alvinerie, M. and Moré, J. Physiopathology of haemorrhagic syndrome related to ochratoxin A intoxication in rats. *Food Cosmet. Toxicol.*, 17, 49-53 (1979). (#11)
84. Ballinger, M.B., Phillips, T.D. and Kubena, L.F. Assessment of the distribution and elimination of ochratoxin A in the pregnant rat. *J. Food Saf.*, 8, 11-24 (1986). (#483)
85. Breitholz-Emanuelsson, A., R., F., Hult, K. and Appelgren, L.E. Synthesis of ¹⁴C-ochratoxin A and ¹⁴C-ochratoxin B and a comparative study of their distribution in rats using whole body autoradiography. *Pharmacol. Toxicol.*, 70, 255-261 (1992). (#2)
86. Madsen, A., Mortensen, H.P. and Hald, B. Feeding experiments with ochratoxin A contaminated barley for bacon pigs. I. Influence on pig performance and residues. *Acta Agric. Scand.*, 32, 225-239 (1982). (#166)
87. Krogh, P., Elling, F., Hald, B., Jylling, B., Petersen, V.E., Skadhauge, E. and Svendsen, C.K. Experimental arian nephropathy. *Pathol. Microbiol. Scand. A*, 84,

- 215-221 (1976). (#151)
88. Juskiewicz, T., Piskorska-Pliszczynska, J. and Winsniewska, H. Ochratoxin A in laying hens.: Tissue deposition and passage into eggs. In: Mycotoxins and Phycotoxins. Proceedings of the V international IUPAC Symposium, Vienna, Technical University, 1-2 September., 122-125 (1982). (#544)
 89. Fuchs, R., Appelgren, L.-E., Heegelberg, S. and Hult, K. Carbon-14-ochratoxin A distribution in the Japanese quail. (*Coturnix japonica*) monitored by whole body autoradiography. *Poult. Sci.*, 67, 707-714 (1988). (#104)
 90. Piskorska-Pliszczynska, J. and Juskiewicz, T. Tissue deposition and passage into eggs of ochratoxin A in Japanese quail. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, 10, 8-10 (1990). (#188)
 91. Breitholz-Emanuelsson, A., Palminger-Hallen, I., Wholin, P.O., Oskarsson, A., Hult, K. and Olsen, M. Transfer of ochratoxin A from lactating rats to their offspring: A short-term study. *Nat.Toxins*, 1, 347-352 (1993). (#71)
 92. Appelgren, L.E. and Arora, R.G. Distribution of 14C-labelled ochratoxin A in pregnant mice. *Food Chem. Toxicol.*, 21, 563-568 (1983). (#55)
 93. Appelgren, L.E. and Arora, R.G. Distribution studies of 14C-labelled aflatoxin B1 and ochratoxin A in pregnant mice. *Vet Res. Commun.*, 7, 141-144 (1983). (#56)
 94. Fukui, Y., Hoshino, K., Kameyama, Y., Yasui, T., Toda, C. and Nagano, H. Placental transfer of ochratoxin A and its cytotoxic effect on the mouse embryonic brain. *Food Chem. Toxicol.*, 25, 17-24 (1987). (#105)
 95. Hallén, I.P., Breitholtz-Emanuelsson, A., Hult, K., Olsen, M. and Oskarsson, A. Placental and lactational transfer of ochratoxin A in rats. *Nat.Toxins*, 6, 43-49 (1998). (#124)
 96. Ferrufino-Guardia, E.V., Tangni, E.K., Larondelle, Y. and Ponchaut, S. Transfer of ochratoxin A during lactation: Exposure of suckling via the milk of rabbit does fed a naturally contaminated feed. *Food Addit. Contam.*, 17, 167-175 (2000). (#98)
 97. Patterson, D.S.P., Roberts, B.A. and Small, B.J. Metabolism of ochratoxins A and B in the pig during early pregnancy and the accumulation in body tissue of ochratoxin A only. *Food Cosmet. Toxicol.*, 14, 439-442 (1976). (#186)
 98. Mortensen, H.P., Hald, B., Larsen, A.E. and Madeson, A. Ochratoxin A-contaminated barley for sows and piglets. Pig performance and residues in milk and pigs. *Acta Agric. Scand.*, 33, 349-352 (1983). (#485)
 99. Barnikol, H. and Thalmann, A. [Clinical observations in the pig in relation to the mycotoxins ochratoxin A and zearalenone.]. *Tierarztl. Umsch.*, 43, 74-82 (1988). (#492)
 100. Mantle, P. Interpretation of the pharmacokinetics of ochratoxin A in blood plasma of rats, during and after acute or chronic ingestion. *Food Chem. Toxicol.*, 46, 1808-16 (2008). (#424)

101. Vettorazzi, A., Conzalez-Penas, E., Troconiz, I., Arbillage, L., Corcuera, L., Gil, A. and de Cerain, A. A different kinetic profile of ochratoxin A in mature male rats. *Food Chem. Toxicol.*, 47, 1921-1927 (2009). (#476)
102. Denli, M., Blandon, J.C., Guynot, M.E., Salado, S. and Perez, J.F. Efficacy of a new ochratoxin-binding agent (Ocratox) to counteract the deleterious effects of ochratoxin A in laying hens. *Poult. Sci.*, 87, 2266-2272 (2008). (#394)
103. Gross-Steinmeyer, K., Weymann, J., Hege, H.G. and Metzler, M. Metabolism and lack of DNA reactivity of the mycotoxin ochratoxin A in cultured rat and human primary hepatocytes. *Agric.Food Chem.*, 50, 938-945 (2002). (#285)
104. Storen, O., Helgerud, P., Holm, H. and Størmer, F.C. Formation of (4R)-4-hydroxyochratoxin A and ochratoxin B from ochratoxin A by rats. In: *Proceedings, V International IUPAC Symposium Mycotoxins and Phycotoxins, September 1-3, 1982, Vienna, Austria, Austrian Chem. Soc., Vienna, , 321-324 (1982).* (#493)
105. Moroi, K., Suzuki, S., Kuga, T., Yamazaki, M. and Kanisawa, M. Reduction of ochratoxin A toxicity in mice treated with phenylalanine and phenobarbital. *Toxicol.Lett.*, 25, 1-5 (1985). (#176)
106. Stander, M.A., Nieuwoudt, T.W., Steyn, P.S., Shephard, G.S., Creppy, E.E. and Sewram, V. Toxicokinetics of ochratoxin A in vervet monkeys (*Cercopithecus aethiops*). *Arch. Toxicol.*, 75, 262-269 (2001). (#346)
107. Studer-Rohr, I., Schlatter, J. and Dietrich, D.R. Kinetic parameters and intraindividual fluctuations of ochratoxin A plasma levels in humans. *Arch. Toxicol.*, 74, 499-510 (2000). (#352)
108. Pitout, M.J. The hydrolysis of ochratoxin A by some proteolytic enzymes. *Biochem.Pharmacol.*, 18, 485-491 (1969). (#189)
109. Pitout, M.J. and Nel, W. The inhibitory effect of ochratoxin A on bovine carboxypeptidase A in vitro. *Biochem.Pharmacol.*, 18, 1837-1843 (1969). (#190)
110. Paker, R.W., Phillips, T.D., Kubena, L.F., Russel, L.H. and Heidelbaugh, N.D. Inhibition of pancreatic carboxypeptidase A: A possible mechanism of interaction between penicillic acid and ochratoxin A. *J. Environ. Sci. Health, B17*, 77-91 (1982). (#185)
111. Madhyastha, M.S., Marquardt, R.R. and Frohlich, A.A. Hydrolysis of ochratoxin A by the microbial activity of digesta in the gastrointestinal tract of rats. *Arch.Environ.Contam.Toxicol.*, 23, 468-472 (1992). (#165)
112. Hansen, C.E., Dueland, S., Dreven, C.A. and Størmer, F.C. Metabolism of ochratoxin A by primary cultures of rat hepatocytes. *Appl. Environ. Microbiol.*, 43, 1267-1271 (1982). (#125)
113. Stomer, F.C., Storen,O., Hansen,C.E., Pedersen,J.I. and Aasen,A.J. Formation of (4R)- and (4S)-4-hydroxchratoxin A and 10-hydroxyochratoxin A from ochratoxin A

- by rabbit liver microsomes. *Appl. Environ. Microbiol.*, 45, 1183-1187 (1983). (#215)
114. Kanisawa, M. and Suzuki, S. Induction of renal and hepatic tumors in mice by ochratoxin A; a mycotoxin. *Gann*, 69, 599-600 (1978). (#140)
 115. Hult, K., Teiling, A. and Gatenbeck, S. Degradation of ochratoxin A by a ruminant. *Appl. Environ. Microbiol.* *Appl. Environ. Microbiol.*, 32, 443-444 (1976). (#134)
 116. Pettersson, H., Kiessling, K.H. and Ciszuk, P. Degradation of ochratoxin A in rumen. In: *Proceedings, V International IUPAC Symposium Mycotoxins and Phycotoxins*, September 1-3, 1982, Vienna, Austria., Austrian Chemical Society, 313-316 (1982). (#494)
 117. Kiessling, K.H., Pettersson, H., Sandholm, K. and Olsen, M. Metabolism of aflatoxin, ochratoxin, zearalenone, and three trichothecenes by intact rumen fluid, rumen protozoa, and rumen bacteria. *Appl. Environ. Microbiol.*, 47, 1070-1073 (1984). (#144)
 118. Stomer, F.C., Hansen, C.E., Pedersen, J.I., Hvistendhal, G. and Aasen, A.J. Formation of (4R)- and (4S)-4-hydroxyochratoxin A from ochratoxin A by liver microsomes from various species. *Appl. Environ. Microbiol.*, 42, 1051-1056 (1981). (#214)
 119. Stein, A.F., Phillips, T.D., Kubena, L.F. and Harvey, R.B. Renal tubular secretion and reabsorption as factors in ochratoxicosis: Effects of probenecid on nephrotoxicity. *J. Toxicol. Environ. Health*, 16, 593-605 (1985). (#209)
 120. Galtier, J.C., Richoz, J., Welti, D.H., Markovic, J., Gremaud, E., Guengerich, F.P. and Turesky, R.J. Metabolism of ochratoxin A: Absence of formation of genotoxic derivatives by human and rat enzymes. *Chem. Res. Toxicol.*, 14, 34-45 (2001). (#281)
 121. Zepnik, H., Pahler, A., Schauer, U. and Dekant, W. Ochratoxin A-induced tumor formation: is there a role of reactive ochratoxin A metabolites? *Toxicol.Sci.*, 59, 59-67 (2001). (#364)
 122. Stomer, F.C., Kolsaker, P., Holm, H., Rogstad, S. and Elling, F. Metabolism of ochratoxin B and its possible effects upon the metabolism and toxicity of ochratoxin A in rats. *Appl. Environ. Microbiol.*, 49, 1108-1112 (1985). (#216)
 123. Roth, A., Creppy, E.E., Kane, A., Bacha, H., Steyn, P.S., Rösenthaller, R. and Dirheimer, G. Influence of ochratoxin B on the ochratoxin A inhibition of phenylalanyl-tRNA formation in vitro and protein synthesis in hepatoma tissue culture cells. *Toxicol.Lett.*, 45, 307-313 (1989). (#200)
 124. Chakor, K., Creppy, E.E. and Dirheimer, G. In vitro studies on the relationship between hepatic metabolism and toxicity of ochratoxin A. *Arch.Toxicol.Suppl.*, 12, 201-204 (1988). (#80)
 125. Suzuki, S., Moroi, K., Kanisawa, M. and Satoh, T. Effects of drug metabolizing enzyme inducers on carcinogenesis and toxicity of ochratoxin A in mice (abstract).

- Toxicol.Lett., 31(suppl.), 206 (1986). (#491)
126. Zepnik, H., Volkel, W. and Dekant, W. Toxicokinetics of the mycotoxin ochratoxin A in F344 rats after oral administration. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 192, 36-44 (2003). (#365)
 127. Bendele, A.M., Neal, S.B., Oberly, T.J., Thompson, C.Z., Bewsey, B.J., Hill, L.E., Rexroat, M.A., Carlton, W.W. and Probst, G.S. Evaluation of ochratoxin A for mutagenicity in a battery of bacterial and mammalian cell assays. *Food Chem. Toxicol.*, 23, 911-918 (1985). (#244)
 128. Russel, F.G.M., Masereeuw, R. and van Aubel, R.A.M.H. Molecular aspect of renal anionic drug transport. *Annu.Rev.Physiol.*, 64, 563-594 (2002). (#486)
 129. Buist, S.C.N., Cherrington, N.J., Dyran, S.C., Hartley, P. and Klaassen, C.D. Gender-specific and developmental influences on the expression of rat organic anion transporters. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 301, 145-151 (2002). (#487)
 130. Buist, S.C.N. and Klaassen, C.D. Rat and mouse differences in gender-predominant expression of organic anion transporter (Oat1-3; Slc22a6-8) mRNA levels. *Drug Metab.Dispos.*, 32(6), 620-625 (2004). (#488)
 131. Dietrich, D.R., Heussner, A.H. and O'Brien, E. Ochratoxin A: comparative pharmacokinetics and toxicological implications (experimental and domestic animals and humans). *Food Addit.Contam.*, 22, 45-52 (2005). (#261)
 132. Subramanian, S., Kanthasamy, A., Balasubramanian, N., Sekar, N. and Govindasany, S. Ochratoxin A toxicity on carbohydrate metabolism in rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 43, 180-184 (1989). (#218)
 133. Rahimtula, A. and Chong, X. Alterations in calcium homeostasis as a possible cause of ochratoxin A nephrotoxicity. In: Castegnaro, M., Plestina, R., Dirheimer, G., Chernozemsky, I.N. and Bartsch, H., eds, *Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours* (IARC Scientific Publications No. 115) Lyon: IARC Press., 207-214 (1991). (#495)
 134. Braunberg, R.C., Gantt, O., Barton, C. and Friedman, L. In vitro effects of the nephrotoxin ochratoxin A and citrinin upon biochemical function of porcine kidney. *Arch.Environ.Contam.Toxicol.*, 22, 464-470 (1992). (#68)
 135. Röschebthaler, R., Creppy, E.E. and Dirheimer, G. Ochratoxin A: On the mode of action of a ubiquitous mycotoxin. *Toxin Reviews.*, 3, 53-86 (1984). (#489)
 136. Konrad, I. and Röschebthaler, R. Inhibition of phenylalanine tRNA synthetase from *Bacillus subtilis* by ochratoxin A. *FEBS Lett.*, 83, 341-347 (1997). (#20)
 137. Creppy, E.E., Lugnier, A.A.J., Fasiolo, F., Heller, K., Röschebthaler, R. and Dirheimer, G. In vitro inhibition of yeast phenylalanyl-tRNA synthetase by ochratoxin A. *Chem.Biol.Interact.*, 24, 257-262 (1979). (#490)
 138. Creppy, E.E., Lorkowski, G., Beck, G., Röschebthaler, R. and Dirheimer, G. Combined action of citrinin and ochratoxin A on hepatoma tissue culture cells.

- Toxicol.Lett., 5, 375-380 (1980). (#85)
139. Creppy, E.E., Kern, D., Steyn, P.S., Vleggaar, R., Rösenthaller, R. and Dirheimer, G. Comparative study of the effect of ochratoxin A analogues on yeast aminoacyl-tRNA synthetases and on the growth and protein synthesis of hepatoma cells. *Toxicol.Lett.*, 19, 217-224 (1983). (#88)
 140. Creppy, E.E., Schlegel, M., Rösenthaller, R. and Dirheimer, G. Phenylalanine prevents acute poisoning by ochratoxin A in mice. *Toxicol.Lett.*, 6, 77-80 (1980). (#86)
 141. Creppy, E.E., Rösenthaller, R. and Dirheimer, G. Inhibition of protein synthesis in mice by ochratoxin A and its prevention by phenylalanine. *Food Chem. Toxicol.*, 22, 883-886 (1984). (#89)
 142. Creppy, E.E., Størmer, F.C., Kern, D., Rösenthaller, R. and Dirheimer, G. Effect of ochratoxin A metabolites on yeast phenylalanyl-tRNA synthetases and on the growth and in vivo protein synthesis of hepatoma cells. *Chem. Biol. Interactions*, 47, 239-247 (1983). (#87)
 143. Meisner, H. and Krogh, P. Phosphoenolpyruvate carboxykinase as a selective indicator of ochratoxin A induced nephropathy. *Dev. Toxicol. Environ. Sci.*, 14, 199-206 (1986). (#170)
 144. Meisner, H., Cimbala, M.A. and Hanson, R.W. Decrease of renal phospho-enolpyruvate carboxykinase RNA and poly(A) RNA level by ochratoxin A. *Arch. Biochem. Biophys.*, 223, 264-270 (1983). (#173)
 145. Creppy, E.E., Chakor, K., Fischer, M.J. and Dirheimer, G. The mycotoxin ochratoxin A is a substrate for phenylalanine hydroxylase in isolated rat hepatocytes and in vivo. *Arch.Toxicol.*, 64, 279-284 (1990). (#90)
 146. Rahimtula, A.D., Béreziat, J.C., Bussacchini-Griot, V. and Bartsch, H. Lipid peroxidation as a possible cause of ochratoxin A toxicity. *Biochem.Pharmacol.*, 37, 4469-4477 (1988). (#195)
 147. Omar, R.F., Hasinoff, B.B., Mejilla, F. and Rahimtula, A.D. Mechanism of ochratoxin A-stimulated lipid peroxidation. *Biochem.Pharmacol.*, 40, 1183-1191 (1990). (#182)
 148. Braunberg, R.C., Barton, C., Gantt, O. and Friedman, L. Interaction of cetrinin and ochratoxin A. *Nat.Toxins*, 2, 124-131 (1994). (#69)
 149. Baudrimont, I., Betbeder, A.M., Ghabi, A., Pfohl-Leszkowitz, A., Dirheimer, G. and Creppy, E.E. Effect of superoxide dismutase and catalase on the nephrotoxicity induced by subchronical administration of ochratoxin A in rats. *Toxicology*, 89, 101-111 (1994). (#58)
 150. Gekle, M. and Silbernagel, S. The role of the proximal tubule in ochratoxin A nephrotoxicity in vivo: toxodynamic and toxokinetic aspects. *Renal Physiol. Biochem.*, 17, 40-49 (1994). (#113)

151. Gekle, M., Oberleithner, H. and Silbernagl, S. Ochratoxin A impairs postproximal nephron function in vivo and blocks plasma membrane anion conductance in Madin-Darby canine kidney cells in vitro. *Pflugers Arch.*, 425, 401-408 (1993). (#114)
152. Harwig, J., Kuiper-Goodman, T. and Scott, P.M. Microbial food toxicants: Ochratoxins. In: Rechcigl, M., ed., *Handbook of Foodborne Diseases of Biological Origin*, Boca Raton, FL: CRC Press, 193-238 (1983). (#496)
153. Albassam, M.A., Yong, S.I., Bhatnagar, R., Sharma, A.K. and Prior, M.G. Histologic and electron microscopic studies on the acute toxicity of ochratoxin A in rats. *Vet. Pathol.*, 424, 427-435 (1987). (#55)
154. Krogh, P. and Elling, F. Mycotoxic nephropathy. *Vet. Sci. Commun.*, 1, 51-63 (1977). (#150)
155. Elling, F. Ochratoxin A-induced mycotoxic porcine nephropathy: alterations in enzyme activity in tubular cells. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 87, 237-243 (1979). (#95)
156. Elling, F. Feeding experiments with ochratoxin A-contaminated barley to bacon pigs. IV. Renal lesions. *Acta Agric. Scand.*, 33, 153-159 (1983). (#96)
157. Elling, F., Nielsen, J.P., Lillehoj, E.B., Thomassen, M.S. and Stømer, F.C. Ochratoxin A-induced porcine nephropathy: Enzyme and ultrastructure changes after short-term exposure. *Toxicology*, 23, 247-254 (1985). (#97)
158. Krogh, P., Gyrd-Hansen, N., Hald, B., Larsen, S., Neilsen, J.P., Smith, M., Ivanoff, C. and Meisner, H. Renal enzyme activities in experimental ochratoxin A-induced porcine nephropathy: diagnostic potential of phosphoenolpyruvate carboxykinase and gamma-glutamyl transpeptidase activity. *J. Toxicol. Environ. Health*, 23, 1-14 (1988). (#152)
159. Stoev, S.D., Vitanov, S., Anguelov, G., Petkova-Bocharova, T. and Creppy, E.E. Experimental mycotoxic nephropathy in pigs provoked by a diet containing ochratoxin A and penicillic acid. *Vet. Res. Commun.*, 25, 205-223 (2001). (#350)
160. Stoev, S.D., Paskalev, M., MacDonald, S. and Mantle, P. Experimental one year ochratoxin A toxicosis in pigs. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 53, 481-487 (2002). (#351)
161. Verma, R. and Chakraborty, D. Alterations in DNA, RNA and protein contents in liver and kidney of mice treated with ochratoxin and their amelioration by *Emblia officinalis* aqueous extract. *Acta Pol. Pharm.*, 65, 3-9 (2008). (#410)
162. Verma, R. and Chakraborty, D. *Emblia officinalis* aqueous extract ameliorates ochratoxin-induced lipid peroxidation in the testis of mice. *Acta Pol. Pharm.*, 65, 187-194 (2008). (#402)
163. Munro, I.C., Modie, C.A., Kuiper-Goodman, T., Scott, P.M. and Grice, H.C. Toxicologic changes in rats fed graded dietary levels of ochratoxin A. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 28, 180-188 (1974). (#179)

164. Suzuki, S., Kozuka, Y., Satoh, T. and Yamazaki, M. Studies on the nephrotoxicity of ochratoxin A in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 34, 479-490 (1975). (#219)
165. Berndt, W.O. and Hayes, A.W. In vivo and in vitro changes in renal function caused by ochratoxin A in the rat. *Toxicology*, 12, 5-17 (1979). (#64)
166. Kane, A., Creppy, E.E., Rösenthaller, R. and Dirheimer, G. Changes in urinary and renal tubular enzymes caused by subchronic administration of ochratoxin A in rats. *Toxicology*, 42, 233-243 (1986). (#139)
167. NTP. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of ochratoxin A (CAS NO. 303-47-9) in F344/N rats (gavage studies). NIH Publication No. 88-2813 (G. Boorman, Ed.), Research Triangle Park, NC U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health., (1989). (#318)
168. Rached, E., Hard, G.C., Blumbach, K., Weber, K., Draheim, R., Ozden, S., Steger, U., Dekant, W. and Mally, A. Ochratoxin A: 13-week oral toxicity and cell proliferation in male F344/N rats. *Toxicol.Sci.*, 97, 288-298 (2007). (#331)
169. Mally, A., Volkel, W., Amberg, A., Kurtz, M., Wanek, P., Eder, E., Hard, G. and Dekant, W. Functional, biochemical and pathological effects of repeated oral administration of ochratoxin A to rats. *Chem.Res.Toxicol.*, 18, 1242-1252 (2005). (#308)
170. Kitchen, D.N., Carlton, W.W. and Tuite, J. Ochratoxin A and citrinin induced nephrosis in beagle dogs. I. Clinical and clinicopathological features. *Vet. Pathol.*, 14, 154-172 (1977). (#146)
171. Kitchen, D.N., Carlton, W.W. and Tuite, J. Ochratoxin A and citrinin induced nephrosis in beagle dogs. II. Pathology. *Vet. Pathol.*, 14, 261-272 (1977). (#147)
172. Kitchen, D.N., Carlton, W.W. and Hinsman, E.J. Ochratoxin A and citrinin induced nephrosis in beagle dogs III. Terminal renal ultrastructural alterations. *Vet.Pathol.*, 14, 392-406 (1977). (#145)
173. Domijan, A.M., Peraica, M., Ferencic, Z., Cuzic, S., Fuchs, R., Lucic, A. and Radic, B. Ochratoxin A-induced apoptosis in rat kidney tissue. *Arh. Hig. Rada Toksikol.*, 55, 243-248 (2004). (#262)
174. Petrik, J., Zanic-Grubisic, T., Barisic, K., Pepeljnjak, S., Radic, B., Ferenciz, Z. and Cepelak, I. Apoptosis and oxidative stress induced by ochratoxin A in rat kidney. *Arch. Toxicol.*, 77, 685-693 (2003). (#326)
175. Di Giacomo, C., Acquaviva, R., Piva, A., Sorrenti, V., Vanella, L., Piva, G., Casadei, G., L., L.F., Ritieni, A., Bognanno, M., Di Renzo, L., Barcellona, M.L., Morlacchini, M. and Galvano, F. Protective effect of cyanidin 3-O-beta-D-glucoside on ochratoxin A-mediated damage in the rat. *Br. J. Nutr.*, 98, 937-943 (2007). (#458)
176. Domijan, A.M., Peraica, M., Vrdoljak, A.L., Radić, B., Zlender, V. and Fuchs, R. The involvement of oxidative stress in ochratoxin A and fumonisin B1 toxicity in rats.

- Mol. Nutr. Food Res., 51, 1147-1151 (2007). (#452)
177. Kumar, M., Dwivedi, P.M., Sharma, A.K., Singh, N.D. and Patil, R.J. Ochratoxin A and citrinin nephrotoxicity in New Zealand White rabbits: an ultrastructural assessment. *Mycopathologia*, 163, 21-30 (2007). (#297)
 178. Gibson, R., Bailey, C., Kuena, L., Huff, W. and Harvey, R. Impact of L-phenylalanine supplementation on the performance of three-week-old broilers fed diets containing ochratoxin A. 1. Effects on body weight, feed conversion, relative organ weight, and mortality. *Poult. Sci.*, 69, 414-419 (1990). (#119)
 179. Gupta, S., Jindal, N., Khokhar, R.S., Asrani, R.K., Ledoux, D.R. and Rottinghaus, G.E. Individual and combined effects of ochratoxin A and *Salmonella enterica* serovar Gallinarum infection on pathological changes in broiler chickens. *Avian Pathol.*, 37, 265-272 (2008). (#407)
 180. Hanif, N.Q., Muhammad, G., Siddique, M., Khanum, A., Ahmed, T., Gadahai, J.A. and Kaukab, G. Clinico-pathomorphological, serum biochemical and histological studies in broilers fed ochratoxin A and a toxin deactivator (Mycofix Plus). *Br. Poult. Sci.*, 49, 632-642 (2008). (#396)
 181. Kanisawa, M. Synergistic effect of citrinin on hepatorenal carcinogenesis of OA in mice. In: Kurata, H. and Ueno, Y., *Toxigenic Fungi - Their Toxins and Health Hazard*. Tokyo: Kodansha and Amsterdam: Elsevier, 245-254 (1984). (#497)
 182. Bendele, A.M., Carlton, W.W., Krogh, P. and Likkehoj, E.B. Ochratoxin A carcinogenesis in the (C57BL/6J x C3H)F1 mouse. *J.Natl.Cancer Inst.*, 23, 911-918 (1985). (#63)
 183. Ward, J.M., Goodman, D.G., Squire, R.A., Chu, K.C. and Linhart, M.S. Neoplastic and nonneoplastic lesions in aging (C57BL6N/ x C3H/HeN)F1 (B6C3F1) mice. *J.Natl.Cancer Inst.*, 63, 849-854 (1979). (#230)
 184. Bendele, A.M. and Carlton, W.W. Incidence of obstructive uropathy in male B6C3F1 mice on a 24-month carcinogenicity study and its apparent prevention by ochratoxin A. *Lab. Anim. Sci.*, 36, 282-285 (1986). (#62)
 185. Rao, C.N. Obstructive uropathy in group caged male B6C3F1 mice on a 24-month carcinogenicity study. (letter). *Lab. Anim. Sci.*, 37, 8-9 (1987). (#198)
 186. Hard, G.C. Histopathologic evaluation of rat kidney from toxicity and carcinogenicity studies with ochratoxin A. Expert report by International Life Science Institute, Washington DC, USA., (2000). (#547)
 187. USEPA. Benchmark dose software (BMDS) version 1.4.1. <http://www.epa.gov/ncea/bmds/about.html>, (2007).
 188. Arora, R.G. and Frölen, H. Interference of mycotoxins with prenatal development of the mouse. 2. Ochratoxin A induced teratogenic effects in relation to the dose and stage of gestation. *Acta Vet. Scand.*, 22, 535-552 (1981). (#57)
 189. Singh, J. and Hood, R.D. Maternal protein deprivation enhances the teratogenicity of

- ochratoxin A in mice. *Teratology*, 32, 381-388 (1985). (#205)
190. Fukui, Y., Hayasaka, S., Itoh, M. and Tabenchi, Y. Development of neurons and synapses in ochratoxin A-induced microcephalic mice: A quantitative assessment of somatosensory cortex. *Neurotox. Teratol.*, 14, 191-196 (1992). (#106)
 191. Katagiri, R., Kurome, M., Teshima, Y., Ueta, E. and Naruse, I. Prevention of ochratoxin A-induced neural tube defects by folic acid in the genetic polydactyly/arhinencephaly mouse, Pdn/Pdn. *Congenit. Anom. (Kyoto)*, 47, 90-96 (2007). (#451)
 192. Moré, J. and Galtier, P. [Toxicity of ochratoxin A. I. Embryotoxic and teratogenic effect in rats.]. *Ann. Rech.Vet.*, 5, 167-178 (1974). (#498)
 193. Moré, J. and Galtier, P. [Toxicity of ochratoxin A. II. Effect of treatment on the progeny (F1 and F2) of intoxicated rats.]. *Ann. Rech.Vet.*, 6, 379-389 (1975). (#499)
 194. Abdel-Wahhab, M.A., Nada, S.A. and Arbid, M.S. Ochratoxicosis; Prevention of developmental toxicity by L-methionine in rats. *J. Appl. Toxicol.*, 19, 7-12 (1999). (#50)
 195. Wangikar, P.B., Dwivedi, P. and Sinha, N. Effect in rats of simultaneous prenatal exposure to ochratoxin A and aflatoxin B1. I. Maternal toxicity and fetal malformations. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.*, 71, 343-351 (2004). (#361)
 196. Wangikar, P.B., Dwivedi, P., Sharma, A.K. and Sinha, N. Effect in rats of simultaneous prenatal exposure to ochratoxin A and aflatoxin B1. II. Histopathological features of teratological anomalies induced in fetuses. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.*, 71, 352-358 (2004). (#362)
 197. Patil, R.D., Dwivedi, P. and Sharma, A.K. Critical period and minimum single oral dose of ochratoxin A for inducing developmental toxicity in pregnant Wistar rats. *Reprod. Toxicol.*, 22, 679-687 (2006). (#325)
 198. Wangikar, P.B., Dwivedi, P., Sinha, N., Sharma, A.K. and Telang, A.G. Teratogenic effect in rabbits of simultaneous exposure to ochratoxin A and aflatoxin B1. with special reference to microscopic effects. *Toxicology*, 215, 37-47 (2005). (#500)
 199. Obrecht-Pflumio, S., Chassat, T., Dirheimer, G. and Marzin, D. Genotoxicity of ochratoxin A by Salmonella mutagenicity test after bioactivation by mouse kidney microsomes. *Mutat.Res.*, 446, 95-102 (1999). (#321)
 200. Hennig, A., Fink-Gremmels, J. and Leistner, L. Mutagenicity and effects of ochratoxin A on the frequency of sister chromatid exchange after metabolic activation. In: Castegnaro, M., Plestina, R., Dirheimer, G., Chernozemsky, I.N. and Bastsch, H., eds, *Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours*, Lyon, France, International Agency for Research on Cancer.(IARC Scientific Publication No. 115), 255-260 (1991). (#502)
 201. Kuczuk, M.H., Benson, P.M., Heath, H. and Hayes, W. Evaluation of the mutagenic

- potential of mycotoxins using *Salmonella typhimurium* and *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat.Res.*, 53, 11-20 (1978). (#41)
202. Wehner, F.C., Thiel, P.G., van Rensburg, S.J. and Demasius, I.P.C. Mutagenicity to *Salmonella typhimurium* of some *Aspergillus* and *Penicillium* mycotoxins. *Mutat.Res.*, 58, 193-203 (1978). (#296)
 203. Bartsch, H., Malavaille, C., Camus, A.M., Martel-Planche, G., Brun, G., Hautefeuille, A., Sabadie, N., Barbin, A., Kuoki, T., Drevon, C., Piccoli, A. and Montesano, R. Validation and comparative studies on 180 chemicals with *S.typhimurium* strains and V79 Chinese hamster cells in the presence of various metabolizing systems. *Mutat.Res.*, 76, 1-50 (1980). (#501)
 204. Ehrlich, V., Darroudi, F., Uhl, M., Steinkellner, H., Gann, M., Majer, B.J., Eisenbauer, M. and Knasmüller, S. Genotoxic effects of ochratoxin A in human-derived hepatoma (HepG2) cells. *Food Chem. Toxicol.*, 40, 1085-1090 (2002). (#267)
 205. Föllmann, W. and Lucas, S. Effects of the mycotoxin ochratoxin A in a bacterial and a mammalian in vitro mutagenicity test system. *Arch.Toxicol.*, 77, 298-304 (2003). (#278)
 206. Ueno, Y. and Kubota, K. DNA-attacking ability of carcinogenic mycotoxins in recombination-deficient mutant cells of *Bacillus subtilis*. *Cancer Res.*, 36, 445-451 (1976). (#357)
 207. Auffray, Y. and Boutibonnes, P. Evaluation of the genotoxic activity of some mycotoxins using *Escherichia coli*, in the SOS spot test. *Mutat.Res.*, 171, 79-82 (1986). (#242)
 208. Reiss, J. Detection of genotoxic properties of mycotoxins with the SOS chromotest. *Naturwissenschaften*, 73, 677-678 (1986). (#545)
 209. De Groene, E.M., Hassing, I.G., Blonm, M.L., Seinen, W., Fink-Gremmels, J. and Horbach, G.J. Development of human cytochrome P450-expressing cell lines: Application in mutagenicity testing of ochratoxin A. *Cancer Res.*, 56, 299-304 (1996). (#258)
 210. Umeda, M., Tsutsui, T. and Saito, M. Mutagenicity and inducibility of DNA single-strand breaks and chromosome aberrations by various mycotoxins. *Gann*, 68, 619-625 (1977). (#358)
 211. Lioi, M.B., Santoro, A., Barbieri, R., Salzano, S. and Ursini, M.V. Ochratoxin A and zearalenone: a comparative study on genotoxic effects and cell death induced in bovine lymphocytes. *Mutat.Res.*, 557, 19-27 (2004). (#305)
 212. Cooray, R. Effects of some mycotoxins on mitogen-induced blastogenesis and SCE frequency in human lymphocytes. *Food Chem. Toxicol.*, 22, 529-534 (1984). (#83)
 213. Manolova, Y., Manolov, G., Parvanova, L., Petkova-Bocharova, T., Castegnaro, M. and Chernozemsky, I.N. Induction of characteristic chromosomal aberrations, particularly x-trisomy, in cultured human lymphocytes treated by ochratoxin A; a

- mycotoxin implicated in Balkan endemic nephropathy. *Mutat.Res.*, 231, 143-149 (1990). (#313)
214. Mosesso, P., Cinelli, S., Piñero, J., Bellacima, R. and Pepe, G. In vitro cytogenetic results supporting a DNA nonreactive mechanism for ochratoxin A, potentially relevant for its carcinogenicity. *Chem. Res. Toxicol.*, 21, 1235-1243 (2008). (#411)
 215. Degen, G.H., Gerber, M.M., Obrecht-Pflumio, S. and Dirheimer, G. Induction of micronuclei with ochratoxin A in ovine seminal vesicle cell cultures. *Arch. Toxicol.*, 71, 365-371 (1997). (#257)
 216. Dopp, E., Müller, J., Hahnel, C. and Schiffmann, D. Induction of genotoxic effects and nodulation of the intracellular calcium level in Syrian hamster embryo(SHE) fibroblasts caused by ochratoxin A. *Food Chem. Toxicol.*, 37, 713-721 (1999). (#263)
 217. Stetina, R. and Votava, M. Induction of DNA single-strand breaks and DNA synthesis inhibition by patulin, ochratoxin A, citrinin, and aflatoxin B, in cell lines CHO and AWRP. *Folia Biol.*, 32, 128-144 (1986). (#349)
 218. Creppy, E.E., Kane, A., Dirheimer, G., Lafarge-Frayssinet, C., Mousset, S. and Frayssinet, C. Genotoxicity of ochratoxin A in mice: DNA single-strand break evaluation in spleen, liver and kidney. *Toxicol.Lett.*, 28, 29-35 (1985). (#254)
 219. Mori, H., Kawai, K., Ohbayashi, F., Kuniyasu, T., Yamazaki, M., Hamasaki, T. and Williams, G.M. Genotoxicity of a variety of mycotoxins in the hepacyte primary culture/DNA repair test using rat and mouse hepacytes. *Cancer Res.*, 44, 2918-2923 (1984). (#175)
 220. Dorrenhaus, A. and Föllmann, W. Effects of ochratoxin A on DNA repair in culture of rat hepatocytes and porcine urinary bladder epithelial cells. *Arch.Toxicol.*, 71, 709-713 (1997). (#264)
 221. Flieger, A., Dorrenhaus, A., Golka, K., Schulze, H. and Föllmann, W. Genotoxic effect of the mycotoxin ochratoxin A in cultured human urothelial cells. *Occup.Hyg.*, 4, 297-307 (1998). (#503)
 222. Dorrenhaus, A., Flieger, A., Golka, K., Schlze, H., Albrecht, M., Degen, G.H. and Föllmann, W. Induction of unscheduled DNA synthesis in primary human urothelial cells by the mycotoxin ochratoxin A. *Toxicol.Sci.*, 53, 271-277 (2000). (#265)
 223. Simaro-Doorten, Y., Nijmeijer, S., de Nijs-Tjon, L. and Fink-Gremmels, J. Metabolism-mediated ochratoxin A genotoxicity in the single cell gel electrophoresis (comet assay). *Food Chem. Toxicol.*, 44, 261-270 (2006). (#345)
 224. Cosimi, S., Orta, L., Mateos, S. and Cortés, F. The mycotoxin ochratoxin A inhibits DNA topoisomerase II and induces polyploidy in cultured CHO cells. *Toxicol. In Vitro*, 23, 1110-1115 (2009). (#396)
 225. Lebrun, S. and Föllmann, W. Detection of ochratoxin A-induced DNA damage in MDCK cells by alkaline single cell electrophoresis (comet assay). *Arch.Toxicol.*, 75,

- 734-741 (2002). (#300)
226. Arbillaga, L., Azqueta, A., Ezpeleta, O. and de Cerain, A.D. Oxidative DNA damage induced by ochratoxin A in the HK-2 human kidney cell line: Evidence of the relationship with cytotoxicity. *Mutagenesis*, 22, 35-42 (2007). (#240)
 227. Arbillaga, L., Azqueta, A., van Delft, J.H.M. and de Cerain, A.D. In vitro gene expression data supporting a DNA non-reactive genotoxic mechanism for ochratoxin A. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 220, 216-224 (2007). (#241)
 228. Lebrun, S., Golka, K., Schulze, H. and Föllmann, W. Glutathione S-transferase polymorphisms and ochratoxin A toxicity in primary human urothelial cells. *Toxicology*, 224, 81-90 (2006). (#301)
 229. Bose, S. and Sinha, S.P. Modulation of ochratoxin-produced genotoxicity in mice by vitamin C. *Food Chem. Toxicol.*, 32, 533-537 (1994). (#246)
 230. Kumari, D. and Sinha, S.P. Effect of retinol on ochratoxin-produced genotoxicity in mice. *Food Chem. Toxicol.*, 32, 471-475 (1994). (#298)
 231. Mally, A., Pepe, G., Ravppri, S., Fiore, M., Gupta, R., Dekant, W. and Mosesso, P. Ochratoxin A causes DNA damage and cytogenetic effects but no DNA adducts in rats. *Chem.Res.Toxicol.*, 18, 1253-1261 (2005). (#309)
 232. Abdel-Wahhab, M.A., Abdel-Azim, S.H. and El-Nekeety, A.A. Inula crithmoides extract protects against ochratoxin A-induced oxidative stress, clastogenic and mutagenic alterations in male rats. *Toxicon*, 52, 566-573 (2008). (#400)
 233. Kane, A., Creppy, E.E., Roth, A., Röschenthaier, R. and Dirheimer, G. Distribution of the [3H]-label from low doses of radioactive ochratoxin A ingested by rats, and evidence for DNA single-strand breaks caused in liver and kidneys. *Arch.Toxicol.*, 58, 219-224 (1986). (#293)
 234. Zeijezic, D., Domijan, A.-M. and Peraica, M. DNA damage by ochratoxin A in rat kidney assessed by the alkaline comet assay. *Braz.J. Med. Biol. Res.*, 39, 1563-1568 (2006). (#363)
 235. Mally, A. and Dekant, W. DNA adduct formation by ochratoxin A: review of the available evidence. *Food Addit.Contam.*, 22(1), 65-74 (2005). (#306)
 236. Pfohl-Leszkowicz, A. and Castegnaro, M. Further arguments in favour of direct covalent binding of ochratoxin A (OTA) after metabolic biotransformation. *Food Addit.Contam.*, 22, 75-87 (2005). (#327)
 237. Turesky, R.J. Perspective: ochratoxin A is not a genotoxic carcinogen. *Chem.Res.Toxicol.*, 18, 1082-1090 (2005). (#356)
 238. Pfohl-Leszkowicz, A. and Manderville, R.A. Ochratoxin A: An overview on toxicity and carcinogenicity in animals and humans. *Mol. Nutr. Food Res.*, 51(1), 61-99 (2007). (#467)
 239. Pfohl-Leszkowicz, A., Chakor, K., Creppy, E. and Dirheimer, G. DNA adduct formation in mice treated with ochratoxin A. In: Castegnaro,M., Plestina,R.,

- Dirheimer,G., Chernozemsky,I.N. and Bartsch,H., eds, *Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours*. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publications No. 115). 245-253 (1991). (#504)
240. Pfohl-Leszkowicz, A., Grosse, Y., Castegnaro, M., Nicolov, I.G., Chernozemsky, I.N., Bartsch, H., Betbeder, A.M., Creppy, E.E. and Dirheimer, G. Ochratoxin A-related DNA adducts in urinary tract tumours of Bulgarian subjects. In: Castegnaro,M., Plestina,R., Dirheimer,G., Chernozemsky,I.N. and Bartsch,H., eds, *Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract. Tumours*, Lyon, France, International Agency for Research on Cancer. (IARC Scientific Publications No.124), 141-148 (1993). (#505)
 241. Grosse, Y., Baudrimont, I., Castegnaro, M., Betbeder, A.M., Creppy, E.E., Dirheimer, G. and Pfohl-Leszkowicz, A. Formation of ochratoxin A metabolites and DNA adducts in monkey kidney cells. *Chem. Biol. Interactions.*, 95, 175-187 (1995). (#283)
 242. Grosse, Y., Chekir-Ghedira, L., Huc, A., Obrecht-Pflumio, S., Dirheimer, G., Bacha, H. and Pfohl-Leszkowicz, A. Retinol, ascorbic acid and alpha-tocopherol prevent DNA adduct formation in mice treated with the mycotoxins ochratoxin A and zearalenone. *Cancer Lett.*, 114, 225-229 (1997). (#284)
 243. Castegnaro, M., Mohr, U., Pfohl-Leszkowitz, A., Esteve, J., Steinmann, J., Tillmann, T., Michelon, J. and Bartsch, H. Sex- and strain-specific induction of renal tumors by ochratoxin A in rats correlates with DNA adduction. *Int.J.Cancer*, 77, 70-75 (1998). (#248)
 244. Pfohl-Leszkowicz, A., Pinelli, E., Barsch, H., Mohr, U. and Castegnaro, M. Sex- and strain-specific expression of cytochrome P450s in ochratoxin A-induced genotoxicity and carcinogenicity in rats. *Mol. Carcinog.*, 23, 76-85 (1998). (#328)
 245. Obrecht-Pflumio, S. and Dirheimer, G. In vitro DNA and dGMP adducts formation caused by ochratoxin A. *Chem. Biol. Interactions*, 124, 29-44 (2000). (#320)
 246. Rasonyi, T. Mechanistic Investigations in Ochratoxin A Induced Nephrotoxicity and Their Relevance for the Sex Specific Renal Tumor Induction in Rats. Zurich, Switzerland, University of Zurich (Dissertation. ETH No. 11343), (1995). (#333)
 247. Schlatter, C., Studer, R.J. and Rasonyi, T. Carcinogenicity and kinetic aspects of ochratoxin A. *Food Addit.Contam.*, 13(suppl.), 43-44 (1996). (#201)
 248. Faucet, V., Pfohl-Leszkowicz, A., Dai, J., Castegnaro, M. and Manderville, R.A. Evidence for covalent DNA adduction by ochratoxin A following chronic exposure to rats and subacute exposure to pig. *Chem.Res.Toxicol.*, 17, 1289-1296 (2004). (#274)
 249. Manderville, R.A. A case for the genotoxicity of ochratoxin A by bioactivation and covalent DNA adduction. *Chem.Res.Toxicol.*, 18, 1091-1097 (2005). (#312)
 250. Pfohl-Leszkowicz, A., Bartsch, H., Azemar, B., Mohr, U., Esteve, J. and Castegnaro,

- M. MESNA protects rats against nephrotoxicity but not carcinogenicity induced by ochratoxin A, implicating two separate pathways. *Med. Biol.*, 9, 37-43 (2002). (#329)
251. Mally, A., Zepnik, H., Wanek, P., Eder, E., Kingley, K., Ihmels, H., Volkel, W. and Dekant, W. Ochratoxin A: lack of formation of covalent DNA adducts. *Chem.Res.Toxicol.*, 17, 234-242 (2004). (#307)
 252. Dai, J., Park, G., Perry, J.L., Il'ichev, Y.V., Bow, D.A., Pritchard, J.B., Faucet, V., Pfohl-Leschkowicz, A., Manderville, R.A. and Simon, J.D. Molecular aspects of the transport and toxicity of ochratoxin A. *Acc.Chem.Res.*, 37, 874-881 (2004). (#256)
 253. Tozlovanu, M., Faucet-Marquis, V., Pfohl-Leschkowicz, A. and Manderville, R.A. Genotoxicity of the hydroquinone metabolite of ochratoxin A: Structure-activity relationship for covalent DNA adduction. *Chem.Res.Toxicol.*, 18, 1241-1247 (2006). (#506)
 254. Faucet-Marquis, V., Pont, F., Stømer, F.C., Rizk, T., Castegnaro, M. and Pfohl-Leschkowicz, A. Evidence of a new dechlorinated ochratoxin A derivative formed in opossum kidney cell cultures after pretreatment by modulators of glutathione pathways: correlation with DNA adduct formation. *Mol. Nutr. Food Res.*, 50, 530-542 (2006). (#275)
 255. Delatour, T., Mally, A., Richoz, J., Ozden, S., Dekant, W., Ihmels, H., Otto, D., Gasparutto, D., Marin-Kuan, M., Schilter, B. and Cavin, C. Absence of 2'-deoxyguanosine-carbon 8-bound ochratoxin A adduct in rat kidney DNA monitored by isotope dilution LC-MS/MS. *Mol.Nutr.Food Res.*, 52(4), 472-482 (2008). (#259)
 256. Sava, V., Reunova, O., Velasquez, A., Harbision, R. and Sanchez-Ramos, J. Acute neurotoxic effects of the fungal metabolite ochratoxin A. *Neurotoxicology*, 27, 82-92 (2006). (#339)
 257. Belmadani, A., Taramu, G., Betbeder, A.M., Steyn, P.S. and Creppy, E.E. Subchronic effects of ochratoxin A on young adult rat and partial prevention by aspartame, a sweetener. *Hum.Exp.Toxicol.*, 17, 380-386 (1998). (#61)
 258. Zanic-Grubisic, T., Santini, A., Cepelak, I., Barisic, K., Juretic, D. and Pepeljnjak, S. Influence of ochratoxin A treatment on the activity of membrane bound enzymes in rat barain regions. *Biol. Chem. Hoppe Seyler*, 377, 121-127 (1996). (#236)
 259. Dortant, P.M., Peters-Volleberg, G.W.M., Van Loveren, H., Marquardt, R.R. and Speijers, G.J.A. Age-related differences in the toxicity of ochratoxin A in female rats. *Food Chem. Toxicol.*, 39, 55-65 (2001). (#266)
 260. Delibas, N., Altunas, I., Yonden, Z. and Ozcelik, N. Ochratoxin A reduces NMDA receptor suunits 2A and 2B concentrations in rat hippocampus: partial protective effect of melatonin. *Hum. Exp. Toxicol.*, 22, 335-339 (2003). (#260)
 261. Thuvander, A., Breitholtz-Emanuelsson, A. and Olsen, F. Effects of ochratoxin A on the rat immune system after subchronic exposure. *Food Chem. Toxicol.*, 33,

- 1005-1011 (1995). (#223)
262. Thuvander, A., Breitholtz-Emanuelsson, A., Brabencova, D. and Gadhasson, I. Prenatal exposure of Balb/c mice to ochratoxin A: Effects on the immune system in the offspring. *Food Chem. Toxicol.*, 34, 547-554 (1996). (#222)
 263. Thuvander, A., Funseth, E., Breitholtz-Emanuelsson, A., Hallen, I.P. and Oskarsson, A. Effects of ochratoxin A on the rat immune system after perinatal exposure. *Nat.Toxins*, 4, 141-147 (1996). (#221)
 264. Cavin, C., Delatour, T., Marin-Kuan, M., Holzhauser, D., Higgins, L., Bezencon, C., Guignard, G., Junod, S., Richoz-Payot, J., Gremaud, E., Hayes, J.D., Nestler, S., Mantle, P. and Schilter, B. Reduction in antioxidant defence may contribute to ochratoxin A toxicity and carcinogenicity. *Toxicol.Sci.*, 96, 30-39 (2007). (#250)
 265. Alvarez, L., Gil, A.G., Ezpeleta, O., Garcia-Jalon, J.A. and De Cerain, A.L. Immunotoxic effects of ochratoxin A in Wistar rats after oral administration. *Food Chem. Toxicol.*, 42, 825-834 (2004). (#238)
 266. Kanisawa, M., Suzuki, S., Kozuka, Y. and Yamazaki, M. Histopathological studies on the toxicity of ochratoxin A in rats 1. Acute oral toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 41, 55-64 (1977). (#141)
 267. Dwivedi, P. and Burns, R.B. Pathology of ochratoxicosis A in young broiler chicks. *Res.Vet.Sci.*, 36, 92-103 (1984). (#91)
 268. Rupic, V., Liker, B., Muzic, S., Bogdanic, I.C. and Balzer, I. The effects of ochratoxin A in feed on the blood content of lipids and proteins in chickens. [in Serbo-Croatian]. *Arh. Hig. Rada. Toxikol.*, 29, 139-145 (1978). (#546)
 269. Dwivedi, P. and Burns, R.B. Effect of ochratoxin A on immunoglobulins in broiler chicks. *Res.Vet.Sci.*, 36, 117-121 (1984). (#92)
 270. Cambell, M.L., Jr, M., J.D., Huff, W.E. and Doerr, J.A. Evaluation of immunity of young broiler chickens during simultaneous aflatoxicosis and ochratoxicosis. *Poult. Sci.*, 62, 2138-2144 (1983). (#78)
 271. Harvey, R.B., Kubera, L.F., Naqi, S.A., Gyimah, J.E., Corrier, D.E., Paningrahy, B. and Philips, T.D. Immunologic effects of low levels of ochratoxin A in ovo: utilization of a chicken embryo model. *Avian Dis.*, 31, 787-791 (1987). (#127)
 272. Singh, G.S., Chauhan, H.V., Jha, G.J. and Singh, K.K. Immunosuppression due to chronic ochratoxicosis in broiler chicks. *J.Comp.Pathol.*, 103, 399-410 (1990). (#206)
 273. Hatey, F. and Galtier, P. [Short term toxicity of ochratoxin A in rats; some biochemical manifestations of intoxication .]. [in French]. *Ann. Rech. Vet.*, 8, 7-12 (1977). (#507)
 274. Endou, H., Koseki, C., Yamada, H. and Obara, T. Evaluation of nephrotoxicity using isolated nephron segments. *Dev. Toxicol. Environ. Sci.*, 14, 207-216 (1986). (#508)

275. Sokol, P.P., Ripich, G., Holohan, P.D. and Ross, C.R. Mechanism of ochratoxin A transport in kidney. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 246, 460-465 (1988). (#207)
276. Friis, C., Brinn, R. and Hald, B. Uptake of ochratoxin A by slices of pig kidney cortex. *Toxicology*, 52, 209-217 (1988). (#101)
277. Jung, K.Y. and Endou, H. Nephrotoxicity assessment by measuring cellular ATP content. II. Intranephron site of ochratoxin A nephrotoxicity. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 100, 383-390 (1989). (#138)
278. Meisner, H. and Polsinelli, L. Changes in renal mRNA species abundance by ochratoxin A. *Biochem.Pharmacol.*, 35, 661-665 (1986). (#171)
279. Meisner, H. and Selanik, P. Inhibition of renal gluconeogenesis in rats by ochratoxin. *Biochem. J.*, 180, 681-684 (1979). (#172)
280. Stonard, M.D., Gore, C.W., Oliver, G.J.A. and Smith, I.K. Urinary enzymes and protein patterns as indicators of injury to different regions of the kidney. *Fund. Appl. Toxicol.*, 9, 339-351 (1987). (#211)
281. Zlender, V., Breljak, D., Ljubojević, M., Flajs, D., Balen, D., Brzica, H., Domijan, A.M., Peraica, M., Fuchs, R., Anzai, N. and Sabolić, I. Low doses of ochratoxin A upregulate the protein expression of organic anion transporters Oat1, Oat2, Oat3 and Oat5 in rat kidney cortex. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 239, 284-296 (2009). (#368)
282. Rached, E., Hoffmann, D., Blumbach, K., Weber, K., Dekant, W. and Mally, A. Evaluation of putative biomarkers of nephrotoxicity after exposure to ochratoxin a in vivo and in vitro. *Toxicol. Sci.*, 103, 371-381 (2008). (#421)
283. Arbillaga, L., Vettorazzi, A., Gil, A.G., van Delft, J.H., García-Jalón, J.A. and López de Cerain, A. Gene expression changes induced by ochratoxin A in renal and hepatic tissues of male F344 rat after oral repeated administration. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 230, 197-207 (2008). (#416)
284. Hietanen, E., Bartsch, H., Béréziat, J.C., Castegnaro, M. and Michelon, J. Characterization of the cytochrome P450 isozyme that metabolizes ochratoxin A, using metabolic inducers, inhibitors, and antibodies. In: Castegnaro,M., Plestina,R., Dirheimer,G., Chernozemsky,I.N. and Bartsch,H., eds, *Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours* . (IARC Scientific Publication No. 115), Lyon: IAPCPress, 297-304 (1991). (#509)
285. Wügler, F.E., Friedrich, U. and Schlatter, J. Lack of mutagenicity of ochratoxin A and B, citrinin, patulin and conestine in *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutat.Res.*, 261, 209-216 (1991). (#234)
286. Malaveille, C., Brun, G. and Bartsch, H. Dstructure-activity studies in *E. coli* strains on ochratoxin A and its analogues implicate a genotoxic free radical and a cytotoxic thiol derivative as reactive metabolites. *Mutat.Res.*, 307, 141-147 (1994). (#167)
287. Fink-Gremmels, J., John, A. and Blom, M.J. Toxicity and metabolism of ochratoxin A. *Nat.Toxins*, 3, 214-220 (1995). (#100)

288. El Adlouni, C., Pinelli, E., Azemar, B., Zaoui, D., Beane, P. and Pfohl-Leszkowicz, A. Phenobarbital increases DNA adduct and metabolites formed by ochratoxin A: Role of CYP 2C9 and microsomal glutathione-S-transferase. *Environ.Mol.Mutag.*, 35, 123-131 (2000). (#94)
289. Omar, R.F., Gelboin, H.V. and Rahimtula, A.D. Effect of cytochrome p450 induction on the metabolism and toxicity of ochratoxin A. *Biochem.Pharmacol.*, 51, 207-216 (1996). (#183)
290. Seegers, J.C., Bohmer, L.H., Kruger, M.C., Lottering, M.L. and de Kock, M. A comparative study of ochratoxin A-induced apoptosis in hamster kidney and HeLa cells. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 129, 1-11 (1994). (#204)
291. Hoehler, D., Marquardt, R.R., McIntosh, A.R. and Xiao, H. Free radical generation an induced by ochratoxin A and its analogs in bacteria (*Batillus brevis*). *J,Biol.Chem.*, 271, 27388-27394 (1996). (#130)
292. Xiao, H., Madhyastha, S., Marquardt, R.R., Li, S., Vodela, J.K., Frohlich, A.A. and Kempainen, B.W. Toxicity of ochratoxin A, its opened lactone form and several of its analog: Structure-activity relationship. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 137, 182-192 (1996). (#235)
293. Hoehler, D., Marquardt, R.R., McIntosh, A.R. and Hatch, G.M. Induction of free radicals in hepacytes, mitochondria and microsomes of rats by ochratoxin A and its analogs. *Biochim. Biophys. Acta*, 1357, 225-233 (1997). (#131)
294. Randerath, E., Watson, W.P., Zhou, G.D., Chang, J. and Randerath, K. Intensification and depletion of specific bulky renal DNA adducts (I-compounds) following exposure of male F344 rats to the renal carcinogen ferric nitrilotriacetate (Fe-NTA). *Mutat.Res.*, 341, 265-279 (1995). (#196)
295. Randerath, K., Randerath, E., Smith, C.V. and Chang, J. Structural origins of bulky oxidative DNA adducts (type II I-compounds) as deduced by oxidation of oligonucleotides of known sequence. *Chem.Res.Toxicol.*, 9, 247-254 (1996). (#197)
296. Aleo, M.D., Wyatt, R.D. and Schnellmann, R.G. Mitochondrial dysfunction is an early event in ochratoxin A but not oosporein toxicity to rats' renal proximal tubles. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 107, 73-80 (1991). (#52)
297. Swenberg, J.A. and Maronpot, R.R. Chemically induced cell proliferation as a criterion in selecting doses for long-term bioassays. In: *Chemically Induced Cell Proliferation: Implications for Risk Assessment*, New York: Wiley-Liss, 245-251 (1991). (#510)
298. Dietrich, D.R. and Swenberg, J.A. Renal carcinogenesis. . In: Hook,J.B. and Goldstein,R.S., eds, *Toxicology of the Kidney.*, New York: Raven Press, 495-537 (1993). (#511)
299. Hard, G.C. Mechanisms of chemically induced renal carcinogenesis in the laboratory rodent. *Toxicol. Pathol.*, 26, 104-112 (1998). (#126)

300. Li, J.L., Okada, S., Hamazaki, S., Ebina, Y. and Midorikawa, O. Subacute nephrotoxicity and induction of renal cell carcinoma in mice treated with ferric nitrilotriacetate. *Cancer Res.*, 47, 1867-1869 (1987). (#161)
301. Wolf, D.C., Crosby, L.M., George, M.H., Kilburn, S.R., Moore, T.M., Miller, R.T. and DeAngelo, A.B. Time and dose-dependent development of potassium bromate-induced tumors in male Fischer 344 rats. *Toxicol.Pathol.*, 26, 724-729 (1998). (#233)
302. Kurokawa, Y., Hayashi, Y., Maekawa, A., Takahashi, M., Kokubo, T. and Odashima, S. Carcinogenicity of potassium bromate administered orally to F344 rats. *J. Natl. Cancer Inst.*, 71, 965-971 (1983). (#159)
303. Kurokawa, Y., Maekawa, A., Takahashi, M. and Hayashi, Y. Toxicity and carcinogenicity of potassium bromate – A new renal carcinogen. *Environ. Health Perspectives*, 87, 309-335 (1990). (#160)
304. Umemura, T., Takagi, A., Sai, K., Hasegawa, R. and Kurokawa, Y. Oxidative DNA damage and cell proliferation in kidneys of male and female rats during 13-weeks exposure to potassium bromate (KBrO₃). *Arch. Toxicol.*, 72, 264-269 (1998). (#226)
305. Kamp, H.G., Eisenbrand, G., Janzowski, C., Kiossev, J., Latendresse, J.R., Schlatter, J. and Turesky, R.J. Ochratoxin A induces oxidative DNA damage in liver and kidney after oral dosing to rats. *Mol.Nutr.Food Res.*, 49, 1160-1167 (2005). (#292)
306. Aydin, G., Ozcelik, N., Cicek, E. and Soyoz, M. Histopathologic changes in liver and renal tissues induced by ochratoxin A and melatonin in rats. *Hum.Exp.Toxicol.*, 22, 383-391 (2003). (#243)
307. Meki, A.R. and Hussein, A.A. Melatonin reduces oxidative stress induced by ochratoxin A in rat liver and kidney. *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.*, 130, 305-313 (2001). (#317)
308. Ozcelik, N., Soyoz, M. and Kilinc, I. Effects of ochratoxin A on oxidative damage in rat kidney: protective role of melatonin. *J. Appl. Toxicol.*, 24, 211-215 (2004). (#324)
309. Abdel-Wahhab, M.A., Abdel-Galil, M.M. and El Lithey, M. Melatonin counteracts oxidative stress in rats fed an ochratoxin A contaminated diet. *J. Pineal Res.*, 38, 130-135 (2005). (#237)
310. Sutken, E., Aral, E., Ozdemir, F., Uslu, S., Alatas, O. and Colak, O. Protective role of melatonin and coenzyme Q in ochratoxin A toxicity in rat liver and kidney. *Int.J.Toxicol.*, 26, 81-87 (2007). (#353)
311. Bertelli, A.A., Migliori, M., Filippi, C., Gagliano, N., Donetti, E., Panichi, V., Scalori, V., Colombo, R., Mannari, C., Tillement, J.P. and Giovannini, L. Effect of ethanol and red wine on ochratoxin A-induced experimental acute nephrotoxicity. *J.Agric.Food Chem.*, 53, 6924-6929 (2005). (#245)
312. Gagliano, N., Torri, C., Donetti, E., Grizzi, F., Costa, F., Bertelli, A.E., Migliori, M.,

- Filippi, C., Bedoni, M., Panichi, V., Giovannini, L. and Gioia, M. Ochratoxin A-induced renal cortex fibrosis and epithelial-to-mesenchymal transition: molecular mechanism of ochratoxin A injury and potential effects of red wine. *Mol.Med.*, 11, 30-38 (2005). (#280)
313. Ranaldi, G., Mancini, E., Ferruzza, S., Sambuy, Y. and Perozzi, G. Effects of red wine on ochratoxin A toxicity in intestinal Caco-2/TC7 cells. *Toxicol.In Vitro*, 21, 204-210 (2007). (#332)
314. Marin-Kuan, M., Nestler, S., Verguet, C., Bezencon, C., Piguet, D., Mansourian, R., Holzwarth, J., Grigorov, M., Delatour, T., Mantle, P., Cavin, C. and Schilter, B. A toxicogenomics approach to identify new plausible epigenetic mechanisms of ochratoxin A carcinogenesis in rat. *Toxicol.Sci.*, 89, 120-134 (2006). (#315)
315. Adler, M., Müller, K., Rached, E., Dekant, W. and Mally, A. Modulation of key regulators of mitosis linked to chromosomal instability is an early event in ochratoxin A carcinogenicity. *Carcinogenesis*, 30, 711-719 (2009). (#377)
316. Mantle, P., Kulinskaya, E. and Nestler, S. Renal tumorigenesis in male rats in response to chronic dietary ochratoxin A. *Food Addit.Contam.*, 22(suppl.1), 58-64 (2005). (#314)
317. Marin-Kuan, M., Nestler, S., Verguet, C., Bezencon, C., Piguet, D., Delatour, T., Mantle, P., Cavin, C. and Schilter, B. MAPK-ERK activation in kidney of male rats chronically fed ochratoxin A at a dose causing a significant incidence of renal carcinoma. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 224, 174-181 (2007). (#316)
318. Stemmer, K., Ellinger-Ziegelbauer, H., Ahr, H.J. and Dietrich, D.R. Carcinogen-specific gene expression profiles in short-term treated Eker and wild-type rats indicative of pathways involved in renal tumorigenesis. *Cancer Res.*, 67, 4052-4068 (2007). (#348)
319. Sauvant, C., Holzinger, H. and Gelke, M. The nephrotoxin ochratoxin A induces key parameters of chronic interstitial nephropathy in renal proximal tubule cells. *Cell physiol. Biochem.*, 15, 125-134 (2005). (#337)
320. Sauvant, C., Holzinger, H. and Gelke, M. Proximal tubular toxicity of ochratoxin A is amplified by simultaneous inhibition of the extracellular signal-regulated kinases 1/2. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 313, 234-241 (2005). (#338)
321. Schwerdt, G., Holzinger, H., Sauvant, C., Königs, M., Humpt, H.-U. and Gekle, M. Long-term effects of ochratoxin A on fibrosis and cell death in human proximal tubule of fibroblast cells in primary culture. *Toxicology*, 232, 57-67 (2007). (#342)
322. Palli, D., Miraglia, M., Saieva, C., Masala, G., Cava, E., Colatosti, M., Corsi, A.M., Russo, A. and Brera, C. Serum levels of ochratoxin A in healthy adults in Tuscany: correlation with individual characteristics and between repeat measurements. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 8, 265-269 (1999). (#512)
323. Peraica, M., Domijan, A.M., Matasin, M., Lucic, A., Radic, B., Delas, F., Horvat, M.,

- Bosanac, I., Balijs, M. and Grgicevic, D. Variation of ochratoxin A concentration in the blood of healthy populations in some Croatian cities. *Arch.Toxicol.*, 75, 410-414 (2001). (#513)
324. Thuvander, A., Paulsen, J.E., Axberg, K., Johansson, N., Vidnes, A., Enghardt-Barbieri, H., Trygg, K., Lund-Larsen, K., Jahl, S., Widenfalk, A., Bosnes, V., Alexander, J., Hult, K. and Olsen, M. Levels of ochratoxin A in blood from Norwegian and Swedish blood donors and their possible correlation with food consumption. *Food Chem. Toxicol.*, 39, 1145-1151 (2001). (#514)
325. Filali, A., Betbeder, A.M., Baudrimont, I., Benayad, A., Soulaymani, R. and Creppy, E.E. Ochratoxin A in human plasma in Morocco: a preliminary survey. *Hum.Exp.Toxicol.*, 21, 241-245 (2002). (#515)
326. Assaf, H., Beitbeder, A.M., Creppy, E.E., Pallardy, M. and Azouri, H. Ochratoxin A levels in human plasma and foods in Lebanon. *Hum.Exp.Toxicol.*, 23, 495-501 (2004). (#516)
327. Postupolski, J., Karlowski, K. and Kubik, P. Ochratoxin A in maternal and foetal blood and in maternal milk. *Rocz.Panstw.Zaki.Hig.*, 57, 23-30 (2006). (#517)
328. Munoz, K., Vega, M., Rios, G., Munoz, S. and Madariaga, R. Preliminary study of ochratoxin A in human plasma in agricultural zones of Chile and its relation to food consumption. *Food Chem. Toxicol.*, 44, 1884-1889 (2006). (#518)
329. Pacin, A.M., Ciancio, E.V., Motta, E., Resnik, S.L., Villa, D. and Olsen, M. Survey of Argentinean human plasma for ochratoxin A. *Food Addit.Contam.*, 25, 835-841 (2008). (#519)
330. Mally, A., Hard, G.C. and Dekant, W. Ochratoxin A as a potential etiologic factor in endemic nephropathy: lesions learned from toxicity studies in rats. *Food Chem. Toxicol.*, 45, 2254-2260 (2007). (#311)
331. Gilbert, J., Brereton, P. and MacDonald, S. Assessment of dietary exposure to ochratoxin A in the UK using duplicate diet approach and analysis of urine and plasma samples. *Food Addit.Contam.*, 18, 1008-1093 (2001). (#282)
332. Pascale, M. and Visconti, A. Rapid method for the determination of ochratoxin A in urine by immunoaffinity column clean-up and high-performance liquid chromatography. *Mycopathologia*, 152, 91-95 (2001). (#520)
333. Fazekas, B., Tar, A. and Kovacs, M. Ochratoxin A content of urine samples of healthy humans in Hungary. *Acta Vet.Hung.*, 53, 35-44 (2005). (#521)
334. Pena, A., Seifrtová, M., Lino, C., Silveira, I. and Solich, P. Estimation of ochratoxin A in Portuguese population: new data on the occurrence in human urine by high performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Food Chem. Toxicol.*, 44, 1449-1454 (2006). (#522)
335. Jonker, J.W., Merino, G., Musters, S., Van Herwaarden, E., Bolscher, E., Wagenaar, E., Messma, E., Dale, T.C. and Schinkel, A.H. The breast cancer resistance protein

- BCRP (ABC G2) concentrates drugs and carcinogenic Xenotoxins into milk. *Nat.Med.*, 11, 127-129 (2005). (#290)
336. Schrickx, J., Lektarau, Y. and Fink-Gremmels, J. Ochratoxin A secretion by ATP-dependent membrane transporters in Caco-2 cells. *Arch.Toxicol.*, 22, 1-7 (2005). (#341)
 337. Van Herwaarden, A.E., Wagenaar, E., Kaenekamp, B., Merino, G., Jonker, J.W. and Schinkel, A.H. Breast cancer resistance protein (Bcrp1/Abcg2) reduced systemic exposure of the dietary carcinogens aflatoxin A1, IQ and Trp-P-1 but also mediates their secretion into breast milk. *Carcinogenesis*, 27, 123-130 (2006). (#523)
 338. Gareis, M., Martbauer, F., Bauer, J. and Gedek, B. Determination of ochratoxin A in breast milk. *Z. Lebensm. Unters. Forsch.*, 186, 114-117 (1988). (#524)
 339. Micco, C., Ambrozzi, M.A., Miraglia, M., Brera, C., Onori, R. and Benelli, L. Contamination of human milk with ochratoxin A. In: Castegnaro, M., Plestina, R., Dirheimer, G., Chernozemsky, I.N. and Bartsch, H., eds, *Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours*, Lyon, France, International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publication No. 115), 105-108 (1991). (#525)
 340. Breitholz-Emanuelsson, A., Olsen, M., Oskarsson, A., Palminger, I. and Hult, K. Ochratoxin A in cow's milk and in human milk with corresponding human blood samples. *J.AOAC Int.*, 76, 842-846 (1993). (#543)
 341. Kovacs, F., Sandor, G., Vanyl, A., Domany, S. and Zomborsky-Kovacs, M. Detection of ochratoxin A in human blood and colostrums. *Acta Vet.Hung.*, 43, 393-400 (1995). (#526)
 342. Jonsyn, F.E., Maxwell, S.M. and Hendrickse, R.G. Ochratoxin A and aflatoxins in breast milk samples from Sierra Leone. *Mycopathologia*, 131, 121-126 (1995). (#527)
 343. Apostolou, E., El-Nezami, H.S., Ahokas, J.T. and Donohue, D.C. The evaluation of ochratoxin A in human milk in Victoria (Australia). *Rev. Med. Vet.*, 149, 709-711 (1998). (#528)
 344. Skaug, M.A., Helland, I., Solvoll, K. and Saugstad, O.D. Presence of ochratoxin A in human milk in relation to dietary intake. *Food Addit.Contam.*, 18, 321-327 (2001). (#529)
 345. Turconi, G., Guarcello, M., Livieri, C., Comizzoli, S., Maccarini, L., Castellazzi, A.M., Pietri, A., Piva, G. and Roggi, C. Evaluation of xenobiotics in human milk and ingestion by the newborn ? an epidemiological survey in Lombardy (northern Italy). *Eur.J.Nutr.*, 43, 191-197 (2004). (#355)
 346. Navas, S.A., Sabino, M. and Rodriguez-Amaya, D.B. Aflatoxin M1 and ochratoxin A in a human milk bank in the city of San Paulo, Brazil. *Food Addit.Contam.*, 22, 457-462 (2005). (#530)
 347. Hassan, A.M., Sheashaa, H.A., Abdel Fattah, M.F., Ibrahim, A.Z., Gaber, O.A. and

- Sobh, M.A. Study of ochratoxin A as an environmental risk assessment that causes renal injury in breast-fed Egyptian infants. *Pediatr. Nephrol.*, 21, 102-105 (2006). (#286)
348. Hassen, W., Abid, S., Achour, A., Creppy, E. and Bacha, H. Ochratoxin A and beta2-microglobulinuria in healthy individuals and in chronic nephropathy patients in the centre of Tunisia: a hot spot of ochratoxin A exposure. *Toxicology*, 199, 185-193 (2004). (#287)
349. Tancev, I., Evstatiev, P., Dorosiev, D., Panceva, Z. and Cvetkov, G. [Proucavanje na nefrite v Vracanska okoliya.] (in bulgarian). *Savremena Med.*, 7, 14-29 (1956). (#531)
350. Belicza, M., Radnic, M. and Radosevic, Z. [Pathoanatomical findings in kidneys of persons who died from endemic nephropathy.]. In: Danilovic, V., ed., *Proceedings of the 2nd Symposium on Endemic Nephropathy*, Belgrade: Serbian Academy of Science and Arts., 103-108 (1979). (#532)
351. Stoyanov, I.S., Chernozemsky, I.N., Nicolov, I.G., Stoichev, I.I. and Petkova-Boncharova, T.K. Epidemiological association between endemic nephropathy and urinary system tumours in endemic region. *J.Chron.Dis.*, 31, 721-724 (1978). (#217)
352. Radonic, M., Radosevic, Z. and Zupanic, V. Endemic nephropathy in Yugoslavia. In: *The kidney*, Baltimore: Williams & Wilkins, 503-522 (1966). (#533)
353. Hall, P. and Vasiljevic, M. alpha-microglobulin excretion as an index of renal tubular disorders with special reference to endemic Balkan nephropathy. *J.Lab.Clin.Med.*, 81, 897-904 (1973). (#123)
354. Borso, G. Characteristics of clinical data on endemic nephropathy. In: Cvorisek, D., Ceovic, S. and Stavljenic-Rucavina, A., eds, *Endemic Nephropathy in Croatia*, Zagreb: Academia Croatia Scientiarum Medicarum, 73-75 (1996). (#534)
355. Ceovic, S., Hrabar, A. and Saric, M. Epidemiology of Balkan endemic nephropathy. *Food Chem. Toxicol.*, 30, 183-188 (1992). (#79)
356. Vukelic, M., Sostaric, B. and Fuchs, R. Some pathomorphological features of Balkan endemic nephropathy in Croatia. In: Castegnaro, M., Plestina, R., Dirheimer, G., Chernozemsky, I.N. & Bartsch, H., eds, *Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours*. (IARC Scientific Publication No. 115), Lyon: IAPCPress, 37-42 (1991). (#535)
357. Vukelic, M., Sostaric, B. and Belicza, M. Pathomorphology of Balkan endemic nephropathy. *Food Chem. Toxicol.*, 30, 193-200 (1992). (#227)
358. Chernozemsky, I.N., Stoyanov, I.S., Petkova-Bocharova, T.K., Nicolov, I.G., Draganov, I.V., Stoichev, I., Tanchev, Y., Naidenov, D. and Kalcheva, N.D. Geographic correlation between the occurrence of endemic nephropathy and urinary tract tumors in Vratza district, Bulgaria. *J.Cancer*, 19, 1-11 (1977). (#536)

359. Nicolov, I.G., Chernozemsky, I.N., Petkova-Bocharova, T., Stoyanov, I.S. and Stoichev, I.I. Epidemiological characteristics of urinary system tumours and Balkan nephropathy in an endemic region of Bulgaria. *Eur.J.Cancer*, 14, 1237-1242 (1978). (#181)
360. Ceovic, S. and Miletic-Medved, M. Epidemiological features of endemic nephropathy in the focal area of Brodska Posavina, Croatia. In: Cvorisec, D., Ceovic, S. and Stavljenic-Rukavina, A., eds, *Endemic Nephropathy in Croatia*. Zagreb: Academia Croatia Scientiarum Medicarum., 7-21 (1996). (#537)
361. Vukelic, M., Belitza, M., Ceovic, S., Radonic, M., Sostaric, B. and Plestina, R. Urothelial tumours in the region of Balkan endemic nephropathy. In: Dirheimer, G. & Schlagel, M., eds, *Abstracts, 28th Congress of the European Society of Toxicology, 17-19 September 1987, Strasbourg*, 58 (1987). (#538)
362. Djokic, M., Hadzi-Djokic, J., Nikolic, J., Dragicevic, D. and Radivojevic, D. [Comparison of upper urinary tract tumors in the region of Balkan endemic nephropathy with those in other Yugoslav regions.]. *Prog. Urol.*, 9, 61-68 (1999). (#541)
363. Krogh, P. Mycotoxic porcine nephropathy: A possible model for Balkan endemic nephropathy. In: Puhlev, A., ed, *Endemic Nephropathy*, Sofia: Publishing House of the Bulgarian Academy of Science., 266-270 (1974). (#541)
364. Krogh, P. Role of ochratoxin A in disease causation. *Food Chem. Toxicol.*, 30, 213-224 (1992). (#149)
365. Pavlovic, N., Plestina, R. and Krogh, P. Ochratoxin A contamination of foodstuffs in an area with Balkan (endemic) nephropathy. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. B*, 87, 243-246 (1979). (#542)
366. Hult, K., Plestina, R., Habazin-Novak, V., Radic, B. and Ceović, S. Ochratoxin A in human blood and Balkan endemic nephropathy. *Arch.Toxicol.*, 51, 313-321 (1982). (#135)
367. Petkova-Bocharova, T., Chernozemsky, I.N. and Castegnaro, M. Ochratoxin A in human blood in relation to Balkan endemic nephropathy and urinary system tumours in Bulgaria. *Food Addit.Contam.*, 5, 293-301 (1988). (#187)
368. Stefanovic, V., Toncheva, D. and Atanasova, S. Etiology of Balkan endemic nephropathy and associated urothelial cancer. *Am.J.Nephrol.*, 26, 1-11 (2006). (#347)
369. Grollman, A. and Jelaković, B. Role of environmental toxins in endemic (Balkan) nephropathy. *J.Am.Soc.Nephrol.*, 18, 2817-2823 (2007). (#439)
370. Pfohl-Leszkowicz, A., Tozlovanu, M., Manderville, R., Peraica, M., Castegnaro, M. and Stefanovic, V. New molecular and field evidences for the implication of mycotoxins but not aristolochic acid in human nephropathy and urinary tract tumor. *Mol. Nutr. Food Res.*, 51, 1131-1136 (2007). (#449)

371. Karmaus, W., Dimitrov, P., Simeonov, V., Tsoleva, S., Bonev, A. and Georgieva, R. Metals and kidney markers in adult offspring of endemic nephropathy patients and controls: a two-year follow-up study. *Environ.Health.*, 7:11, (2008). (#418)
372. O'Brien, E. and Dietrich, D.R. Ochratoxin A: the continuing enigma. *Crit.Rev.Toxicol.*, 35, 33-60 (2005). (#322)
373. Fink-Gremmels, J. Conclusion from the workshops on ochratoxin A in food: recent developments and significance. Organized by ILSI Europe in Baden (Austria), 29 June-1 July 2005. *Food Addit.Contam.*, 22(suppl.1), 1-5 (2005). (#277)
374. Long, D.T. and Voice, T.C. Role of exposure analysis in solving the mystery of Balkan endemic nephropathy. *Croat. Med. J.*, 48, 300-311 (2007). (#456)
375. Peraica, M., Domijan, A.M. and Sarić, M. Mycotoxic and aristolochic acid theories of the development of endemic nephropathy. *Arh. Hig. Rada Toksikol.*, 59, 59-65 (2008). (#417)
376. Stefanović, V. and Polenaković, M. Fifty years of research in balkan endemic nephropathy: where are we now? *Nephron Clin. Pract.*, 112, c51-56 (2009). (#372)
377. Schiller, A., Gusbeth-Tatomir, P., Pavlovic, N., Ferluga, D., Spasovski, G. and Covic, A. Balkan endemic nephropathy: a still unsolved puzzle. *J.Nephrol.*, 21, 673-680 (2008). (#393)
378. Creppy, E.E., Moukha, S., Bacha, H. and Carratu, M.R. How much should we involve genetic and environmental factors in the risk assessment of mycotoxins in humans? *Int.J.Environ.Res. Public Health*, 2, 186-193 (2005). (#255)
379. Medina, A., Mateo, E.M., Valle-Algarra, F.M., Mateo, F., Mateo, R. and Jiménez, M. Influence of nitrogen and carbon sources on the production of ochratoxin A by ochratoxigenic strains of *Aspergillus* spp. isolated from grapes. *Int J Food Microbiol.*, 122, 93-99 (2008). (#431)
380. Leong, S.-L., Hocking, A.D. and Scott, E.S. Effect of temperature and water activity on growth and ochratoxin A production by Australian *Aspergillus carbonarius* and *A.niger* isolates on a simulated grape juice medium. *Int.J.Food Microbiol.*, 110, 209-216 (2006). (#595)
381. Bucheli, P. and Taniwaki, M.H. Research on the origin, and on the impact of post-harvest handling and manufacturing on the presence of ochratoxin A in coffee. *Food Addit.Contam.*, 19, 655-665 (2002). (#605)
382. Olsen, M., Jonsson, N., Magen, N., Banks, J., Fanelli, C., Rizzo, A., Haikara, A., Dobson, A., Frisvad, J., Holmes, S., Olkku, J., Persson, S. and Börjesson, T. Prevention of ochratoxin A in cereals in Europe. *Advance in Experimental Medicine and Biology.*, Section 4: pp.317-342 (2006). (#606)
383. Pitt, J.I., Hocking, A.D., Bhudhasamai, K., Miscamble, B.F., Wheeler, K.A. and Tanboon-Ek.P. The normal mycoflora of commodities from Thailand. 1. Nuts and oilseeds. *Int.J.Food Microbiol.*, 20, 211-226 (1993). (#607)

384. Pitt, J.I., Hocking, A.D., Bhudhasamai, K., Miscamble, B.F., Wheeler, K.A. and Tanboon-Ek.P. The normal mycoflora of commodities from Thailand. 2.Beans, rice, small grains and other commodities. Int J Food Microbiol., 23, 35-53 (1994). (#608)
385. Pitt, J.I., Hocking, A.D., Miscamble, B.F., Bhudhasamai, K., Kuswanto, K.R., Rahayu, E.S. and Sardjono. The mycoflora of food commodities from Indonesia. J.Food Mycol., 1, 41-60 (1998). (#609)
386. Astoreca, A., Barberis, C., Magnoli, C., Combina, M. and Dalcero, A. Ecophysiological factor effect on growth rate, lag phase and ochratoxin A production by *Aspergillus niger* aggregate strains on irradiated peanut seeds. Int J Food Microbiol., 129, 131-135 (2009). (#385)
387. Astoreca, A., Barberis, C., Magnoli, C., Combina, M. and Dalcero, A. Influence of ecophysiological factors on growth, lag phase and ochratoxin A production by *Aspergillus niger* aggregate strains in irradiated corn grains. Int J Food Microbiol., 129, 174-179 (2009). (#386)
388. Romeo, S.M., Alberto, M.R., Manca de Nadra, M.C. and Vaamonde, G. Inhibition of growth and ochratoxin A biosynthesis in *Aspergillus carbonarius* by flavonoid and non flabonoid compounds. Mycotoxin Res., 25, 165-170 (2009). (#610)
389. Barberis, C., Astoreca, A., Fernandez-Juri, G., Chlze, S., Dalcero, A. and Magnoli, C. Use of propyl paraben to control growth and ochratoxin A production by *Aspergillus* section *Nigri* species on peanut meal extract agar. Int.J.Food Microbiol., 136, 133-136 (2009). (#611)
390. Tassou, C.C., Natskoulis, P.I., Panagou, E.Z., Spiropoulos, A.E. and Magan, N. Impact of water activity and temperature on growth and ochratoxin A production of two *Aspergillus carbonarius* isolates from wine grapes in Greece. J. Food Prot., 70, 2884-2888 (2007). (#432)
391. Bellí, N., Marín, S., Argilés, E., Ramos, A.J. and Sanchis, V. Effect of chemical treatments on ochratoxigenic fungi and common mycobiota of grapes (*Vitis vinifera*). J. Food Prot., 70, 157-163 (2007). (#466)
392. Leong, S.-L., Hocking, A.D. and Pitt, J.I. Occurrence of fruit rot fungi (*Aspergillus* section *Nigri*) on some drying varieties of irrigated grapes. Aust. J. Grape Wine Res., 10, 83-88 (2004). (#603)
393. 横山耕治, 川上裕司, 陰地義樹, 久米田裕子 and 高橋治男. ぶどう園等における section *Nigri* の分布と分離株のオクラトキシン産生性. マイコトキシン, 58, 143-149 (2008). (#604)
394. Fernandes, A., Ratola, N., Cerdeira, A., Alves, A. and Venancio, A. Changes in ochratoxin A concentration during winemaking. Am. J. Enol. Viticult., 58, 92-96 (2007). (#276)
395. Leong, S.-L., Hocking, A.D. and Scott, E.S. The effect of juice clarification, static or rotary fermentation and fining on ochratoxin A in wine. Aust. J. Grape Wine Res.,

- 12, 245-251 (2006). (#303)
396. Caridi, A., Galvano, F., Tafuri, A. and Ritieni, A. Ochratoxin A removal during winemaking. *Enzyme Microb. Technol.*, 40, 122-126 (2006). (#247)
 397. Kurtbay, H.M., Bekçi, Z., Merdivan, M. and Yurdakoç, K. Reduction of ochratoxin A levels in red wine by bentonite, modified bentonites, and chitosan. *J. Agric. Food Chem.*, 56, 2541-2545 (2008). (#420)
 398. Romani, S., Pinnavaia, G.G. and Rosa, M.D. Influence of roasting levels on ochratoxin A content in coffee. *J. Agric. Food Chem.*, 51, 5168-5171 (2003). (#596)
 399. Nehad, E.A., Farag, M.M., Kawther, M.S. and Abdel-Samed, A.K.M. Stability of ochratoxin A during processing and decaffeination in commercial roasted coffee beans. *Food Addit.Contam.*, 22, 761-767 (2005). (#319)
 400. Pérez de Obanos, A., González-Peñas, E. and López de Cerain, A. Influence of roasting and brew preparation on the ochratoxin A content in coffee infusion. *Food Addit.Contam.*, 22, 463-471 (2005). (#597)
 401. 坪内春夫. コーヒーのカビ毒汚染と選別による除去. *日本食品微生物学会雑誌*, 11, 23 (1994). (#612)
 402. Manda, P., Dano, D.S., Kouadio, J.H., Diakite, A., Sangae-Tigori, B., Ezoulin, M.J.M., Soumahoro, A., Dembele, A. and Fourny, G. Impact of industrial treatments on ochratoxin A content in artificially contaminated cocoa beans. *Food Addit.Contam.*, 26, 1081-14088 (2009). (#598)
 403. Scudamore, K.A., Banks, J. and MacDonald, S.J. Fate of ochratoxin A in the processing of whole wheat grains during milling and bread production. *Food Addit.Contam.*, 20, 1153-1163 (2003). (#343)
 404. Valle-Algarra, M., Mateo, E.M., Medina, A., Mateo, F., Gimeno-Adelantado, J.V. and Jiménez, M. Changes in ochratoxin A and type B trichothecenes contained in wheat flour during dough fermentation and bread-baking. *Food Addit.Contam.*, 26, 896-906 (2009). (#599)
 405. Raters, M. and Matissek, R. Thermal stability of aflatoxin B1 and ochratoxin A. *Mycotoxin Res.*, 24, 130-134 (2008). (#600)
 406. Scudamore, K.A., Banks, J.N. and Guy, R.C.E. Fate of ochratoxin A in the processing of whole wheat grain during extrusion. *Food Addit.Contam.*, 21, 488-497 (2004). (#344)
 407. Castells, M., Marin, S., Sanchis, V. and Ramos, A.J. Fate of mycotoxins in cereals during extrusion cooking: a review. *Food Addit.Contam.*, 22, 150-157 (2005). (#249)
 408. Park, J.W., Choi, S.-Y., Hwang, H.-C. and Kim, Y.-B. Fungal mycoflora and mycotoxins in Korean polished rice destined for humans. *Int.J.Food Microbiol.*, 103, 305-314 (2005). (#601)

資料 1

デオキシニバレノール及びニバレノールにおける毒性に関する知見

・ デオキシニバレノール及びニバレノールにおける毒性に関する知見

◎デオキシニバレノール *EU食品科学安全委員会でのTDIの誘導に用いられたLOELまたはNOEL

動物種・系統・性	動物数/群	投与方法	投与材料	投与期間	投与量・用量		所見	指標	LOEL		NOEL		その他	文献		整理番号	毒性の分類										備考	
					(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)			mg/kg体重	mg/kg飼料	mg/kg体重	mg/kg飼料					急性	亜急性	慢性	繁殖	遺伝	免・血	発がん	その他				
ブタ(9～10kg)	3～6	経口投与	精製デオキシニバレノール	単回		0.075、0.1、0.2、0.4	嘔吐	嘔吐	0.1		0.075			Forsythら	1977	38	○											
ブタ(9～10kg)	3	腹腔内投与	精製デオキシニバレノール	単回		0.05、0.075、0.1、0.2	嘔吐	嘔吐	0.05		0.025			Forsythら	1977	38	○											
ブタ(28～51kg)	2～6	経口投与	精製デオキシニバレノール				嘔吐	嘔吐	0.07	(2/6)	0.035		ED50:0.085(私信)	Youngら	1983	189	○											
ブタ(10～15kg)	3	経口投与	精製デオキシニバレノール	単回		0.025、0.05、0.075、0.1、0.2	嘔吐	嘔吐	0.05	(1/3)	0.025			Pestkaら	1987	119	○											
ブタ(10～15kg)	3	腹腔内投与	精製デオキシニバレノール	単回		0.025、0.05、0.075、0.1、0.2	嘔吐	嘔吐	0.05	(1/3)	0.025			Pestkaら	1987	119	○											
ブタ(10～15kg)	3	経口投与	精製3-アセチルデオキシニバレノール	単回		0.025、0.05、0.075、0.1、0.2	嘔吐	嘔吐	0.075					Pestkaら	1987	119	○											
ブタ(10～15kg)	3	腹腔内投与	精製3-アセチルデオキシニバレノール	単回		0.025、0.05、0.075、0.1、0.2	嘔吐	嘔吐	0.075					Pestkaら	1987	119	○											
ブタ(12-25kg)	3	経口投与	精製デオキシニバレノール	単回			嘔吐	嘔吐	0.05	(1/5)	0.025		0.075(2/6)	Prelusky & Trenholm (私信含む)	1993	127	○											
ブタ(12-25kg)	3	腹腔内投与	精製デオキシニバレノール	単回			嘔吐	嘔吐	0.02	(2/4)	0.015		0.020(2/4)	Prelusky & Trenholm (私信含む)	1993	127	○											
ブタ(7.5kg)	2月4日	混餌	人工汚染トウモロコシ(825ppm DON, 3.9ppmZEA, T-2, DAS, FUS-Xは検出できなかった)				嘔吐、ED50は0.085(私信)	嘔吐	0.8	20	0.6	12		Youngら	1983	189	○											
ブタ(34kg)	5	混餌	自然汚染小麦(7.6mg/kg)				嘔吐	嘔吐			0.42	14		Friendら	1984	42	○											

動物種・系統・性	動物数/群	投与法	投与材料	投与期間	投与量・用量		所見	指標	LOEL		NOEL		その他	文献		整理番号	毒性の分類										備考	
					(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)			mg/kg体重	mg/kg飼料	mg/kg体重	mg/kg飼料					急性	亜急性	慢性	繁殖	遺伝	免・血	発がん	その他				
イヌ、6ヶ月齢(2-3kg)	7	皮下投与	精製デオキシニバレノール	単回		0.025～3.8	嘔吐、下痢	嘔吐、下痢	0.1					Yoshizawa & Morooka	1974	186	○											
イヌ、6ヶ月齢(2-3kg)	5	皮下投与	精製15－アセチルデオキシニバレノール	単回		0,025～1	嘔吐、下痢	嘔吐、下痢	0.2					Yoshizawa & Morooka	1974	186	○											
マウス、ddy、6週齢、4週齢	10	経口投与	精製デオキシニバレノール	単回			LD50は46 mg/kg。マウスの死亡例は3日まで多発し、剖検の結果、胃底部出血がきわめて著明な症状であり、全死亡例に認められた。次いで十二指腸、小腸の充血が著しく、脳膜下出血、盲腸充血、辜丸充血も認められた。							Yoshizawa & Morooka	1974	186	○											
マウス、ddy、6週齢、4週齢	10	腹腔内投与	精製デオキシニバレノール	単回			LD50は雄70 mg/kg、雌77 mg/kg。マウスの死亡例は投与後3～4日まで多発し、雌雄マウスとも十二指腸の充血が顕著であり(死亡例の50～80%)、脳膜下出血、胃底部充血、小腸充血がこれに次ぎ、盲腸充血も認められた。生殖器への影響は、雄マウスの辜丸充血が死亡例の20～30%にみられた。							Yoshizawa & Morooka	1974	186	○											
マウス、ddy、6週齢、4週齢	10	経口投与	精製15－アセチルデオキシニバレノール	単回			LD50値は雄34mg/kg。症状はデオキシニバレノールと同じ。							Yoshizawa & Morooka	1974	186	○											
マウス、ddy、6週齢、4週齢	10	腹腔内投与	精製15－アセチルデオキシニバレノール	単回			LD ₅₀ 値は雄49mg/kg、雌47mg/kg。症状はデオキシニバレノールと同じ。							Yoshizawa & Morooka	1974	186	○											
マウス、BALB/cF1、離乳後	3	経口投与	精製デオキシニバレノール	単回			LD50値は78mg/kg。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							Forsellら	1987	37	○											
マウス、BALB/cF1、離乳後	3	腹腔内投与	精製デオキシニバレノール	単回			LD50値は49mg/kg。症状はDONIと同じ。							Forsellら	1987	37	○											
マウス、BALB/cF1、離乳後	3	経口投与	精製15－アセチルデオキシニバレノール	単回			LD50値は34mg/kg。症状はDONIと同じ。							Forsellら	1987	37	○											
マウス、BALB/cF1、離乳後	3	腹腔内投与	精製15－アセチルデオキシニバレノール	単回			LD50値は113mg/kg。症状はDONIと同じ。							Forsellら	1987	37	○											
マウス、Swiss Webster、雄、離乳後	10	混餌	汚染コムギ(6250ppm DON: control118ppm and 53ppm)	7-137日	6.3	0.9	摂餌量減少、10%体重減少	成長抑制	0.9					Arnold	1986	3		○										
マウス、BALB/c、雄、4～6週	4(X3回)	混餌	精製デオキシニバレノール	7日	2.5, 5, 10, 20, 50	0.35, 0.67, 1.3, 2.7, 6.5	摂餌量、体重増加率、胸腺重量の減少、心タンパク質合成量減少(0.35mg/kg)	成長抑制	0.35		0.67			Robbana-Barnatら	1987	149		○						○				

動物種・系統・性	動物数/群	投与法	投与材料	投与期間	投与量・用量		所見	指標	LOEL		NOEL		その他	文献		整理 番号	毒性の分類										備考		
					(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)			mg/kg体重	mg/kg飼料	mg/kg体重	mg/kg飼料					急性	亜急性	慢性	繁殖	遺伝	免・血	発がん	その他					
マウス、BALB/c雄、4~6週	4	混餌	精製デオキシニバレンール	30日	2.5、5、10、20、50	1.3	心病変	心病変	1.3		0.67			Robbana-Barnatら	1987	149		○											
マウス、ICR、雌雄、21日齢	30	混餌	精製デオキシニバレンール	14日	8、12、16	1.2、1.8、2.4	摂餌量減少、成長抑制	成長抑制	<1.2					Rotterら	1992	152		○											
マウス、ICR、雌雄、21日齢	30	混餌	精製デオキシニバレンール	14日	4、8	0.6、1.2	摂餌量減少、成長抑制	成長抑制	<0.6					Rotterら	1992	152		○											
マウス、Swiss Webster、雄、離乳後	10	混餌	汚染コムギ(propylene, glycol-ethanol-DWの抽出物を強制経口投与：DON濃度を測定)	35日	0.5、2、5、10、25	0.75、2.5、7.5	摂餌量減少、胸腺重量減少；脾臓、胸腺、リンパ節、消化管の変化		0.75					Arnoldら	1986	3		○					○		○				
マウス、Swiss Webster、雄、離乳後	24	強制投与	汚染コムギ(propylene, glycol-ethanol-DWの抽出物を強制経口投与：DON濃度を測定)	35日	0.5、2、5、10、25	0.75、2.5、7.5	食道穿孔により死亡(7.5mg/kgでは24匹中23匹が2週間で、2.5mg/kgでは24匹中8匹、12匹がそれぞれ2週間、4週間で死亡)、		2.5		0.75			Arnoldら	1986	3		○							○				
マウス、B6C3F ₁ 、雌、離乳後	8	混餌	精製デオキシニバレンール	56日	0.5、2、5、10、25	0.07、0.28、0.7、1.4、3.5	体重増加率の減少	成長抑制	0.28		0.07			Forsellら	1986	36		○											
マウス、B6C3F ₁ 、雌、離乳後	8	混餌	精製デオキシニバレンール	56日	0.5、2、5、10、25	0.07、0.28、0.7、1.4、3.5	肝重量、腎重量の減少		0.7		0.28			Forsellら	1986	36		○											
マウス、B6C3F ₁ 、雌、離乳後	10	混餌	15-アセチルデオキシニバレンール	56日	0.04 週2回	0.07、0.28、0.7、1.4、3.5	摂餌量、体重増加率の減少；腎重量、脾重量の減少	成長抑制	0.7		0.28			Pestkaら	1986	117		○					○						
マウス、22~25 g	24	混餌		56日	0.1、1、10	0.006	体重増加率減少；腸壊死、尿細管病変；不適切な試験		0.006					Bilgramiら	1993	18		○											
マウス、NMRI、雄、18 g	10	混餌	精製デオキシニバレンール	42日	2、4、8	0.014、0.14、1.4	体重増加率減少；栄養素取り込み障害	成長抑制	1.4		0.14			Hunderら	1991	63		○											
マウス、ICR、雌、3週齢、18 g	14	混餌	精製デオキシニバレンール	14日	3、6、9	0.37~1.5(雄)	摂餌量減少および成長抑制、赤血球数の減少	成長抑制、血液毒性	0.37					Rotterら	1994	153		○					○						
マウス、ICR、雌、3週齢18 g	14	混餌	精製デオキシニバレンール	14日	10	0.4~1.6(雌)	摂餌量減少および成長抑制、赤血球数の減少	成長抑制、血液毒性			0.81			Rotterら	1994	153		○					○						

動物種・系統・性	動物数/群	投与法	投与材料	投与期間	投与量・用量		所見	指標	LOEL		NOEL		その他	文献		整理 番号	毒性の分類								備考		
					(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)			mg/kg体重	mg/kg飼料	mg/kg体重	mg/kg飼料					急性	亜急性	慢性	繁殖	遺伝	免・血	発がん	その他			
マウス、3系統	3～6	混餌	精製デオキシニバレンール	90日	1, 5, 10	1.4	精巢上体への有害作用		>1.4					Sprandoら	1999	162		○		○							
マウス、B6C3F ₁ 雌、22～28日齢	50	混餌	精製デオキシニバレンール	730日		0.1, 0.6, 1.4	体重増加率減少;腫瘍発生率低下	成長抑制	0.5		0.1*			Iversonら	1995	71		○									
ラット、ICR、雄		混餌	汚染コムギ(6250ppm DON: control118ppm and 53ppm)	91日	6.3	0.5	摂餌量および体重増加率の減少	成長抑制	0.5					Arnoldら	1986	3		○									
ラット、Sprague-Dawley、雌雄、離乳後	雄雌各25	混餌	精製デオキシニバレンール	60日		0.25, 0.5, 1	体重増加率減少、摂餌量減量;空腸および脾臓のチミジン取り込み率減少	成長抑制	0.25(雌)		0.5(雌)			Arnoldら	1986	4		○									
ラット、Sprague-Dawley、雌雄、離乳後	雄雌各2	混餌	精製デオキシニバレンール	68日			体重増加率減少、摂餌量減量;空腸および脾臓のチミジン取り込み率減少	成長抑制	1(雌)		1(雌)、0.5(雄)			Arnoldら	1986	4		○									
ラット、Sprague-Dawley、雄、190～210g	10	混餌	人工汚染トウモロコシ (<i>Fusarium graminearum</i> NRRL 58839。96% DON, 4%3,15-dihydroxy-12,13-epoxytrichothec-	90日	20	1	体重増加率減少	成長抑制	1					Morrisseyら	1985	106		○									
ラット、Sprague-Dawley、雌雄、280 g	2	混餌	精製デオキシニバレンール	-	4 x 2	40 x 2	摂餌量減少(対照の46%)	成長抑制	2					Vesonderら	1979	175											
ラット、Wistar、雌、139 g	5	混餌	汚染トウモロコシ	8日	40	2	摂餌量、体重増加率の減少;肝および胸腺の絶対重量減少、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血清パラメータ値の上昇	成長抑制、血液毒性	2					Basilicoら	1997	10		○					○				
ラット、Wistar、雌、139 g	5	混餌	オートクレープで無毒化した汚染トウモロコシ	8日	40	2	血清アルカリホスファターゼ活性の低下	血液毒性	2					Basilicoら	1997	10		○									
ブロイラーのヒナ、雄、試験開始時点で1日齢	60	混餌	自然汚染コムギ (26mg/kgDON。ZEA, T-2, diacetoxyscirpenol, Aflatoxin, ochratoxinは検出できなかった)および精製デオキシニバレンール(6250ppm)	21日	16	1.3	飼料効率低下。DONとT-2(4mg/kg)の混合で飼料効率は有意に減少、さらに、血清総蛋白、アルブミン、コレステロール、乳酸脱水素酵素の低下。	成長抑制	1.3					Kubenaら	1989	85		○								複合汚染: DONとT-2	
ブロイラーのヒナ、雌雄、試験開始時点で1日齢	240	混餌	自然汚染オートムギ (DON, 3-DON, ZEA)	35日	DON:3-ADON: ZEA 0.1:0:0(コントロール)、1.0:0.18:0.15、2.1:0.3:0.26、3.4:0.53:0.5	0.01、0.1、0.21、0.34	摂餌量、体重増加率、屠体重量、心臓、および組織学的パラメータへの影響なし。0.21mg/kgwb/日では他の群に比べて僅かに成長が促進された。				0.21、0.34			Bergsjö & Kaldnussdal	1994	11		○								DONと3-ADON	
ブロイラーのヒナ、雄、試験開始時点で1日齢	36	混餌	自然汚染コムギ (27mg/kg DON。ガスクロマトグラフィーで定量。Aflatoxin, ZEA, ochratoxin, cyclopiazonic acid, 3-acetyl-12-O-acetylphorbol-13-acetate)	21日	16	1.5	摂餌量、体重増加率、血液学的、血清および組織学的パラメータへの影響なし				1.5			Harveyら	1997	55		○									

動物種・系統・性	動物数/群	投与法	投与材料	投与期間	投与量・用量		所見	指標	LOEL		NOEL		その他	文献		整理 番号	毒性の分類									備考		
					(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)			mg/kg体重	mg/kg飼料	mg/kg体重	mg/kg飼料					急性	亜急性	慢性	繁殖	遺伝	免・血	発がん	その他				
ブロイラーのヒナ、雄、試験開始時点で1日齢	36	混餌	自然汚染コムギ (26mg/kg DON。 ZEA, T-2, diacetoxyscirpenol, Aflatoxin, ochratoxinは検出できなかった)および精製トウモロコシ (0.008mg/kg DON)	21日	15	1.3	摂餌量、体重増加率、血液学のおよび血清パラメータへの影響なし;心、ファブリキュウス嚢、砂嚢の相対重量増加		1.3					Kubenaら	1997	86		○										
ブロイラーのヒナ、試験開始時点で1日齢	45	混餌	汚染トウモロコシ (9.8mg/kgDON, 1.24mg/kg15-ADON, 0.725mg/kgNIV, 1.15mg/kgZEA, 1.05mg/kg Moniliformin, 1.43mg/kg Beauvericin,	37日	1.8、3.6、5.3 + 50%の他のマイコキシン	0.14、0.3、0.46	体重増加率、飼料変換率、および血清パラメータへの影響なし;心重量増加;用量に関係し、最高用量で有意		0.46		0.3			Leitgebら	1999	93		○										
シチメンチョウのヒナ、雌、開始時点で1日齢	24		トウモロコシで培養した半精製デオキシニバレノール。(aflatoxin, citrinin, ZEA, sterigmatocystin, diacetoxyscirpenol, ochratoxinA, T-2, fumonisins は検出できなかった)	21日	20	1.6	摂餌量、体重増加率、血液学的、大部分の血清パラメータ、組織検査所見、心重量および腎重量への影響なし;血清中カルシウム減少		1.6					Morrisら	1999	104		○										
マガモ、雌雄、1歳	10	混餌		14日	5.8	1.5	血清、血液学的、および組織学的パラメータへの影響なし				1.5			Bostonら	1996	21		○										
エビ	72	混餌	自然汚染コムギ (1ppmDON, 0.15ppmZEA。他のマイコトキシンは検出できなかった)	112日	0.2、0.5、1	0.007、0.018、, 0.036	成長抑制、用量に関係	成長抑制	0.007					Trigo-Stockliら	2000	168		○										
ネコ、アメリカンショートヘア、1～9歳	2～7	混餌	自然汚染コムギ (37mg/kg DON。 Fuloroquant法で定量。 TLCで1mg/kgの15-ADONが検出されたが、t-2, diacetozyscirpenol,neo solaniol, fusarenoneX, NIV, 3ADON, ZEA, zearalenolは検出限界以下)	14日	1、2、4、6、8、10	0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5	嘔吐;摂餌量減少	成長抑制	0.4		0.3			Hughesら	1999	62		○										
イヌ、ビーグルまたはプリタニー、1～7歳	2～14	混餌	自然汚染コムギ (37mg/kg DON。 Fuloroquant法で定量。 TLCで1mg/kgの15-ADONが検出されたが、t-2, diacetozyscirpenol,neo solaniol, FUS-X, NIV, 3-ADON, ZEAは検出限界以下)	14日	1、2、4、6、8、10	0.075、0.15、0.13、0.45、0.6、0.75	嘔吐;摂餌量減少	成長抑制	0.45		0.3			Hughesら	1999	62		○										
ブタ、30～80kg	1～2	混餌	汚染飼料(若干のほかのマイコトキシンも含有)		2	0.08	体重増加率減少	成長抑制	0.08					Tremholmら	1984	167		○										
ブタ、雄雌、8 kg	4	混餌	汚染コムギ(DONのみ定量)	21日	1-4.2	0.04、0.09	摂餌量、体重増加率の減少	成長抑制	0.18		0.09			Pollmanら	1985	126		○										
ブタ、雄雌、8 kg	4	混餌	汚染コムギ(DONのみ定量)	42日		0.18	摂餌量、体重増加率の減少	成長抑制	0.09		0.04			Pollmanら	1985	126		○										

動物種・系統・性	動物数/群	投与法	投与材料	投与期間	投与量・用量		所見	指標	LOEL		NOEL		その他	文献		整理番号	毒性の分類									備考		
					(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)			mg/kg体重	mg/kg飼料	mg/kg体重	mg/kg飼料					急性	亜急性	慢性	繁殖	遺伝	免・血	発がん	その他				
ブタ、49日齢、14kg、去勢雄	6	混餌	汚染コムギ (26mg/kgDON, Zearalenone, T-2, ochratoxin, aflatoxin)は検出限界 (20ug/kg) 以下	28日	4.5	0.2	摂餌量、体重増加率の減少; 腎病変; フモニシンB ₁ との相互作用	成長抑制	0.2					Harveyら	1996	54		○										
ブタ、若齢		混餌	人工汚染トウモロコシ (825ppm DON, 3.9ppm ZEA。T-2, DAS, FUS-Xは検出できなかった)	21日	1.3、12、20、43	0.06、0.6、0.8、1.6	嘔吐	成長抑制	0.8		0.6			Youngら	1983	189		○										
ブタ、若齢		混餌	人工汚染トウモロコシ (825ppm DON, 3.9ppm ZEA。T-2, DAS, FUS-Xは検出できなかった)	21日	1.3、12、20、43	0.06、0.6、0.8、1.6	拒食	成長抑制	0.6		0.06			Youngら	1983	189		○										
ブタ、若齢		混餌	人工汚染トウモロコシ (825ppm DON, 3.9ppm ZEA。T-2, DAS, FUS-Xは検出できなかった)	21日	1.3、12、20、43	0.06、0.6、0.8、1.6	体重増加率減少	成長抑制	0.06					Youngら	1983	189		○										
ブタ、84日齢、38kg	6	混餌	汚染トウモロコシ (2.5mg/kg、 <i>Fusarium graminearum Schwabe DAOM180377</i> を感染させた。	35日	2.5	0.1	摂餌量、体重増加率の減少	成長抑制	0.1					Friendら	1992	45		○										
ブタ、ヨークシャー、6～7週齢、13kg、去勢雄	6～8	混餌	自然汚染トウモロコシ (28.7mg/kg DON, 8.6mg/kg 15-ADON, 1.1mg/kg ZEA)	28日	0.95、1.8	0.08、0.13	体重増加率減少; 甲状腺重量減少、チロキシン、血清中アルブミンおよびアルブミン:グロブリン比の増加、アルファグロブリン減少	成長抑制、血液毒性	0.8					Rotterら	1994	154		○										
ブタ、ヨークシャー、6～7週齢、13kg、去勢雄	6～8	混餌	自然汚染トウモロコシ (28.7mg/kgDON, 8.6mg/kg15ADON, 1.1mg/kgZEA)	28日	2.8	0.18	体重増加率減少; 甲状腺重量減少、チロキシン、血清中アルブミンおよびアルブミン:グロブリン比の増加、アルファグロブリン減少	成長抑制、血液毒性	0.13		0.08			Rotterら	1994	154		○										
ブタ、18kg、去勢雄	8	混餌	自然汚染トウモロコシ (28.7mg/kg DON, 8.6mg/kg 15-ADON, 1.1mg/kg ZEA)	42日	4	開始時0.26、終了時0.16	体重増加率、摂餌量の減少; しわの多い胃; 血清中タンパク質減少	成長抑制、血液毒性	0.26、一過性					Rotterら	1995	155		○										
ブタ、25kg、雌、去勢雄	7～9	混餌	自然汚染エン麦 (14.6mg/kg DON, 1.76mg/kg 3-ADON, 少量のNIVとZEA	100日	0.5、1、2、4; 対照: 0.1～0.4	0.02、0.04、0.08、0.16	体重増加率および摂餌量の減少	成長抑制	0.16		0.08			Bergsjoら	1992	12		○										
ブタ、雌、去勢雄、21kg、59日齢	7～11	混餌	自然汚染エン麦 (ATリコテセンを分析。12.4mg/kg DON, 1.5mg/kg 3-ADON, 少量のNIVとFUS-X, 少量のNIVとFUS-X, 0.75mg/kg ZEA)	95日	0.7、1.7、3.5	0.04、0.1、0.2	摂餌量、体重増加率の減少、肝重量増加、血清中アルブミン減少	成長抑制、血液毒性	0.1		0.04			Bergsjoら	1993	13		○										
ブタ、去勢雄、27kg	3	混餌	精製デオキシニバレノール	56日	4.7	0.19	摂餌量減少(29%)、体重増加率減少(27%)	成長抑制	0.19					Fosterら	1986	39		○										
ブタ、去勢雄、27kg	3	混餌	精製品、自然汚染トウモロコシ16サンプルと比較 (DON, ZEA, HPLCで定量。0.2mg/kg以下のZEA, 15-ADONを含んでいた)	56日	2.1-5.2	0.08-0.2	摂餌量、体重増加率の大きな減少	成長抑制	0.2					Fosterら	1986	39		○										

動物種・系統・性	動物数/群	投与法	投与材料	投与期間	投与量・用量		所見	指標	LOEL		NOEL		その他	文献		整理番号	毒性の分類									備考	
					(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)			mg/kg体重	mg/kg飼料	mg/kg体重	mg/kg飼料					急性	亜急性	慢性	繁殖	遺伝	免・血	発がん	その他			
ブタ、ヨークシャー、10～20 kg、去勢雄	6	混餌	精製品(P)	32日	1、3	0.08、0.24	体重増加率減少	成長抑制	0.09N					Prelusky ら	1994	128		○									
ブタ、ヨークシャー、10～20 kg、去勢雄	6	混餌	汚染飼料(N)	32日	1、3	0.09、0.22	血漿中アルファグロブリン;コルチゾールの減少		0.24P		0.08P			Prelusky ら	1994	128		○									
ブタ、ヨークシャー、10～13 kg	6	混餌	精製デオキシニバレノール	7日	4、9	0.17、0.27(バイオアベイラビリティ75%)	摂餌量、体重増加率の減少	成長抑制	0.17					Prelusky ら	1997	142		○									
ブタ、ヨークシャー、10～13 kg	6	腹腔内	精製デオキシニバレノール	7日	4、9	0.26、0.53	摂餌量、体重増加率の減少	成長抑制	0.17					Prelusky ら	1997	142		○									
ブタ、60 kg	3～6	混餌	精製デオキシニバレノール	90日	1	～ 0.04	体重増加率減少なし;臨床的影響なし;一部のパラメータでオクラトキシンAとの相互作用				0.04			Lusky ら	1998	99		○									
ブタ、10 kg、雌	9	混餌	精製デオキシニバレノール	56日	0.3、0.6、1.2	0.012、0.024、0.048	体重増加率減少なし				0.048			Gotz-Schrom ら	1998	48		○									
仔ヒツジ、雌雄、3～6ヵ月齢、18 kg	3～4	混餌	自然汚染コムギ(26mg/kg DON, <0.1mg/kg ZEA)	28日	16	0.94	摂餌量、体重増加率、血液学的、血清および組織学的評価項目への影響なし				0.94			Harvey ら	1986	52		○									
ウマ、12.5 歳、雌雄、444 kg		混餌	自然汚染オオムギ(36-44ppm DON。T-2, aflatoxin, deacetoxuscirpenol, ochratowin A, citrinin, ZEAは検出できなかった)	40日	飼料40 mg/kg + 干草1.3 kg/日	0.11	摂餌量、体重増加率、血清評価項目への影響なし				0.11			Johnson ら	1997	74		○									
去勢仔ウシ、293 kg		混餌	人工汚染オオムギ(22.2ppm)	84日	0.9、3.7、6.4、9.2	0.01、0.05、0.07、0.1	摂餌量、体重増加率、血清評価項目への影響なし				0.1			Anderson ら	1996	2		○									
多産および少産ホルスタイン、泌乳期初期	各1	混餌	汚染オオムギ(24mb/kg)	21日	0、2.1、6.3、8.5	0.075、0.22、0.3	摂餌量、体重増加率、第1胃pH、乳量への影響なし				0.3			Ingalls ら	1996	65		○									
マウス、Swiss Webster、離乳後	7～12	混餌	精製デオキシニバレノール	30日		0.38、0.75、1.5、2	F ₀ マウス雌雄の摂餌量、飲水量、体重、生産仔数減少。出生後死亡率の上昇、およびF ₁₃ 仔世代の生後体重、生胎仔数、ならびにF ₁₆ 胎仔平均体重が減少	繁殖毒性(胎仔への影響)	0.375*					Khera ら	1984	79				○						1世代、胎内;2腹仔	
ラット、Sprague-Dawley、30日齢	雄雌各15	混餌	精製デオキシニバレノール			0.25、0.5、1	対照群とデオキシニバレノール1.5 mg/kg/日摂取群との間の仔動物入れ替えは、出生前曝露または出生前+出生後曝露後の仔動物の出生後生存率および体重に悪影響	繁殖毒性(胎仔への影響)			1			Khera ら	1984	79				○						繁殖毒性、1世代、胎内;65日	

動物種・系統・性	動物数/群	投与法	投与材料	投与期間	投与量・用量		所見	指標	LOEL		NOEL		その他	文献		整理 番号	毒性の分類									備考
					(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)			mg/kg体重	mg/kg飼料	mg/kg体重	mg/kg飼料					急性	亜急性	慢性	繁殖	遺伝	免・血	発がん	その他		
ラット、Sprague-Dawley、165 g	雄 10、雌 25	混餌	精製デオキシニバレンール	20		2	繁殖力低下	繁殖毒性 (胎仔への影響)						Kheraら	1984	79				○						繁殖毒性
マウス、Swiss Webster、30 g	15～19	1日1回経口投与	精製デオキシニバレンール	妊娠中、19日		0.5、1、2.5、5、10、15	催奇形性、胎仔吸収増加	繁殖毒性 (胎仔への影響)	5		2.5			Kheraら	1982	78				○						発達毒性、第8～11日
マウス、Swiss Webster、30 g	15～19	1日1回経口投与	精製デオキシニバレンール	妊娠中、19日		0.5、1、2.5、5、10、15	胎仔の肋骨欠損および肋骨融合。	繁殖毒性 (胎仔の骨格異常)	1		0.5			Kheraら	1982	78				○						
ラット、Fischer 344、15週	雌23	混餌		妊娠中、21日	0.5、2、5	0.025、0.1、0.25	催奇形性なし、繁殖毒性なし；母動物体重減少	母体体重減少	0.1		0.025			Morrisseyら	1984	105				○						発達毒性、第1～21日
ラット		経口投与	精製デオキシニバレンール			0.2、1、5、10	胎仔毒性；骨化遅延	繁殖毒性 (胎仔への影響)	1		0.2			Tutell'ianら	1991	172				○						発達毒性、第7～15日
ウサギ、3.2kg	13～15	混餌	精製デオキシニバレンール	妊娠中、30日	7.5、15、30、60、120、240	0.3、0.6、1、1.6、1.8、2	胎仔吸収増加；母動物および胎仔の体重減少。催奇性はみられなかった。	繁殖毒性 (胎仔への影響)	1		0.6			Kheraら	1986	80				○						発達毒性、第0～30日
産卵鶏、白色レグホン、20～23週齢	12	混餌	自然汚染エン麦 (12.1mg/kg DON、1.8mg/kg 3-ADON、少量のNIVとZEA)	14～56日	0.12、2.5、3.1、4.9 + 12%の3-アセチル デオキシニバレンール	0.006、0.12、0.15、0.25	摂餌量、体重、産卵、繁殖力、孵化率、孵化前死亡、幼鳥生存率、体重、発達異常への影響なし。若鶏の成長異常；骨化遅延、排泄腔閉鎖、心異常	繁殖毒性 (仔への影響)	0.12					Bergsjöら	1993b	14				○						発達毒性、70日
ブタ、ヨークシャー、178日齢	3	混餌	自然汚染コムギ (7.1ppm)	約50日	0.13、1.7、3.5	0.003、0.04、0.07	母動物毒性；胎仔体重減少；肉眼的奇形なし	繁殖毒性 (母、胎仔)	0.07		0.04			Friendら	1983	41				○						発達毒性、妊娠第1～54日
ブタ、ヨークシャー、90 kg	1	混餌	自然汚染コムギ (7.1ppm)	3週	0.2、3.8、6.2	0.003、0.06、0.09	母動物毒性なし；胎仔および仔動物への影響なし				0.09			Friendら	1986b	43				○						発達毒性、妊娠期から授乳期にかけて
マウス、IL-6KO [B6129-IL6(tmlKopf)(IL-6遺伝子欠乏)]、WT [B3129F2(B6129.1L6)に野生型を]	3～6	混餌	精製デオキシニバレンール	10		1.5	体重の低下。精巣の相対重量および精巣の精子細胞数にわずかな変化が認められたが、組織学的変化は見られなかった。							Sprandoら	1999	162				○						
ブタ、ヨークシャー、23 kg、雄、未経産雌	12～18	混餌	自然汚染小麦(7.6mg/kg DON)。および人為的に <i>Fusarium graminearum</i> Schwabe DAOM180377を感染させた汚染トウモロコシ		3.7(小麦)、4.2 (トウモロコシ)	0.14(小麦)、0.17 (トウモロコシ)	23～29%の摂餌量減少。精巢(精上皮)および卵巣(卵胞)の組織学検査では、飼料に帰する性発達の有意な差が認められなかった							Friendら	1986	44				○						
ラット、Sprague-Dawley、交配前の雄および雌、190～210g		混餌	精製デオキシニバレンール				体重増加率の低下。投与ラット間交配の妊娠成功率低下50%(対象：80%)。仔動物の性比、生存率、平均同腹仔数および平均同腹仔体重に差はなかった。生後14～21体重増加率の減少。投与群仔動物の精巣および卵巣に投与に関係する組織学的異常は認められなかった	繁殖毒性 (妊娠成功率低下)						Morrisseyら	1985	106				○						

動物種・系統・性	動物数/群	投与法	投与材料	投与期間	投与量・用量		所見	指標	LOEL		NOEL		その他	文献		整理番号	毒性の分類										備考
					(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)			mg/kg体重	mg/kg飼料	mg/kg体重	mg/kg飼料					急性	亜急性	慢性	繁殖	遺伝	免・血	発がん	その他			
マウス、Swiss Webster、離乳後の雄	12	経口投与	精製デオキシニバレンール	5週		0.75、2.5、7.5	ヒツジ赤血球に対する抗体応答が抑制され、低用量群における脾臓および胸腺の重量が減少した	免疫毒性 (抗体応答)	0.75		ND			Tryphonaら	1984	169							○				
マウス、Swiss Webster、離乳後の雄	6～10	混餌	精製デオキシニバレンール	5週		0.25、0.5、1	ヒツジ赤血球に対する抗体応答への影響はなかった。Listeria monocytogenes人為感染から死亡までの時間を用量に関係して短縮し、フィトヘマグルチニンによる脾臓リンパ球の増殖能を高め(0.5、1 mg/kg bw/日),易感染性が認められた。	免疫毒性 (フィトヘマグルチニンによる脾臓リンパ球の増殖能)	0.5		0.25*			Tryphonaら	1986	346							○				
マウス、B6C3F ₁ 、雄、15～18g	5～10	混餌	精製デオキシニバレンール	2～4週	5、25	1、5	ヒツジ赤血球に対するブラーク形成細胞応答が弱く、スカシガイヘモシアニンへの過敏症反応が遅延し、 <i>L. monocytogenes</i> 除去能が低下した(25 mg/kg bw/日)。パイエル板のレベルでIgA分泌細胞への分化を刺激した。	免疫毒性 (免疫応答の低下)	5a	25	1a	5		Pestkaら	1987b	118							○				
マウス、BALB/c、雄、6週齢	4～17	混餌	精製デオキシニバレンール	1～2週	2.5、5、10、20、50	0.37、0.75、1.5、3、7.5	ヒツジ赤血球に対する応答、フィトヘマグルチニンおよびリボ多糖類に対する脾臓白血球応答、ならびにフィトヘマグルチニンに対する胸腺応答の低下が認められ、胸腺重量が広範囲の萎縮を伴って減少した(10 mg/kg bw/日)。	免疫毒性 (免疫応答の低下)	1.5a	10	0.751	5		Robbana-Barnatら	1988	150							○				
マウス、BALB/c、雄、7週齢	10	飲料水	精製デオキシニバレンール	4週	0.2、1、3 mg/l	水 0.024、0.12、0.36	飲水量および摂餌量の減少を引き起こさなかった。感染による死亡(1、3 mg/l摂取)。 <i>S. enteritidis</i> に対するIgM抗体応答(p < 0.005)(液性)および遅延型過敏症(p < 0.05)(細胞性)が有意に抑制された(2 mg/l)	左記の免疫毒性指標によりLOAELを含有率50.12mg/kg bw/日とした。 ※ 統計的	0.12		0.024			Sugita-Konishiら	1998	163							○				
マウス、Han: NM RI、8～10週齢	5～10	経口投与	精製デオキシニバレンール	単回		12.5	乳房炎起炎菌の <i>S. hyicus</i> への抵抗性を高め、 <i>M. avium</i> への抵抗性に変化はなかった。 <i>S. hyicus</i> に感染させたマウスでは、血清中IgAが増加。		6.25		ND			Atroschiら	1994	5	○						○				
マウス、Han: NM RIⅡ、8～10週齢	5～11	経口投与	精製デオキシニバレンール	1週		6.25	<i>S. hyicus</i> への抵抗性を高め、 <i>M. avium</i> への抵抗性に変化はなかった。 <i>S. hyicus</i> に感染させたマウスでは、血清中IgA、IgMおよびIgGを増加させた。							Atroschiら	1994	5							○				
マウス、B6C3F ₁ 、雌	8匹/群	混餌	精製デオキシニバレンール	6週	0.5、2.0、5.0、10、25	0.1、0.4、1.2、5	白血球数の減少白血球数の減少(10mg/kg bw/日。血清中IgAが増加(0.4mg/kg bw/日)。血清IgMレベルが低下(5mg/kg bw/日)。	血液毒性 (白血球数の減少(NOAELのパラメーター))、免疫毒性	0.4a	2	0.1a	0.5		Forsellら	1986	36							○				
マウス、B6C3F ₁ 、雌雄、8週齢	雌雄それぞれ7～9	混餌	精製デオキシニバレンール	4～12週	10		血清IgAレベルを持続的に有意に高める	免疫毒性(IgA産生増加)	2a	10	0.4a	2		Greeneら	1994	49							○				
マウス、B6C3F ₁ 、雌雄、8週齢8週齢	雌雄それぞれ7～9	混餌	精製デオキシニバレンール	12週	0.5、2.0、5.0、10、25	2	腎、糸球体間質におけるIgA増加。血尿。IgA免疫複合体の増加。	免疫毒性(IgA産生増加)	0.4a	2	ND			Greeneら	1994	49							○				
マウス、雄、B6C3F ₁	3	経口投与	精製デオキシニバレンール	2～7日		5、25	炎症性サイトカインのIL-1ベータ、IL-6、およびTNF-アルファ;Tヘルパー1型サイトカインのインターフェロン(IFN)-ガンマおよびIL-2;ならびにTヘルパー2型サイトカインのIL-4およびIL-10のmRNAを有意に誘導	免疫毒性	2		0.5			Zhouら	1997	0							○				
マウス、B6C3F ₁ 、雌雄、22～28日齢	50	混餌	精製デオキシニバレンール	2年	0、1、5、10	雄:0、0.1、0.5、1.1 雌:0、0.1、0.7、1.6	雌だけに血清IgAおよびIgGレベルの用量に関係した線形の上昇が認められた。腫瘍発生率や発癌性には影響なし。	免疫毒性 (抗体産生増加)			0.1*			Iver-sonら	1995	71				○			○	○			

動物種・系統・性	動物数/群	投与法	投与材料	投与期間	投与量・用量		所見	指標	LOEL		NOEL		その他	文献		整理番号	毒性の分類									備考	
					(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)			mg/kg体重	mg/kg飼料	mg/kg体重	mg/kg飼料					急性	亜急性	慢性	繁殖	遺伝	免・血	発がん	その他			
マウス、B6C3F ₁ 、雌、離乳後8～10週齢	5～10	半精製飼料	精製デオキシニバレンール	24週	2、10、25、50	(0.3、1.5、3.75、7.5)	血清IgAレベルは25ppmボミトキシシ投与マウスにおいて最大上昇した。IgG、IgMは減少。腎、糸球体間質におけるIgA増加。パリエル板のIgA産生細胞の分化誘導。	免疫毒性 (IgA産生増加)						Pestkars	1989	120								○			
鶏、白色レグホン、雄、ヒナ、1日齢	10	混餌	自然汚染コムギ (26mg/kg DON。ZEA, T-2, ochratoxin, aflatoxinは検出できなかった),	18週	18	2.25	第14週に行われたニューカッスル病ワクチンの接種に対する抗体応答を抑制	免疫毒性 (免疫応答低下)						Harvey	2000	53								○			
鶏、白色レグホン、雄、ヒナ、1日齢	3	混餌	自然汚染コムギ (26mg/kg DON。ZEA, T-2, ochratoxin, aflatoxinは検出できなかった),	単回	50	6.25	PHAに対する脾臓リンパ球幼若化現象の抑制	免疫毒性 (免疫応答低下)						Harvey	2000	53	○							○			
ブタ、去勢雄ヨークシャー、6～7週齢	6～8	混餌	自然汚染トウモロコシ (ADONをDON含有率の約25%、ZEAを約4%含んでいた)	28日	0.95、1.8、2.8	0.08、0.13、0.18	ヒツジ赤血球に対する抗体応答が遅延(0.13、0.18 mg/kg bw/日)。マイトジェンに対する末梢血単核細胞増殖応答に対する投与の影響はなかった。分葉核好中球数、桿状核好中球数の増加による総白血球数の増加。	免疫毒性 (免疫応答低下)	0.08					Rotters	1994	154								○			
ブタ、雌、去勢雄ノルウエーランドレースブタ	7～11	混餌	自然汚染エン麦 (アトリコテセンを分析。12.4mg/kg DON, 1.5mg/kg 3-ADON, 少量のNIVとFUS-X, 0.75mg/kgZEA		0、0.7、1.7、3.5	0、0.04、0.1、0.2	飼料摂取量の低下 (1.7 mg/kg以上)。血清IgAレベルの上昇。IgA腎症の証拠は得られなかった。	免疫毒性 (IgA産生増加)	(0.1)	1.7				Bergsjö	1993	13								○			
マウス、雌、B6C3F ₁ 、8～9週齢	12	混餌	精製デオキシニバレンール	16、24週	25		糸球体間質への著明なIgA沈着	糸球体間質へのIgA沈着						Dong	1993	30								○			
マウス、雌 NZBW/F1、雌 MRL/lpr、雄 BXSB、5～6週齢	6～7	混餌	精製デオキシニバレンール	9～14週	5、10	1、2	IgA腎症を誘発したが、ループス症状を悪化させることはなかった。	腎障害 (IgA腎症)						Banotai	1999	9								○			
マウス、BALB/c、雄	3	経口投与	精製デオキシニバレンール	単回		0.1、0.5、1、5、25	IL-1ベータ、IL-6、およびTNF-アルファ; Tヘルパー1型サイトカインのインターフェロン (IFN)-ガンマおよびIL-2; ならびにTヘルパー2型サイトカインのIL-4およびIL-10のmRNAを有意に誘導 (5、25mg/kg bw/日) 脾臓ではパリエル板に比べてこうした作用が顕著であった。	免疫毒性			1			Zhou	1997	??	○							○			
マウス、BALB/c、雄	3	経口投与	精製デオキシニバレンール	2、4、7日		0.5、2、5	IL-1ベータ、IL-6、TNF-アルファ、IL-12p35、IL-12p40、IL-2、およびIL-10のmRNAの相対存在度が用量に関係する増加を示した (2、5 mg/kg bw/日)。				0.5			PMID: 9707511	1998								○				
ラット、Sprague-Dawley、雄 (180g)	6	経口投与	精製デオキシニバレンール	単回		2.5	ラットの脳のすべての部位でセロトニン (HT) と5-ヒドロキシインドール-3-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。	神経毒性						Fitzpatrick	1988	33										神経毒性	
ニワトリ、Single Combホワイトレグホン、28日齢	6	経口投与	精製デオキシニバレンール	単回		2.5	視床下部と海馬のノルエピネフリン (NE) が減少し橋と延髄のドーパミン (DA) が減少	神経毒性						Fitzpatrick	1988	33										神経毒性	
ブタ、去勢雄ヨークシャー、8～12週齢	4	静脈内投与	精製デオキシニバレンール	30分間隔で6回		10	脳脊髄液中で5-ヒドロキシインドール-3-酢酸濃度が8時間後まで上昇。ホモバニリン酸濃度の急速な低下。	神経毒性	0.06					Prelusky	1992	140										神経毒性	

動物種・系統・性	動物数/群	投与法	投与材料	投与期間	投与量・用量		所見	指標	LOEL		NOEL		その他	文献		整理番号	毒性の分類									備考	
					(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)			mg/kg体重	mg/kg飼料	mg/kg体重	mg/kg飼料					急性	亜急性	慢性	繁殖	遺伝	免・血	発がん	その他			
ブタ、去勢雄ヨークシャー、8～12週齢	4	胃内投与	精製デオキシニバレノール	30分間隔で6回		30	脳脊髄液中で5-ヒドロキシインドール-3-酢酸濃度が20時間後まで上昇。セロトニン作動活動の低下に伴ってドパミン作動性反応が増加。	神経毒性	0.18					Preluskyら	1992	140										神経毒性	
マウス、ICR、雄、25～30g	8	経口投与	精製デオキシニバレノール			0.01～1	試験食摂取10分前のデオキシニバレノール10～1000 µg/kg bw 経口投与は用量に関係する胃内容物排出抑制をもたらした。腸蠕動運動の抑制 (1mg/kg bw)。	神経毒性						Fioramintiら	1993	32										神経毒性	
ラット、Wistar、雄	8	経口投与	精製デオキシニバレノール			～0.1	小腸における強収縮群を誘発 (5～100 µg/kg bw)	神経毒性						Fioramintiら	1993	32										神経毒性	
ブタ、ヨークシャー、6～8週齢	2	静脈投与	精製デオキシニバレノール	～4回／4週間			催吐作用のED50は、20 µg/kg bw							Preluskyら	1993	131										神経毒性	
ブタ、ヨークシャー、6～8週齢	2	胃内投与	精製デオキシニバレノール	～4回／4週間			催吐作用のED50は、75 µg/kg bw							Preluskyら	1993	131										神経毒性	
マウスB6C2F1		経口投与					経口LD50は78mb/kg.b.w.							SCF/CS/CNTM/MYC	1999		○										
マウスDDY		経口投与					経口LD50は46mb/kg.b.w.							SCF/CS/CNTM/MYC	1999		○										
ブタ		経口投与					嘔吐	嘔吐	0.05～0.2				総説	Rotterら	1996	156	○										
ブタ		経口投与					拒食、体重減少、下痢。急性中毒発現後に消化管、骨髄、リンパ組織など多様な組織において壊死がみられている。	成長抑制	0.004-0.008	1～2			総説	Rotterら	1996	156											
マウス		経口投与					胃内容排出の遅延	同左	(0.0075-0.15)	0.05～1			総説	Rotterら	1996	156											
マウス・ラット・ブタ							摂取量の低下、体重増加の抑制、血清免疫グロブリンを含むいくつかの血液パラメーター値の変動							Eriksen and Alexander, Baars et al.	1999	原文なし			○(亜慢性)								
幼少ブタ(25kg)	8	混餌	自然汚染エン麦 (14.6mg/kg DON, 1.76mg/kg 3-ADON, 少量のNIVとzearalenone	3ヶ月	4	0.5、1.0、2.0、4.0	体重増加の抑制、肝臓重量の増加、血清タンパク質と血清アルブミン値の低下、血中血球容積、血清カルシウム値と血清リン値の一過性の減少。枝肉品質、IgA、その他の血液パラメーター、または腎臓、脾臓、回腸パイエル板、腸間膜リンパ節、および脾臓の病的変化はなし。	成長抑制			0.04および0.06	1および1.7		Bergasioら	1992	12			○(亜慢性)							汚染飼料にDON以外のカビ毒も混入していた可能性を考慮する必要性あり。	

動物種・系統・性	動物数/群	投与法	投与材料	投与期間	投与量・用量		所見	指標	LOEL		NOEL		その他	文献		整理番号	毒性の分類									備考	
					(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)			mg/kg体重	mg/kg飼料	mg/kg体重	mg/kg飼料					急性	亜急性	慢性	繁殖	遺伝	免・血	発がん	その他			
幼少ブタ(25kg)、59日齢	6	混餌	汚染エン麦混合飼料(12.5mg/kg, DON, 1.5mg/kg, 3-ADON 0.75mg/kgZEAおよび微量のNIVとFUSX含有。	3ヶ月	0、0.7、1.7、3.5		飼料利用効率および体重の減退。肝臓重量の増加、血清タンパク質とアルブミンの減少、および血中血球容積、血清カルシウム、および血清リンの一時降下。	成長抑制		1.7				Bergsjöら	1993	331				○(亜慢性)							
マウス B6C2F1、22～28日齢	50	混餌	精製DON	2年	1、5、10	雄:0.1、0.5、1.1 mg/kg b.w./day、雌:0.1、0.7、または1.5mg/kg b.w./day	体重増加の有意な抑制(雄)。血清免疫グロブリンのIgAとIgGの増加。肝臓重量、精巣の相対重量の増加。脾臓の相対重量が減少(雄)。血液学的パラメーターと臨床化学パラメーター、前癌性変化または腫瘍性変化の発現率には変化なし。	体重増加の有意な抑制、免疫グロブリンのIgAとIgGの増加、肝臓重量増加			0.1	1		Iversonら	1995	71				○				○			
マウス、Sencar、5～8週齢	20	単回局所適用:	精製デオキシニバレノール	26週		DON 0.2mg＋PMA数回またはDMBA＋DON 0.05mg数回	二段階実験において皮膚腫瘍を発生・促進させなかった。							Lambert	1995	91								○			
マウス、雄、Swiss-Webster、21日齢	4	混餌	精製デオキシニバレノール	生後21日より5週間		0.25、0.50、1.00mg/kg b.w./day	血清中α ₁ 及びα ₂ -グロブリン値が低下、総血清アルブミン増加、食餌摂取量低下並びに体重増加(1mg/kg b.w./day)。血清中α2-及びβ-グロブリンの有意な低下(0.50mg/kg)。L. monocytogenes添加後の死亡までの時間が用量関連性に短縮。	免疫毒性(感染性疾患に対する易感性)			0.25			Tryphonasら	1986	170							○				
マウス、ウサギ、ラット		経口投与											催奇形性は見られなかった。	SCF/CS/CNTM/MYC	1999												
ヒト	50,000	疫学研究	汚染小麦				1989年、インドで感染小麦によるヒト食中毒。下腹部痛、腹部膨満感、目眩、頭痛、のどの炎症、悪心、嘔吐、下痢、および血便。				0.44		中毒発生から4ヵ月後に検体が採取されているので、DONのみならず他の毒素に暴露している可能性	SCF/CS/CNTM/MYC	1999												
													Iversonら(1995)によって報告されたマウス慢性毒性試験がTDI推定のための最も信頼性の高いデータを提供すると考えられる。この結果に不確定係数100を適用すると1.1 μg/体重1 kg/日の暫定TDIが得られる。	Baarsら	1999	330											
ブタ、雄12-15週、ヨークシャー、	5	混餌	精製DON、15-ADON、3-ADON	2～3週	6mg/kgDONと2mg/kg15-ADONまたは3-ADONと6mg/kgDON	(0.24DON、15-ADONまたは3-ADON 0.0815＋DON0.24)	DONを含むとき、餌の摂取量及び体重増加率の低下。DONとその他のトリコテセン類との間に重大な複合作用は認められなかった。							Rotterら	1992	360			○							複合汚染: DON 6と15-ADON または3-ADON	
ブタ、雄雌12週、ヨークシャー、ヨークシャー×ランドレース(YL)、Y × YL	6	混餌	DON(2.5mg/kg、Fusarium graminearum Schwabe DAOM180377を感染させた)精製T-2(米にFusarium	5週	2.5mg/kgDONと0.4、0.8、1.6および3.2 mg/kgT－2	(0.1DONと0.016、0.032、0.064、0.128T-2)	最終体重と体重日増は餌のT-2毒含有量の増加につれて低下。(P>0.05)であった。DONサプリメント餌を与えたブタの成績はDONなしの餌を与えたブタより有意に低下。食道部位粘膜の病変発生率はT-2レベルの上昇につれて高くなった。そのほかの臨床科学、血液科学的検査には変化を引き起こさなかった。							Friendら	1992	45			○							複合汚染: DONとT-2	
ブタ	1頭	静脈	精製デオキシニバレノール(純度98%以上)	単回		0.5	嘔吐、下痢、筋無力症、振戦、朦朧昏睡。低血糖・ランゲルハンス島の細胞病変							Coppock	1985	208											
ブタ(23-25kg)	15頭	混餌	サイレージにおける自然汚染トウモロコシ	9週間	0、1、5	(0、0.04、0.2)	嘔吐・肝グリコーゲン枯渇	嘔吐・肝グリコーゲン枯渇	0.2	5				Schuhら	1982	289											

動物種・系統・性	動物数/群	投与法	投与材料	投与期間	投与量・用量		所見	指標	LOEL		NOEL		その他	文献		整理番号	毒性の分類									備考	
					(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)			mg/kg体重	mg/kg飼料	mg/kg体重	mg/kg飼料					急性	亜急性	慢性	繁殖	遺伝	免・血	発がん	その他			
ラット	5	混餌	精製デオキシニパレノール	2日間	0,,10,25,50,100,150	0～4	完全な体重増加阻害(4mg/kg体重)、		4	150				Yoshizawa	1978	327											
ラット	5	混餌	精製3-アセチルデオキシニパレノール	2日間	0,50,100,200	0～7	完全な体重増加阻害(7mg/kg体重)、		7	200				O	1978	327											
マウス、NMRI、雄	10	混餌	精製デオキシニパレノール(95%)	6週間	0,0.1,1,10	(0、0.004、0.04、0.4)	グルコース及び5メチルテトラヒドロ葉酸の腸内異動及び摂取障害、体重減少(いずれも10ppm)		0.4	10				Hunderら	1991	228											
家禽、Shaver系	10×3	混餌	汚染小麦(3ppm DON, 1ppm以下の citrinin,ochratoxin. Patulin, 0.02ppm以下の ZEA, aflatoxinBおよび G)	28日	0,0.36,0.72,1.08,1.44,1.80	(0、0.045、0.09、0.135、0.1425、0.225)	体重増加抑制、臓器障害いずれも無し。				(0.225)	1.8		Hulan・Prodfoot	1982	227											
家禽、白色レグホン、雌	15×2	混餌	汚染小麦(26mg/kg DON。ZEA、T-2, deacetoxyscirpenol, aflatoxin, ochratoxin)は検出できなかった)	1日齢～産卵開始～168日間	18	(2.25)	体重増加抑制なし、産卵数と卵重量の増加、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なし、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、血液学的パラメーターやプロトロンビン時間に有意差なし							Kubena	1987	242											
家禽	12羽	混餌	人工汚染コーン(<i>F.graminearum</i> を殖菌。800-900ppm DON, 7ppm ZEA, 1ppm以下のT-2, diacetoxyscirpenol)	6週間	38	(4.75)	産卵率、飼料消費量、体重、病理所見なし。卵重量、卵内容の質、卵殻強度に対する有害な影響なし、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、孵卵中の胚死亡率のわずかな上昇							Moran	1987	260											
ブタ、去勢雄と雌、4週齢	16	混餌	汚染コムギ	28日	0.28、0.56、0.84	0.22、0.41、0.66	摂餌量、体重増加に影響なし。血液学的検査、血液生化学的検査、免疫グロブリンサブセット、リンパ球増殖、サイトカイン分泌に影響なし				0.66			Accensiら	2006	407		○					○				
ブタ、ランドレース、雌、6ヶ月齢	9	混餌	汚染コムギ	35日	0.21、3.07、6.10、9.57	0.004、0.06、0.12、0.19	未成熟クロマチンを認める緻密な卵丘を有する卵母細胞の割合の低下、減数分裂期の変性クロマチンを有する卵母細胞の割合の増加、培養において第2減数分裂中期に達した卵母細胞の割合の低下		0.004	0.21				Almら	2006	410					○						
ブロイラーのヒナ、雌雄、試験開始時点で1日齢	20	混餌	汚染コムギ	14日	0.60、3.44、8.19		肝臓組織のグルタチオンペルオキシダーゼ(GPx)活性が有意に低下し、マロンジアルデヒド(MDA)値が増加したが、腎臓におけるMDA濃度増加。血中GPx活性と血漿中γ-グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)活性上昇。肝臓におけるチオレドキシニンレダクターゼ活性と十二指腸粘膜組織におけるGPx活性、赤血球中スーパーオキシジスムターゼ(SOD)活性ならびに十二指腸粘膜のMDA濃度、および血漿中α-トコフェロールは、食餌性マイコトキシンの影響を受けなかった。血液中食細胞活性が有意に低下。		0.75	0.6				Borutovaら	2008	429							○				ゼアラレノンも同時投与された結果
ブタ、離乳後	12	混餌	精製デオキシニパレノール	42日	1.03		血清中の総蛋白質量、アルブミン量、およびグロブリン量の減少、γ-GTP、AST、ALPの増加、抗-古典的ブタコレラ抗体力価減少、IFN-γ、TNF-α、IL-2のmRNA発現量減少、肝臓(血管拡張、血管壁肥厚)、脾臓(リンパ球壊死、欠如)、リンパ節(局所壊死、リンパ球欠如)、子宮(うっ血、充血))、および腎臓(糸球体拡張)に異常		0.041	1.03				Chenら	2008	438		○					○				ゼアラレノン(250 ug/kg)との併用効果
ニワトリ、ISA、45週齢、産卵鶏	12	混餌	汚染コムギとトウモロコシ	84日	12		ヘマトクリット値、白血球総数、CD4+やCD8+Tリンパ球とBリンパ球の両方を含むリンパ球、および胆汁IgA濃度のわずかな低下。ジニトロクロロベンゼンに対する遅延型過敏性反応が上昇。ヒツジ赤血球に対するIgGおよびIgM抗体力価には飼料からの影響なし		0.48	12				Chowdhuryら	2005	439		○						○			15AcDON(0.5 mg/kg)及びゼアラレノン(0.6 mg/kg)も含まれる

動物種・系統・性	動物数/群	投与法	投与材料	投与期間	投与量・用量		所見	指標	LOEL		NOEL		その他	文献		整理番号	毒性の分類									備考	
					(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)			mg/kg体重	mg/kg飼料	mg/kg体重	mg/kg飼料					急性	亜急性	慢性	繁殖	遺伝	免・血	発がん	その他			
ラット、SD、妊娠雌	24	強制経口	精製デオキシニパレノール	14日		0.5, 1, 2.5, 5	母獣の唾液分泌過剰が用量依存的に増加。5mg/kg投与群で、飼料摂取量と体重増加平均量が有意に減少し、同腹子の52%が完全に吸収され、同腹子あたりの早期・後期死亡数の平均値は有意に増加し、胎児の平均体重と頭殿長は有意に減少し、未熟子の発生率は有意に増加し、融合した胸骨分節の発生率が有意に増加(催奇形性)。1mg/kg投与から肝臓重量対体重比が用量依存的に増加。				1		5mg/kgのDON投与で催奇形性	Collinsら	2006	442					○						
ブタ、雌雄、離乳後	20	混餌	汚染ライコムギ	28日	2.312	0.12(換算値)	血漿中総タンパク質濃度は、汚染飼料の摂取により有意に低下		2.312	0.12				Danickeら	2008	444		○								メタ重亜硫酸ナトリウムの共存により、硫酸DONとなり、毒性が低下	
ブタ、ランドレース、妊娠雌、315日齢	7	混餌	汚染コムギ	36日	9.57	0.08(換算値)	子ブタの脾臓重量は有意に減少、ヘモグロビン濃度とヘマトクリット値も有意に低下		9.57	0.08			母獣と子豚で血清中DONは同値	Danickeら	2007	445					○					ゼアラレノン(0.358 mg/kg)も含まれる	
ウシ、ホルスタイン、非去勢雄	14	混餌	汚染コムギ	152-160日	2.2		成長能に有害な影響なし				0.033	2.2		Danickeら	2002	447		○									
ヒツジ、去勢雄		混餌	汚染コムギ	28日	2.2		食餌、栄養消化率に影響なし				0.088	2.2		Danickeら	2002	447		○									
ブタ、去勢雄	8, 7, 5	混餌、急性経口、静注	精製デオキシニパレノール	28日、1日		長期経口摂取群が77μg/kg体重、急性経口摂取群が83μg/kg体重、急性iv.投与群で53μg/kg体重	タンパク質合成を分画合成率(FSR)にて評価し、DON暴露したブタでは腎臓、脾臓および回腸でFSRが有意に減少したが、急性経口摂取群では明確な効果は見られなかった。肝臓、骨格筋と心筋、腸間膜リンパ節、十二指腸、空腸、空腸粘膜細胞、脾臓、および肺のFSRはDONによる影響を受けなかった。							Danickeら	2006	448	○	○									
ブタ、離乳	20	混餌	汚染ライコムギ	35日	4.44		対照群に比べ摂餌量が28%減少、体重増加量は14%低下した。		0.176	4.44				Danickeら	2007	449		○									
シチメンチョウ、雄	48	混餌	汚染コムギ	36日	0.1, 2.09, 4.66, 5.42		体重増加は軽度に減少。							Danickeら	2007	457		○									
マウス、NMRI、妊娠	N/A	腹腔内	精製デオキシニパレノール	2日		3, 4, 5, 10 mg/kg(妊娠7,9日)、1.5, 2.5, 3 mg/kg(妊娠7～9日)	子に肋骨脊柱異常		1.5					Debouckら	2001	458					○						
ブタ、ヨークシャ、雌	12	混餌	汚染コムギ及びトウモロコシ	妊娠91～出産21日	5.5		母獣の平均飼料摂取日量、体重減少、出産日に総血清蛋白質濃度の低下、出産後7日で血清尿素濃度低下。離乳時の子の体重または授乳中の死亡率に影響なし。子の初回発情遅延。		0.22	5.5				Diaz-Lianoら	2007	461		○			○					15-AcDON, ZONも含有	
ブタ、ヨークシャ、雌	12	混餌	汚染コムギ及びトウモロコシ	妊娠91±3日～出産	5.5		平均飼料摂取日量は影響なし、平均体重増加量、飼料転換率は低下。死産仔ブタの頻度増加		0.22	5.5				Diaz-Lianoら	2006	462		○			○					15-AcDON, ZONも含有	
ブタ、雌、離乳	10	混餌	汚染トウモロコシ	35.5日	0.2, 0.8, 1.0, 1.9, 3.9		最高濃度では、屠殺時の子宮平均重量が有意に増加。組織学的検査において摂餌群間で顕著な差は見られなかった。汚染飼料を与えても、子宮上皮、子宮腺および膈上皮の組織学的パラメーターに変化はなかった。		0.04	1				Dollら	2004	463		○								ゼアラレノン(0.01, 0.06, 0.15, 0.22, 0.42 mg/kg)も含まれる	

動物種・系統・性	動物数/群	投与法	投与材料	投与期間	投与量・用量		所見	指標	LOEL		NOEL		その他	文献		整理番号	毒性の分類									備考	
					(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)			mg/kg体重	mg/kg飼料	mg/kg体重	mg/kg飼料					急性	亜急性	慢性	繁殖	遺伝	免・血	発がん	その他			
ブタ、雌、離乳	20	混餌	汚染トウモロコシ	35日	0.52, 1.08, 2.15, 4.3		最高濃度では、摂餌量と体重増加量の低下、子宮平均重量が100%増加、血清総蛋白質値が減少。すべての群で、グルタミン酸脱水素酵素の血清中活性と血清中卵胞刺激ホルモン値が減少。		0.021	0.52				Dollら	2003	464			○								ゼアラレノン(0.07, 0.15, 0.3, 0.6 mg/kg)も含まれる
ブタ、雌、離乳	20, 12	混餌	汚染トウモロコシ	36日	8.6		いずれの実験においても、Fusariumトキシシ汚染トウモロコシ混入飼料摂餌群では、自発摂餌量と生体重増が有意に低下し、実験1では飼料摂取量：増量体重の比率が有意に低下した。さらに、汚染トウモロコシ混入飼料を摂餌した動物では、子宮、胃、および心臓の相対重量が有意に増加した。汚染トウモロコシ混入により、血清アルブミン値とGLDH活性が有意に低下		0.344	8.6				Dollら	2005	466			○								ゼアラレノン(1.2 mg/kg)も含まれる。実験1で対照に毒素が含まれていたためIIが計画された
ブタ、去勢雄	16	混餌	汚染コムギ	76日	0.63, 1.25		摂餌量：増量体重比は、汚染小麦摂取により有意に増加。栄養消化率と代謝エネルギーは影響なし				0.025	0.63		Dollら	2007	467			○								
ブタ、雌、離乳	9	混餌	精製デオキシニバレノール	56日	0.3, 0.6, 1.2		投与による影響：ASTは影響あり。ALT、γ-GTP、グルタミン酸脱水素酵素、ソルビートル脱水素酵素は影響なし。血中ヘモグロピンは0.6 mg/kgで最も高かった。		0.012	0.3				Drochnerら	2006	468			○								
ブタ、雌、離乳、9.8 kg開始時	8	混餌	精製デオキシニバレノール	56日	0.3, 0.6, 1.2		投与による影響：血糖値が用量依存的に有意に低下した。コルチゾール値とIGF-1値は有意な影響を受けなかった。0.6mg/kgでも、血清中IgA値が有意に増加。		0.012	0.3				Drochnerら	2003	469			○				○				
ニワトリ、雄、20日齢	10	混餌	精製デオキシニバレノール	17日	10	0.86	ニワトリ脾臓白血球においてDNA断片化を誘発。血漿および肝臓中MDA含量は差なし。		0.86	10				Frankicら	2006	475									○		
シチメンチョウ、雄、試験開始時点で1日齢	15	混餌	汚染穀物	42日	2.2, 3.3		脳橋の5-HIAA濃度および5-HIAA：5-HTの比は有意に低下。脳橋において、汚染飼料摂取後の5-HT濃度とBW増加との間に有意な正相関。		2.75	2.2				Garalevic Jeneら	2001	480			○							○	神経毒性
マウス、C57BL/6、雄、6週齢	10	強制経口	精製デオキシニバレノール	週3日、4週		0.071, 0.355	血漿中IgAの上昇。肝 ethoxyresorufin O-deealkylase、pentoxyresorufin O-depenthylase及びグルタチオンS-トランスフェラーゼの活性は、チトクロームP4501a及びP4502bサブファミリーの発現に合わせて上昇		0.071					Gouzeら	2005	482			○						○		
マウス、C57BL/6、雄、6週齢	10	強制経口	精製デオキシニバレノール	週3日、4週		0.014, 0.071, 0.355, 1.774	0.014 mg/kgを除く全投与量で、血漿中免疫グロブリンAの上昇。0.071又は0.355 mg/kgの投与量により、肝ミクロソームのpentoxyresorufin depentylase及び細胞質ゾルのグルタチオントランスフェラーゼ活性が上昇。P450 2b、GSTα及びπアイソザイムの濃度が上昇。				0.014			Gouzeら	2006	483			○						○		
ブタ、妊娠雌、実験開始時174.9 kg体重	7	混餌	汚染ライコムギ	妊娠35～70日	4.42	0.05	成長成績、臓器重量、および妊娠の維持に有害な影響は生じず、胎児の体重および体長にも影響はなかった。さらに、催奇形性や胎児致死作用は観察されなかった。母ブタのGLDH(グルタミン酸デヒドロゲナーゼ)血清中活性が有意に低かった。		0.05				母獣のGLDH低下	Goyartsら	2007	485			○			○					ゼアラレノン(0.048 mg/kg)も含まれる。
ブタ、雌雄、実験開始時26 kg体重	12	混餌	汚染コムギ	77日	6.15(最初の7週), 6.80(以後11週まで)		ad libitum摂取群は、有意に15%摂取量が少なく、増体量が13%少なかったのに対し、摂取：増体比に影響はなかった。さらに、制限給餌計画群では増体量に群間差はなかった。血清中のDONおよびIgA濃度は、有意にDON曝露の影響を受けた。		0.246	6.15				Goyartsら	2005	486			○								
ブタ、去勢雄、実験開始時体重16.5 kg	12 (急性),13 (亜急性)	混餌	汚染コムギ	28日	5.7	血清中濃度：29.6(急性)、30.7(亜急性) ng/ml	急性曝露では、リンパ球増殖の有意な阻害。培養リンパ球上清中の免疫グロブリン(IgA、IgM、IgG)については、DON飼料曝露後有意な影響を受けなかった。血清IgAについては群間有意差を認めなかったが、IgMおよびIgGについてはDON急性曝露群において有意な上昇を示した。		0.228	5.7				Goyartsら	2006	487		○	○						○		

動物種・系統・性	動物数/群	投与法	投与材料	投与期間	投与量・用量		所見	指標	LOEL		NOEL		その他	文献		整理番号	毒性の分類									備考	
					(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)			mg/kg体重	mg/kg飼料	mg/kg体重	mg/kg飼料					急性	亜急性	慢性	繁殖	遺伝	免・血	発がん	その他			
ブタ、去勢雄、実験開始時体重23.6 kg	10	混餌	汚染コムギ	21日	5.7	血漿中濃度: 20.5 ng/ml	アルブミンの分画合成率は、有意に43%減少し、リンパ球のFSRは27%減少したのに対し、フィブリノゲンは有意な影響を受けなかった。さらに、アルブミンの絶対合成率およびアルブミン:全身蛋白質合成の割合は同様に減少。		0.228	5.7				Goyartsら	2007	489		○									
ブタ、去勢雄、実験開始時体重23.6 kg	7	混餌	汚染コムギ	1日	5.7	血漿中濃度: 18.7 ng/ml	アルブミンの分画合成率は、有意に45%減少し、リンパ球のFSRは19%減少したのに対し、フィブリノゲンは有意な影響を受けなかった。さらに、アルブミンの絶対合成率およびアルブミン:全身蛋白質合成の割合は同様に減少。		0.228	5.7				Goyartsら	2007	489	○										
ブタ、去勢雄、実験開始時体重23.6 kg	7	経静脈内	精製デオキシニバレノール	1日		0.053(血漿中濃度: 44.6 ng/ml)	アルブミンの分画合成率は、有意に26%減少し、リンパ球のFSRは24%減少したのに対し、フィブリノゲンは有意な影響を受けなかった。さらに、アルブミンの絶対合成率およびアルブミン:全身蛋白質合成の割合は同様に減少。							Goyartsら	2007	489	○										
マウス	30	強制経口	N/A	週3日、24週		0.0015	37.5%に肺腺癌(対照0%)、25.0%(対照0%)に腺胃異形成。ステリグマトシステンの併用で肺腺癌は増強。		0.0015					Huangら	2004	496								○		中国語	
マウス、Balb/c、雌、7-9週齢	N/A	皮下(足趾)	精製デオキシニバレノール	1日		2 ug/body	アレルゲン特異的IgE又はIgG1値のDONIによる増大はみられなかった。				0.1			Instanesら	2004	498					○						
マウス、B6C3F1、雄、7週齢	4	強制経口	精製デオキシニバレノール	1日		12.5	LPS(0.1 mg/kg bw ip)との併用効果。相互作用して、マウス胸腺の未熟胸腺細胞および細胞傷害性Tリンパ球、パイエル板の成熟Bリンパ球、ならびに骨髄のプロ/プレBリンパ球および成熟Bリンパ球に対し、グルココルチコイド誘導性アポトーシスによる損失をもたらすことが示唆された。		12.5					Islamら	2003	500							○				
マウス、B6C3F1、雄、8週齢	4	強制経口	精製デオキシニバレノール	1日		12.5	LPS(0.1 mg/kg bw ip)との併用効果。胸腺、パイエル板、骨髄のアポトーシスは、を同時投与してから12時間後顕著に認められた。血清コルチコステロン濃度の上昇が認められた。		12.5					Islamら	2002	501							○				
マウス、B6C3F1、雄、7週齢	8-10	強制経口	精製デオキシニバレノール	1日		12.5	LPS(0.1 mg/kg bw ip)との併用効果。マウスはLPSへの曝露により、DONのサイトカイン発現誘導の影響を非常に受けやすくなり、胸腺におけるアポトーシスが増大した。		12.5					Islamら	2006	502							○				
マウス、B6C3F1、雄、7週齢	8	強制経口	精製デオキシニバレノール	1日		12.5	LPS(0.1 mg/kg bw ip)との併用効果。脾臓のIL-1β mRNAおよびIL-1β蛋白質の発現に有意なアップレギュレーションが認められた。		12.5					Islamら	2003	503							○				
マウス、B6、COX-2ノックアウトマウスと野生型及びB6C3F1、雌、8週齢	5	混餌	精製デオキシニバレノール	112日	10		野生型マウスのDON摂取により血清IgA及びIgA免疫複合体(IC)蓄積、IgA腎沈着並びに脾臓IgA分泌が生じることが実証された。COX-2欠損は上記パラメータのアップレギュレーションに影響はなく、むしろDON誘導血清IgA上昇を促進した。		1.5	10				Jiaら	2005	505							○				
マウス、B6C3F1、雄、7-8週齢	10	混餌	精製デオキシニバレノール	126日	10		摂餌量減少、体重増加抑制、血清中IgA上昇(18週では対照の6倍)、腎のメサングウム細胞へのIgA沈着。		1.5	10				Jiaら	2004	506							○				
マウス、B6C3F1、雌、8週齢	9	混餌	精製デオキシニバレノール	112日	20		血清IgAおよびIgA免疫複合体(IC)の上昇、ならびに腎臓におけるIgA沈着。		3	20				Jiaら	2004	507							○				

動物種・系統・性	動物数/群	投与法	投与材料	投与期間	投与量・用量		所見	指標	LOEL		NOEL		その他	文献		整理番号	毒性の分類								備考		
					(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)			mg/kg体重	mg/kg飼料	mg/kg体重	mg/kg飼料					急性	亜急性	慢性	繁殖	遺伝	免・血	発がん	その他			
マウス、B6C3F1、雌、8週齢	3	強制経口	精製デオキシニバレノール	1日		25	脾のIL-6 mRNAおよびhnRNA、バイエル板のIL-6 mRNA、脾のCOX-2 mRNAの増加		25					Jiaら	2004	507							○				
マウス、B6C3F1、雄、8週齢	6	強制経口	精製デオキシニバレノール	8日		0.83, 2.5, 7.5	血漿中ハプトグロビンが有意に増加。血清中のIgG及びIgMは用量依存的に低下し、IgAはDON 7.5mg/kg bw用量で低下したが、IgE値は変化しなかった。		0.83					Kimら	2008	512							○				
ラット、Wistar、雄、7週齢	5	強制経口	精製デオキシニバレノール	8日		7.5	血漿中ハプトグロビンが有意に増加。		7.5					Kimら	2008	512							○				
マウス、B6C3F1、雄、20週齢	5	強制経口	精製デオキシニバレノール	1日		25	DONは主に、免疫、炎症及び走化性関連の遺伝子を変調することがわかった。		25					Kinserら	2004	513							○				
マウス、B6C3F1、雄、20週齢	15	強制経口	精製デオキシニバレノール	1日		25	IL-1α、IL-1β、IL-6、IL-11、MCP-1、MCP-3、CINC-1、MIP-2、転写因子アクチベーター蛋白質1(AP-1)複合体の構成成分(c-Fos、Fra-2、c-Jun、JunB)、および2種類の加水分解酵素(MKP1、CnAβ)の発現誘導が直ちに認められた。これらの遺伝子発現は一過性であり、2～4時間以内にピークに達した後低下したが、IL-11については8時間後も上昇した。		25					Kinserら	2005	514							○				
マウス、Balb/c、雄、8週齢	6	混餌	精製デオキシニバレノール	14日	2	0.28	有意な脾臓細胞増殖抑制を認めた。マイトジェン活性化脾臓細胞からのIL-4分泌は上昇。		0.28	2				Landgrenら	2006	521							○				
イヌ、ビーグル、雌、2.8歳、実験開始時10.1 kg	4	混餌	汚染穀物	14日	2.7	0.045	摂餌量および体重は、対照飼料摂取時に比べて有意に減少した。血圧：心拍数；総蛋白質、グロブリンおよびフィブリノーゲンの血清濃度；アルカリホスファターゼおよびアミラーゼの血清活性の低下、ならびに血中単球数および平均赤血球容積の増加が認められた。		0.045	2.7				Leungら	2007	527		○									
マウス、B6C3F1、雄、および COX-2ノックアウトマウスと野生型、8週齢	3	強制経口	精製デオキシニバレノール	1日		1, 5, 25	5mg/kg以上でバイエル板および脾臓におけるCOX-2 mRNA発現が増加し、2時間後に誘導がピークに達した。25mg/kgでIL-6 mRNAも誘導されたが、発現のピークは毒素曝露の2～4時間後で、COX-2遺伝子の最大アップレギュレーションがIL-6遺伝子の最大アップレギュレーションに先行したか、それと同時であったことが示唆された。また、COX阻害剤であるインドメタシンまたはNS-398のマウスへの前処理により、VTによる脾臓IL-6 mRNAおよび血清中IL-6の両方の誘導が有意に抑制された。CO		5					Moonら	2003	541							○				
マウス、B6C3F1、雄、8週齢	N/A	強制経口	精製デオキシニバレノール	1日		25	血漿中IL-6および脾臓mRNAの上昇。細胞外シグナル調節蛋白質キナーゼ1および2(ERK1/2)ならびにc-Jun N末端キナーゼ1および2(JNK1/2)のDON誘導リン酸化亢進。		25					Moonら	2003	542							○				
マウス、B6C3F1、雌、3-4週齢および8-10週齢	5	強制経口	精製デオキシニバレノール	1日		5	成体マウス中の最大血漿濃度は15分で1.0μg/mlに達したが、離乳マウスでは約2倍にも達した。脾臓のTNF-α、IL-1βおよびIL-6 mRNAは、離乳マウス中での発現は成体マウスより2から3倍大きかった。		5					Pestkaら	2008	553							○				
マウス、C57BL由来TNFalphaノックアウト2種および野生型WT、雄、8週齢	6	混餌	精製デオキシニバレノール	84日	10		WTマウスおよびTNFR-KOマウスの両方で飼料変換効率が低下(P<0.05)したが、TNFR-KOではWTマウスに比べて飼料変換効率が有意に高かった。VTを摂取した3群すべて血清中IgA濃度が上昇。		1.5	10				Pestkaら	2002	557							○				

動物種・系統・性	動物数/群	投与法	投与材料	投与期間	投与量・用量		所見	指標	LOEL		NOEL		その他	文献		整理 番号	毒性の分類									備考
					(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)			mg/kg体重	mg/kg飼料	mg/kg体重	mg/kg飼料					急性	亜急性	慢性	繁殖	遺伝	免・血	発がん	その他		
マウス、B6C3F1、雄、9-11週齢	7	混餌	精製デオキシニバレノール	84, 140日	10		血清中のIgAの増加、メサングウム細胞へのIgA沈着、体重増加抑制		1.5	10				Pestkaら	2002	558							○			
ブタ、離乳	12	混餌	汚染穀物	63日	2.2-2.5		血清中のIgA濃度を増加させ、ワクチン化動物(全動物にオボアルブミンで皮下免疫)中のオボアルブミン特異的IgAおよびIgGの濃度を増加。脾臓、回腸および腸間膜リンパ節中のTGF-β、IFN-γのmRNAは低下。		0.088	2.2				Pintonら	2006	560							○			
ウマ、成熟、雌	9	混餌	汚染コムギとトウモロコシ	21日	15		摂餌量が減少、血清中γ-グルタミルトランスフェラーゼ活性上昇。		0.3	15				Raymondら	2003	564		○								
ラット、SD、雄、11週齢	4	腹腔内	精製デオキシニバレノール	1日		10	肝細胞の変性・壊死		10					Sahuら	2008	568	○									
v-Ha-ras-トランスフェクトBALB/3T3細胞（Bhas 42細胞）	N/A	培地添加	精製デオキシニバレノール	3日	0.01-0.2 ug/ml		イニシエーション、プロモーション活性陰性							Sakaiら	2007	569					○					
マウス、B6C3F1、雌、8週齢	9	混餌	精製デオキシニバレノール	112日	20		腎臓メサングウムのIgA沈着ならびに血清IgAおよびIgA免疫複合体は有意に増加ないし上昇した。脾臓およびバリエル板（PP）細胞培養においてIgA産生の増加が認められた。IL-6の血清中濃度が上昇し、IL-6 mRNAならびにIL-6転写マーカーであるIL-6ヘテロ核RNAの発現は脾臓およびPPIにおいて増加。		3	20				Shiら	2006	577						○				
ラット、SD、雄、325-350 g	12-15	強制経口	精製デオキシニバレノール	28日		0.5, 1.0, 2.5, 5.0	体重増加、最終体重、飼料消費量減少。精巣上体重量および精囊重量の相対重量減少。精子細胞計数、精子細胞数、絶対精巣上体尾部精子数および精巣上体尾部グラムあたり精巣上体尾部精子数が用量相関性に減少。血清FSHおよびLH濃度が投与量に依存して増加、血清テストステロン濃度は減少。生殖細胞変性、精子保持、および異常核形態の増加。				1			Sprandoら	2005	578					○					
ブタ、ヨークシャ、雌および去勢雄、9.3 kg	30	混餌	汚染穀物	21日	3.9, 5.8		1)大脳皮質の5HT(セロトニン)濃度が直線の上昇を示し、視床下部のトリプトファン濃度は直線の低下を示した。2)視床下部および脳橋の5-ヒドロキシインドール酢酸(5HIAA):5HTの比が二次曲線の上昇を示す一方、大脳皮質における比は直線の低下を示した。3)視床下部の3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸濃度:ドパミン濃度の比が直線の上昇を示す一方、視床下部のノルエピネフリン(NRE)濃度、ならびに脳橋のDAおよびホモバニリン酸(HVA)濃度は直線の低下		0.156	3.9				Swamyら	2004	586								○	神経毒性。フザリン酸、ゼアラレノン、15-AcDONを含む影響	
ニワトリ、ブロイラー、雄、生後1日	90	混餌	汚染穀物	21日	5.8-6.3, 9.3-9.7		1) 脳橋の5HTおよび5HIAA濃度、ならびに大脳皮質の5HT濃度が直線の上昇を示した。2)5HIAA:5HTの比が直線の低下を示した。3) 脳橋のNRE濃度、3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルエチレングリコール濃度、DA濃度、およびHVA濃度が直線の上昇を示した。		7.25	5.8				Swamyら	2004	586								○	神経毒性。フザリン酸、ゼアラレノン、15-AcDONを含む影響	
ブタ、ヨークシャ、雌および去勢雄、10.0 kg	35	混餌	汚染穀物	21日	5.5		飼料摂取量および体重増加抑制。視床下部および橋のドパミン濃度、ならびに橋のジヒドロキシフェニル酢酸濃度およびノルエピネフリン濃度の有意な低下。視床下部および橋の5-ヒドロキシインドール酢酸とセロトニンとの比は上昇。血清IgMおよびIgA濃度が上昇する一方、血清IgG濃度は変化を示さなかった。		5.5					Swamyら	2002	587		○						○	神経毒性。フザリン酸、ゼアラレノン、15-AcDONを含む影響	
ブタ、ランドレース、妊娠雌	N/A	混餌	汚染コムギおよびライコムギ	35日(実験1: 妊娠35-70日、実験2: 妊娠75-110日)	4.42, 9.57		どちらの実験でも肝IGF転写物レベルへの影響は認められなかった。				0.177	4.42		Tiemannら	2008	593					○					ゼアラレノンの影響を含む
ブタ、ランドレース、妊娠雌	5-6	混餌	汚染ライコムギ	35日(妊娠35-70日)	4.42		雌豚脾臓の赤色脾髄中での鉄染色増加。の胎児肝細胞中のグリコーゲン増加。		0.177	4.42				Tiemannら	2008	594					○					ゼアラレノンの影響を含む

動物種・系統・性	動物数/群	投与方法	投与材料	投与期間	投与量・用量		所見	指標	LOEL		NOEL		その他	文献		整理番号	毒性の分類									備考		
					(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)			mg/kg体重	mg/kg飼料	mg/kg体重	mg/kg飼料					急性	亜急性	慢性	繁殖	遺伝	免・血	発がん	その他				
ブタ、ランドレース、雌、180日齢	9	混餌	汚染コムギ	35日	3.07, 6.10, 9.57		エストロゲン過剰徴候および子宮肥大作用なし。最高濃度で脾臓細胞の増殖率が低下。最低濃度で血清中IgAの増加。6.10mg/kg以上で、脾臓におけるヘモジデリン沈着亢進。		0.123	3.07				Tiemannら	2006	595			○									ゼアラレノンの影響を含む
ブタ、ランドレース、妊娠雌、315日齢	6	混餌	汚染コムギ	35日(妊娠75-110日)	9.57		母獣および子豚に影響なし				0.383	9.57		Tiemannら	2008	597					○							ゼアラレノンの影響を含む
ブタ、ランドレース、未経産雌、6ヶ月齢	9	混餌	汚染飼料	35日	0.21, 3.07, 6.10, 9.57		子宮内膜細胞については、細胞周期依存性キナーゼMAPkおよびAkt(PKB)ならびにそれらの潜在的な標的eIF-4E(真核生物翻訳開始因子4E)および4E-BP1(4E結合蛋白質、eIF-4E抑制蛋白質)等の存在量およびリン酸化状態(活性)の変化はなかった。				0.383	9.57		Wollenhaptら	2006	610					○							ゼアラレノンの影響を含む
マウス、B6C3F1、9-11週齢	N/A	強制経口	N/A	1日		1-100	1mg/kgでJNK1/2、ERK1/2およびp38のリン酸化を誘導し、5～100mg/kgで最大効果。JNKおよびp38のリン酸化を一過性に誘導し、それぞれ投与の15および30分後に最大効果。、ERKのリン酸化は15分後から120分後まで続いた。		1					Zhouら	2003	621	○											
マウス、B6C3F1、9-11週齢	N/A	強制経口	N/A	1日		25	AP-1結合活性は0.5時間後から8時間後にかけてさまざまな上昇を示したのに対し、C/EBP結合が上昇したのは0.5時間後だけであった。CREB結合は0.5時間後にわずかに減少したが、徐々に増加して4時間後に最大になった。NF-κB結合は4および8時間後にわずかに増加。		25					Zhouら	2003	621	○											
マウス、B6C3F1、9-11週齢	N/A	強制経口	N/A	1日		12.5	脾臓におけるTNF-α、IL-1β、IL-6のmRNA増加。		12.5					Zhouら	2003	621	○											
ブタ、35 kg	4	カプセル	精製デオキシニバレンール	1日		0.2, 0.4	セルロプラスミンレベルに影響なし。マクロファージ、単球を刺激しなかった。ライソゾーム活性は投与後除所に上昇。ガンマグロブリンの減少。		0.2					Zielonkara	2003	624								○				
ブタ、1ヶ月齢	3	静脈内	N/A	1日		1	5-10分後に唾液分泌亢進、嘔吐、1時間から下痢。24時間後に回復。リンパ球アポトーシス、胃底から幽門部粘膜に出血・壊死。		1					三上修	2007	684	○											
ブタ、クラウンミニブタ、3-4ヶ月齢	N/A	静脈内	N/A	1日		1	投与後6時間をピークとして一過性に白血球の増加。		1					三上修	2007	684	○											
ブタ、1ヶ月齢	3	静脈内	N/A	1日		1	5-10分後に唾液分泌亢進、歯ぎしり、嘔吐、1時間から下痢。24時間後に回復。リンパ球アポトーシス、胃底から幽門部粘膜に出血・壊死。		1					三上修	2007	685	○											
ブタ、クラウンミニブタ、3-4ヶ月齢	N/A	静脈内	N/A	1日		1	投与後6時間をピークとして一過性に白血球の増加。末梢血中のリンパ球に経時変化なし、好中球は6時間をピークに増加。		1					三上修	2007	685	○											

・ デオキシニバレノール及びニバレノールにおける毒性に関する知見

◎ニバレノール *EU食品科学安全委員会でt-TDIの誘導に用いられたLOELまたはNOEL

動物種・系統・性	動物数/群	投与法	投与材料	投与期間	投与量・用量		所見	指標	LOEL		NOEL		その他	文献		整理番号	毒性の分類										備考
					(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)			mg/kg体重	mg/kg飼料	mg/kg体重	mg/kg飼料					急性	亜急性	慢性	繁殖	遺伝	免・血	発がん	その他			
マウス、ICR、雌		i.p.	精製ニバレノール	単回		8.2	胸腺でアポトシス細胞死が誘発							Iharara	1998	67	○						○				
マウス B57BL/6CrS1c、雌	42/群	混餌	精製ニバレノール	2年	6、12、30	0.7、1.4、3.5	体重増加の減退と飼料効率の低下。肝臓絶対重量(30ppm)、腎臓絶対重量(12ppm以上)の減少。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。NIVを原因とする腫瘍は認められなかった。	成長遅延および血液毒性	0.7*					Ohtsuboら	1989	357			○				○	○			
マウス、ddY、雄	10匹/群	po、ip、sc、iv	精製ニバレノール	単回			LD ₅₀ (mg/kg)は、38.9(po)、7.4(ip)、7.2(sc)および7.3(iv)。死亡例は3日以内にみられ、腸に顕著なうっ血と出血が観察された。							Ryuら	1988	284	○										
マウス B57BL/6CrS1c、雌	6匹/群	混餌	精製ニバレノール	1年以上	6、12、30	0.7、1.4、3.5	6ヶ月後には30 pm群において、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。肝臓、脾臓、腎臓の用量依存的絶対重量の減少と相対重量の増加がみられた。肝臓、胸腺、脾臓、腎臓、胃、副腎、下垂体、卵巣、胸骨、骨髓、リンパ節、脳、小腸に関して肉眼および組織病理学的変化は認められなかった。	成長遅延・白血球減少などの血液毒性	0.7*	6				Ryuら	1988	284			○				○	○			
マウス、ICR、未經産雌	10～11匹/群	混餌	精製ニバレノール	妊娠 0～18日	6、12、30	0.7、1.4、3.5	30ppm群の母獣の体重増加の抑制。胎仔生存率および体重の低下。胎仔成長の目安となる椎骨(腰、仙、尾椎)の骨化進行度の遅れ。12ppmでは胎仔の体重のみ低下。	子宮内成長遅延	1.4					Itoら	1988	714				○							
マウス、ICR、未經産雌	5～10/群	強制投与	精製ニバレノール	妊娠 7～15日		1、5、10、20	20mg/kg群の母獣5匹中4匹が死亡、残る1匹は死産。10mg/kg群の母獣10匹中5匹が死産、体重増加の抑制、生存胎仔数の減少。胎仔体重の減少、骨化度の遅延。骨の変異である胸骨分節の分離が著しく増加。							Itoら	1988	714				○							
ラット、フィッシャー344、雌雄	10匹/群	強制投与	精製ニバレノール	単回			鎮静、閉眼、よろめき歩行、下痢、および肺と消化管のうっ血。経口LD50値は19.5mg/kg							川崎ら	1990	237	○										
ラット、フィッシャー344、雌雄	雌雄各々12匹/群	強制投与	精製ニバレノール	15日、30日		0.4、2.0	肝臓と脾臓の重量が有意に増加(2.0)したが、組織学的変化はみられなかった。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なし。							川崎ら						○							
マウス B57BL/6CrS1c、雌	6匹/群	混餌	<i>F.nivale</i> F12Bをコメに 植菌し、25度で4週間培養し、乾燥、粉碎。(3147ppm NIV。FusarenoneXは検出限界である100ppb以下)**	24日	5、10、30	(0.2、0.4、1.2)	赤血球減少とわずかな白血球減少および骨髓細胞にポリリボソームの破損(30mg/kg; 3.5mg/kg体重/日)。その他の血液学的パラメーター、飼料消費量、体重増、または肝臓・脾臓・胸腺の臓器重量に変化なし。							Ryuら	1997	392		○									
ラット、SD、雄	5匹/群	混餌	精製ニバレノール	2週、4週	6、12、30	0.7、1.4、3.5	初回摂取量、末期の体重増加、および臓器重量などの減少。チトクロムP-450およびGST酵素の作用が増大。							Yabeら	1993	404		○									
マウス B57BL/6CrS1c、雌	10匹/群	混餌	<i>F.nivale</i> F12Bをコメに 植菌し、25度で4週間培養し、乾燥、粉碎。(1397ppm NIV。FusarenoneXは検出できなかった)**	4週、12週	6、12、30	0.7、1.4、3.5	餌摂取量、体重増加の低下。血清アルカリ性ホスファターゼ活性が用量依存的増加。雄のGOT値が統計学的に有意な用量依存的増加(12、30)。脂肪組織の減少。肉眼的病変や組織病理学的病変はみられず。							Yamamuraら	1989	405		○									

動物種・系統・性	動物数/群	投与法	投与材料	投与期間	投与量・用量		所見	指標	LOEL		NOEL		その他	文献		整理番号	毒性の分類									備考
					(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)			mg/kg体重	mg/kg飼料	mg/kg体重	mg/kg飼料					急性	亜急性	慢性	繁殖	遺伝	免・血	発がん	その他		
マウス、ICR、雄	4	腹腔内投与	精製ニバレノール	単回		20	DNA損傷は2、4、8時間後の胃、空腸、結腸、および一過性に2時間後の腎と骨髄にみられた。いずれも壊死性変化はなかった。							Tsudaら	1998	398						○				これらのデータでは適切な遺伝毒性の評価はできない(SCF/CS/C
マウス、ICR、雄		i.p.	精製ニバレノール	単回		3.7	8時間後に結腸に広範なDNA損傷が観察された。							Tsudaら	1998	398						○				これらのデータでは適切な遺伝毒性の評価はできない(SCF/CS/C
マウス、ICR、妊娠雌	10	i.p.		妊娠7日～15日		0.1、0.5、1.5	6/10死産(1.5)。0.5、1.5における杯致死率は各々48%、88%。胎児奇形はなかった。							Itoら	1986	235					○					
マウス、ICR、妊娠雌			<i>F.nivale Fn2B</i> を植菌した米**および精製ニバレノール	妊娠期間+7日～15日に精製NIVを強制投与	6、12、30(混餌)および5、10、20(強制投与)	0.7、1.4、3.5(混餌)	30 mg/kg飼料を給餌した群と妊娠7日目から15日にかけて10 mg/kg体重以上を胃管栄養法で投与した群で杯毒性がみられた。母体への毒性なし。子宮内体重増の遅れ(12mg/kg飼料および5 mg/kg体重を強制投与群)。	杯毒性	1.4(妊娠期間投与)					Itoら	1988	714					○					
マウス、C3H/HeN、C3H/HeJ、BALB/C、雌	9～12	経口/初回は強制経口投与、以後飲料水	<i>F.nivale Fn2B</i> をコメに植菌し、25度で4週間培養し、乾燥、粉碎。 **	4週、8週	6、12	(0.9、1.8)	血清IgAの増加が認められ、それに伴いヒトIgA腎障害に似た腎臓の免疫病理学的変化が観察された(6、12g/kg飼料)。							Hinoshitaら	1997	383						○				
卵白アルブミン(OVA)特異的T細胞受容体αβ-Tgマウス、BALB/C		経口/飲料水	精製ニバレノール	2週、4週	6	(0.9)	NIV投与によりOVAに反応した全体的なIgE産生およびOVA特異的IgE、IgG1、およびIgA産生を有意に阻害した。脾臓細胞においてインターロイキン4(IL-4)産生が阻害され、インターロイキン2(IL-2)産生が増大した。							Choiら	2000	376						○				
マウス、ddy、6週齢、4週齢		腹腔内投与	精製ニバレノール	単回			LD ₅₀ 値は、雄6.9mg/kg、雌6.2mg/kg							Yoshizawara	1974	186	○									
マウス、C57BL/6CrS1c系、雌 7週齢	42	混餌	米に <i>F.nivale Fn2B</i> を植菌。乾燥、粉碎(3147ppm NIV、フサレノンXは検出できなかった)	2年	0,6,12,30	0,0.66,1.38,3.49	体重減少(3.49) 肝臓重量減少(3.49)、腎臓重量減少(1.38)、脳重量腎相対値の減少(1.38)	腎重量減少	1.38		0.66			Ohtsboら	1989	272				○					○	
マウス、C57BL/6CrS1c系、雌 7週齢	42	混餌	米に <i>F.nivale Fn2B</i> を植菌。乾燥、粉碎(3147ppm NIV、フサレノンXは検出できなかった)	2年	0,6,12,30	0,0.66,1.38,3.49	腫瘍発生率増加無し	腫瘍発生			>3.49		検討した組織の数が限られている。	Ohtsboら	1989	272				○				○		
マウス、Donryu系、8週齢、雄	20	経口挿管	フサレノンX (<i>F.nivale Fn 2b</i> をPFC培養液で培養し、クロマトグラフィーで抽出。)	50		0.4	投与群: 1/12で肝がん 対照群: 0/10	腫瘍発生						Saito・Otsuboら	1974	286		○						○		
マウス、Donryu系、6週齢、雄	25: 3.5mg/kg群 49: 7mg/kg群 48: 対照	混餌	フサレノンX (<i>F.nivale Fn 2b</i> をPFC培養液で培養し、クロマトグラフィーで抽出。)	2年		3.5、7	体重減少(投与群すべて)、生存率が低い(投与18ヵ月で、対照群は50%、3.5mg/kg体重投与群で31%、.75mg/kg群で16%の生存率)	体重減少	3.5					Saitoら	1980	288				○					○	
マウス、Donryu系、6週齢、雄	26	混餌	フサレノンX (<i>F.nivale Fn 2b</i> をPFC培養液で培養し、クロマトグラフィーで抽出。)	1年		7	腫瘍発生率変化無し						投与ラットの生存率が悪い。主な死因は慢性気管支肺炎	Saitoら	1980	288				○				○		

動物種・系統・性	動物数/群	投与法	投与材料	投与期間	投与量・用量		所見	指標	LOEL		NOEL		その他	文献		整理番号	毒性の分類										備考
					(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)			mg/kg体重	mg/kg飼料	mg/kg体重	mg/kg飼料					急性	亜急性	慢性	繁殖	遺伝	免・血	発がん	その他			
マウス、DDD系、、8週齢、雄	16:10回投与 18:20回投与 11:対照	皮下投与	フサレノンX (<i>F.nivale Fn 2b</i> をPFC培養液で培養し、クロマトグラフィーで抽出。)	22週間		2.5	腫瘍発生率増加無し、白血病1例						報告が不完全	Saito・Otsuboら	1974	286				○					○		
ラット、Donryu、8週齢、雄	18	皮下投与	フサレノンX (<i>F.nivale Fn 2b</i> をPFC mediumで培養し、クロマトグラフィーで抽出。)	22週間		0.4mg/kg体重 週1回	ラット1匹に肺腺腫						報告が不完全	Saito・Otsuboら	1974	286				○					○		
マウス、ICR系、雌	10	皮膚	フサレノンX (<i>F.nivale Fn 2b</i> をPFC培養液で培養し、クロマトグラフィーで抽出。)	フサレノンX単体:25週 フサレノンX+DMBA:23週(フサレノン投与期間)		2ug・20ug(最初の6週は0.4ug) 週2回 2週間51.2ugのDMBA投与後、2ug・20ug 週2回	2ug+DMBA群の1頭で多発性小皮乳頭種 陽性コントロール(DMBA+TPA)では8/10で皮膚乳頭種							Ueno	1984	304				○					○		
マウス、C57B1/6系×C3HF1系、1週齢、雄及び雌	38-56	経口	アフラトキシン+ニバレノール (<i>Fusarium nivale Fn 2B</i> 付着かび米)	1年	6mg/kg体重のアフラトキシンB1を腹腔に単回投与後、7週後に0.6,12mg/kg飼料	(0.9アフラトキシンB1+0、0.9、1.8)	雄:すべて肝がん 雌:アフラトキシンB1のみ8/26、AFB1+6mg/kgのNIV3/15、AFB1+12mg/kgNIV0/19							Uenoら	1991	316				○					○		
マウス、DDD系、雌	2-6	皮下注射	フサレノンX純度不明	妊娠10日後			2.6mg/kg体重 4全て流産 流産(低頻度で0.63～1.6mg/kg体重)							Itoら	1980	233					○						
マウス、DDD系、雌	4-5	皮下注射	フサレノンX純度不明	妊娠6ないし8日後		1.6	低体重(1.6)、							Itoら	1980	233					○						
マウス、DDD系、雌	2-9	経口	フサレノンX純度不明	妊娠初期～	5、10、20	(0.75、1.5、3)	全て流産							Itoら	1980	233					○						
マウス、DDD系、雌	5	経口	フサレノンX純度不明	中間期の7日間	10、20	(、1.5、3)	10・・・40%流産 20・・・全て流産							Itoら	1980	233					○						
マウス、C57BL/6CrSlc SPF、雌、7週齢	6	混餌	精製ニバレノール	24日	5,10,30	(0.75、1.5、4.5)	赤血球減少・白血球減少 摂取量・体重増加・肝臓・脾臓・胸腺の重量異常なし	赤血球・白血球	(4.5)	30	(1.5)	10		Ryuら	1987	283								○			
ラット、F344、雌雄、5週齢	雌雄各12	経口	精製ニバレノール(97.9%)	30日		0.4、2.0	生物学的パラメーター・血液学的パラメーターに変化無し 肝臓・脾臓重量の増加(2.0mg/kg体重)	肝臓・脾臓重量の増加			2			Kawasakiら	1990	237								○		○	
マウス、DDD or ddN、雄	最低3匹	皮下・腹腔もしくは経口		1週間			小腸の増殖細胞の変化及び脾臓・リンパ節・胸腺・骨髄におけるリンパ濾胞の胚中心の変化 精巣病変(精子形成細胞の減少・芽球性細胞の一部壊死・多核精子巨細胞が精細胞中に存在)							Saito	1969	287					○			○		○	
アヒル・雛		皮下		単回		?	嘔吐			1				ueno	1987	305											

動物種・系統・性	動物数/群	投与法	投与材料	投与期間	投与量・用量		所見	指標	LOEL		NOEL		その他	文献		整理番号	毒性の分類									備考	
					(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)			mg/kg体重	mg/kg飼料	mg/kg体重	mg/kg飼料					急性	亜急性	慢性	繁殖	遺伝	免・血	発がん	その他			
マウス		塗布				1,10,100ugの塗布	壊死(100ug)							Ueno	1970b	311											
マウス、OVA323-339-specific で I-Ad-restricted TCR-αβトランスジェニック (BALB/c 由来、OVA投与により)	N/A	飲水	精製ニバレノール	28日	6		OVA給餌による抗原特異的IgE、IgA、IgG産生をNIVが抑制。OVAとNIVを含有する食餌を与えたマウスの脾細胞のIL-4産生が阻害、IL-2産生が増大。		0.9	6				Choiら	2000	627							○				
ニワトリ、白色レグホン、産卵雌、55週齢	5	混餌	精製ニバレノール	50日	1, 3, 5		飼料摂取量はNIVによって減少したが、体重、卵生産性および卵品質に対する影響なし。血漿中のアルカリホスファターゼ、全蛋白質量およびグルコースは5 mg/kgで減少。3および5mg/kgの40-75%は砂囊損傷、十二指腸内出血、および排泄腔膨潤および未熟卵を有する輸卵管を示したが、1mg/kgの特定の鳥は軽量で脆い肝臓を示した。		1.25	1				Garalevic ieneら	2002	631		○									
マウス、C57B16、雄、6週齢	10	強制経口	精製ニバレノール	週3回、28日		0.014, 0.071, 0.355, 1.774, 8,870	最高用量のNIVだけが血漿中のリン酸増加、血漿中の尿素および免疫グロブリンMの減少、ならびに血漿中のアルカリホスファターゼおよび免疫グロブリンGの増加のようなその他の変化を引き起こした。		1.774					Gouzeら	2007	634		○									
ニワトリ、雄、7日齢	2	混餌	精製ニバレノール	20日	試験I: 0.5, 2.5, 5、試験II: 3, 6, 12		血漿中の尿酸濃度は2.5および5ppm摂取群でそれぞれ94%および66%上昇。6および12ppmで体重増加率が11%低下、摂餌量および飼料効率が約6%低下した。12ppm摂取群の33%、3または6ppm摂取群のニワトリの8%に砂糞びらんが認められた。		3.125	2.5				Hedman ら	1995	635		○									
ブタ、雄、51日齢	6	混餌	精製ニバレノール	21日	2.5, 5		拒食、嘔吐、一般状態の変化を示す徴候は認められず、曝露による体重および臓器重量の変化なし。胃腸のびらんと腎症あり。5 mg/kgで脾細胞の減少。2.5mg/kg群においてIgA産生量の時間依存的増加。		0.1	2.5				Hedman ら	1997	637		○									
マウス、C3H/HeN, C3H/HeJ, BALB/c、雌、6-8週齢	9-12	混餌	精製ニバレノール	56日	6, 12		糸球体メサンギウムのIgA沈着を再現的かつ有意に誘発し、系統に関係なくマウスの血清中IgA濃度を上昇させた。		0.9	6				Hinoshita ら	1997	638							○				
ラット、F344、雌雄、6週齢	20	混餌	精製ニバレノール	90日	6.25, 25, 100	0.4, 1.5, 6.9	血清免疫グロブリンレベルについては6.9 mg/kgでIgMの若干の増加（26%増加）。1.5mg/kg から Tリンパ球 /Bリンパ球（CD3+/B220+）比が投与量に依存して減少すること、および6.9mg/kgにおいてCD4+ヘルパー/CD8+細胞傷害性Tリンパ球比が上昇。1.5 mg/kgから体重の低下。		1.5					Kubosaki ら	2008	640		○					○				
ブタ、雄、51日齢	6	混餌	精製ニバレノール	21日	2.5, 5.0		小腸および結腸上皮におけるオキシグルタル酸デヒドロゲナーゼ活性は食餌中に含まれるNIVの増加とともに減少 (P<0.05) (トリカルボン酸サイクル (TCA-サイクル) 内でα-ケトグルタル酸を利用する酵素能力の低下が生じる)。		0.1	2.5				Madejら	1999	641		○									
マウス、C57/6CrSlc、雌雄、7週齢	42	混餌	精製ニバレノール	2年	6, 12, 30	0.66, 1.38, 3.49	30 ppm群の肝臓絶対重量および12 ppm群と30 ppm群の腎臓絶対重量減少。12 ppm NIV群のみに腎臓重量の減少。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。NIVを原因とする腫瘍は認められなかった。		1.38					Ohtsubo ら	1989	645			○					○			
ニワトリ、ブロイラー、雄、1週齢	12	混餌	精製ニバレノール	28日	試験I: 0.5, 2.5, 5、試験II: 3, 6, 12		含有率5mg/kg未満では毒性がなく、6および12mg/kgでもわずかな作用(体重増加抑制)しか生じなかった。				6.25	5		Pettersson ら	1995	647		○									
マウス、BALB/c、雌、5週齢	20	強制経口	精製ニバレノール	1日		15	アポトーシスの分析によると、Peyer板を最初に攻撃し、胸腺を最も激しく攻撃した。(Peyer板中のNIV誘起損傷からの回復過程で、NIVとPeyer板との相互作用の結果、この部位におけるインターロイキン産生が刺激され、IgA分泌性B細胞の増殖および分化の増加が起る可能性)		15					Poapolat hepら	2003	649							○				

動物種・系統・性	動物数/群	投与法	投与材料	投与期間	投与量・用量		所見	指標	LOEL		NOEL		その他	文献		整理番号	毒性の分類									備考
					(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)			mg/kg体重	mg/kg飼料	mg/kg体重	mg/kg飼料					急性	亜急性	慢性	繁殖	遺伝	免・血	発がん	その他		
マウス、ICR:CD1、雄、5週齢	15	強制経口	精製ニバレノール	1日		5, 10, 15	15mg/kg群の胸腺中にDNAラダー。		15					Poapolat hepら	2002	650							○			
マウス、ddY、雄、6週齢	10	強制経口、皮下、腹腔内、静脈内	精製ニバレノール	1日		30.2-52.9(po), 3-11.5(ip), 6-10.5(sc), 6-9.11(iv)	LD50: 38.9 (po), 7.4 (ip), 7.2 (sc), 7.3 (iv) mg/kg							Ryuら	1988	654	○									
マウス、C57BL/6CrSlc、雌、7週齢	6	混餌	汚染コメ	1年	6, 12, 30		全NIV処理群において有意の白血球減少が見られた。		0.9	6				Ryuら	1988	654			○							
ラット、F344、雌雄、6週齢	20	混餌	精製ニバレノール	90日	6.25, 25, 100		白血球数減少、胸腺萎縮、骨髓細胞減少、髄外造血亢進、閉鎖卵胞増加、間質腺増加、黄体欠如、子宮萎縮、下垂体後葉の好塩基性細胞の過形成、乳腺過形成など。ヘルパー/細胞傷害性Tリンパ球の比の上昇。		0.4					Sugita-Konishiら	2008	656		○								
ラット、F344、雌雄、6週齢	20	混餌	精製ニバレノール	90日	6.25, 25, 100		100ppmで体重の低下および軟便が実験の開始から雌雄両方で観測され、25ppmで第6週から雄の体重低下。白血球数の減少、胸腺萎縮、骨髓中細胞数低下、下垂体前葉中の去勢細胞の増加を伴う好塩基球のびまん性肥大、および卵巣閉鎖卵胞の増加。				0.4	6.25		Takahashiら	2008	657		○								
チャイニーズハムスターV79-E細胞			精製ニバレノール				遺伝毒性なし。							Thustら	1983	660					○					
マウス、C57B1/6×C3HF1、1週齢、雌雄、アフラトキシンB1でイニシエーション処置	38-41	混餌	汚染コメ	71週	6, 12		雌マウスにおいて、おそらくプロモーション段階に作用することにより、AFB1により開始された肝臓癌形成を直接抑制。				0.9	6		Uenoら	1991	664							○			
ラット、F344、雄、6週齢、DENおよびアフラトキシンB1でイニシエーション処置、肝部分切除	14-16	混餌	汚染コメ	28日	6		NIVはAFB1による肝癌誘発を促進		0.3	6				Uenoら	1992	666							○			
ラット、SD、5週齢	N/A	混餌	N/A	28日	6, 12		初回摂取量、末期の体重増加、および臓器重量などの減少。肝ミクロソームにおいてはチトクロムP-450作用の増大。P4502B1/2の一時的な増大とともに、P4501A2のわずかな誘発も認められた。ラットにおいてはサイトゾルのグルタチオンS-トランスフェラーゼ(GST)酵素の作用も増大。		0.3	6				Yabeら	1993	668		○								
マウス、C57BL/6CrSlc、雌雄、7週齢	20	混餌	汚染コメ	84日	6, 12, 30		雌雄ともに体重増加の低下、雄の場合用量依存的に減少。摂取量も低下。肝、腎、脾、および胸腺の重量変化。血清アルカリ性ホスファターゼ活性に用量依存的増加。		0.9	6				Yamamuraら	1989	669		○								
ラット、F344/DuCrj、雄、6週齢	N/A	混餌	N/A	90日	6.25, 25, 100		25, 100 ppmでTリンパ球/Bリンパ球 (CD3+/B220+) 比が有意に低下、CD4+ヘルパー/CD8+細胞傷害性Tリンパ球比が100 ppmで上昇。高濃度でナチュラルキラー及びナチュラルキラーT細胞への障害、低濃度で活性上昇。		0.313	6.25				小西良子ら	2006	692							○			
マウス、C3H/HeN, C3H/HeJ, BALB/c	N/A	混餌	N/A	56日	12		血清IgAの上昇、ならびに腎臓におけるIgA沈着。IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、TGF-βmRNAの発現増強、Th2型のリンパ球活性化。		1.8	12				日ノ下文彦	2003	707		○					○			

動物種・系統・性	動物数/群	投与法	投与材料	投与期間	投与量・用量		所見	指標	LOEL		NOEL		その他	文献		整理番号	毒性の分類									備考		
					(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)			mg/kg体重	mg/kg飼料	mg/kg体重	mg/kg飼料					急性	亜急性	慢性	繁殖	遺伝	免・血	発がん	その他				
マウス	N/A	強制経口	N/A	1日		10, 50	杯細胞の有意な減少、パネート細胞や腸上皮細胞の変性・壊死。		10					日ノ下文彦	2003	707	○											
マウス、C3H/HeN、雌、6-8週齢	N/A	混餌	精製ニバレノール	56日	12		IgA産生細胞の増加。IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, TGF-βのmRNA発現は有意に増強。		1.8	12				日ノ下文彦ら	1996	708							○					
マウス、ICR、未経産雌	10-11	混餌	汚染コメ	妊娠期間	6, 12, 30		母親の体重減と関係する胚毒性が30 ppmに見られた。子宮内成長抑制が12 ppmの出産期の胎児に観察された。肉眼観察でわかる奇形、骨格奇形および内臓奇形の発生率には統計的に有意な影響なし。		1.8	12				伊藤美武ら	1998	714						○						
マウス、ICR、未経産雌	10-11	強制経口	精製ニバレノール	妊娠7-15日		1, 5, 10, 20	20 mg/kg群の5匹中の4匹が死んだ。母親の体重減と関係する胚毒性が10 mg/kgに見られた。子宮内成長抑制が5 mg/kgの出産期の胎児に観察された。肉眼観察でわかる奇形、骨格奇形および内臓奇形の発生率には統計的に有意な影響なし。		5					伊藤美武ら	1998	714						○						
ラット、F344、雄、6週齢、DENおよびアフラトキシンB1でイニシエーション処置、肝部分切除	N/A	混餌	汚染コメ	28日	6		NIVはAFB1による肝癌誘発を促進		0.3	6				橋本英明ら	1992	719								○				
ラット、F344/DuCrj、雄、6週齢	N/A	混餌	N/A	90日	6.25, 25, 100		25, 100 ppmでTリンパ球/Bリンパ球 (CD3+/B220+) 比が有意に低下、CD4+ヘルパー/CD8+細胞傷害性Tリンパ球比が100 ppmで上昇。高濃度でナチュラルキラー及びナチュラルキラーT細胞への障害、低濃度で活性上昇。		0.313	6.25				小西良子ら	2006	723							○				692と同じ文献	
マウス、C57B1/6×C3HF1、1週齢、雌雄、アフラトキシンB1でイニシエーション処置	35-46	混餌	汚染コメ	65週	6, 12		雌マウスにおいて、おそらくプロモーション段階に作用することにより、AFB1により開始された肝臓癌形成を直接抑制。				0.9	6		小林隆志ら	1989	724								○				

資料 2

EFSA 評価書全訳

オクラトキシン A についての EC 委員会からの要請に対する「フードチェーン中の汚染物質に関する科学専門委員会 (CONTAM パネル)」の意見書

オクラトキシン A についての EC 委員会からの要請に対する「フードチェーン中の汚染物質に関する科学専門委員会 (CONTAM パネル)」の意見書

質問 No・ EFSA-Q*2005-154

2006 年 4 月 4 日採択

要約

オクラトキシン A (OTA) は、*Penicillium* 属及び *Aspergillus* 属のいくつかのカビ種により産生されるカビ毒である。穀類、穀類製品、豆類、コーヒー、ビール、ブドウジュース、乾燥ブドウ果実、ワイン、カカオ製品、ナッツ類及び香辛料などの食用作物の汚染が、世界中で報告されている。さらに OTA による動物飼料の汚染は、食用臓器及び血清中の残留をもたらし、肉、乳及び卵中の OTA 汚染は無視できない。消費される食品中のこのカビ毒の量を低減する努力にもかかわらず、現在ある程度の汚染は避けられないように思われる。

いくつかの初期の疫学的データによれば、OTA は、特有の腎臓疾病、言い換えれば、バルカン半島の特定期域における固有の腎臓腫瘍に関与している可能性が示唆された。しかしながら、これらの疫学データは不完全であり、ヒト腎臓がんとしての OTA の分類は明らかではない。OTA は、試験された全ての動物種で潜在的腎毒性が認められた。OTA は、特徴的な巨大核及び進行性腎症を誘発する。腎臓損傷の程度は用量依存性があるばかりか、OTA が腎臓組織に蓄積するため、暴露器官とも相関している。以前の米国における国家毒性プログラム (NTP) の研究では、OTA が、高い投与量でげっ歯類に腎臓腫瘍を誘発しうることが示された。

最近の科学的証拠によれば、OTA による DNA 損傷及び遺伝影響並びに部位特異的な腎毒性が、各種の *in vivo* と *in vitro* 試験で測定され、ほとんどが細胞の酸化損傷に起因することが示されている。さらに、最新の化学分析手法では、特異的な OTA-DNA 付加体の存在は証明されていない。OTA-DNA 付加体の存在に関する科学的証拠がないことを考慮して、パネルは、OTA のリスク評価において、閾値に基づく手法を使用した。ブタにおける初期の腎毒性マーカーに対する最小毒性作用量 (LOAEL) の $8 \mu\text{g/kg} \cdot \text{体重/日}$ と、種間変動及び実験動物データをヒトへ外挿するときの複合不確かさ係数 450 を使用して、OTA に対する耐容週間摂取量 (TWI) $120 \text{ ng/kg} \cdot \text{体重}$ が求められた。

ヨーロッパ人消費者の OTA に対する食事からの曝露についての最近の分析では、OTA を含有食品の高摂取者を含み、現在の OTA の週間曝露量は $15 \sim 60 \text{ ng/kg}$ の範囲であることが示された。この曝露割合は、パネルにより求められた TWI 120 ng/kg を下回っている。一方、現在の EFSA 消費データベースは乳幼児を含んでいないため、CONTAM パネルは、食事の嗜好性を考慮して、消費者のこの区分の曝露比率を評価するために、より多くのデータが必要であると結論した。

キーワード

オクラトキシン A, バルカン風土症腎症, 腎毒性, 巨大核, 腎臓腫瘍, 食品, リスク評価

背景

オクラトキシン A(OTA)は、数種のカビ(*Penicillium* 種, *Aspergillus* 種)により産生されるカビ毒で、世界中の穀類、コーヒー豆、豆類、マメ科植物及び乾燥果実など各種の作物製品に天然に存在する。コーヒー、ワイン、ビール、グレープジュースなどの製品中にも認められている。動物用飼料からの移行により家畜の腎臓、肝臓及び血液中に存在している(EFSA,2004)。

OTA は、これまでに、食品科学委員会(SCF)と FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)により評価された。これらの結論を以下に要約した。

食品中の特定汚染物質の最大基準値を設定した EC 規制 No. 466/2001(2004 年 3 月 8 日)は、EC 規制 123/2005(2005 年 1 月 26 日)で改正され、穀類及び穀類加工品、乾燥ブドウ果実、焙煎コーヒー、インスタントコーヒー、ワイン、グレープジュース、ベビーフード及び乳幼児用穀類加工食品について、OTA の最大基準値が設定されている。この規制では、EC 委員会が、EFSA による OTA の最新リスク評価に基づき、OTA 含量を低減するための予防措置を考慮し、この 2006 年 6 月 30 日までに、OTA に関する条項を見直すことになっている。

Official journal, L 77, 16.3.2001, p.1

Official journal, L 25, 28.1.2005, p.3

食品科学委員会(SCF)

SCF は、1994 年 9 月 23 日に、食品中のアフラトキシン、OTA 及びパツリンについての意見を発表した(EC,1996)。SCF は、OTA が潜在的腎毒性物質で、遺伝毒性作用を持つ発がん性物質であると結論した。委員会は、日常曝露の許容できる安産レベルが、数 ng/kg・体重/日の範囲にあるとの結論を暫定的に支持した。さらに新たな情報に照らして、この意見を再考すると提案した。

SCF は、OTA に関する毒性をレビューし、1998 年 9 月 17 日付けの OTA に関する意見(EC,1998a)の中で、OTA の遺伝毒性の疑い及び、発がん性物質としての作用メカニズムについての懸念が増大していると結論した。委員会は、OTA 発がん性に関与するメカニズムを評価するために、追加の研究が進行中であると指摘した。そこで、委員会は、曝露量が、他の団体で推定している 1.2~14 ng/kg・体重/日の耐容一日摂取量の範囲の下限の方向、例えば 5 ng/kg・体重/日以下を保証する OTA 曝露を可能な限り低減するよう配慮することを提言した。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)

OTA は、1991 年の第 37 回 JECFA で評価(FAO/WHO,1991)され、暫定耐容週間摂取量(PTWI)の 112 ng/kg・体重が設定された。

OTA は、1995 年の第 44 回 JECFA で再評価(FAO/WHO,1996)され、PTWI を 100 ng/kg・体重に丸めて再確認され、OTA に関する追加研究が再度要望された。

JECFA は、2001 年 2 月の第 56 回会合で、OTA の最後の評価以来利用可能となったいくつかの新たな研究を考察した(FAO/WHO,2001)。JECFA は、遺伝毒性と非遺伝毒性の両方の作用モードが提案されているが、OTA の発がん性メカニズムは、不明であると結論した。JECFA は、OTA の誘発する腎毒性及び発がん性メカニズムを解明するための研究を行うべきことを推奨し、これらの議論を解決する研究が進行中であると声明した。JECFA は、これまでの PTWI 100 ng/kg・体重/週を保持し、これらの研究結果を待つこととした。

OTA の発がん性メカニズムに関する研究

EC は、リスク評価を改善するために、OTA 発がん性メカニズムに関する第 5 回作業計画を立ち上げた(OTA リスク評価-QLK1-2001-01614)。

委託条件

EC 指令 No.178/2002 の 29(1)(a)項により、食品中の OTA に関する 1998 年 9 月 17 日付け SCF 意見の以下の点について、再考するよう EFSA に要求している。

- 1) その時点以来公表された毒性試験の結果、特に、OTA 発がん性メカニズムに関し利用可能になった EU 研究プロジェクトの結果。
- 2) 食品中の OTA の存在量に関する最近の分析結果及び曝露評価
- 3) 他のヒト健康に対する OTA のリスク評価に相当する科学的情報

EFSA はまた、食習慣の結果としての平均より OTA に高レベル曝露されている特定の消費者群と同様に、集団の弱者層の曝露をその意見に反映するよう要求された。

評価

1. 緒言

オクラトキシン A(OTA)は、*Penicillium* 属及び *Aspergillus* 属の数種のカビ種、特に *Penicillium verrucosum*, *Aspergillus ochraceus*, 及び *Aspergilli* の *Nigri* 節の *A.carbonarius* により産生されるカビ毒である。*A.carbonarius* は、ブドウ、ワイン、ブドウ果実の OTA 汚染に関与する重要な種として確認されてきた。*A.ochraceus* は、穀類、コーヒー、カカオ及び食用ナッツ類に感染する。一方、一般に主張されてはいるが、穀類からのオクラトキシンを産生する *Aspergillus* 単離菌の存在を十分に確認したものは、文献中にはまだ報告されていない。*P.verrucosum* は、北部ヨーロッパの寒冷地域における穀類汚染の特に重要な汚染源である(Olsen ら,2003)。オクラトキシン産生カビ種による感染は、世界中で報告され、その結果、OTA が、穀類製品、豆類、コーヒー、ビール、グレープジュース、レーズン、ワイン、カカオ製品、ナッツ類及び香辛料で検出されている。動物飼料の汚染は、食用動物組織及び肉製品中の残留をもたらし、ブタ血清で調製されたブラットソーセージ(黒ソーセージ、米国ではブラッドプディング)など特定の地方特産品中に高濃度存在している。

OTA は、安定な化合物で、通常食品加工処理では分解されず、濃度を減少させるためには、250℃以上の温度が数分間必要となる(Boudra ら,1995)。従って、生及び加工食品は OTA で汚染する可能性がある。

OTA は、Figure 1 に示すように、ジヒドロクマリン分子が L-β-フェニルアラニン分子とアミド結合を介して結合したものである。OTA の系統化学名は、(R)-N-[5-クロロ-3,4-ジヒドロ-8-ヒドロキシ-3-メチル-1-オキソ-1H-2-ベンゾピラン-7-イル)-カルボニル]-L-フェニルアラニン(CAS No. 303-47-9)である。

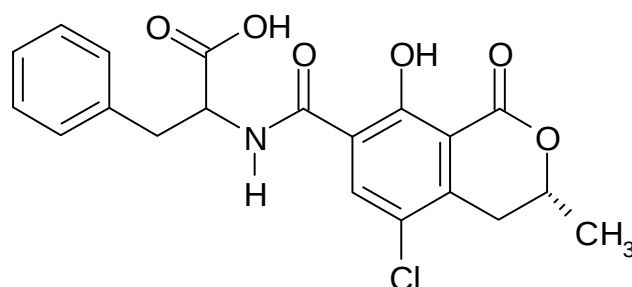


Figure 1. Chemical structure of ochratoxin A.

食品及び飼料中のオクラトキシン A は、時々塩素のない同族体オクラトキシン B(Figure 2 参

照)と混在する(WHO-IPCS,1990)。オクラトキシン B の系統的化学名は、N-[8-ヒドロキシ-3-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-7-イル)-カルボニル]-(R)-L-フェニルアラニン (CAS No. 4825-86-9)である。

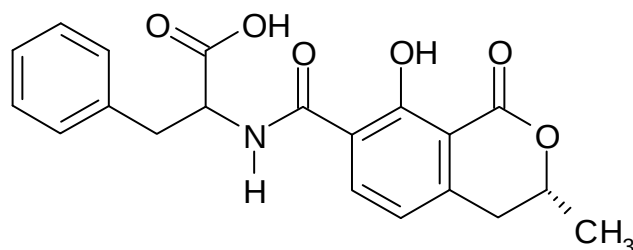


Figure 2. Chemical structure of ochratoxin B.

オクラトキシン B は、動物実験で試験された自然汚染材料のいくつかで共存しているかもしれないが、濃度は概して低く、*in vivo* でオクラトキシン A よりかなり毒性は低いように思われる(Mally ら,2005a)。

オクラトキシン A の 暴露は、バルカン風土病腎症(BEN)として知られるバルカン地方固有の腎臓疾病及び泌尿器系腫瘍(UTT)と相関するといわれてきた。しかしながら、これら疾病の発生率と曝露を結び付ける確実な疫学データは、各種の報告が、風土病の村の集団において、OTA の血中レベルが高いと示しているにもかかわらず、まだ不足している。国際がん研究機関(IARC)は、1993 年にオクラトキシン A を評価し、動物実験における発がん性の科学的証拠及びヒトにおける不確実な証拠に基づき、ヒトに対し発がん性の疑いがある(グループ 2B)物質に分類した(IARC,1993)。

OTA は、1998 年に食品科学委員会(SCF)による評価が最新で、その評価において OTA は、発がん性、腎毒性、催奇形性、免疫毒性及びおそらくは神経毒性を有すると結論した。その際、委員会は、OTA の遺伝毒性及び発がん作用のメカニズムの疑いについて問題点を提起した(EC,1998a)。一日曝露量は、5ng/kg・体重以下であるべきと考察された。そのとき以来、JECFA は OTA の追加評価を実施(FAO/WHO,2001)し、以前設定した PTWI 100 ng/kg・体重/週は、神経毒性及び発がん性メカニズムについての追加研究の結果が出るまで保留すべきと結論した。この PTWI は、最も感受性のある種であるブタの神経毒性の症状に基づいていた。JECFA は 2004 年の追加のレビューで推奨し、ブタの腎毒性に対する NOEL に大きな安全係数を適用し、その係数は、この毒性エンドポイントに対し最も感受性の高い種及び性である雄ラット(21 µg/kg・体重/日)における発がん性 NOEL に適用する 1,300 という係数に相当すると指摘した。実際、長期のブタ試験における腎毒性の NOEL として報告された量は、亜急性試験における LOEL として報告されたものであった。

EFSA のフードチェーン内の汚染物質に関する科学専門委員会(CONTAM パネル)は、2004 年に動物飼料中の OTA の存在についての結果を評価した(EFSA,2004)。パネルは、OTA が潜在的神経毒性物質で、げっ歯類において発がん性があるとの初期の評価に合意し、同時に、腎臓発がんメカニズムは未解明のままであると指摘した。げっ歯類において、腫瘍は概して神経毒性を示す用量を超える投与レベルでのみ認められていることを強調した。雄ラットにおける最少の腎毒性用量(近位尿細管細胞の巨大核)は 15 µg/kg・体重/日で、2 年間投与試験で、腎臓腫瘍は 70 µg/kg・体重/日の投与量で起こった。一方、その時点で、遺伝毒性メカニズムは、はっきりとは解明することはできなかった。パネルは、ブタが、一般的に OTA の腎毒性に対し最も敏感な

家畜動物種とみなされ、0.2 mg/kg の飼料濃度(8 µg/kg・体重に相当)が LOAEL とみなされると注記した。

これらの評価以後、OTA の発がんメカニズムに専心した EC 研究プロジェクトが完結し、後の 2005 年の ILSI ワークショップで精査された(Hazel & Walker,2005)。

Ochratoxin A-risk assessment. Project No.: QLK1-2001-01614.

<http://www.uni-wuerzburg.de/toxikologie/EU-OTA/OchratoxinA.html>.

OTA の毒性評価を受けて、各種作物(穀類、穀類製品、乾燥ブドウ果実、コーヒー、ワイン、グレープジュース、ベビーフード及び特定医療用補助食品)中の OTA 濃度の上限を導入する EC 規制が公布された。本曝露評価は、これらの規制執行後数年内に行われ、この予防手法の影響を反映しているかもしれない。

Commission Regulation EC No. 466/2001 (8 March 2001). OJL 77, 16.3.2001, p.1. and Commission Regulation EC No. 123/2006 (26 January 2005) (amending EC No. 466/2001 as regards ochratoxin A). OJL 23, 28.1.2005, p.3.

2. 食品中のオクラトキシン A の存在量：サンプリング及び化学分析

2.1. サンプリング法及び調査データの信頼性

生原材料(穀類、果実、コーヒー)におけるカビ汚染のランダムな性向及びそれによる OTA 汚染の不均一な分布は、サンプリングが主要な問題点であることを意味している。特にバルクとして扱われる穀類の代表的試料を得ることは非常に困難である(Gilbert,1996)。カビ毒のための統計的なサンプリング計画は利用可能で、一般に総量 20～30 kg で構成される数トン(10～15 トン)のバルク荷から、複数の縮分試料(100 以上)をとることを必要とする(Whitaker,2006)。その後この一つの検体を、微細な粉末(穀類やコーヒー)、ミンチ(乾燥果実)及び懸濁状態に十分粉碎し、さらに分析試料とする前に、均一性を得るために合理的時間混合する必要がある(Spanjer ら,2006)。この工程は集約的な作業で、試験規模の処理機器を必要とするため始めるのに費用がかかる。

穀類及び他の汚染した可能性のある作物が、最終食品製品へ加工される場合、食品加工中に混合及び均一化の工程がある。従って、市販食品のサンプリングにはあまり問題はないが、たくさんの個別のサンプル(ビスケット、ケーキ)を集めて一つにする必要はあるものの、市販品調査において常にあることではない。消費用のワイン、ビール及びコーヒーのような飲料では、大きなサンプルサイズによる採取は不必要で、地域を変えた多数のサンプルを分析することにより最良の代表的データが得られる。動物製品中の OTA についてのデータは、それ自体で問題が生じることはないが、やはり合理的に多数のデータ点数が代表的状況を確認するためには必要になる。一般に、OTA の存在についての文献データは、サンプルの選択に関して、しばしば十分な詳細を提供していないことが多く、ターゲット試料、例えば疑わしいサンプルだけが分析されているような場合、データの偏りに注意する必要がある。

以前の調査に見られるこれらの欠点は、主要な食品種中の OTA 存在に関する広範囲なデータベースが、各 EU 加盟国からのデータを集積する SCOOP 作業により奨励されたため、この汚染頻度を評価するのにさほど重大ではない(3 章参照)。

2.2. 分析法

ほとんどの食品中の OTA の分析は、比較的正しく、一般に、技能試験の結果で証明されているように信頼できる結果が得られている。食品から酸またはアルカリで抽出する必要があり、多くの試料でアルカリ抽出により概して良好な回収率が示されている(Senyuva ら,2005)。従来型の液々抽出及び固相精製が、蛍光検出 HPLC の前に用いられている。一方、この 10 年で、

多くの試験室が、抗体を含むアフィニティーカラム精製を使用する傾向にあり、それは比較的
操作が簡便で、一般に妨害のない抽出液を供給する。良好な分析法が、乾燥果実(MacDonald
ら,1999)、ビール(Legarda & Burdaspal,1998)、コーヒー(Leoni ら,2000 ; Stegen ら,1997)、乾燥イ
チジク(Senyuva ら,2005)、牛乳(Valenta & Goll,1996)、ワイン(Zinnerli & Dick,1996)に対し利用可
能である。焙煎コーヒーは OTA 分析に対し最も問題のある食品で、いくつかの分析法におい
て、追加の精製操作が、アフィニティー・カラム処理の前に推奨される(Entwistle ら,2001)。同様
の分析手法が、血液及び尿中の OTA 分析に用いられ、このバイオマーカー手法が曝露評価に
適用された(Gilbert ら,2001)。穀類、焙煎コーヒー、ワイン、ビール中の OTA 定量の CEN 標準
法があり、定量限界(LOQ)は、大麦(Entwistle ら,2001)及びコーヒー(Entwistle ら,2001)の 1.3 ng/g
からワイン(Zimmerli & Dick,1996)の 5 pg/ml の範囲である。ベビーフード中の OTA を LOD 0.05
ng/g, LOQ 0.22 ng/g での分析法をバリデートするのに特別な注意が払われ、サンプル採取量
を増やして抽出し、ポストカラムでアンモニアを加える蛍光強度増感により感度が増加した
(Burdaspal ら,2001)。結果を確実にするためにアフィニティー・カラムは必須ではなく、結果の
検証は、OTA をメチル化し保持時間の変化を確認することや、あるいは LC/MS により行われ
る(Senyuva ら,2005)。

3. ヒト曝露評価

すでに述べた通り、最新の国際的な曝露評価は、SCF(EC,1998a)と JECFA(FAO/WHO,2001)に
より行われた。SCF は、平均一日摂取量を 0.7~4.6 ng/kg・体重/日と推定した。平均汚染濃度と
95 パーセンタイル食品消費量を組合せ、JECFA は、約 13 ng/kg・体重/日に相当するおよそ 90
ng/kg・体重/週という日常曝露量を推定した。曝露は、主に植物由来製品の消費に関係してい
るとみられ、動物由来食品には小さな程度でしかないと思われる(EFSA,2004)。しかしながら、無
視できない量のブタ血液を含むスウェーデンの黒ソーセージなどの特定の地域特産品の定期的
な消費が、特に成人より体重が小さく体重あたり曝露量が高くなる子供において曝露レベルに
相当量寄与することを排除することはできない(Thuvander ら,2001a)。

3.1. 曝露評価の方法

これまでの曝露評価は、決定論的手法(点推定)または毒性参照値を超える消費者についての
経験的確率の推定に基づいてきた。どちらの場合も、色々な消費レベルが、相当する食品群中
の平均 OTA 濃度と組合わされた。この意見書では、これまでのリスク評価と同じ手法を用い
てこれらのデータの改訂を示し、一方で、存在量の平均濃度についてのより最新で正確なデー
タを、特定食品群の平均及び高レベル消費と結合させた。

詳細には、SCOOP 及び JECFA 報告書により確認されている OTA 曝露への主な寄与因子を
示す 7 食品群を最新の改訂に考慮した。これらの食品群は、穀類及び穀類製品、ワイン、ビー
ル、グレープジュース、浸出コーヒー、カカオ及びカカオ製品、豚肉である。豆類及び果実ジ
ュース(グレープジュース以外)など OTA を分析された他の食品群は、報告された OTA 汚染レ
ベルが低い(それぞれ 0.1, 0.01 µg/kg)ため、この評価では考慮していない(EC,2002)。同様に、
SCOOP 報告では、分析された鶏肉 41 検体のうち LOD 以上の OTA を含むものはなかったこと
にも留意された。乾燥果実及び香辛料は、消費量がそれぞれ 2.9 g/日、0.5 g/日と低いと考慮
していない(WHO-GEMS/Food,2003)。コーヒー生豆とカカオ豆は、そのままでは消費されない
こと、及びその製品の日常曝露が、すでに相当する加工品に考慮されていることから考慮され
ていない。

3.2. 存在量データ

OTA の存在データに関して、JECFA は、上記の 7 食品群から約 10,000 のデータ点数を集約した。それらのデータには、最初の欧州 SCOOP task No.3.2.2(EC,1995)からの結果を含むが、2002 年 1 月に公表された SCOOP task No.3.2.7(EC,2002)からのデータは含んでいない。後者のうち、EU 加盟 13 カ国からの 18,599 の分析結果を編集した。この最新の SCOOP task からの平均濃度を、JECFA 報告書の報告値とともに Table 1 に集約した。概して、カカオを除き (SCOOP;0.24 mg/kg, JECFA ; 0.55 mg/kg), SCOOP 2002 と JECFA のデータの間に明らかな差は認められない。この食品群について、SCOOP からの結果は、分析点数が多い(n=547)ため、より信頼性があるとみなされる。

さらに、2002 年以降報告された科学文献中の新しい情報が、この改訂に考慮された。例えば、スウェーデン食品局の最近の提出(Möller,2005,私信)で、192 の穀類及び穀類製品中の OTA 存在についての分析結果は、平均濃度 0.12 µg/kg が示されている。このレベルは、JECFA 及び SCOOP 報告値のおよそ半分である。ワインについては、5 つの調査で 550 分析値が報告された (Pietri ら,2001 ; Stefanaki ら,2003 ; Soufleros ら,2003 ; Shephard ら,2003 ; Blesa ら,2004)。平均汚染濃度は、0.2~0.4 µg/L の範囲で最高濃度は 4 µg/L 以下であった。各国間で系統的差違は認められなかった。これらの結果は、JECFA と SCOOP で一致していた。ビールでは、平均濃度 0.033 µg/L, 最高濃度 0.18 µg/L であった(Tangni ら,2002)。同様に、ビール中の OTA は、JECFA と SCOOP の報告と同様であった。他の出版物もレビューされたが、分析点数が少ないため、平均汚染濃度の推定のための使用には考慮されなかった。さらに、これら全ての報告において、分析結果は、国際的報告書の範囲内にあった。結果として、SCOOP 報告書が最も多く最も最新のデータセットを供給しているため、曝露評価に使用された。

平均濃度が、EU の全市場に流通している多数のサンプルに由来していることに留意すべきである。このことは、特定の国または地域の気候または保管条件により、食品汚染の平均値が高くなることを意味する。最後に、SCOOP 報告書は OTA の存在量に関するデータのみを収集したものであることを付記したい。食品中の OTB の存在に関する同等の調査は存在しない。

Table 1 平均値を算出した関連食品群の OTA 平均濃度及び検体数

食品	JECFA(FEO/WHO,2001)		SCOOP(EC,2002)	
	検体数	平均濃度(µg/kg)	検体数	平均濃度(µg/kg)
穀類及びその製品	1,538	0.20 ^a	5,180	0.29
ビール	975	0.02	496	0.03
ワイン	1,828	0.32	1,470	0.36
グレープジュース	87	0.39	146	0.55
カカオ	171	0.55	547	0.24
豚肉(食用バラ肉)	3,603	0.17	1,860	0.20
焙煎コーヒー ^b	2,085	0.62	1,184	0.72
インスタントコーヒー ^c	767	0.76	-	-

a ; JECFA の生原材料中平均濃度は 1.02 mg/kg であった。

b ; 生豆は乾燥物換算

c ; 乾燥物換算

3.3. 食品の消費量データ

この目的のために、約 20 の主要食品群についての消費量データを集約した暫定の EFSA 簡

易食品消費量データベースが使用された。このデータベースの様式は、EFSA の科学委員会の曝露評価に関する意見書(EFSA,2005)の付表にある。このデータベースは、現在構築中のもので、イタリア、フランス、スウェーデンの 3 カ国のデータだけが含まれている。全集団と消費者だけに対する成人による消費量が含まれ、g/人/日で表わされている。一つの食品群の消費者は、少なくとも調査期間中一回この食品を消費した人である。

穀類及び穀類製品、菓子類(カカオ及びカカオ製品の代表として採用、Table 2 の b 参照)、液体ホット飲料(コーヒーを代表するものとして採用、Table 2 の b 参照)、ビール、ワイン、食用臓器肉(主に、肝臓と腎臓)及び果実ジュース(グレープジュースを代表するものとして採用、Table 2 の b 参照)が、イタリア(Turrini ら,2001)、フランス(Volatie,2000)、スウェーデン(Becker & Pearson,2002)の国家食品消費量調査から採用された。それらの調査は、個人被験者の 7 日間の記録に基づいていた(Table 2 及び 3)。

Table 2 調査した 3 カ国における 7 食品群(b)の消費者数(a) :
データは消費パターンの地域差を反映している。

	EFSA コード	フランス	イタリア	スウェーデン
総被験者数		1,875	1,425	1,214
穀類製品	1	1,870	1,425	1,214
カカオ	2	1,856	1,345	114
コーヒー	8	1,788	1,250	1,184
ビール	9A	380	432	798
ワイン	9B	1,175	882	536
臓器肉	10A	308	148	586
果実ジュース	7A	966	538	715

- a) Table 2 の数は、各調査の総被験者数と高摂取に基づく各食品群の消費者数。
- b) 果実ジュース、ホット飲料及び菓子類は、グレープジュース、コーヒー、チョコレート製品中の OTA 濃度算出適用モデルに相当する。これは、分類ごとの消費者数の過剰見積りと総集団内の平均曝露濃度の過剰見積りになるかもしれない。しかしながら、多くの場合、単一食品の高摂取者が、同一分類内の他の食品の高摂取者ではないため、高摂取者の曝露の過剰見積りにはならない。例えば、グレープジュースの高摂取者は、同時に多量に他の果実ジュースを消費することはない。
- c) 固体コーヒーを液体コーヒーに変換するのに、18 という係数を仮定した。

Table 3 3 カ国(フランス、イタリア、スウェーデン)における 7 食品群の消費量(g/人/日)

	平均消費量			97.5%タイル			99%タイル		
	フランス	イタリア	スウェーデン	フランス	イタリア	スウェーデン	フランス	イタリア	スウェーデン
	集団全体(g/日)			消費者のみ(g/日)			消費者のみ(g/日)		
穀類製品	218	270	292	501	483	568	601	525	718
砂糖及び菓子類(a)	38	20	28	116	72	93	135	98	111
ホット飲料(a,b)	277	118	592	970	381	1,309	1,172	481	1,663
ビール	30	34	140	797	487	714	1,049	693	972
ワイン	107	91	39	652	531	257	868	700	352
食用臓器肉	3	3	6	47	75	43	60	79	48

果実ジュース(a)	46	17	87	314	216	486	429	299	596
-----------	----	----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

- a) 果実ジュース、ホット飲料及び菓子類は、グレープジュース、コーヒー、チョコレート製品中の OTA 濃度算出適用モデルに相当する。これは、分類ごとの消費者数の過剰見積りと総集団内の平均暴露濃度の過剰見積りになるかもしれない。しかしながら、多くの場合、単一食品の高摂取者が、同一分類内の他の食品の高摂取者ではないため、高摂取者曝露率の過剰見積りにはならない。例えば、グレープジュースの高摂取者は、同時に多量に他の果実ジュースを消費することはない。
- b) 固体コーヒーを液体コーヒーに変換するのに、18 という係数を仮定した。

3.4. 曝露評価

最初に、各食品群の食事からの曝露分布を、最新の SCOOP 報告書からの個々の食品群中の平均 OTA 濃度、並びに EFSA の暫定食品消費量データベースからの平均及び高消費データを用いて推定した(Table 4)。

Table 4 EFSA 簡易データベースを用いた対応食品群からの平均的消費者(総集団における平均消費量)及び高消費者(消費者のみににおける 97.5%タイル消費量)に対する食事曝露量

	EFSA コード	OTA 濃度	平均食事曝露量			97.5%タイル曝露量		
	(a)	(b)	フランス	イタリア	スウェーデン	フランス	イタリア	スウェーデン
		µg/kg	ng/日/人			ng/日/人		
穀類製品	1	0.29	63	78	85	145	140	165
砂糖及び菓子類(c)	2	0.24	9	5	7	28	17	22
ホット飲料(c)	8	0.72(c)	11	5	24	39	15	52
ビール	9A	0.028	1	1	4	22	14	20
ワイン	9B	0.36	39	33	14	235	191	93
食用臓器肉	10A	0.2	1	1	1	9	15	9
果実ジュース(c)	7A	0.55	21	9	48	173	119	267

- a) EFSA の曝露評価に関する意見書(EFSA,2005)
- b) SCOOP 3.27.7(EC,2002)からの平均濃度
- c) 果実ジュース、ホット飲料及び菓子類は、グレープジュース、コーヒー、チョコレート製品中の OTA 濃度算出適用モデルに相当する。これは、分類ごとの消費者数の過剰見積りと総集団内の平均曝露濃度の過剰見積りになるかもしれない。しかしながら、多くの場合、単一食品の高摂取者が、同一分類内の他の食品の高摂取者ではないため、高摂取者の曝露率の過剰見積りにはならない。例えば、グレープジュースの高摂取者は、同時に多量に他の果実ジュースを消費することはない。

第二段階として、平均的消費者に対する総曝露量が、全食品群における平均食事曝露量を用いて推定された。体重を 60 kg と仮定し ng/kg・体重/日で表わされた結果を Table 5 にまとめた。これらのデータによれば、平均的成人消費者の食事からの曝露量は、2~3 ng/kg・体重/日で、約 15~20 ng/kg/週に相当する。この結果は、SCF の前回の評価(0.7~4.6 ng/kg・体重/日)と一致していた。

Table 5 平均的消費者の食事からの曝露量(体重 60 kg)

	EFSA コード (a)	検体数	OTA 濃度 (b)	平均曝露量		
				フランス	イタリア	スウェーデン
			µg/kg	ng/kg・体重/日		
穀類製品	1	5,180	0.29	1.05	1.31	1.41
砂糖及び菓子類(c)	2	547	0.24	0.15	0.08	0.11
ホット飲料(c,d))	8	1,184	0.72(a)	0.189	0.08	0.39
ビール	9A	496	0.028	0.01	0.02	0.07
ワイン	9B	1,470	0.36	0.64	0.55	0.23
食用臓器肉	10A	1,860	0.2	0.01	0.015	0.02
果実ジュース(c)	7A	146	0.55	0.42	0.16	0.80
総計				2.5	2.2	3.0

a) EFSA の曝露評価に関する意見書(EFSA,2005)

b) SCOOP 3.27.7(EC,2002)からの平均濃度

c) 果実ジュース、ホット飲料及び菓子類は、グレープジュース、コーヒー、チョコレート製品中の OTA 濃度算出適用モデルに相当する。これは、分類ごとの消費者数の過剰見積りと総集団内の平均曝露濃度の過剰見積りになるかもしれない。しかしながら、多くの場合、単一食品の高摂取者が、同一分類内の他の食品の高摂取者ではないため、高摂取者の曝露率の過剰見積りにはならない。例えば、グレープジュースの高摂取者は、同時に多量に他の果実ジュースを消費することはない。

d) 固体コーヒーを液体コーヒーに変換するのに、18 という係数を仮定した。

適用試算[上述の食品添加物による食事からの曝露に関する EU 科学委員会の結論(EC,1998b)から導かれる]における第三段階は、2 つの主に寄与する食品群の消費者のみの 97.5% タイルでの暴露データを用いて高摂取者の曝露を推計するモデル食事の適用で構成される(他の食品群からの平均的食事曝露が同時にありと仮定して)。

この手法によれば、3 カ国特有のシナリオが、穀類とワイン(イタリアの主要寄与因子)、ワインと果実ジュース(フランスの主要寄与因子)、穀類と果実ジュース(スウェーデンの主要寄与因子)を考慮して説明される。これらのシナリオを Table 6 に示した。

Table 6 主要な曝露寄与因子と認められた 2 つの食品群に関係する 97.5%タイル曝露、及び他の食品群の平均曝露との和により総曝露量を表わすと仮定した 3 つのシナリオに基づく高摂取者のモデル食事

	EFSA コード (a)	検体数	OTA 濃度 (b)	シナリオ 1 フランス	シナリオ 2 イタリア	シナリオ 3 スウェーデン
			µg/kg	ng/kg・体重/日		
穀類製品	1	5,180	0.29	1.05	2.33	2.75
砂糖及び菓子類(c)	2	547	0.24	0.15	0.08	0.11
ホット飲料(c,d)	8	1,184	0.72(a)	0.18	0.08	0.39
ビール	9A	496	0.03	0.01	0.02	0.07
ワイン	9B	1,470	0.36	3.92	3.18	0.23
食用臓器肉	10A	1,860	0.20	0.01	0.01	0.02
果実ジュース(c)	7A	146	0.55	2.88	0.16	4.45
総計				8.2	5.9	8.0

a) EFSA の曝露評価に関する意見書(EFSA,2005)

b) SCOOP 3.27.7(EC,2002)からの平均濃度

c) 果実ジュース、ホット飲料及び菓子類は、グレープジュース、コーヒー、チョコレート製品中の OTA 濃度算出適用モデルに相当する。これは、分類ごとの消費者数の過剰見積りと総集団内の平均曝露濃度の過剰見積りになるかもしれない。しかしながら、多くの場合、単一食品の高摂取者が、同一分類内の他の食品の高摂取者ではないため、高摂取者の曝露率の過剰見積りにはならない。例えば、グレープジュースの高摂取者は、同時に多量に他の果実ジュースを消費することはない。

d) 固体コーヒーを液体コーヒーに変換するのに、18 という係数を仮定した。

これらのデータから、高摂取者の食事曝露量は、6～8 ng/kg・体重/日で、40～60 ng/kg・体重/週に相当することを示している。

現在の EFSA 食事消費量データベースでは、子供の食事からの正確な曝露評価はできない。パネルは、子供が一般に、ワイン、ビール、コーヒーを消費しないという事実を考慮しても、比較的体重が小さいために、他の OTA で汚染した食品からの OTA の高い暴露をうけるかもしれないと指摘した。さらに、母乳からの曝露とともに、子供の食事嗜好性が全体の曝露評価において、しばしばなおざりにされる。子供は、例外的に追加の曝露率を与える特定の地域特産品(スウェーデンの黒ソーセージ等)の高摂取者である可能性がある。

結論として、より最近の正確なデータの使用(EU3 カ国からの個別食事消費データ及び 15,000 以上の分析結果)により、高消費者の曝露量は、40～60 ngOTA/kg・体重/週となり、前回の JECFA 評価(90 ng/kg・体重/週)で考察された曝露量より低くなる。現在の欧州成人集団の曝露量について示された推定値は、幅広い食品群が 3 種の計算に使われたため、なお低めになっていると考えられる。それでも、ある場合において、子供や異なる地域的食品、または異なる特産品を消費する群は、より高い暴露をうけるかもしれないことは強調されなければならない。

4. OTA の毒物動態学

経口摂取された後、OTA は、迅速に吸収され、体内循環に達し、血漿タンパク質と広範囲に結合する。実験動物において、吸収の程度は、ニワトリで 40%、ブタで 66%の間で変動する(Galter

ら,1981)。吸収された後, OTA は, 血清アルブミンや他の高分子と容易に結合する(Galter ら,1981 ; Hult & Fuchs,1986)。結合していない分画は, ヒトでは 0.02%と低く, 99.98%がタンパク質と結合していることが示された(Hagelberg ら,1989)。ほとんどの動物種において, OTA の動力的挙動は, 2 コンパートメントオープンモデルとして説明されるが, 最近の腎臓における蓄積データでは, これらのモデルが単純すぎて, データは, マルチコンパートメントモデルを用いて再解析すべきである。サルやヒトを含む多くの種において, 主要排泄経路は腎臓排泄であり, げっ歯類では, 胆汁排泄が主流と思われる。OTA グルクロン酸抱合体の胆汁排泄及び腸肝再循環は, 各種動力学研究で認められた動力学パラメータの個体間及び種間変動を説明しているかもしれない。Wistar ラット及びブタにおける OTA の消失半減期は, それぞれ 5 日, 6 日と報告されている(Dietrich ら,2005 のレビュー参照)。OTA は, 肝臓で少量のみ加水分解され, 4-OH-OTA の R-及び S-エピマーになる。動物種によっては, 10-OH-OTA 生成も報告されている。最近のデータからは, OTA のペントース及びヘキソース結合体生成が示され, OTA 処置ラットの尿中にも検出されている(Gross-Steinmeyer ら,2002 ; Zepnik ら,2003)。肝臓代謝の他に, バクテリアの胃腸器官代謝では, 開裂した生成物オクラトキシン α を生成し, 胃腸器官の後方で吸収される。

腎細胞吸収に關与するメカニズム

以前の *in vivo* 試験からのデータでは, OTA が, 腎臓に蓄積することが示された。その後, OTA に対する種間及び性間の相対感受性の顕著な差が, 腎細胞における輸送メカニズム及び細胞内吸収の違いによることが示された。培養細胞を用いた *in vitro* データでは, OTA が, 有機アニオン移送タンパク質群に対する基質であることが示された。ヒトにおいて, この最も良く解明されているトランスポーターは, 広い基質特異性を持つ SLC22A(以前の OAT1)である。ヒトタンパク質のげっ歯類における相当物は, slc22a(以前の OATS)グループの一員である(Russel ら,2002)。OTA 輸送にどの特異的トランスポーターが関与しているかは, 議論の余地が残っている。いくつかの研究者は, 輸送が p-アミノ馬尿酸輸送経路単独で起こる報告しており, 別の研究者は, 吸収が, 受動拡散または非特異的結合やキャリア媒介工程により起こると推定している(Dietrich ら,2005)。

OTA 媒介毒性において認められる性及び種間差に, トランスポーターが関与するとの仮説を支持するものとして, 多数の有機アニオン移送体(トランスポーター)の発現レベルに大きな性間差, 年代間差及び種間差を実証した Buist と Klaassen の試験結果がある(Buist,2002 ; Buist & Klaassen,2003)。

上述のように, OTA は, 細胞外へ化合物を排泄する ATP 依存性トランスポーター群のトランスポーターに対する基質でもある(Schrickx ら,2005)。これらトランスポーターは, 肝細胞及び腎臓における OTA グルクロン酸抱合体排泄に機能していると推定される。OTA が各種流出トランスポーターに対する基質であるという事実は, (授乳期の)雌に認められる乳による一般的排泄をも説明しているように思われる(Jonker ら,2005 ; Skaug ら,2001)。

最後に, 腎臓排泄及び腎臓蓄積とそれによる毒性は, 腎臓機能を損傷する他の腎臓疾病により影響されるかもしれない。各種の研究で, OTA 血中濃度が, 透析処理された慢性腎機能不全患者において高いということが示された(Fuchs & Peraica,2005 のレビュー参照)。

4.1. 霊長類における OTA の毒物動態

ヒトでない霊長類が, 他の動物種よりもヒトに類似すると思われるため, OTA の毒物動態が, サバンナモンキー *Cercopithecus aethiops* で調査された(Stander ら,2001)。3 匹の雌ザルが OTA の 0.8, 1.5, 2 mg/kg・体重の投与量で静脈処置された。血液及び尿サンプルが 21 日間採取された。血漿及び尿抽出液が, 蛍光 HPLC または ESI-LC/MS により分析された。得られた結果は,

血漿からの OTA クリアランスが 2 コンパートメントモデルに従うことを示していた。サルにおける OTA の消失半減期は、19～21 日と決定され、平均の全身クリアランスが 0.22 ml/hour/kg・体重であった。中枢分画と末梢分画における平均の見かけの分布容積は、同じ値(59 ml/kg)であった。

4.2. ヒトにおける OTA の毒物動態

OTA の毒物動態プロファイルが、ボランティアのヒトに 395 ng の ^3H ラベル化 OTA(3.8 μCi) 摂取後に試験された(Studer-Rohr ら,2000)。In vivo のデータを説明する 2 コンパートメントオープンモデルが認められた。この 2 コンパートメントモデルは、迅速な消失及び分布相($t_{1/2}$ 約 20 時間)とその後の緩やかな消失相(腎臓クリアランス約 0.11 ml/分)からなり、算出した血漿半減期は 35 日であった。

さらに、血漿中 OTA レベルの個体間変動が、8 人のボランティアで 2 ヶ月間調査された。血漿中 OTA 濃度は、0.2～0.9 ng/ml の範囲であった。数人の血漿中濃度は、この間ほとんど一定のままであったが、別の者は観察期間中かなり変動(3 日間で 0.4 ng/ml 増加し、5 日以内に 0.3 ng/ml に減少)した。著者らは、腎臓クリアランスを 0.093 ml/分～0.109 ml/分(約 0.13 L/日)と算出し、不規則の曝露(週一回または月一回の汚染食品の摂取)でさえ、血中に残留が起こることが示された。

血液血清中の主要な分析対象物質は親化合物で、ごく少量の OTA 代謝物または結合体が測定される(Studer-Rohr ら,2000)。対照的に、尿の分析では、尿中の放射能活性の約 50%のみが親化合物の OTA で、OTA 代謝物(特にオクラトキシン α)または OTA グルクロン酸抱合体の存在が示唆された。

結論として、これまで試験された全ての種(げっ歯類、ブタ、ウサギ、魚、鳥)において、OTA 動力学は、オープン 2 コンパートメントモデルで特徴付けられる。哺乳動物では、毒物動態は、一般に緩やかな血漿クリアランスとして現れ、結果として長い半減期を持つ。限られたデータからは、最も長い消失半減期は、ヒト(一人による 35 日)及びヒト以外の霊長類(19～21 日)と予想されることを示している。これらの種による相違は、血清タンパク質結合の程度と腎臓クリアランスにおけるその影響、及び腸肝再循環の結合率とその程度における差に大きく影響されるように思われる。

4.3. ヒトにおける体内用量及び曝露バイオマーカー

4.3.1. 血液の分析

OTA の長い血清中半減期と腎臓排泄が認められたため、曝露マーカーとして、血清/血漿または尿中の分析についての色々な研究がある。健常者の血液中 OTA 存在量についてのこれまでの知見をまとめたものは、JECFA 報告書にある(FAO/WHO,2001)。陽性サンプル存在率の大きな変動は、曝露率の差だけでなく、分析感度の差からも生じる。全ての報告データ(3,717 検体)を比較して、血中濃度は 0.1～10 ng/ml の範囲に認められた(例外的に 160 ng/ml の最高濃度)。最近の調査で、これら以前の知見が確認されている(Table 7)。

例えば、スカンジナビアにおいて、OTA の血中濃度が、406 人の提供血液(ノルウェーのオスロ 206 検体、スウェーデンゴットランド島のヴィスビー 200 検体)で、HPLC を用いて測定された(Thuvander ら,2001b)。血液採取と合わせて、被験者に、個人の OTA 曝露に関する食事情報を得る目的で、食品アンケートに記入するよう依頼した。オスロの血漿中 OTA 平均濃度は 0.18 ng/ml で、ヴィスビーでは少し高かった(0.21 ng/ml, $p=0.046$)。穀類製品、ワイン、ビール、豚肉など数種食品の消費量は、OTA の高い血漿レベルと少し相関があった。

消費傾向と血中濃度との間の最も強い相関は、ビールまたは中間焼きのパンを消費している女性に認められた。

イタリアでは、OTA の血清中レベルが、フローレンス地方に住む 138 人の健常者で測定された(Palli ら,1999)。OTA 濃度は 0.12~2.84 ng/ml であった。平均濃度は、有意に女性より男性が高く (0.64 vs 0.50 ng/ml), 強い相関が、血液サンプルが採取された季節に認められ、夏のほうが秋より高い値であった。

クロアチアのオジェック市, リエカ市, スプリット市, バラジン市, ザグレブ市において、ヒト血液サンプルが、1997 年の 6 月, 9 月, 10 月及び 1998 年 3 月に提供者から任意に採取された(Peraica ら,2001)。全てのサンプル中の OTA が、蛍光 HPLC で測定された。検出限界(血漿で 0.2 ng/ml) 以上の OTA を含むサンプルが、全採取期間で全てのクロアチアの市の集団中に認められた。検出限界以上の OTA を含むサンプルの最も高い頻度(59%)及び最高平均濃度(0.39 ng/ml)は、6 月に認められた。検出頻度と平均濃度ともに、12 月に採取した全サンプルが最低であった(36%, 0.19 ng/ml)。オジェック市が、OTA 陽性サンプルの最高検出頻度(81%)で、最高平均濃度(0.56 ng/ml)であった。

モロッコにおいて、309 人の健常者ボランティア(男性 213 人, 女性 96 人)の血液サンプルが分析された(Filali ら,2002)。ヒト血漿の 60%が OTA 陽性(男性 61.5%, 女性 56%)で、平均濃度は 0.29 ng/ml(男性 0.31 ng/ml, 女性 0.26 ng/ml)であった。最高濃度は 6.59 ng/ml であった。著者らは、モロッコ人は OTA に曝露されているが、血漿中濃度は、以前報告のあった北アフリカの国よりは低いと結論した。

レバノンにおいて、OTA の集団曝露が調査された(Assaf ら,2004)。健常者の血漿サンプルがレバノン各地域から採集された。OTA は、試験した血漿サンプルの 33%で検出され、濃度は 0.1~0.87 ng/ml であった。血漿中濃度に性及び年代による差は認められなかった。南レバノン(50%)及びベカー渓谷(47%)からの OTA 陽性血漿の検出頻度は、バイルート/マウントレバノン地域(19%)の血漿より有意に高かった。

Table 7 健常者血液中の OTA 存在量に関する最近の研究

国名	採取期間	陽性検体数 ／陽性率(%)	検出限界 (ng/ml)	平均濃度 (ng/ml)	引用
イタリア	1995~1996	134/138 (97)	0.1	0.56	Palli ら,1999
クロアチア	1997	148/249 (59)	0.2	0.39	Peraica ら,1999
クロアチア	1997~1998	468/983 (48)	0.2	0.30	Peraica ら,2001
ノルウェー, スウェーデン	1997~1998	393/393 (100)	0.01	0.18~0.21	Thuvander ら,2001b
モロッコ	2000	185/309 (60)	0.1	0.29	Filali ら,2002
レバノン	2001~2002	82/250 (33)	0.1	0.17	Assaf ら,2004

これらのデータとこれまでの知見を比較した場合、近年、ヒト集団における OTA の血液血清中濃度は減少傾向がみられる(FAO/WHO,2001)。さらに、極端に高いレベルはもう報告されていない。これらの進展は、カビ毒の悪性健康影響に対する注意が増加し、全 EU 加盟国内で適用される共通規制など、各国で採用されている予防手段(食用作物中の最大許容基準の設定)にその多くが起因していると考えられる。

結論として、JECFA(FAO/WHO,2001)及びいくつかの最近の分析データで示された多数のヒト血液の分析結果を考慮すると、近年血清中濃度に減少傾向が認められる。

4.3.2. 尿中の分析

ヒト血液中の OTA 測定値は、食事からの OTA 曝露の指標として用いられてきた(Breitholz ら,1991 ; Zimmerli & Dick,1995 ; Ruprich & Ostry,1993 ; Maaroufi ら,1995)。しかしながら、その評価は、常に、動物実験による OTA の生体利用能及びクリアランス率に関する仮定と外挿に基づいてきた(Breitholz ら,1991 ; Schlatter ら,1996)。ヒト血中の OTA 分析は、OTA の長い半減期により制約を受け、頻繁な食事曝露によって一定の濃度になる(Table 7)。このことは、最近の 50 検体のトータルダイエットスタディにより確認され、混合した 2 連の食事試料、血漿及び尿試料が 30 日間分析された。分析法はアフィニティ - カラムを用い、感度は、混合食事で 0.001 ng/g、血漿 0.1 ng/ml、尿 0.01 ng/ml であった(Gilbert ら,2001)。これらの高感度分析を用いて、OTA 消費量と尿中 OTA 濃度の間に有意な相関が認められた(Gilbert ら,2001)。そこで、後者の手法が、OTA 曝露を推定するための適切なバイオマーカーと考えられる。

ハンガリーにおいて、3 州の 5 居住区に住む 88 人の健常者からの尿サンプル中の OTA 含量が、イムノアフィニティ - カラム精製 HPLC 法で測定された(Fazekas ら,2005)。OTA は 61% で検出され、平均濃度が 0.013 ng/ml(範囲 : 0.006~0.065 ng/ml)であった。ヘベス州から採取したサンプル中の OTA 濃度が、Hajdu-Bihar 州、Somogy 州のものより有意に高かった。

4.3.3. 母乳の分析

ヒト(胃が一つの動物とともに)において、OTA は母乳中に分泌される。最近の科学的証拠では、ATP 依存性の流出トランスポーター系統群の一員で、各種生体異物の乳への排泄に関与すると知られている BCRP(乳がん同族タンパク質)により、この排泄が後押しされることが示唆されている(Jonker ら,2005 ; Schrickx ら,2005)。イタリアの過去のデータでは、母乳中での OTA の高い移行率がすでに示され、濃度は乳中 1.2~6.6 ng/L であった(Micco ら,1991)。さらにその後、ロンバルディアの 7 つの病因で 231 人の授乳中女性について二番目の調査が実施された(Turconi ら,2004)。出産後 3 日目または 4 日目の母乳中の OTA が測定された。OTA は、198 検体(85.7%)から平均値 6.01 ng/L で検出された。

80 人のノルウェー女性から採取された母乳のデータでは、21%が OTA を 10~182 ng/L の範囲で含有していた(Skaug ら,2001)。母乳の汚染は、喫煙、年齢、出産歴、及び体重以外の人体測定データと相関していなかった。

そこで、ヒト母乳サンプルの分析は、曝露マーカーとしての機能を満たすかもしれない。同時に、ヒト母乳中の OTA 濃度は、リスク全体のキャラクター化を考慮するのに必要な新生児の曝露の指標になる。

4.3.4. ヒトにおける OTA 毒性バイオマーカー

実験による科学的証拠(*in vitro*)は、OTA が、ヒトリンパ細胞に小核を誘発することが示されているが、有意な影響を起こすのに要する濃度は、*in vivo* のヒト血液サンプル中で測定可能なレベルよりほぼ 1,000 倍高い(Donmes-Altuntas ら,2003)。同様のことが、*in vitro* の OTA 影響の代表的マーカー(非特異的ではあるが)として知られるコメットアッセイによる DNA 損傷の転位分析にも適用される。

OTA 曝露に関係する近位尿細管損傷のマーカーとしての尿サンプルの分析も、非特異的とみなされる。タンパク尿や尿細管酵素分泌が、OTA による管理された実験で報告されているが、これらのパラメータは、一般に使用される非ステロイド抗炎症薬などの各種の他の腎毒性化合物により、同等の変化が誘発されるため、疫学調査に使用することはできない。

(Dietrich,2005)。

対照的に、バルカン腎症が流行している地域の患者の遺伝子分析から、染色体異常(3q25 位)(Toncheva & Dimitov,1996)、及び染色体 3 の他の病巣(Toncheva ら,2002)などの典型的な細胞遺伝的変化を示した。一方、これらの知見と OTA との間の相関は、未だ確認されていない。

5. OTA の毒性

OTA の毒性は、JECFA(FAO/WHO,2001)により広範囲にレビューされ、詳細が入手可能である。そこで、最も関連性のある最近の知見を以下に要約する。

5.1. 腎毒性

腎臓は、OTA の影響に対する主要な標的器官とみなされ、OTA は、試験された全ての哺乳動物種で腎毒性を誘発する。マウス、ラット、イヌ、ブタの短期毒性試験から、用量依存性及び時間依存性の進行性腎症の発生が示された。OTA による腎毒性作用への感受性には、有意な性間差及び種間差が認められている。

5.1.1. ラットにおける試験

ラットにおいて、OTA の腎機能及び形態に及ぼす影響は、相対腎臓重量の増加、尿容量の増加、血中尿窒素の増加、尿中グルコースの増加、タンパク尿の増加、及び有機物質の尿輸送の損傷により示される。腎臓損傷は、組織学的に、巨大核(巨大な倍数体核及び突出核を持つ大きな腎臓上皮細胞)、尿細管細胞の壊死、尿細管基底膜の肥厚化により特徴づけられる。標的部位は特異的で、髄質外層の外帯にある近位尿細管 S3 の直状部である。雄ラットは、雌より感受性が高いことが認められた(Munro ら,1974 ; Berndt & Hayes,1979)。Munro らの研究(1974)では、1 群 15 匹の雌雄 Wistar ラットに、OTA を 0, 15, 75, 370 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$ に相当する濃度で含む半精製した食餌を 90 日間投与した。90 日後、各群 8 匹が屠殺され、残りのラットにはさらに 90 日間対照食餌が投与された。全ての群に、近位曲尿細管細胞中に巨大核及び好酸球増加などの用量に依存した変化が、処置 90 日後の腎臓に認められた。高用量群では、対照食餌を与えた追加の 90 日間でも傷害が残存していた。低用量群においては、変化は穏やかで可逆的であった。これらの結果から、Wistar ラット(敏感な)に対する LOAEL 値 15 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$ が求められた。

ラットにおける OTA に関し最も包括的な研究が、米国国家毒性プログラム(NTP)で行われた(US-NTP,1989)。これらの研究において、1 群 80 匹の雌雄 Fischer F344 ラットに、トウモロコシ油で、OTA の 0, 21, 70, 210 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$ を週 5 回 103 週間強制投与した。この研究で腎臓損傷の特異的部位と性による感受性の差が確認された。腎臓傷害は、巨大核及び細胞肥大の顕著な発生による S3 尿細管の正常な直状の収縮及び組織崩壊からなっていた。この研究から求められた全体の NOAEL は、週 5 回に対し 21 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$ で、15 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$ に相当するものであった(US-NTP,1989 ; FAO/WHO,2001)。

Dortant ら(2001)は、尿細管の巨大核及び空胞形成/壊死に関して、老齢の雌ラット(27~30 月齢)が、若齢の成人ラット(12 週齢)より OTA に対する感受性が高いと報告した。

Petrik ら(2003)は、Wistar ラットに 10, 30, 60 日間、OTA を 120 $\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$ で投与したとき、近位及び遠位の腎臓上皮細胞の両方に、酸化ストレス及び用量/時間依存性の壊死を発生することを示した。腎臓中の OTA 濃度は、曝露時間に比例し、10 日後、30 日後、60 日後でそれぞれ腎臓中 547, 753, 930 ng/g であった。同様に、Domijan ら(2004)は、ラットに

投与した OTA(0.25, 0.50, 1.00 mg/kg 体重で週 3 回 4 週間腹腔内投与)が、腎臓において、時間及び用量に依存した細胞壊死の増加を起こすことを報告した。最近の研究では、1 群 3 匹の雄 F344 ラットに、OTA を 0, 0.25, 0.5, 1, 2 mg/kg・体重/日で 2 週間強制投与した。細胞壊死などの一般的な病理変化が、全投与群で腎臓に認められ、高用量群では明らかな重度の増加がみられた。増殖細胞核抗原(PCNA)の用量に依存した発現増加が、腎臓において認められたが、処置動物の肝臓には認められなかった。OTA により誘発される尿組成における最も支配的な変化は、トリメチルアミン-N-オキサイドの大きな排泄増加であった(¹H-NMR 及び主成分分析による)。このパターンは、他の近位尿細管毒物により認められる一般的変化にはみられない別種のものであると言われている(Mally ら,2005b)。

ラットにおける試験では、OTA で誘発される肝臓及び腎臓毒性のパラメータ (Aydin ら,2003)、並びに肝臓及び腎臓のグルタチオンパーオキシダーゼ、スーパーオキシドジスムターゼ、マロンジアルデヒドなどの OTA で誘発される酸化ストレス(Meki & Hussein,2001 ; Abdel-Wahhab ら,2005)に関して、メラトニン(10~20 mg/kg・体重/日)による処置前または処置後の処理で予防効果が示された。加えて、アスパルテーム(L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル ; 25 mg/kg・体重/日)が、OTA(289 µg/kg・体重/日)により誘発されるほとんどの腎毒性作用に対し予防効果を与えることが示された(Baudrimont ら,2001)。Bertelli ら (2005)は、赤ワイン中のフラボノイドが、ラットにおける OTA の腎毒性に対し、腎臓リポハイドロパーオキシド、還元型及び酸化型グルタチオン、及びスーパーオキシドジスムターゼ活性で測定したとき、酸化的損傷を抑制することにより予防効果を及ぼすことを報告した。

5.1.2. ブタにおける試験

ブタは、OTA の腎毒性に対し最も感受性の高い動物種と考えられている。一連の試験において、1 群 3~6 頭の雌ブタに、OTA を 0, 0.0, 1, 5 mg/kg(0, 8, 40, 200 mg/kg・体重/日相当)含む飼料を 5 日間、5 または 12~16 週間、あるいは 2 年間投与された。3 ヶ月試験では、腎臓において、フォスホエノールピルベート カルボキシキナーゼ活性及びγ-グルタミルトランスペプチダーゼ活性の用量に依存した減少が、p-アミノ馬尿酸の最大の尿細管排泄及びイヌリンのクリアランスの減少、並びにグルコース排泄の増加で示されるような腎機能の用量に依存する低下に伴って認められた。ミトコンドリアではなくサイトゾルでのみ、フォスホエノールピルベート カルボキシラーゼ活性が減少した。腎臓損傷ではない進行性腎症が、OTA を 1 mg/kg(40 µg/kg・体重/日)含む飼料を 2 年間投与された雌ブタで認められ、腎症は、0.2 mg/kg(8 µg/kg・体重/日)を 2 年間投与後には認められなかった(Krogh & Elling,1977 ; Elling,1979a,b,1983 ; Elling ら,1985 ; Meister & Krogh,1986 ; Krogh ら,1988 ; FAO/WHO,2001)。ブタにおけるこれらの研究から、腎臓に対する影響(酵素及び機能への影響)の最小作用量 (LOEL)は、JECFA によって、90 日間飼育試験における 8 µg/kg・体重/日に設定された (FAO/WHO,2001)。

その後の試験で、1 群 3 頭の雌雄ブタに、OTA 及びペニシリン酸(PA)を産生する *Aspergillus ochraceus* の菌株で汚染し、OTA を 90, 130, 180 µg/kg 含む食餌で曝露させた。3 ヶ月後に各群 2 頭のブタを検査した。各種の血液学的パラメータ及び生化学パラメータとともに、剖検による傷害が全投与群で認められた。その後の 2 ヶ月間、食餌中の OTA レベルを 130, 305, 790 µg/kg に上げた。暴露期間終了時の組織学的試験(1 群 2 頭)では、主に疾患の初期に多い近位尿細管の上皮細胞に影響する退化的変化が認められ、疾病の後期には、間質における増殖性の変化が支配的に認められた(Stoev ら,2001)。その後、Stoev ら(2002)は、雌雄 3 頭のブタに OTA の 800 mg/kg を 1 年間食餌投与したとき、穏やかな腎症の発生しか報告しなかった。

組織学的試験の結果、二種の変化が認められた。それは、OTA 暴露 6 ヶ月後のブタにみられたいくつかの近位尿細管の上皮細胞に影響した退化的変化、及び 1 年後に支配的であった間質の増殖性変化であった。

5.1.3. オクラトキシン B の腎毒性

一般に OTB は、OTA より毒性が低いと思われるが、利用できるデータはほんの少ししかない(Bondy & Armstrong,1998 ; Harris & Mantle,2001)。例えば、雄 F344 ラットに、OTB を単回投与(10 mg/kg・体重)または反復投与(2 mg/kg・体重で週 5 日、2 週間)した試験がある。ラットは、投与終了 72 時間後に安楽死させた。組織病理的調査では、OTB を単回高用量処置したラットの近位尿細管細胞中の有糸分裂形態にわずかな増加がみられたが、反復投与後に、臨床化学的变化、腎機能変化、組織病理的变化のいずれも処置に係る変化はなかった。尿及び便中の OTB 及び代謝物の排泄が、蛍光検出 HPLC 及び LC-MS/MS の両方を用いて分析された。ペプチド結合の開裂により生成するオクラトキシン α が、主な尿中に排泄される代謝物で、加えて少量の 4-ヒドロキシ-OTB が認められた。トータルで、投与量の 19%が、単回投与 72 時間以内に尿及び便中に OTB 及びオクラトキシン α として検出された。OTA とは対照的に、単回投与及び反復投与後に、OTB の組織特異的な残留は明確ではなかった(Mally ら,2005a)。

これらの研究では、OTA と OTB は、*in vitro* で細胞毒性を誘発する同様の作用能を有しているが、げっ歯類に腎毒性を誘発する作用においては大きく異なる。OTB は、OTA より広範に代謝されやすく、迅速に消失しやすい。腎臓での OTB の特異的な残留がないこと、及び毒物動態の違いは、結果として、*in vivo* の毒性が低いことの説明になっている(Mally ら,2005a)。

結論として、この OTA の腎毒性の評価に特化した研究の要約から、近位尿細管細胞の巨大核及び進行性の細胞壊死は、OTA で誘発される腎毒性の代表的マーカーであることを示している。示されたデータでは、ブタが一般的に最も感受性の強い動物種とみなされることも示している。ブタにおいて、OTA の 3 ヶ月暴露試験によって、8 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$ の LOEL が求められた。このレベルにおいて、腎臓特異的な酵素及び腎臓の排泄機能における一時的ではあるが測定可能な変化が認められた。OTB についての数少ないデータによれば、OTB は *in vivo* での毒性は低く、腎臓での蓄積作用は低い。

5.2. 神経毒性

OTA は、JECFA(FAO/WHO,2001)による要約の通り、0.12～0.29 mg/kg・体重/日で 1～6 週間経口投与されたラットの *in vitro* 及び *in vivo* で神経毒性を示した。そのとき以降報告された新たなデータを以下に要約した。

5.2.1. *in vitro* 試験

ラット脳細胞において、10～20 nM の OTA は、脳炎症系(ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターの mRNA、ヘム オキシゲナーゼ-1、誘導性一酸化窒素シンターゼ)に関与する遺伝子発現を増加させ、星状膠細胞中の中間径フィラメント構成成分であるグリア線維酸性タンパク質の発現を減少させることが示された(Zurich ら,2005)。ラット胎児中脳細胞において、0.5 及び 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の OTA は、生存細胞数の減少、転写因子活性化タンパク質-1(AP-1)及び核内転写因子 κB (NF- κB)活性の誘導、並びに高濃度で神経突起伸張の阻害を引き起こした(Hong ら,2002)。

5.2.2. *in vivo* 試験

最近の研究では、マウス(Sava ら,2006), ラット(Wangikar ら,2004b ; Dortant ら,2001)及びウサギ(Wangikar ら,2005)でも神経毒性が示された。マウスにおいて、3 mg/kg・体重または6 mg/kg・体重の OTA 単回腹腔内投与で、線条体ドーパミンが、用量に依存して減少した(Sava ら,2006)。さらに、これらのマウスの異なる脳領域(小脳、皮質、海馬、中脳、尾状核/被殻、脳橋/髄質)に、酸化ストレス、酸化的 DNA 損傷、酸化的 DNA 修復の一時的阻害が認められた。経口の催奇形性試験において、妊娠期間中に母親を OTA の 500 µg/kg・体重/日以上(ラット), 50 µg/kg・体重/日(ウサギ)で処置したとき、脳傷害が、ラット(Wangikar ら,2004b)及びウサギ(Wangikar ら,2005)の胎児に認められた。別のラットの試験では、脳内白質(小脳髄質、脳幹の腹部)の空胞形成が、OTA の 70 µg/kg・体重/日以上を 280 日間強制投与(最高 1,680 µg/kg・体重/日)した雌 SPF Wag ラットで有意に増加した(Dortant ら,2001)。OTA289 mg/kg・体重/日を 4 週間飲水投与した Delibas ら(2003)の試験において、海馬の N-メチル-D-アスパルテート(NMDA)レセプターサブユニット 2A 及び 2B 濃度の減少が報告された。

結論として、OTA 暴露に関係する神経毒性は、ラット及びウサギの 0.05~0.07 mg/kg・体重/日の経口投与、並びにマウスにおける 3 mg/kg・体重/日の投与試験で報告された。そこで、OTA の最小の神経毒性用量は、前述のブタの 90 日間試験で最小の腎臓における変化を起こす用量より約 6 倍高いものである。

5.3. 免疫毒性

OTA の免疫毒性は、2001 年に JECFA でレビューされた(FAO/WHO,2001)。JECFA 評価後に報告された *in vitro* と *in vivo* のデータを以下にまとめる。

5.3.1. *in vitro* 試験

ラットリンパ細胞と 0, 0.5, 2, 20 µM(0, 0.2, 0.8, 8 mg/L)の OTA を用いた Alvarez-Erviti ら(2005)による *in vitro* 試験において、ナチュラルキラー細胞の細胞毒性への活性が用量に依存して減少し、細胞毒性 T リンパ球活性が、最小濃度でのみ有意に減少した。マクロファージの溶菌活性が、ごくわずかに変動し、コンカナバリン A 及びリポポリサッカライドに対するリンパ球の増殖反応には影響を及ぼさなかった。非常に高濃度での Keblys ら(2004)による試験において、OTA は、子豚由来の精製リンパ球におけるマイトジェン(Con A)誘発のリンパ球増殖を阻害した(IC₅₀ 1.3 µmol/L=0.52 mg/L で、これは、ヒトで認められる最大の血漿レベルより数オーダー高いものであった)。

5.3.2. *in vivo* 試験

OECD 試験ガイドライン 407 に従って実施された経口毒性試験において、雄 Wistar ラットに OTA を 0, 50, 150, 450 µg/kg・体重/日で 28 日間強制投与した(Alvarez ら,2004)。処置後にいくつかの免疫機能分析が行われた。ナチュラルキラー細胞の活性が、全投与群で津用句影響を受けた。ヒツジ赤血球細胞(SRBC)と脾細胞との反応が、用量依存的に減少したが、影響に統計的有意性はなかった。細胞毒性 T リンパ球活性は、50 µg/kg・体重/日投与群でのみ低下し、マクロファージの溶菌能が、50 及び 450 µg/kg・体重/日投与群で有意に減少した。胸腺及び脾臓は、対照と有意差はなかった。

別の 28 日間経口投与試験で、若齢(12 週齢)と老齢(27~30 週齢)の雌 SPF Wag ラットに、OTA の 0, 70, 340, 1,680 µg/kg・体重/日を強制投与した(Dortant ら,2001)。致死が老齢の最高用量投与群で起こった。IgG レベルの減少が、両年齢群の 340 µg/kg・体重/日以上投与群

で認められた。さらに、OTA は、脾臓 T-細胞分画において用量の関係した減少を誘発し、若齢の最高用量群でのみ統計的有意であった。

ブタにおいて免疫毒性作用が示された研究もある。Harvey ら(1992)による試験で、0, 2.5 mg/kg の OTA(飼料消費量と体重から計算すると、約 100 µg/kg・体重/日)が、成長期のブタに 35 日間食餌投与された。OTA 処置ブタにおいて、細胞分裂促進因子フィトヘマグルチニン(PHA)注射後に、皮膚の好塩基性過敏症が誘発されるとともに、遅延型過敏症反応が減少し、マクロファージ活性及び貪食された赤血球数が減少し、リンパ球と PHA との刺激指数(リンパ球芽球化)が減少し、コンカナバリン刺激後のインターロイキン-2 生成が減少した。

その後の Stoev ら(2000)の研究において、成長期のブタに、OTA の 0, 1, 3 mg/kg(0, 6, 200 µg/kg・体重/日相当)を食餌投与した。最高用量投与群でいくつかの免疫毒性影響が認められたが、同時に起きた自然発生の最高用量群の全動物及び低用量群のいくつかで死に至ったサルモネラ症により、結果の解析が困難であった。

結論として、免疫毒性の症状は、OTA を 0.05~0.1 mg/kg・体重/日で 28~35 日間経口投与後のラット及びブタにおける研究でのみ認められた。OTA による最小の免疫毒性用量は、ブタの 90 日間試験において腎臓に変化をもたらす用量よりも、少なくとも 6 倍高いものであった。

5.4. 生殖毒性

OTA の生殖毒性に関して利用できる適当な試験はないが、発生毒性を扱ったいくつかの試験が、これまでの評価(FAO/WHO,1991,1996,2001;EC,1998a)で要約され、OTA が胎盤を通過し、ラット及びマウスに胎児毒性及び催奇形性を示すことが報告されている(Wangikar ら,2004a,b)。この研究において、妊娠 Wistar ラット(1 群 10 匹)に、OTA が 0, 0.125, 0.50, 0.75 mg/kg・体重/日の用量で、妊娠 6~15 日に強制投与された。OTA は、胎児に骨格及び内臓の各種異常において用量に依存する増加を誘発し、2 つの高用量投与群では統計的有意性があった。主な異常は、頭蓋、肋骨、胸骨、脊椎骨における骨格不良(主に機能不全または不完全な骨化)、外脳症、頭蓋の不完全な閉鎖、小顎症、小肢症、脊椎側弯症、小さな後半身、水頭症、小眼球症、拡張した腎盂、水腎症、潜伏睾丸などの軟組織不良などであった。さらに、組織学的検査で、肝臓、腎臓、脳、眼における傷害発生頻度の増加、及び胆管増殖、新規の胆管形成、頭蓋骨の不完全な骨化、小脳発育不全、網膜障害が認められた。

OTA の催奇形性試験が、ニュージーランド白ウサギ(1 群 5 匹)に、OTA の 0, 0.025, 0.05, 0.10 mg/kg・体重/日を、妊娠 6~18 日に胃挿管経口投与にすることにより実施された(Wangikar ら,2005)。最高用量群において、胎児重量、生胎児数の有意な減少、及び奇形胎児(骨格及び内臓の異常、例えば、球節の突き出し、尾の発育不全または尾の非形成、曲がった肋骨、水頭症、小眼球症、腎臓の非形成)の発生頻度の有意な増加が認められた。

結論として、JECFA(FAO/WHO,1991,1996,2001)、SCF(EC,1998a)の以前の評価、及び最近の報告データによれば、OTA は、マウス、ラット及びウサギにおいて、妊娠期に OTA を 0.1~1 mg/kg・体重/日の範囲で経口投与した場合催奇形性を示す。OTA による最小の催奇形性用量は、ブタの 90 日間試験において腎臓に最小の変化をもたらす用量より約 12 倍高い高いものであった。

5.5. 発がん性

5.5.1. げっ歯類における実験

SCF(EC,1998a)及び JECFA(FAO/WHO,2001)による以前のレビューで述べられたように、

OTA は、ラット及びマウスに腎臓腫瘍を発生させ、それは顕著な種特異性及び性特異性がある(US-NTP,1989)。雄は雌よりも感受性が高く、ラットはマウスよりかなり感受性が高い(Table 8 参照)。NTP の研究で認められた雄ラットにおける腎臓腫瘍発生頻度の用量依存性を、Table 9 に示した。

Table 8 雌雄ラットにおける OTA による巨大核及び発がん性に対する
LOELs 及び NOELs(US-NTP,1989)

試験種	影響	試験期間	LOEL ($\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$)	NOEL ($\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$)
マウス(雄)	腎臓腫瘍	2 年間	4,400	130
ラット(雄)	近位尿管細胞の巨大核	90 日間	15	設定せず
	腎臓腫瘍	2 年間	70 ^(a)	21 ^(a)

a) マウスは食餌投与で、ラットは強制投与で週 5 回 2 年間

Table 9 NTP 試験において OTA 暴露した雄ラットにおける
腎臓腫瘍及び巨大核(US-NTP,1989)

OTA 投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$) ^(a)	腺腫	がん	腺腫及びがん	巨大核
0	1/50	0/50	1/50	0/50
21	1/50	0/50	1/50	1/50
70	6/51	16/50	20/51	51/51
210	10/50	30/50	36/50	50/50

a) 強制投与で週 5 回 2 年間

ラットに強制投与した NTP の試験以降、OTA の発がん性に関する少しのデータが、OTA の食餌投与によるオクラトキシン A リスク評価プロジェクト(注)の枠組みで報告された(Mantle ら,2005)。これらの著者は、試験におけるがんの総発生頻度を NTP のデータと統計的に比較し、OTA が、経口投与によるよりも食餌投与したとき、有意に低い作用を示すと推定している。しかしながら、Mantle ら(2005)の報告では、ただ一つの投与レベル(約 300 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$)だけが用いられ、詳細が記されていない。従って、この研究の詳細な情報がないことを考慮し、定量的リスク評価のための基礎資料として適当とみなされない。

家畜動物について、腎毒性、腎症及び免疫抑制がいくつかの種で報告されているが、OTA の発がん性に関する実験データは存在しない。疫学データがないことは、家畜動物の短い生涯を反映していると思われる。

注) Ochratoxin A-risk assessment. Project No.: QLK1-2001-01614.

<http://www.uni-wuerzburg.de/toxikologie/EU-OTA/OchratoxinA.html>.

5.5.2. ヒト疫学データ

いくつかの報告で、オクラトキシン A が、バルカン風土病腎症及び関連する泌尿器系腫瘍(UTT)などの、バルカン地方特有の疾病の発病に関与している可能性が以前より示唆されてきた。利用できるデータに基づき、国際がん研究機関(IARC,1993)は、動物実験において発がん性の十分な科学的証拠はあるが、ヒトでは不十分な証拠であるとして、OTA をヒト発がんの可能性のある物質(グループ 2B)に分類した。その後の JECFA のレビュー

(FAO/WHO,2001)においても、利用できるデータからは、ヒトの発がん作用を算出できる根拠を提供しているものはないと結論された。この結論は、OTA が発がんを引き起こすメカニズムが解明されていないことを考慮に入れたものであるが、遺伝毒性と非遺伝毒性の両方の作用モードが提案されている(5.6 及び 5.7 参照)。バルカン風土病腎症(BEN)及び関連する泌尿器系腫瘍(UTT)に関する疫学データは、結論が出ておらず、そのため、他の腎毒性物質が BEN の病因に関与しているということも排除できないとも述べられている。2001 年以降、利用できるようになった追加の疫学データはない。

5.5.3. 遺伝毒性

OTA の遺伝毒性は、数回レビューされた(IARC,1993 ; EC,1998a ; FAO/WHO,2001)。非常に多数の研究がこれまで行われているが、OTA の遺伝毒性、特にその作用モードについては、なお議論されている問題である。

5.5.3.1. *in vitro* 試験

この前の SCF 意見書(EC,1998a)の時点では、追加の証拠が利用でき、遺伝子及び染色体レベルの簡易試験、すなわち、*Salmonella typhimurium* や *Escherichia coli* WP2 における遺伝子変異試験、マウスリンパ細胞試験、及びチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞における染色体異常試験において、OTA は陰性であった。論議的となる結果が、不定期 DNA 合成(UDS)及び姉妹染色分体交換(SCEs)の試験で得られた。OTA は、*Saccharomyces cerevisiae* D3 における有糸分裂交差の誘導に対しても陰性であった。

遺伝子変異の誘発は、OTA 暴露されたラット一次肝細胞由来の調製培地の存在する培養でのみ、*S.typhimurium* TA1535, TA1538, TA100 菌株で報告された。同様に肝細胞媒介による SCEs 誘発が、ヒト末梢リンパ細胞で報告された。遺伝子変異の誘発(多くは、多数の遺伝子欠失)が、変異試験のツールとしてのシャトルベクターを持つ各種ヒト P450 酵素を発現するハツカネズミの NIH/3T3 細胞系で認められた。変異スペクトルは、DNA 一本鎖切断及び酸化 DNA 損傷の誘発と同じであると考えられた。モノオキシゲナーゼ活性がないのに高レベルのプロスタグランジン H 合成酵素(PGHS)を発現するヒツジ精囊(OSV)細胞における小核形成誘発も報告された。OTA で誘発される小核は、染色体異常誘発(支配的)及び異数体生成作用モードの組合せにより起こっていた。OTA は、CHO 細胞やマウス及びラットの肝細胞、腎細胞、脾臓細胞において、DNA 一本鎖切断を誘発した(詳細 FAO/WHO,2001 参照)。

SCF 意見書以後報告された試験では、OTA は、マウス腎臓による代謝活性化された *S.typhimurium* TA1535, TA1538, TA100 において、遺伝子変異を誘発したが、補助因子としてアラキドン酸または NADPH を添加した肝臓ミクロソームでは誘発しなかった。これらの知見から、OTA が、腎臓中のプロスタグランジン H 合成酵素(PGHS)及び CYP450 アイソフォームの両方により生体変換を受けるという結論が導かれた(Obrecht-Pflumio ら,1999)。

Zepnik ら(2001)は、ラット肝臓ミクロソームと代謝活性のための他の酵素を用いて、*S.typhimurium* TA98, TA100 菌株で変異原性作用を認めることができなかった。遺伝子変異は、Föllmann & Lucas(2003)により、*S.typhimurium* TA98, TA1535, TA1538, TA100, TA102 を用いた試験及びチャイニーズハムスター V79 繊維芽細胞を用いた HPRT 試験において、ラット肝臓 S9 酵素ミックスの有無においても検出されなかった。OTA は、HepG2 由来酵素ホモジネート(S9 ミックス)添加後、*S.typhimurium* TA98, TA100 で遺伝子変異を誘発しなかった(Knasmüller ら,2004)。構造的な染色体異常及び分裂指数の減少に関係する SCEs が、

ウシ培養リンパ細胞による試験で報告された(Lioi ら,2004)。細胞壊死増加により仲介される細胞生存率における明らかな OTA の影響もまた認められた。UDS の誘発が、ラット肝細胞、ブタ膀胱上皮細胞及びヒト一次尿路上皮細胞で報告された(Dorrenhaus ら,2000)。Dopp ら(1999)は、培養 Syrian Hamster 胎児(SHE)細胞において小核を誘発する作用があることを示した。動原体(キネトコア)分析の結果から、主に染色体異常誘発の症例が OTA 遺伝毒性に関与していることが明らかにされた。OTA は、ヒト肝がん由来細胞系 HepG2 におけるコメットアッセイにより認められた小核及び DNA 損傷の濃度に依存して誘発を引き起こした(Knasmüller ら,2004)。DNA セントロメアプローブを用いて、OTA による小核誘発に染色体切断作用が関与している(55~60%)が認められた。

OTA は、外因性の代謝活性化がなくても、数種の細胞系におけるコメットアッセイにより検出される DNA 一本鎖切断を誘発する作用があると報告された(Lebrum & Föllmann,2002 ; Ehrlich ら,2002)。

最近の Mosesso ら(注 2)による結果では、OTA が、染色体異常及び SCEs を誘発しないが、ラット肝臓 S9 画分の存在、非存在の両方で、チャイニーズハムスターV79 細胞において、核内倍加細胞及び倍数体細胞の増加を誘発することを示した。代謝能力を維持しているチャイニーズハムスター肝臓上皮細胞系(CHEL)におけると同様、数種の CYP450 のアイソザイム(CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4)を発現するヒト腎臓細胞系(ACHN)及び気管支細胞系(W126)において、染色体異常及び SCEs を誘発しなかった。OTA は、ラット腎臓画分の存在、非存在の両方において、サイトカラシン B で阻害されるヒトリンパ細胞において小核を誘発しなかった。

Dogliotti ら(注 2)は、ラット腎臓由来の S9 画分の存在の有無にかかわらず、チャイニーズハムスターV79 細胞における遺伝子変異発生頻度をわずかではあるが有意な増加を引き起こした。変異作用は、狭い濃度範囲においてのみ発生した。HPRT 遺伝子座における OTA で誘発される変異の分子的特徴は、A>C 塩基変換の過剰及びおそらく多数の欠失を伴う自然発生的スペクトルとの類似性を示していた。同様な変異影響は、S9 肝臓分画の存在下、または非存在下で tk マウスリンパ腫分析においても証拠が示された。両方の事象は、変異生成を誘発する酸化ストレスとも適合性があるとみなされた。V79 細胞で実施された予備的な変異試験の結果、抗酸化剤 N-アセチル-L-システイン(NAC)の存在において、変異発生頻度が、NAC が無いときより減少することが示された。これらの知見は、遺伝子変異が酸化的 DNA 損傷により媒介されるという仮説を支持するものである。

オクラトキシン B は、確認されている条件では遺伝毒性作用はないが、顕著な細胞分裂の阻害を引き起こした。コメットアッセイにより測定したとき、DNA 一本鎖切断の発生頻度に有意な用量依存性の増加、及び雄ラットと両性のヒト由来の一次腎臓細胞において、毒性水準以下の濃度で小核形成頻度の増加が認められた(Robbiano ら,2004)。

5.5.3.2. DNA 付加体形成

特異的な OTA-DNA 付加体生成に科学的証拠は、この問題を扱った多数の研究にもかかわらず、議論の余地が残ったままである(Mally & Dekant,2005 のレビュー ; Pfohl-Leskowicz & Castegnaro,2005 参照)。単回投与(1 mg/kg・体重)後、あるいは、in vitro のミクロソーム調製液またはヒト及びラット培養肝細胞との共培養(10^{-5} ~ 10^{-7} M)後に、放射科学分析(^3H 及び ^{14}C)では、ラット腎臓 DNA に OTA の特異的付加体を検出する感度がなかった(Guitier ら,2001 ; Gross-Steinmeyer ら,2002)。ヌクレア - ゼ P1 添加による非特異的な ^{32}P -ポストラベル化分析を用いて、高濃度の OTA(0.4~2.5 mg/kg・体重)で 2 年間暴露させたラット及び

マウスの肝臓及び腎臓の DNA 分画の TLC 上に数個のスポットが認められた。TLC スポットの大部分は、OTA の腎臓がん生成に強い感受性のある雄 DA ラットからの DNA クロマトグラムに認められ、少ないスポットが雌 DA ラット及び Lewis ラットで認められた。雄マウスの腎臓に肝臓や雌の腎臓と比べ高い相対付加体レベル(RAL)は、雄マウスが、雌よりも腎臓のがん生成に高い感受性があるという結果と一致している(Faucet ら,2004 ; Pfhof-Leszkowicz & Castegnaro,2005)。TLC クロマトグラムで確認されるこれらのスポットの化学構造は、まだ同定されておらず、スポットが、真の OTA-DNA 付加体を表わすという証拠はない。

最近の試験で、OTA 付加体の化学構造を同定する試みがされた。In vitro における試験で、各種の活性系の存在下で OTA と DNA または dG を反応させたとき、³²P ポストラベル化法でも LC/MS/MS 法でも付加体を確認できなかった。その後、¹⁴C-OTA(0.5 mg/kg・体重)を単回投与された雄 Fischer ラットの肝臓及び腎臓から DNA が単離され、¹⁴C-加速質量分析(AMS)により分析された。処置ラットから単離された DNA 中の ¹⁴C 活性において、対照群と処置群の間に有意な差は認められず、AMS では特異的な OTA-DNA 付加体は検出されなかった(Mally ら,2004)。これらの結果の解析における問題点は、DNA が、OTA 曝露後 24 時間以内に DNA が単離された他の試験と比べ、比較的低用量の単回投与の 72 時間後に単離されたため、DNA 付加体が修復された可能性があることである。

以前、OTA-DNA 付加体は、OTA から派生するヒドロキノンと細胞内 DNA との反応により生成するとも推定された。これらの試験において、付加体生成は、基質として 3H-OTA を、活性系としてヒドロキノンを生成しやすい HRP 及び PGHS を用いて検討された。DNA 付加体は、シンチレーションカウンターにより測定された(Gautier ら,2001)。さらに、Faucet ら(2004)は、OTA-3'-dGMP が光照射により生成しうることを示した。この反応により、酸化的脱塩素化で生成した OTA フェノキシラジカルが、さらに OTA ヒドロキノンへ代謝されるとの仮説が立てられた(Dai ら,2004)。OTA-DNA 付加体の化学構造は、完全に解明されているわけではないが、これらが、C-C8 及び O-C8 OTA-dGMP であることが示唆されている。これらの合成付加体は、亜急性暴露(0.20 mg/kg・体重)後のブタ腎臓及び慢性暴露(週 3 回 2 年間；総用量 100 mg/kg・体重)後のラットにおいて分析されたとき、³²P-ポストラベル化法で最初に説明された付加体とクロマト分離だれると思われる(Faucet ら,2004 ; Pfhof-Leszkowicz & Castegnaro,2005)。しかしながら、コクロマトグラフィーでは、一つのクロマトグラフィー条件が示されのみで、確認されなかった。暴露と TLC スポットの間、及び TLC スポットと発がん性との間の明確な相関は、動物実験のいずれでも示されていない。

結論として、DNA 付加体生成に関するデータは、色々な条件での ³²-P ポストラベル化法により付加体検出の各種報告にもかかわらず、疑問が残るままである。これら付加体が、非特異的な酸化的 DNA 付加体であることを排除できない。これまでのところ、AMS のような進んだ分析法でさえ、化学分析では、オクラトキシン A または OTA 分子の一部を含む DNA 付加体を検出することはできていない。

5.5.3.3. 酸化的 DNA 損傷

in vitro 試験

OTA は細胞に酸化ストレスを誘発し、脂質過酸化によるエテノ-DNA 付加体、またはグアニンの 8-位における DNA の直接酸化のいずれかを引き起こす。酸化された DNA 塩基は、ED-HPLC または免疫学的手法により直接測定できる。別に、コメットアッセイから、酸化

DNA を鎖切断へ変えることで知られるホルムアミド-ピリミジン グリコシラーゼ(Fpg)と細胞を共培養した後、OTA 処置により起こる酸化的損傷が確認された。OTA は、V79 及び CV-1 細胞系並びにラット腎臓一次細胞において、低い無毒性の濃度で、コメットアッセイにより測定したとき、DNA に酸化的損傷を誘発することが示された(Kamp ら,2005a)。さらに、0, 0.25, 0.50, 1.0, 2.0 mg/kg・体重/日で2週間(週5回)投与されたF344 ラットの肝臓、腎臓及び脾臓におけるコメットアッセイにより、OTA が、DNA 鎖切断を誘発することが示された(Mally ら,2005b)。肝臓及び腎臓において、DNA 損傷の程度は、Fpg 存在下で用量に依存してさらに助長され、酸化的 DNA 損傷があることを示唆していた。同じ実験で、OTB が、OTA より低い細胞毒性ではあるが、ラット腎臓及び脾臓に、DNA 損傷を誘発した(Mally ら,2005a)。

先ごろ、trans-4-ヒドロキシ-2-ノネナールと DNA の反応により生成するエテノ塩基などの、脂質過酸化(LPO)生成物由来のいくつかの環外 DNA 付加体が確認された。LPO に関係する別の重要な DNA 傷害は、マロンジアルデヒドとグアニンの反応により生成する付加体である。従って、32P-ポストラベル化法で認められたスポットが、これらの付加体によるもので、OTA 自体には関係なく間接的メカニズムで生成したということも排除できない。この推論は、OTA 暴露前に抗酸化剤で動物を処置すると、TLC プレート上の DNA 断片の数及び強度が減少したという試験結果で支持される(Pfhol-Leszkowicz ら,2002)。高レベルの外因性 DNA 損傷が、ヒト組織で認められ、この損傷は、LPO により生成した物質に関係していた(Barbin,2003)。

最近の知見では、*in vitro* の腎臓細胞において、分裂促進因子活性化タンパク質(MAP)キナーゼ、細胞外シグナル制御(ERK1・2)キナーゼ及び C-jun アミノ末端(JNK1/2)キナーゼなどのいくつかのシグナル伝達系に、OTA が影響を及ぼすという証拠が提供されている(Schilter ら,2005)。さらに、OTA に暴露された(約 300 µg/kg・体重相当濃度で2年間)ラットの遺伝子発現プロファイルによる新たな毒性遺伝学データにより、OTA 暴露が、細胞内カルシウムホメオスタシスに関与する遺伝子発現の変化、及び転写因子 HNF4α (肝細胞核内転写因子 4α)と Nrf2(核内転写因子赤血球-2 に関連因子 2)による制御経路の阻害を引き起こすことが示された。これまでのデータからすでに、HNF4α 経路の低下が、腎臓発がんに関係し、Nrf2 制御酵素(他のグルタチオンの中で)の減少が、酸化ストレスに対する細胞の防御能力に修復に関係していることが示されている(Marin-Kuan ら,2006)。

in vivo 及び *ex vivo* 試験

SCF 意見書(EC,1998a)において、OTA が、*in vivo* のチャイニーズハムスター骨髓細胞で SCEs を誘発し、マウス及びラットの腎臓、肝臓及び脾臓に DNA 一本鎖切断を誘発することが報告された。その後の報告で、Mally ら(2005b)は、OTA が、コメットアッセイにより、F344 ラット(投与量：0, 0.25, 0.50, 1.0, 2.0 mg/kg・体重で2週間、週5回)の肝臓、腎臓及び脾臓に DNA 一本鎖切断を起こすことを報告した。肝臓及び腎臓において、DNA 損傷の程度は、Fpg の存在下で増長され、酸化的 DNA[損傷の存在を示唆していた。同様の DNA 損傷は、OTA より低い細胞毒性ではあるが、オクラトキシン B(OTB)により誘発された(Kamp ら,2005a,b)。染色体損傷を示すために *in vitro* で培養したこれらのラットの脾臓細胞において、少なく有意的でない染色体異常(主に染色分体及び染色体種の欠失)発生頻度増加が認められた。これらの異常は、酸化的 DNA 傷害であるとみなされ、DNA と共有結合する遺伝毒性物質に代表的なものではない。

結論として、分析法の検出感度範囲内では、特異的な OTA を含む付加体生成の明確な

証拠は認められていない。OTA 暴露は、外因性の付加体生成をもたらす、いくつかは、脂質過酸化生成物により、直接または間接的に起こる活性酸素種によるものであるかもしれない。まとめると、これらのデータは、OTA が関与する腎臓病変における酸化ストレスの役割に関する証拠を示唆している。

6. リスク評価

6.1. ハザードの性質

OTA に関するハザードの特質についての最近の知見を考察し、パネルは、OTA の最も鋭敏で重要な影響が、ラット及びブタの腎臓における影響であると結論した。従って、OTA が DNA と結合するという根拠となる証拠がなく、ハザードの特質は、腎毒性に基づくべきである。定量的評価に利用できるデータを以下に要約した。

- Fischer 344/N ラットにおける 2 年間強制投与試験において、腎症の LOAEL は、70 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{週}$ (50 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$ 相当)で、NOAEL は、70 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{週}$ (50 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$ 相当)であった。一方、Wistar ラットを用いた 90 日間試験では、15 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$ の強制投与で、穏やかで可逆的な腎臓変化を発生した。
- 雌ブタにおける進行性腎症の LOAEL は、2 年間の食餌投与で 40 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$ で、NOAEL は、8 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$ であった。一方、雌ブタにおける 90 日間食餌投与試験において、8 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$ 投与で、腎臓酵素及び腎機能試験に影響を発生することが報告された。

これらの試験に基づき、パネルは、8 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$ が、実験動物(すなわち雌ブタ)における初期の腎臓毒性のマーカーを表わす LOAEL であり、観測された生化学的パラメータにおける変化が腎臓における一時的変化を示していることから、NOAEL にほぼ近いものと結論した。

各種の試験では、腎臓傷害の程度が用量依存的であり、OTA が腎臓に蓄積する曝露期間に相関していることが示された。パネルは、OTA の毒物動態における種間の有意な差、特にタンパク質との結合度合に関する差があると注記した。ヒト血漿中半減期($t_{1/2\beta}$)は、35 日、サルでは約 20 日、Wistar ラットでは 5 日、ブタで 6 日と報告された。

OTA の食事からの日常摂取によって、標的器官(腎臓)に時間とともに蓄積される OTA 総量は、定常状態が得られる総体内負荷量に依存すると推定するには注意が必要である。定常状態の体内負荷量は、化合物の一日摂取量、生体利用能(吸収)及び当該種における生物学的半減期の関数である。OTA の経口生体利用能が、ヒトとブタで同じであると仮定すれば、ブタより 6 倍低いヒトにおける日常用量が、定常状態で同じ体内負荷になるとみなされるかもしれない。ヒトにおける毒物動態に関する個体差に関して、利用できるデータは非常に少ない。半減期は、予想される食事暴露より少し高い量を単回摂取したただ一人のデータから求められるが、その被験者の腎臓クリアランスは、2 ヶ月間試験された 1 群 8 被験者で報告されたクリアランスと類似していた。

これらの知見を考慮して、パネルは、不確かさ係数を掛けてヒトの耐容摂取量を求めるために、ブタにおける腎毒性の初期のマーカーを表わす 8 $\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$ の LOAEL を用いた。種間差(ブタからヒトへの外挿)を考慮し、初期係数 2.5 を毒性動力学差(WHO-IPCS,1999 ; WHO,2005^{注7})に対して用い、上記に述べた動態データを考慮した動態の差(半減期)に対し係数 6 を使用した。平均的なヒトから感受性のあるヒト集団への外挿に対し、標準不確かさ係数 10 を使用した(WHO-IPCS,1999 ; WHO,2005^{注7})。さらに、この LOAEL を NOAEL の代わりに用

いることを考慮するために、係数 3 を掛けた。追加の不確かさ係数は、NOAEL が求められないが、LOAEL が十分信頼性がある場合、LOAEL をリスク評価の根拠とすべきであると述べられた WHO-IPCS(1999)に従っている。

注 7) WHO,2005 ; Harmonization Project No.2:

http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241546786_eng.pdf

結局、結合不確かさ係数 450 が LOAEL 8,000 ng/kg・体重/日に掛けられ、耐容一日摂取量は、約 18 µg/kg・体重/日となった。

ヒトにおける OTA の比較的長い半減期を考慮して、パネルは、耐容週間摂取量がより適当出圧と判断した。こうして、耐容一週間摂取量(TWI)の 120 ng/kg・体重が設定された。

6.2. リスクの特質

平均的成人消費者(最大 21 ng/kg・体重/週に相当する 2~3 ng/kg・体重/日)及び高消費者(40 及び 60 ng/kg・体重/週に相当する 6~8 ng/kg・体重/日)に対する暴露レベルは、全加盟国からの最新の SCOOP データと代表的な EU3 カ国の EFSA の食品消費量に関する簡易データベースを用いて設定された。パネルは、これらの推定値が、EFSA データベースで用いられる幅広い食品群により控えめなものとみなされるが、パネルにより求められた TWI 120 ng/kg 以下であると述べた。一方で、特定の地域で製造される特産食品の高摂取集団の区画とともに、乳幼児が高い割合の OTA 暴露をうけることを排除できない。そこで、OTA による食品汚染を防止する努力の継続は推奨される必要があり、継続的なモニタリング計画により、既知及び新たな高濃度汚染した食用作物を見つけるべきである。

結論

- 1) オクラトキシン A(OTA)は、収穫前または通常それより多い貯蔵中に食用作物を汚染する数数種の *Penicillium* 属及び *Aspergillus* 属カビにより産生される。これらカビ種の多くは、OTA のみならずオクラトキシン B(OTB)など他のオクラトキシンも産生する。OTB は、検出されるのは稀で作物中濃度はかなり低く、また最近の *in vivo* 試験では、OTA に比べ毒性も低い。穀類、豆類、コーヒ、ワイン、グレープジュース、乾燥果実及び香辛料が、OTA に高頻度で汚染されていることが認められている。ヒトの暴露が、任意の採取した健常者の生物学的サンプル(血液、尿、乳)の化学分析により確認された。
- 2) この意見書において示した暴露評価は、食品中の分析データと EU 加盟 3 カ国(フランス、イタリア、スウェーデン)に関する EFSA の「簡易食品消費量データベース」を用いた食品消費データを組合わせている。平均的消費者の推定暴露レベル(2~3 ng/kg・体重/日)と高消費者の推定暴露レベル(6~8 ng/kg・体重/日)は、OTA 暴露は、低摂取者で 15~20 ng/kg・体重/週、高摂取者で 40~60 ng/kg・体重/週の間で変動することを示している。これらの推定量は、幅広い食品群が消費量評価に使用されているため、成人 EU 集団に対して控えめなものとみなされる。一方で、特定の地域で製造される特産食品の高摂取集団の区画とともに、乳幼児が高い割合の OTA 暴露をうけることを排除できない。
- 3) ヒトにおける色々な研究で、バルカン地方に認められる風土性の腎臓疾患(バルカン風土病腎症及び泌尿器系腫瘍)に OTA が関係しているが、OTA 暴露と関係しているという確実な証拠は現在不足している。

- 4) OTA は、試験された全ての動物種で腎毒性があり、高用量で免疫毒性、神経毒性及び催奇形性作用を有する。腎臓傷害は、尿細管細胞の巨大核及び細胞壊死、さらに尿細管基底膜の肥厚化で特徴付けられる。認められる影響には、用量依存性がある。OTA により引き起こされる腎毒性は、細胞内の酸化ストレスと関係している。
- 5) OTA は腎臓に蓄積し、OTA の毒性に関する実験データは、最も感受性のある標的器官として腎臓を明確に示している。長期暴露後、OTA は、齧歯類に腎臓及び肝臓腫瘍を誘発するが、腎毒性を示す用量においてのみである。
- 6) OTA の遺伝毒性に関する研究は、簡易的な変異原性試験では陰性結果を与えているが、³²P ポストラベル化法で、DNA 付加体の存在を示す結果が得られているため、疑問の余地が残っている。遺伝子変異または姉妹染色分体交換が、活性系の副次細胞及び一次細胞を用いた改良試験系のいくつかで実証されているものもあるが、他の試験ではこれらの影響は実証されなかった。*in vitro* 及び *in vivo* 試験で認められる各種の遺伝的影響が、OTA が直接細胞内の DNA との相互反応(付加体生成)を示すものというよりは、むしろ酸化ストレスにより誘発される DNA 損傷との仮説と一致している。さらに、OTA または代謝物の特異的 DNA 付加体は、化学分析で確認されてなかった。
- 7) 全ての毒性及びそのメカニズムデータを考慮して、パネルは、耐容一週間摂取量(TWI)を 120 ng/kg・体重に設定した。

推奨事項(勧告)

- 1) 食品中の OTA 汚染を低減する努力は続けるべきことが推奨される。既知の曝露源を評価し、新たな潜在的曝露源を確認するためのモニタリング計画が、OTA の再評価が、乳幼児や特定地域で製造される特産食品の高摂取を示す集団が、高い割合の OTA 曝露をうける可能性があるため、推奨される。
- 2) OTA の母胎曝露とその結果の母乳濃度との間の相関に関するより多くのデータが必要である。
- 3) 生殖毒性及び発生毒性に関する適切な試験が必要である。
- 4) 腎臓、特に腎臓尿細管における OTA の種特異的な蓄積に関するより多くのデータも必要である。

参考文献

1. Abdel-Wahhab, M.A., Abdel-Galil, M.M. and El Lithey, M. 2005. Melatonin counteracts oxidative stress in rats fed an ochratoxin A contaminated diet. *J Pineal Res* 38(2): 130-135.
2. Alvarez, L., Gil, A.G., Ezpeleta, O., Garcia-Jalon, J.A., and De Cerain, A.L. 2004. Immunotoxic effects of ochratoxin A in Wistar rats after oral administration. *Food Chem Toxicol* 42 (5): 825-834.
3. Alvarez-Erviti, L., Leache, C., Gonzalez-Penas, E., and De Cerain, A.L. 2005. Alterations induced in vitro by ochratoxin A in rat lymphoid cells. *Hum Exp Toxicol* 24 (9): 459-466.
4. Assaf, H., Betbeder, A.M., Creppy, E.E., Pallardy, M. and Azouri, H. 2004. Ochratoxin A levels in human plasma and foods in Lebanon. *Hum Exp Toxicol* 23: 495-501.
5. Aydin, G., Ozcelik, N., Cicek, E. and Soyoz, M. 2003. Histopathologic changes in liver and renal tissues induced by Ochratoxin A and melatonin in rats. *Hum Exp Toxicol* 22(7): 383-391.
6. Barbin, A., Ohgaki, H., Nakamura, J., Kurrer, M., Kleihues, P., Swenberg, J.A. 2003. Endogenous deoxyribonucleic acid (DNA) damage in human tissues: A comparison of ethenobases with aldehydic DNA lesions. *Cancer Epi Biomarkers Prevention* 12: 1241-1247.
7. Baudrimont, I., Sostaric, B., Yenot, C., Betbeder, A.M., Dano-Djedje, S., Sanni, A., Steyn, P.S. and Creppy, E.E. 2001. Aspartame prevents the karyomegaly induced by ochratoxin A in rat kidney. *Arch Toxicol* 75(3): 176-183.
8. Becker, W. and Pearson, M. 2002. Riksmaten 1997-98. Dietary habits and nutrient intake in Sweden 1997-98, in Swedish. National Food Administration, Uppsala, Sweden.
9. Berndt, W.O. and Hayes, A.W. 1979. In vivo and in vitro changes in renal function caused by ochratoxin A in the rat. *Toxicology* 12: 5.17.
10. Bertelli, A.A., Migliori, M., Filippi, C., Gagliano, N., Donetti, E., Panichi, V., Scalori, V., Colombo, R., Mannari, C., Tillement, J.P. and Giovannini, L. 2005. Effect of ethanol and red wine on ochratoxin a-induced experimental acute nephrotoxicity. *J Agric Food Chem* 53(17): 6924-6929.
11. Blesa, J., Soriano, J.M., Molto, J.C. and Manes, J. 2004. Concentration of ochratoxin A in wines from supermarkets and stores of Valencian Community (Spain). *J Chromatogr A* 1054(1-2): 397-401.
12. Bondy, G.S. and Armstrong, C.L. 1998. Cytotoxicity of nephrotoxic fungal toxins to kidney-derived LLC-PK1 and OK cell lines. *Cell Biol Toxicol* 14(5): 323-32.
13. Boudra, H., Le Bars, P. and Le Bars, J. 1995. Thermostability of ochratoxin A in wheat under two moisture conditions. *Appl Environ Microbiol* 61: 1156.1158.

14. Breitholtz, A., Olsen, M., Dahlback, A. and Hult, K. 1991. Plasma ochratoxin A levels in three Swedish populations surveyed using an ion-pair HPLC technique. *Food Additives and Contaminants* 8: 183-192.
15. Buist, S.C.N. 2002. Gender-specific and developmental influences on the expression of rat organic anion transporters. *J Pharmacol Exp Ther* 301: 145-151.
16. Buist, S.C.N. and Klaassen, C.D. 2003. Species and gender differences in organic anion transporter (OAT) mRNA. *Toxicol Sci* 72(S-1): 259.
17. Burdaspal, P., Legarda, T.M. and Gilbert, J. 2001. Determination of ochratoxin A in baby food by immunoaffinity column cleanup with liquid chromatography: Interlaboratory study. *J Assoc Offic Anal Chem Int* 84: 1445-1452.
18. Dai, J., Park, G., Perry, J.L., Il'ichev, Y.V., Bow, D.A., Pritchard, J.B., Faucet, V., Pfohl-Leszkowicz, A., Manderville, R.A. and Simon, J.D. 2004. Molecular aspects of the transport and toxicity of ochratoxin A. *Acc Chem Res* 37(11): 874-81.
19. Delibas, N., Altunas, I., Yonden, Z. and Ozcelik N. 2003. Ochratoxin A reduces NMDA receptor subunits 2A and 2B concentrations in rat hippocampus: partial protective effect of melatonin. *Hum Exp Toxicol* 22(6): 335-339.
20. Dietrich, D.R., Heussner, A.H. and O'Brien, E. 2005. Ochratoxin A: Comparative pharmacokinetics and toxicological implications (experimental and domestic animals and humans). *Food Add Contam* 22(1): 45-52.
21. Domijan, A.M., Peraica, M., Ferencic, Z., Cuzic, S., Fuchs, R., Lucic, A. and Radic, B. 2004. Ochratoxin A-induced apoptosis in rat kidney tissue. *Arh Hig Rada Toksikol* 55(4): 243-248.
22. Donmez-Altuntas, H., Hamurcu, Z., Imamoglu, N., Liman, B.C. 2003. Effects of ochratoxin A on micronucleus frequency in human lymphocytes. *Nahrung* 47(1): 33-5.
23. Dopp, E., Muller, J., Hahnel, C. and Schiffmann, D. 1999. Induction of genotoxic effects and modulation of the intracellular calcium level in syrian hamster embryo (SHE) fibroblasts caused by ochratoxin. *Food Chem Toxicol* 37(7): 713-21.
24. Dorrenhaus, A., Flieger, A., Golka, K., Schulze, H., Albrecht, M., Degen, G.H. and Follmann, W. 2000. Induction of unscheduled DNA synthesis in primary human urothelial cells by the mycotoxin ochratoxin A. *Toxicol Sci* 53(2): 271-7.
25. Dortant, P.M., Peters-Volleberg, G.W.M., Van Loveren, H., Marquardt, R.R. and Speijers, G.J.A. 2001. Age-related differences in the toxicity of ochratoxin A in female rats. *Food Chem Toxicol* 39(1): 55-65.
26. EC (European Community), 1995. Assessment of dietary intake of ochratoxin A by the population of EU

Member States. Reports on tasks for scientific co-operation. Report of the Scientific Cooperation, Task 3.2.2. Report EUR 17523. Directorate-General Health and Consumer Protection, European Commission.

27. EC (European Community), 1996. Opinion of the Scientific Committee for Food on aflatoxins, OTA and patulin, expressed on 23 September 1994, Food Science and techniques, 1996, European Commission, Directorate General Industry, p 45-50.
28. EC (European Community), 1998a. Opinion on of the Scientific Committee on Food (SCF) on ochratoxin A. Expressed on 17 September 1998. Available at URL: http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out14_en.html.
29. EC (European Community), 1998b. The scientific co-operation report on development of methodologies for the monitoring of food additive intake across the European Union Report of the Scientific Cooperation, Task 4.2 scoop/int/report/2. Directorate General III, European Commission.
30. EC (European Community), 2002. Assessment of dietary intake of ochratoxin A by the population of EU Member States. Report of the Scientific Cooperation, Task 3.2.7. Directorate-General Health and Consumer Protection, European Commission.
Available at URL: http://europa.eu.int/comm/food/fs/scoop/3.2.7_en.pdf.
31. EFSA (European Food Safety Authority), 2004. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the Commission related to ochratoxin A (OTA) as undesirable substance in animal feed. Adopted on 22 September 2004. The EFSA Journal (2004) 101, 1-36.
Available at URL: http://www.efsa.eu.int/science/contam/contam_opinions/645/opinion_contam09_ej101_ochratoxina_en1.pdf.
32. EFSA (European Food Safety Authority), 2005. Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to Exposure Assessments. Adopted on 22 June 2005. The EFSA Journal (2005) 249, 1-26.
Available at URL http://www.efsa.eu.int/science/sc_commitee/sc_opinions/1028/sc_op_ej249_exposure_en1.pdf.
33. Ehrlich, V., Darroudi, F., Uhl, M., Steinkellner, H., Gann, M., Majer, B.J., Eisenbauer, M. and Knasmuller, S. 2002. Genotoxic effects of ochratoxin A in human-derived hepatoma (HepG2) cells. Food Chem Toxicol 40(8): 1085-90.
34. Elling, F. 1979a. Ochratoxin A-induced mycotoxic porcine nephropathy: Alterations in enzyme activity in tubular cells. Acta Pathol Microbiol Scand 87: 237.243.
35. Elling, F. 1979b. Enzyme histochemical studies of ochratoxin A-induced mycotoxic porcine nephropathy (abstract). In: 6th International Symposium Animal, Plant Microbial Toxins Volume 17.
36. Elling, F. 1983. Feeding experiments with ochratoxin A-contaminated barley to bacon pigs. IV. Renal

lesions. *Acta Agric Scand* 33: 153-159.

37. Elling, F., Nielsen, J.P., Lillehoj, E.B., Thomassen, M.S. and Stormer, F.C. 1985. Ochratoxin A-induced porcine nephropathy: Enzyme and ultrastructure changes after short-term exposure. *Toxicology* 23: 247-254.
38. Entwistle, C.A., Williams, A.C., Mann, P.J., Slack, P. and Gilbert, J. 2000. Liquid chromatographic method with immunoaffinity column cleanup chromatography for determination of ochratoxin A in barley: Collaborative study. *J Assoc Offic Anal Chem Int* 83: 1377-1383.
39. Entwistle, C.A., Williams, A.C., Mann, P.J., Russell, J., Slack, P. and Gilbert, J. 2001. Combined phenyl silane and immunoaffinity column cleanup with liquid chromatography for determination of ochratoxin A in roasted coffee; Collaborative study. *J Assoc Offic Anal Chem Int* 84: 444-450.
40. FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organization), 1991. Evaluation of certain food additives and contaminants (Thirty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No 806, 1991, and corrigenda. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
41. FAO/WHO (Food and Agriculture Organisation/World Health Organisation), 1996. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additive Series 35. World Health Organisation, Geneva, Switzerland.
42. FAO/WHO (Food and Agriculture Organisation/World Health Organisation), 2001. Ochratoxin A. In: Safety evaluation of certain mycotoxins in food, Prepared by the 56th Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series 47, pp 281-387. World Health Organisation, Geneva, Switzerland.
43. Faucet, V., Pfohl-Leszkowicz, A., Dai, J., Castegnaro, M. and Manderville, R.A. 2004. Evidence for covalent DNA adduction by ochratoxin A following chronic exposure to rats and subacute exposure to pig. *Chem Res Toxicol* 17: 1289-1296.
44. Fazekas, B., Tar, A. and Kovacs, M. 2005. Ochratoxin A content of urine samples of healthy humans in Hungary. *Acta Vet Hung* 53: 35-44.
45. Filali, A., Betbeder, A.M., Baudrimont, I., Benayad, A., Soulaymani, R. and Creppy, E.E. 2002. Ochratoxin A in human plasma in Morocco: a preliminary survey. *Hum Exp Toxicol* 21: 241-245.
46. Follmann, W. and Lucas, S. 2003. Effects of the mycotoxin ochratoxin A in a bacterial and a mammalian in vitro mutagenicity test system. *Arch Toxicol* 77(5): 298-304.
47. Fuchs, R. and Peraica, M. 2005. Ochratoxin A in human kidney diseases. *Food Addit Contam* 22(1): 53-57.

48. Galtier, P., Alvinerie, M. and Charpentreau, J.L. 1981. The pharmacokinetic profiles of ochratoxin A in pigs, rabbits and chickens. *Food Cosmet Toxicol* 19(6): 735-8.
49. Gautier, J., Richoz, J., Welte, D.H., Markovic, J., Gremaud, E., Guengerich, F.P. and Turesky, R.J. 2001. Metabolism of ochratoxin A: absence of formation of genotoxic derivatives by human and rat. *Chem Res Toxicol* 14: 34-45.
50. Gilbert, J. 1996. Sampling and analysis for ochratoxin A in foods. *Food Additives and Contaminants* 13 (Supplement): 17-18.
51. Gilbert, J., Brereton, P. and MacDonald, S. 2001. Assessment of dietary exposure to ochratoxin A in the UK using duplicate diet approach and analysis of urine and plasma samples. *Food Additives and Contaminants* 18: 1008-1093.
52. Gross-Steinmeyer, K., Weymann, J., Hege, H.G. and Metzler, M. 2002. Metabolism and lack of DNA reactivity of the mycotoxin ochratoxin A in cultured rat and human primary hepatocytes. *J Agric Food Chem* 50(4): 938-45.
53. Hagelberg, S., Hult, K. and Fuchs, R. 1989. Toxicokinetics of ochratoxin A in several species and its plasma-binding properties. *J Appl Toxicol* 9(2): 91-6.
54. Harris, J.P. and Mantle, P.G. 2001. Biosynthesis of ochratoxins by *Aspergillus ochraceus*. *Phytochemistry* 58(5): 709-16.
55. Harvey, R.B., Elissalde, M.H., Kubena, L.F., Weaver, E.A., Corrier, D.E. and Clement, B.A. 1992. Immunotoxicity of ochratoxin A to growing gilts. *Am J Vet Res* 53(10): 1966-1970.
56. Hazel, C. and Walker, R. 2005. Guest eds. Ochratoxin A in Food : Recent Developments and Significance. *Food Additives and Contaminants* 22(1): 1-107.
57. Hong, J.T., Lee, M.K., Park, K.S., Jung, K.M., Lee, R.D., Jung, H.K., Park, K.L., Yang, K.J. and Chung Y.S. 2002. Inhibitory effect of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist on ochratoxin A-induced cytotoxicity and activation of transcription factors in cultured rat embryonic midbrain cells. *J Toxicol Environ Health A* 65(5-6): 407-418.
58. Hult, K. and Fuchs, R. 1986. Analysis and dynamics of ochratoxin A in biological systems. In: *Mycotoxins and Phycotoxins. Sixth International IUPAC Symposium Mycotoxins and Phycotoxins*. Pretoria, Rep. of South Africa, July 22-25, 1985. (Steyn, P.S. and Vleggaar, R. Eds.), pp. 365-376. Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam.
59. IARC (International Agency for Research on Cancer), 1993. Ochratoxin A (Group 2B). Summaries and Evaluations 56: 489. Lyon, France. Available at URL:
<http://www.inchem.org/documents/iarc/vol56/13-ochra.html>.

60. Jonker, J.W., Merino, G., Musters, S., Van Herwaarden, E., Bolscher, E., Wagenaar, E., Messma, E., Dale, T.C., and Schinkel, A.H. 2005. The breast cancer resistance protein BCRP (ABC G2) concentrates drugs and carcinogenic xenotoxins into milk. *Nature Medicine* 11:127-129.
61. Kamp, H.G., Eisenbrand, G., Schlatter, J., Wurth, K. and Janzowski, C. 2005a. Ochratoxin A: induction of oxidative DNA damage, cytotoxicity and apoptosis in mammalian cell lines and primary cells, *Toxicology* 206: 413-425.
62. Kamp, H.G., Eisenbrand, G., Janzowski, C., Kiossev, J., Latendresse, J.R., Schlatter, J. and Turesky, R.J. 2005b. Ochratoxin A induces oxidative DNA damage in liver and kidney after oral dosing to rats. *Mol Nutr Food Res* 49: 1160-1167.
63. Keblys, M., Bernhoft, A., Hofer, C.C., Morrison, E., Larsen, H.J. and Flaoyen, A. 2004. The effects of the *Penicillium* mycotoxins citrinin, cyclopiazonic acid, ochratoxin A, patulin, penicillic acid, and roquefortine C on in vitro proliferation of porcine lymphocytes. *Mycopathologia* 158(3): 317-324.
64. Knasmuller, S., Cavin, C., Chakraborty, A., Darroudi, F., Majer, B.J., Huber, W.W. and Ehrlich, V.A. 2004. Structurally related mycotoxins ochratoxin A, ochratoxin B, and citrinin differ in their genotoxic activities and in their mode of action in human-derived liver (HepG2) cells: implications for risk assessment. *Nutr Cancer* 50(2): 190-7.
65. Krogh, P. and Elling, F. 1977. Mycotoxic nephropathy. *Vet SciCommun* 1: 51.63.
66. Krogh, P., Gyrd-Hansen, N., Hald, B., Larsen, S., Neilsen, J.P., Smith, M., Ivanoff, C. and Meisner, H. 1988. Renal enzyme activities in experimental ochratoxin A-induced porcine nephropathy: Diagnostic potential of phosphoenolpyruvate carboxykinase and gamma-glutamyl transpeptidase activity. *J Toxicol Environ Health* 23: 1.14.
67. Lebrun, S. and Follmann, W. 2002. Detection of ochratoxin A-induced DNA damage in MDCK cells by alkaline single cell gel electrophoresis (comet assay). *Arch Toxicol* 75(11-12): 734-41.
68. Legarda, T.M. and Burdaspal, P.A. 1998, Ochratoxin A in beers brewed in Spain and other European countries. In Spanish. *Alimentaria* 291: 115-122.
69. Leoni, L.A.B., Soares, L.M.V. and Oliverira, P.L.C. 2000. Ochratoxin A in Brazilian roasted and instant coffees, *Food Additives and Contaminants* 17: 867-870.
70. Lioi, M.B., Santoro, A., Barbieri, R., Salzano, S. and Ursini, M.V. 2004. Ochratoxin A and zearalenone: a comparative study on genotoxic effects and cell death induced in bovine lymphocytes. *Mutat Res* 557(1): 19-27.
71. Maaroufi, K., Achour, A., Hammami, M., El May, M., Betbeder, A.M., Ellouz, F., Creppy, E.E. and Bacha,

- H. 1995. Ochratoxin A in human blood in relation to nephropathy in Tunisia. *Human and Experimental Toxicology* 14: 609-615.
72. MacDonald, S., Wilson, P., Barnes, K., Damant, A., Massey, R., Mortby, E and Shepherd, M.J. 1999. ochratoxin A in dried vine fruit: method development and survey. *Food Additives and Contaminants* 16: 253-260.
73. Mally, A., Zepnik, H., Wanek, P., Eder, E., Kingley, K., Ihmels, H., Volkel, W. and Dekant, W. 2004. Ochratoxin A: Lack of formation of covalent DNA adducts. *Chem Res Toxicol* 17: 234-242.
74. Mally, A. and Dekant, W. 2005. DNA adduct formation by ochratoxin A: Review of the available evidence. *Food Additives and Contaminants* 22(1): 65-74.
75. Mally, A., Keim-Heusler, H., Amberg, A., Kurtz, M. Zepnik, H., Mantle, P. Volkel, W., Hard, G.C. and Dekant, W. 2005a. Biotransformation and nephrotoxicity of ochratoxin B in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 206(1): 43-53.
76. Mally, A., Volkel, W., Amberg, A., Kurtz, M., Wanek, P., Eder, E., Hard, G. and Dekant, W. 2005b. Functional, biochemical, and pathological effects of repeated oral administration of ochratoxin A to rats. *Chem Res Toxicol* 18(8): 1242-52
77. Mantle, P., Kulinskaya, E. and Nestler, S. 2005. Renal tumourigenesis in male rats in response to chronic dietary ochratoxin A. *Food Additives and Contaminants* 22(1): 58-64.
78. Marin-Kuan, M., Nestler, S., Verguet, C., Bezencon, C., Piguet, D., Mansourian, R., Holzwarth, J., Grigorov, M., Delatour, T., Mantle, P., Cavin, C. and Schilter, B. 2006. A toxicogenomics approach to identify new plausible epigenetic mechanisms of ochratoxin a carcinogenicity in rat. *Toxicol Sci* 89(1): 120-34.
79. Meisner, H. and Krogh, P. 1986. Phosphoenolpyruvate carboxykinase as a selective indicator of ochratoxin A induced nephropathy. *Dev Toxicol Environ Sci* 14: 199-206.
80. Meki, A.R. and Hussein, A.A. 2001. Melatonin reduces oxidative stress induced by ochratoxin A in rat liver and kidney. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 130(3): 305-313.
81. Micco, C., Ambuzzi, M.A., Miraglia, M., Brera, C., Onori, R. and Benelli, L. 1991. Contamination of human milk with ochratoxin A. *IARC Sci Publ* 115: 105-108.
82. Munro, I.C., Moodie, C.A., Kuiper-Goodman, T., Scott, P.M. and Grice, H.C. 1974. Toxicologic changes in rats fed graded dietary levels of ochratoxin A. *Toxicol Appl Pharmacol* 28: 180-188.
83. Obrecht-Pflumio, S., Chassat, T., Dirheimer, G. and Marzin, D. 1999. Genotoxicity of ochratoxin A by Salmonella mutagenicity test after bioactivation by mouse kidney microsomes. *Mutat Res* 446(1): 95-102.

84. Olsen, M., Jonsson, N., Magan, N., Banks, J., Fanelli, C., Rizzo, A., Haikara, A., Dobson, A., Frisvad, J., Holmes, S., Olkku, J., Persson, S.J. and Borjesson, T. 2003. Prevention of Ochratoxin A in cereals. Final report to project OTA PREV . QLK1CT-1999-00433 from 1 February 2000 to 31 October 2003. Available at URL <http://www.slv.se/upload/dokument/fou/MIB/FINAL%20REPORT.pdf>
85. Palli, D., Miraglia, M., Saieva, C., Masala, G., Cava, E., Colatosti, M., Corsi, A.M., Russo, A. and Brera, C. 1999. Serum levels of ochratoxin A in healthy adults in Tuscany: Correlation with individual characteristics and between repeat measurements. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8: 265-269.
86. Peraica, M., Domijan, A.M., Fuchs, R., Lucic, A. and Radic, B. 1999. The occurrence of ochratoxin A in blood in general population of Croatia. *Toxicol Lett* 110(1-2): 105-112.
87. Peraica, M., Domijan, A.M., Matasin, M., Lucic, A., Radic, B., Delas, F., Horvat, M., Bosanac, I., Balija, M. and Grgicevic, D. 2001. Variations of ochratoxin A concentration in the blood of healthy populations in some Croatian cities. *Arch Toxicol* 75: 410-414.
88. Petrik, J., Zanic-Grubisic, T., Barisic, K., Pepeljnjak, S., Radic, B., Ferencic, Z. and Cepelak, I. 2003. Apoptosis and oxidative stress induced by ochratoxin A in rat kidney. *Arch Toxicol* 77(12): 685-693.
89. Pfohl-Leszkowicz, A., Bartsch, H., Azemar, B., Mohr, U., Esteve, J. and Castegnaro, M. 2002. MESNA protects rats against nephrotoxicity but not carcinogenicity induced by ochratoxin A, implicating two separate pathways. *Facta Universitatis* 9: 37-43.
90. Pfohl-Leszkowicz, A. and Castegnaro, M. 2005. Further arguments in favour of direct covalent binding of Ochratoxin A (OTA) after metabolic biotransformation. *Food Addit Contam* 22 (1): 75-87.
91. Pietri, A., Bertuzzi, T., Pallaroni, L. and Piva, G. 2001. Occurrence of ochratoxin A in Italian wines. *Food Addit Contam* 18(7): 647-54.
92. Robbiano, L., Baroni, D., Carrozzino, R., Mereto, E. and Brambilla, G. 2004. DNA damage and micronuclei induced in rat and human kidney cells by six chemicals carcinogenic to the rat kidney. *Toxicology* 204(2-3): 187-95.
93. Ruprich, J. and Ostry, V. 1993. Study of human exposure to ochratoxin A and assessment of possible sources. *Central European Journal of Public Health* 1: 46-48.
94. Russel, F.G.M., Masereeuw, R. and van Aubel, R.A.M.H. 2002. Molecular aspects of renal anionic drug transport. *Ann Rev Physiol* 64: 563-594.
95. Sava, V., Reunova, O., Velasquez, A., Harbison, R. and Sanchez-Ramos, J. 2006. Acute neurotoxic effects of the fungal metabolite ochratoxin-A. *Neurotoxicology* 27(1): 82-92.
96. Schilter, B., Marin-Kuan, M., Delatour, T., Nestler, S., Mantle, P. and Cavin, C. 2005. Ochratoxin A:

potential epigenetic mechanisms of toxicity and carcinogenicity. *Food Addit Contam* 22(1): 88-93.

97. Schlatter, C., Studer-Rohr, J. and Rasonyi, T. 1996. Carcinogenicity and kinetic aspects of ochratoxin A. *Food Additives and Contaminants* 13 Supplement: 43-44.
98. Schrickx, J., Lektarau, Y. and Fink-Gremmels, J. 2005. Ochratoxin A secretion by ATP-dependent membrane transporters in Caco-2 cells. *Arch Toxicol* 22: 1-7.
99. Senyuva, H.Z., Gilbert, J., Ozcan, S. and Ulken, U. 2005. Survey of ochratoxin A and aflatoxin B1 in dried figs in Turkey using a single laboratory validated alkaline extraction method for ochratoxin A. *J Food Protect* 68: 1512-1515.
100. Shephard, G.S., Fabiani, A., Stockenstrom, S., Mshicileli, N. and Sewram, V. 2003. Quantitation of ochratoxin A in South African wines. *J Agric and Food Chem* 51(4): 1102-1106.
101. Skaug, M.A., Helland, I., Solvoll, K. and Saugstad, O.D. 2001. Presence of ochratoxin A in human milk in relation to dietary intake. *Food Addit Contam* 18: 321-327.
102. Soufleros, E.H., Tricard, C. and Bouloumpasi, E.C. 2003. Occurrence of ochratoxin A in Greek wines. *J Sci Food and Agriculture* 83(3): 173-179.
103. Spanjer, M.C., Scholten, J.M., Kastrup, S., Jorissen, U., Schatzki, T.F. and Toyofuku, N. 2006. Sample comminution for mycotoxin analysis: dry milling or slurry mixing? *Food Addit Contam* 23(1):73-83.
104. Stander, M.A., Nieuwoudt, T.W., Steyn, P.S., Shephard, G.S., Creppy, E.E. and Sewram, V. 2001. Toxicokinetics of ochratoxin A in vervet monkeys (*Cercopithecus aethiops*). *Arch Toxicol* 75: 262-269.
105. Stefanaki, I., Foufa, E., Tsatsou-Dritsa, A. and Dais, P. 2003. Ochratoxin A concentrations in Greek domestic wines and dried vine fruits. *Food Additives and Contaminants* 20(1): 74-83 2003.
106. Stegen, G.V.D., Jorissen, U., Pittet, A., Saccon, M., Steiner, W., Vincenzi, M., Winkler, M., Japp, J. and Schlatter, Ch. 1997. Screening of European coffee final products for occurrence of ochratoxin A (OTA). *Food Additives and Contaminants* 14: 211-216.
107. Stoev, S.D., Goundasheva, D., Mirtcheva, T. and Mantle, P.G. 2000. Susceptibility to secondary bacterial infections in growing pigs as an early response in ochratoxicosis. *ExpToxicol Pathol* 52(4): 287-296.
108. Stoev, S.D., Vitanov, S., Anguelov, G., Petkova-Bocharova, T. and Creppy, E.E. 2001. Experimental mycotoxic nephropathy in pigs provoked by a diet containing ochratoxin A and penicillic acid. *Vet Res Commun* 25(3): 205-23.
109. Stoev, S.D., Paskalev, M., MacDonald, S. and Mantle, P. 2002. Experimental one year ochratoxin A toxicosis in pigs. *Exp Toxicol Pathol* 53(6): 481-7.

110. Studer-Rohr, I., Schlatter, J. and Dietrich, D.R. 2000. Kinetic parameters and intraindividual fluctuations of ochratoxin A plasma levels in humans. *Arch Toxicol* 74: 499-510.
111. Tangni, E.K., Ponchaut, S., Maudoux, M., Rozenberg, R. and Larondelle, Y. 2002. Ochratoxin A in domestic and imported beers in Belgium: occurrence and exposure assessment. *Food Addit Contam* 19(12): 1169-79.
112. Thuvander, A., Moller, T., Enghart-Barbieri, H., Jansson, A., Salomonsson, A.-C. and Olsen, M. 2001a. Dietary intake of some important mycotoxins by the Swedish population. *Food Additives and Contaminants* 18: 696-706.
113. Thuvander, A., Paulsen, J.E., Axberg, K., Johansson, N., Vidnes, A., Enghardt-Barbieri, H., Trygg, K., Lund-Larsen, K., Jahrl, S., Widenfalk, A., Bosnes, V., Alexander, J., Hult, K. and Olsen, M. 2001b. Levels of ochratoxin A in blood from Norwegian and Swedish blood donors and their possible correlation with food consumption. *Food Chem Toxicol* 39: 1145-1151.
114. Toncheva, D. and Dimitrov, T. 1996. Genetic predisposition to Balkan endemic nephropathy. *Nephron* 72(4): 564-9.
115. Toncheva, D.I., Atanasova, S.J., Todorovska, E.G., Dimitrov, T.G., Fink-Gremmels, J. and Zaharieva, B.M. 2002. Association study of 3Q microsatellite loci in Bulgarian patients with Balkan endemic nephropathy. Abstracts of the meeting: Balkan endemic nephropathy: an update. *Facta Universitatis Series: Medicine and Biology* 9(1): 123-130.
Available at URL: <http://facta.junis.ni.ac.yu/facta/mab/mab2002/mab2002BENabs.pdf>.
116. Turconi, G., Guarcello, M., Livieri, C., Comizzoli, S., Maccarini, L., Castellazzi, A.M., Pietri, A., Piva, G. and Roggi, C. 2004. Evaluation of xenobiotics in human milk and ingestion by the newborn--an epidemiological survey in Lombardy (Northern Italy). *Eur J Nutr* 43: 191-197.
117. Turrini, A., Saba, A., Perrone, D., Cialfa, E. and D'Amicis, A. 2001. Specific elaboration of the data derived from the food survey INN-CA96-98 : Food consumption patterns in Italy: the INN-CA Study 1994-1996. *Eur J Clin Nutr* 55 (7): 571-88.
118. US-NTP (United States-National Toxicology Program), 1989. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Ochratoxin A (CAS No. 303-47-9) in F344/N Rats (Gavage Studies). Technical Report Series No 358. NTIS Publication No. PB90219478/AS. Research Triangle Park, NC and Bethesda, MD: National Toxicology Program. 142 pp.
119. Valenta, H. and Goll, M. 1996. Determination of ochratoxin A in regional samples of cow's milk from Germany. *Food Additives and Contaminants* 13: 669-676.
120. Volatier, J.-L. 2000. Enquete INCA (enquete individuelle et nationale sur les consommations alimentaires,

Collection AFSSA). Eds. TEC and DOC, Lavoisier, France. 158 pages.

121. Wangikar, P.B., Dwivedi, P. and Sinha, N. 2004a. Effect in rats of simultaneous prenatal exposure to ochratoxin A and aflatoxin B1. I. Maternal toxicity and fetal malformations. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 71(6): 343-351.
122. Wangikar, P.B., Dwivedi, P., Sharma, A.K., and Sinha, N. 2004b. Effect in rats of simultaneous prenatal exposure to ochratoxin A and aflatoxin B1. II. Histopathological features of teratological anomalies induced in fetuses. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 71(6):352-358.
123. Wangikar, P.B., Dwivedi, P., Sinha, N., Sharma, A.K. and Telang, A.G. 2005. Teratogenic effects in rabbits of simultaneous exposure to ochratoxin A and aflatoxin B(1) with special reference to microscopic effects. *Toxicology* 215 (1-2): 37-47.
124. Whitaker, T.B. 2006. Sampling foods for mycotoxins. *Food Addit Contam* 23(1): 50-61.
125. WHO-GEMS/Food (World Health Organization-Global Environment Monitoring System/Food Contamination Monitoring and Assessment Programme), 2003. Food regional diets. Regional per Capita Consumption of Raw and Semi-processed Agricultural Commodities, revision September 2003. ISBN 92 4 159108 0. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
126. WHO-IPCS (World Health Organisation - International Programme on Chemical Safety), 1990. Selected mycotoxins: ochratoxins, trichothecenes, ergot. *Environmental Health Criteria* No. 105. World Health Organisation, Geneva, Switzerland.
127. WHO-IPCS (World Health Organisation - International Programme on Chemical Safety), 1999. Principles for the assessment of risks to human health from exposure to chemicals. *Environmental Health Criteria* No. 210. World Health Organisation, Geneva, Switzerland.
128. Zepnik, H., Pahler, A., Schauer, U. and Dekant, W. 2001. Ochratoxin A-induced tumor formation: is there a role of reactive ochratoxin A metabolites? *Toxicol Sci* 59: 59-67.
129. Zepnik, H., Volkel, W. and Dekant, W. 2003. Toxicokinetics of the mycotoxin ochratoxin A in F 344 rats after oral administration. *Toxicol Appl Pharmacol* 192(1): 36-44.
130. Zimmerli, B. and Dick, R. 1995. Determination of ochratoxin A at the ppt level in human blood, serum, milk and some foodstuffs by HPLC with enhanced fluorescence detection and immunoaffinity column cleanup: methodology and Swiss data. *Journal of Chromatography B* 666: 85-99.
131. Zimmerli, B. and Dick, R. 1996. Ochratoxin A in table wine and grape juice: occurrence and risk assessment *Food Additives and Contaminants* 13: 655-18.
132. Zurich, M.G., Lengacher, S., Braissant, O., Monnet-Tschudi, F., Pellerin, L. and Honegger, P. 2005.

Unusual astrocyte reactivity caused by the food mycotoxin ochratoxin A in aggregating rat brain cell cultures. *Neuroscience* 134(3): 771-782.

SCIENTIFIC PANEL MEMBERS

Jan Alexander, Herman Autrup, Denis Bard, Diane Benford, Angelo Carere, Lucio Guido Costa; Jean-Pierre Cravedi, Alessandro Di Domenico, Roberto Fanelli, Johanna Fink-Gremmels, John Gilbert, Philippe Grandjean, Niklas Johansson, Agneta Oskarsson, Jiri Ruprich, Josef Schlatter, Greet Schoeters, Dieter Schrenk, Rolaf van Leeuwen, Philippe Verger.

ACKNOWLEDGEMENT

The Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain wishes to thank the working group members Herman Autrup, Angelo Carere, Pierre Galtier, John Gilbert, Johanna Fink-Gremmels, John Christian Larsen, Monica Olsen, Andy Renwick, Josef Schlatter, Philippe Verger, Ron Walker.

資料 3

オクラトキシン A に関する文献リスト

かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査 文献リスト

整理番号	文献名	著者	掲載誌名	掲載年	掲載巻(号):ページ	評価書引用	備考
1	Inhibition of ochratoxin A teratogenesis by zearalenone and diethylstilboestrol.	Arora, R.G., Frölen, H. and Fellner-Feldegg, H.	Food Chem. Toxicol.	1983	21, 779-783	JECFA	
2	Synthesis of 14C-ochratoxin A and 14C-ochratoxin B and a comparative study of their distribution in rats using whole body autoradiography.	Breitholz-Emanuelsson, A., Fuchs, R., Hult, K and Appelgren, L.E.	Pharmacol. Toxicol.	1992	70, 255-261	JECFA	
3	Teratogenic and toxic effects of ochratoxin A in rats.	Brown, M.H., Szczech, G.M. and Purmalis, B.P.	Toxicol. Appl. Pharmacol.	1976	37, 331-338	JECFA	
4	In vivo and in vitro inhibition of protein synthesis in <i>Bacillus stearothermophilus</i> by ochratoxin A.	Bunge, I., Dirheimer, G. and Röschenthaler, R.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	1978	83, 398-405	JECFA	
5	Polymorphic ochratoxin A hydroxylation in rat strains phenotyped as poor and extensive metabolizers of debrisoquine.	Castegnaro, M., Bartsch, H., Berezat, J.C., Arvela, P., Michelon, J. and Broussolle, L.	Xenobiotica	1989	19, 225-230	JECFA	
6	The fate of ochratoxin A in rats.	Chang, F.C. and Chu, F.S.	Food Cosmet. Toxicol.	1977	15, 199-204	JECFA	
7	Interaction of ochratoxin A with bovine serum albumin.	Chu, F.S.	Arch. Biochem. Biophys.	1971	147, 359-366	JECFA	
8	Effect of ochratoxin A on enzyme activities and macromolecules synthesis in MDCK cells.	Creppy, E.E., Kane, A., Giessen-Crouse, E., Roth, A., Röschenthaler, R. and Dirheimer, G.	Arch. Toxicol. Suppl.	1986	9, 310-314	JECFA	
9	Spontaneous toxic nephropathy in poultry associated with ochratoxin A.	Elling, F., Hald, B., Jacobsen, C. and Krogh, P.	Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. A	1975	83, 739-741	JECFA	
10	Distribution of 14C-ochratoxin A in the mouse monitored by whole-body autoradiography.	Fuchs, R., Appelgren, L.-E. and Hult, K.	Pharmacol. Toxicol.	1988	63, 355-360	JECFA	
11	Physiopathology of haemorrhagic syndrome related to ochratoxin A intoxication in rats.	Galtier, P., Boneu, B., Charpentau, J.-L., Bodin, G., Alvinerie, M. and Moré, J.	Food Cosmet. Toxicol.	1979	17, 49-53	JECFA	
12	Hematological changes produced in mice by ochratoxin A and citrinin.	Gupta, M., Sasmal, D., Bandyopadhyay, S., Bagchi, G., Chatterjee, T. and Dey, S.	Toxicology	1983	26, 55-62	JECFA	
13	Teratogenic effects of ochratoxin A in mice	Hayes, A.W., Hood, K.D. and Lee, H.L.	Teratology	1974	9, 93-98	JECFA	
14	Interstrain comparison of hepatic and renal microsomal carcinogen metabolism and liver S9-mediated mutagenicity in DA and Lewis rats phenotyped as poor and extensive metabolizers of debrisoquine.	Hietanen, E., Malaveille, C., Camus, A.-M., Béréziat, J.-C., Brun, G., Castegnaro, M., Michelon J., Idle, J.R. and Bartsch, H.	Drug Metabol. Dispos.	1986	14, 118-126	JECFA	
15	Prenatal effects of ochratoxin A in hamsters.	Hood, R.D., Naughton, M.J. and Hay	Teratology	1976	13, 11-14	JECFA	
16	Effects in mice of simultaneous prenatal exposure to ochratoxin A and T-2 toxin.	Hood, R.D., Kucauk, M.H. and Szczech, G.M.	Teratology	1978	17, 25-30	JECFA	
17	Developmental disturbance of the cerebral cortex of mouse offspring from dams treated with ochratoxin A during pregnancy.	Hoshino, K., Fukui, Y., Hayasaka, I. and Kameyama, Y.	Congenital Anomalies	1988	28, 287-294	JECFA	
18	IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7, Overall Evaluations of Carcinogenicity	IARC	An Updating of IARC Monographs Volumes I to 42. Lyon	1987	pp. 121-122	JECFA	
19	Quantitative analysis of initiating and promoting activities of five mycotoxins in liver carcinogenesis in rats.	Imaida, K., Hirose, M., Ogiso, T., Kurata, Y. and Ito, N.	Cancer Lett.	1982	16, 137-143	JECFA	
20	Inhibition of phenylalanine tRNA synthetase from <i>Bacillus subtilis</i> by ochratoxin A.	Konrad, I. and Röschenthaler, R.	FEBS Lett.	1977	83, 341-347	JECFA	
21	Study of the genotoxic potential of 17 mycotoxins with the SOS chromotest.	Krivobok, S., Olivier, Ph., Marzin, D.R., SeigleMurandi, F. and Steiman, R.	Mutagenesis	1987	2, 433-439	JECFA	
22	Mycotoxic nephropathy.	Krogh, P. and Elling, F.	Vet. Sci. Commun.	1977	1, 51-63	JECFA	

かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査 文献リスト

整理番号	文献名	著者	掲載誌名	掲載年	掲載巻(号):ページ	評価書引用	備考
23	Effect of different cereal and oilseed substrates on the growth and production of toxins by <i>Aspergillus alutaceus</i> and <i>Penicillium verrucosum</i> .	Madhyastha, S.M., Marquardt, R.R., Frohlich, A.A., Platford, G. and Abramson, D.	J. Agric. Food Chem.	1990	38, 1506-1510	JECFA	
24	Embryocidal, fetotoxic and teratogenic effects of ochratoxin A in rats.	Mayura, K., Reddy, R.V., Hayes, A.W. and Berndt, W.O.	Toxicology	1982	25, 175-185	JECFA	
25	Effects of dietary protein on teratogenicity of ochratoxin A in rats.	Mayura, K., Hayes, A.W. and Berndt, W.O.	Toxicology	1983	27, 147-157	JECFA	
26	Effect of simultaneous prenatal exposure to ochratoxin A and citrinin in the rat.	Mayura, K., Parker, R., Berndt, W.O. and Phillips, T.D.	J. Toxicol. Environ. Health	1984	13, 553-561	JECFA	
27	Teratogenic effects of ochratoxin A in rats with impaired renal function.	Mayura, K., Stein, A.F., Berndt, W.O. and Phillips, T.D.	Toxicology	1984	32, 277-285	JECFA	
28	Ochratoxin A-induced teratogenesis in rats: partial protection by phenylalanine.	Mayura, K., Parker, R., Berndt, W.O. and Phillips, T.D.	Appl. Environ. Microbiol.	1984	48, 1186-1188	JECFA	
29	Ochratoxin A, an inhibitor of mitochondrial transport system.	Meisner, H. and Chan, S.	Biochemistry	1974	13, 2795-2800	JECFA	
30	Ochratoxin A, an in vivo inhibitor of renal phosphoenolpyruvate carboxykinase.	Meisner, H. and Meisner, P.	Arch. Biochem. Biophys.	1981	208, 146-153	JECFA	
31	Ochratoxin A: inhibition of mitochondrial respiration.	Moore, J.H. and Truelove, B.	Science	1970	168, 1102-1103	JECFA	
32	Characterization of pig liver purified cytochrome P-450 isoenzymes for ochratoxin A metabolism studies.	Ozter, T., Jayyosi, Z., Creppy, E.E., E1 Amri, H.S. and Batt, A.-M.	Toxicol. Lett.	1991	57, 203-214	JECFA	
33	Human exposure to ochratoxin A in areas of Yugoslavia with endemic nephropathy	Pleština, R., Čeović, S., Gatenbeck, S., Habazin-Novak, V., Hult, K., Hökby, E., Krogh, P. and Radić, B.	J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.	1990	10, 145-148	JECFA	
34	Physicochemical data for some selected mycotoxins.	Pohland, A.E., Schuller, P.L., Steyn, P.S. and van Egnond, H.P.	Pure appl. Chem.	1982	54, 2219-2284	JECFA	
35	Postnatal behavioral effects of ochratoxin A in offspring of treated mice.	Poppe, S.M., Stuckhardt, J.L. and Szczech, G.M.	Teratology	1983	27, 293-300	JECFA	
36	The Balkan endemic nephropathy and urinary tract tumors.	Radovanović, Z. and Kraljinić, S.	Arch. Geschwulstforsch.	1979	49, 444-447	JECFA	
37	The toxicity of ochratoxin to ruminants.	Ribelin, W.E., Fukushima, K. and Still, P.E.	Can. J. Comp. Med.	1978	42, 172-176	JECFA	
38	Synergistic toxic effects of citrinin, ochratoxin A and penicillic acid in mice.	Sansing, G.A., Lillehoj, E.B., Detroy, R.W. and Miller, M.A.	Toxicon	1976	14, 213-220	JECFA	
39	The synthesis of ochratoxins A and B, metabolites of <i>Aspergillus ochraceus</i> Wilh.	Steyn, P.S. and Holzapfel, C.W.	Tetrahedron	1967	23, 4449-4461	JECFA	
40	Brain necrosis in mouse fetuses transplacentally exposed to the mycotoxin ochratoxin A.	Szczech, G.M. and Hood, R.D.	Toxicol. Appl. Pharmacol.	1981	57, 127-137	JECFA	
41	Mutagenicity to <i>Salmonella typhimurium</i> of some <i>Aspergillus</i> and <i>Penicillium</i> mycotoxins.	Wehner, F.C., Thiel, P.G., van Rensburg, S.J. and Demasius, I.P.C.	Mutat. Res.	1978	58, 193-203	JECFA	
42	Interference of mycotoxins with prenatal development of the mouse. 1. Influence of aflatoxin B1, ochratoxin A, and zearalenone.	Arora, R.G., Frören, H. and Nilsson, A.	Acta Vet. Scand.	1981	22, 524-534	JECFA	
43	Endemic nephropathy and urinary tract tumors in the Balkans.	Castegnaro, M. and Chernozemsky, I.	Cancer Res.	1987	47, 3608-3609	JECFA	
44	Effects of two metabolites of ochratoxin A, (43)-4-hydroxy ochratoxin A and ochratoxin-alpha, on immune response in mice.	Creppy, E.E., Stormer, F.C., Röschenthaler, R. and Dirheimer, G.	Infect. Immun.	1983	39, 1015-1018	JECFA	

かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査 文献リスト

整理番号	文献名	著者	掲載誌名	掲載年	掲載巻(号):ページ	評価書引用	備考
45	Immunosuppression by ochratoxin A and its prevention by phenylalanine.	Haubeck, H.D., Lorkowsky, G., Kolsh, E. and Röschenhaler, R.	Appl. Environ. Microbiol.	1981	41, 1040-1042.	JECFA	
46	Ochratoxin A as a suppressor of mitogen-induced blastogenesis of porcine blood lymphocytes.	Holmberg, T., Thuvander, A. and Hult, K.	Acta Vet. Scand.	1988	29, 219-223.	JECFA	
47	Mechanism of Ochratoxin A induced immunosuppression.	Lea, T., Steien, K. and Størmer, F.C.	Mycopathologia	1989	107, 153-160	JECFA	
48	Selective immunosuppression in mice of natural killer cell activity by ochratoxin A	Luster, M.I., Germolec, D.R., Burleson, G.R., Jameson, C.W., Ackermann, M.F., Lamm, K.R. and Hayes, H.T.	Cancer Res.	1987	47, 2259-2263	JECFA	
49	Ochratoxin A production by strain of <i>Aspergillus niger</i> var. <i>niger</i> .	Abarca, M.L., Bragulat, M.R., Castella, G. and Cabanes, F.J.	Appl. Environ. Microbiol.	1994	60, 2650-2652	JECFA	
50	Ochratoxicosis; Prevention of developmental toxicity by L-methionine in rats.	Abdel-Wahhab, M.A. Nada, S.A. and Arbid, M.S.	J. Appl. Toxicol.	1999	19, 7-12.	JECFA	
51	Histopathologic and electron microscopic studies on the acute toxicity of ochratoxin A in rats.	Albassam, M.A., Yong, S.I., Bhatnagar, R., Sharma, A.K. and Prior, M.G.	Vet. Pathol.	1987	424, 427-435	JECFA	
52	Mitochondrial dysfunction is an early event in ochratoxin A but not oosporein toxicity to rats' renal proximal tubules.	Aleo, M.D., Wyatt, R.D. and Schnellmann, R.G.	Toxicol. Appl. Pharmacol.	1991	107, 73-80	JECFA	
53	Sealed storage of bag stacks: Status of the technology.	Annis, P.	In: Champ, B.R., Highly, E. and Banks, H.J., eds, Fumigation and Controlled Atmosphere Storage of Grain, Canberra, ACT, Australian Centre for International Agriculture	1990	pp. 203-210	JECFA	未入手
54	Requirement for fumigation and controlled atmospheres as options for pest and quality control in stored grain.	Annis, P.	In: Champ, B.R., Highly, E. and Banks, H.J., eds, Fumigation and Controlled Atmosphere Storage of Grain, Canberra, ACT, Australian Centre for International Agriculture	1990	pp. 20-28	JECFA	未入手
55	Distribution of ¹⁴ C-labelled ochratoxin A in pregnant mice.	Appelgren, L.E. and Arora, R.G.	Food Chem. Toxicol.	1983	21, 563-568	JECFA	
56	Distribution studies of ¹⁴ C-labelled aflatoxin B1 and ochratoxin A in pregnant mice.	Appelgren, L.E. and Arora, R.G.	Vet. Res. Commun.	1983	7, 141-144	JECFA	
57	Interference of mycotoxins with prenatal development of the mouse. 2. Ochratoxin A induced teratogenic effects in relation to the dose and stage of gestation.	Arora, R.G. and Frölen, H.	Acta Vet. Scand.	1981	22, 535-552	JECFA	
58	Effect of superoxide dismutase and catalase on the nephrotoxicity induced by subchronical administration of ochratoxin A in rats.	Baudrimont, I., Betbeder, A.M., Ghabi, A., Pfohl-Leszkowitz, A., Dirheimer, G. and Creppy, E.E.	Toxicology	1994	89, 101-111	JECFA	
59	Reduction of the ochratoxin A-induced cytotoxicity in Vero cells by aspartame.	Baudrimont, I., Betbeder, A., and Creppy, E.E.	Arch. Toxicol.	1997	71, 290-298	JECFA	
60	Regional selectivity to ochratoxin A, distribution and cytotoxicity in rat brain.	Belmadani, A., Taramu, G., Betbeder, A.M., Steyn, P.S. and Creppy, E.E.	Arch. Toxicol.	1998	72, 656-662	JECFA	
61	Subchronic effects of ochratoxin A on young adult rat and partial prevention by aspartame, a sweetener.	Belmadani, A., Taramu, G., Betbeder, A.M., Steyn, P.S. and Creppy, E.E.	Hum. Exp. Toxicol.	1998	17, 380-386.	JECFA	
62	Incidence of obstructive uropathy in male B6C3F1 mice on a 24-month carcinogenicity study and its apparent prevention by ochratoxin A.	Bendele, A.M. and Carlton, W.W.	Lab. Anim. Sci.	1986	36, 282-285	JECFA	
63	Ochratoxin A carcinogenesis in the (C57BL/6J x C3H)F1 mouse.	Bendele, A.M., Carlton, W.W., Krogh, P. and Likkhoj, E.B.	J. Natl. Cancer Inst.	1985	75, 733-742	JECFA	

かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査 文献リスト

整理番号	文献名	著者	掲載誌名	掲載年	掲載巻(号):ページ	評価書引用	備考
64	In vivo and in vitro changes in renal function caused by ochratoxin A in the rat.	Berndt,W.O. and Hayes,A.W.	Toxicology	1979	12, 5-17	JECFA	
65	Behavior of ochratoxin A during green coffee roasting and soluble coffee manufacture.	Blanc,M., Pittet,A., Muñoz-Box,R. and Viani,R.	J. Agric. Food Chem.	1998	46, 673-675	JECFA	
66	Myelotoxicity and macrophage alteration in mice exposed to ochratoxin A.	Boorman,G.A., Hong,H.L., Dieter,M.P., Hayes,H.T., Pohland,A.E., Stack,M. and Luster,M.I.	Toxicol. Appl. Pharmacol.	1984	72, 304-312.	JECFA	
67	Thermostability of ochratoxin A in wheat under two moisture conditions.	Boudra,H., Le Bars,P and Le Bars,J.	Appl. Environ. Microbiol.	1995	61, 1156-1158	JECFA	
68	In vitro effects of the nephrotoxin ochratoxin A and citrinin upon biochemical function of porcine kidney.	Brunberg,R.C., Gantt,O., Barton,C. and Friedman,L.	Arch. Environ. Contam. Toxicol.	1992	22, 464-470	JECFA	
69	Interaction of citrinin and ochratoxin A.	Braunberg,R.C., Barton,C., Gantt,O. and Friedman,L.	Nat. Toxins	1994	2, 124-131	JECFA	
70	Synthesis of 14C-ochratoxin A and 14C-ochratoxin B and a comparative study of their distribution in rats using whole body autoradiography.	Breitholz-Emanuelsson,A., Fuchs,R, Hult,K. and Appelgren,L-E.	Pharmacol. Toxicol.	1992	70, 255-261	JECFA	未入手
71	Transfer of ochratoxin A from lactating rats to their offspring: A short-term study.	Breitholz-Emanuelsson,A., Palminger-Hallen,I, Wholin,P.O., Oskarsson,A., Hult,K. and Olsen,M.	Nat. Toxins	1993	1, 347-352.	JECFA	
72	Toxicokinetics of ochratoxin A in rat following intratracheal administration.	Breitholz-Emanuelsson,A., Fuchs,R and Hult,K.	Nat. Toxins	1995	3, 101-103	JECFA	
73	The neurotoxic effects of ochratoxin A are induced by protein binding but are not affected by l-phenylalanine.	Bruinink,A. and Sidler,C.	Toxicol. Appl. Pharmacol.	1997	146, 173-179	JECFA	
74	Reduction of ochratoxin A toxicity by heat-induced epimerisation. In vitro effects of ochratoxins on embryonic chick meningeal and other cell cultures.	Bruinink,A., Rasonyi,T. and Sidler,C.	Toxicology	1997	118, 205-210	JECFA	
75	Differences in neurotoxic effects of ochratoxin A, ochratoxin B and ochratoxin-alpha in vitro.	Bruinink,A., Rasonyi,T and Sidler,C.	Nat. Toxins	1998	6, 173-177	JECFA	
76	Industrial storage of green robusta coffee under tropical conditions and its impact on raw material quality and ochratoxin A content.	Bucheli,P., Meyer,I., Pittet,A., Vutaz,G. and Viani,R.	J. Agric. Food Chem.	1998	46, 4507-4511	JECFA	
77	Development of ochratoxin A during robusta (Coffea canephora) coffee cherry drying.	Bucheli,P., Kanchanamai,C., Meyer,I and Pittet,A.	J. Agric. Food Chem.	2000	48, 1358-1362	JECFA	
78	Evaluation of immunity of young broiler chickens during simultaneous aflatoxicosis and ochratoxicosis.	Cambell,M.L.,Jr,May,J.D., Huff,W.E. and Doerr,J.A.	Poult. Sci.	1983	62, 2138-2144	JECFA	
79	Epidemiology of Balkan endemic nephropathy.	Ceovic,S., Hrabar,A. and Saric,M.	Food Chem. Toxicol.	1992	30, 183-188	JECFA	
80	In vitro studies on the relationship between hepatic metabolism and toxicity of ochratoxin A.	Chakor,K., Creppy,E.E. and Dirheimer,G.	Arch. Toxicol. Suppl.	1988	12, 201-204	JECFA	
81	The effects of four mycotoxins on the mitogen stimulated proliferation of bovine peripheral blood mononuclear cells in vitro.	Charoenpornsook,K., Fitzpatrick,J.L. and Smith,J.E.	Mycopathologia	1998	143, 105-111	JECFA	
82	Bioproduction of ochratoxin A and oenicillic acid by members of the Aspergillus ochraceus group.	Cieger,A.	Can. J. Microbiol.	1972	18, 631-636	JECFA	
83	Effects of some mycotoxins on mitogen-induced blastogenesis and SCE frequency in human lymphocytes.	Cooray,R.	Food Chem. Toxicol.	1984	22, 529-534	JECFA	
84	Action of ochratoxin A on cultured hepatoma cells: reversal of inhibition by phenylalanine.	Creppy,E.E., Lugnier,A.A.J., Beck,G., Röschenhaler,R. and Dirheimer,G.	FEBS Lett.	1979	104, 287-290.	JECFA	
85	Combined action of citrinin and ochratoxin A on hepatoma tissue culture cells.	Creppy,E.E., Lorkowski,G., Beck,G., Röschenhaler,R. and Dirheimer,G.	Toxicol. Lett.	1980	5, 375-380	JECFA	

かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査 文献リスト

整理番号	文献名	著者	掲載誌名	掲載年	掲載巻(号):ページ	評価書引用	備考
86	Phenylalanine prevents acute poisoning by ochratoxin A in mice.	Creppy,E.E., Schlegel,M., Rösenthaller,R. and Dirheimer,G.	Toxicol. Lett.	1980	6, 77-80	JECFA	
87	Effect of ochratoxin A metabolites on yeast phenylalanyl-tRNA synthetases and on the growth and in vivo protein synthesis of hepatoma cells.	Creppy,E.E., Störmer,F.C., Kern,D., Rösenthaller,R. and Dirheimer,G.	Chem. Biol. Intera.	1983	47, 239-247	JECFA	
88	Comparative study of the effect of ochratoxin A analogues on yeast aminoacyl-tRNA synthetases and on the growth and protein synthesis of hepatoma cells.	Creppy,E.E., Kern,D., Steyn,P.S., Vleggaar,R., Rösenthaller,R. and Dirheimer,G.	Toxicol. Lett.	1983	19, 217-224	JECFA	
89	Inhibition of protein synthesis in mice by ochratoxin A and its prevention by phenylalanine.	Creppy,E.E., Rösenthaller,R. and Dirheimer,G.	Food Chem. Toxicol.	1984	22, 883-886	JECFA	
90	The mycotoxin ochratoxin A is a substrate for phenylalanine hydroxylase in isolated rat hepatocytes and in vivo.	Creppy,E.E., Chakor,K., Fischer,M.J. and Dirheimer,G.	Arch. Toxicol.	1990	64, 279-284.	JECFA	
91	Pathology of ochratoxicosis A in young broiler chicks.	Dwivedi,P. and Burns,R.B.	Res. Vet. Sci.	1984	36, 92-103	JECFA	
92	Effect of ochratoxin A on immunoglobulins in broiler chicks.	Dwivedi,P. and Burns,R.B.	Res. Vet. Sci.	1984	36, 117-121	JECFA	
93	Toxic effects of aflatoxin B1 and ochratoxin a, alone and in combination, on chicken embryos.	Edrington,T.S., Harvey,R.B. and Kubena,L.F.	Bull. Environ. Contam. Toxicol.	1995	54, 331-336	JECFA	
94	Phenobarbital increases DNA adduct and metabolites formed by ochratoxin A: Role of CYP 2C9 and microsomal glutathione-S-transferase.	El Adlouni,C., Pinelli,E., Azemar,B., Zaoui,D., Beane,P. and Pfohl-Leszkowicz,A.	Environ. Mol. Mutag.	2000	35, 123-131	JECFA	
95	Ochratoxin A-induced mycotoxic porcine nephropathy: alterations in enzyme activity in tubular cells.	Elling,F.	Acta Pathol. Microbiol. Scand.	1979	87, 237-243	JECFA	
96	Feeding experiments with ochratoxin A-contaminated barley to bacon pigs. IV. Renal lesions.	Elling,F.	Acta. Agric. Scand.	1983	33, 153-159	JECFA	
97	Ochratoxin A-induced porcine nephropathy: Enzyme and ultrastructure changes after short-term exposure.	Elling,F., Nielsen,J.P., Lillehoj,E.B., Thomassen,M.S. and Störmer,F.C.	Toxicology	1985	23, 247-254	JECFA	
98	Transfer of ochratoxin A during lactation: Exposure of suckling via the milk of rabbit does fed a naturally contaminated feed.	Ferrufino-Guardia,E.V., Tangni,E.K., Larondelle,Y. and Ponchaut,S.	Food Addit. Contam.	2000	17, 167-175	JECFA	
99	Effects of fungal metabolites on testosterone secretion in vitro.	Fenske,M. and Fink Gremmels,J.	Arch. Toxicol.	1990	64, 72-75	JECFA	
100	Toxicity and metabolism of ochratoxin A.	Fink-Gremmels,J. John,A. and Blom,M.J.	Nat. Toxins	1995	3, 214-220	JECFA	
101	Uptake of ochratoxin A by slices of pig kidney cortex.	Friis,C., Brinn,R. and Hald,B.	Toxicology	1988	52, 209-217	JECFA	
102	The connection between the Penicillia and Aspergilli and mycotoxins with special emphasis on misidentified isolates.	Frisvad,J.C.	Arch. Environ. Contam. Toxicol.	1989	18, 452-467	JECFA	
103	Terverticillate Penicillia : Chemo taxonomy and mycotoxin production.	Frisvad,J.C. and Filtenborg,O.	Mycologia	1989	81, 837-861	JECFA	
104	Carbon-14-ochratoxin A distribution in the Japanese quail. (Coturnix coturnix japonica) monitored by whole body autoradiography.	Fuchs,R., Appelgren,L., Hagelberg,S. and Hult,K.	Poult. Sci.	1988	67, 707-714	JECFA	
105	Placental transfer of ochratoxin A and its cytotoxic effect on the mouse embryonic brain.	Fukui,Y., Hoshino,K., Kameyama,Y., Yasui,T., Toda,C. and Nagano,H.	Food Chem. Toxicol.	1987	25, 17-24	JECFA	
106	Development of neurons and synapses in ochratoxin A-induced microcephalic mice: A quantitative assessment of somatosensory cortex.	Fukui,Y., Hayasaka,S., Itoh,M. and Tabenchi,Y.	Neurotox. Teratol.	1992	14, 191-196	JECFA	
107	Mycotoxins and fungi in wheat harvested during 1990 in test plots in the state of San Paulo, Brazil.	Furlong,E.B., Soares,L.M.V., Lasca,C.C. and Kohara,E.Y.	Mycopathologia	1995	131, 185-190	JECFA	

かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査 文献リスト

整理番号	文献名	著者	掲載誌名	掲載年	掲載巻(号):ページ	評価書引用	備考
108	Mycotoxins and fungi in wheat stored in elevators in the state of Rio Grande do Sul, Brazil.	Furlong,E.B., Soares,L.M.V., Lasca,C.C. and Kohara,E.Y.	Food Addit. Contam.	1995	12, 683-688	JECFA	
109	Contribution of pharmacokinetic studies to mycotoxicology - ochratoxin A.	Galitier,P.	Vet. Sci. Commun.	1978	1, 349-358	JECFA	
110	The pharmacokinetic profile of ochratoxin A in the rat after oral and intravenous administration.	Galtier,P., Charpentreau,J.L., Alvinerie,M. and Labouche,C.	Drug Metabol. Dispos.	1979	7, 429-434	JECFA	
111	Evidence for in vitro and in vivo interaction between ochratoxin A and three acidic drugs.	Galtier,P., Charpentreau,J.L., and Bodin,G.	Food Cosmet. Toxicol.	1980	18, 493-496	JECFA	
112	The pharmacokinetic profiles of ochratoxin A in pigs, rabbits and chickens.	Galtier,P., Alvinerie,M. and Charpentreau,J.L.	Food Cosmet. Toxicol.	1981	19, 735-738	JECFA	
113	The role of the proximal tubule in ochratoxin A nephrotoxicity in vivo: toxodynamic and toxokinetic aspects.	Gekle,M. and Silbernagl,S.	Renal Physiol. Biochem.	1994	17, 40-49	JECFA	
114	Ochratoxin A impairs 'postproximal' nephron function in vivo and blocks plasma membrane anion conductance in Madin-Darby canine kidney cells in vitro.	Gekle,M., Oberleithner,H. and Silbernagl,S.	Pflügers Arch.	1993	425, 401-408	JECFA	
115	Time- and concentration-dependent biphasic effect of ochratoxin A on growth of proximal tubular cells in primary culture.	Gekle,M., Pollock,C.A. and Silbernagl,S.	J. Pharmacol. Exp. Ther.	1995	275, 397-404	JECFA	
116	Ochratoxin A induces JNK activation and apoptosis in MDCK-C7 cells at nanomolar concentrations.	Gekle,M., Schwerdt,G., Freudinger,R., Mildenerberger,S., Wilflingseder,D., Pollack,V., Dander,M. and Schramek,H.	J. Pharmacol. Exp. Ther.	2000	293, 837-844	JECFA	
117	Toxicological evaluations of cyclopiazonic acid and ochratoxin A in broilers.	Gentles,A., Smith,E.E., Kubena,L.F., Duffus,E., Johnson,P., Thompson,J., Harvey,R.B. and Edrington,T.S.	Poult. Sci.	1999	78, 1380-1384	JECFA	
118	Some effects of ochratoxin A, a mycotoxin contaminating feeds and food, on rat testis.	Gharbi,A., Trillon,O., Betbeder,A.M., Counord,J., Gauret,M.F., Pfohl-Leschowicz,A., Dirheimer,G. and Creppy,E.E.	Toxicology	1993	83, 9-18	JECFA	
119	Impact of L-phenylalanine supplementation on the performance of three-week-old broilers fed diets containing ochratoxin A. 1. Effects on body weight, feed conversion, relative organ weight, and mortality.	Gibson,R., Bailey,C., Kuenen,L., Huff,W. and Harvey,R.	Poult. Sci.	1990	69, 414-419	JECFA	
120	Oxidation of ochratoxin A by an Fe-porphyrin system: Model for enzymatic activation and DNA cleavage.	Gillman,I.G., Clark,T.N. and Manderville,R.A.	Chem. Res. Toxicol.	1999	12, 1066-1076	JECFA	
121	Peritubular transport of ochratoxin A in rabbit renal proximal tubules.	Groves,C.E., Morales,M. and Wright,S.H.	J. Pharmacol. Exp. Ther.	1998	284, 943-948	JECFA	
122	Toxicokinetics of ochratoxin A in several species and its plasma-binding properties.	Hagelberg,S., Hult,K. and Fuchs,R.	J. Appl. Toxicol.	1989	9, 91-96	JECFA	
123	Beta2-microglobulin excretion as an index of renal tubular disorders with special reference to endemic Balkan nephropathy.	Hall,P. and Vasiljevic,M.	J. Lab. Clin. Med.	1973	81, 897-904	JECFA	
124	Placental and lactational transfer of ochratoxin A in rats.	Hallén,I.P., Breitholtz-Emanuelsson,A., Hult,K., Olsen,M. and Oskarsson,A.	Nat. Toxins	1998	6, 43-49	JECFA	
125	Metabolism of ochratoxin A by primary cultures of rat hepatocytes.	Hansen,C.E., Dueland,S., Drevon,C.A. and Størmer,F.C.	Appl. Environ. Microbiol.	1982	43, 1267-1271	JECFA	
126	Mechanisms of chemically induced renal carcinogenesis in the laboratory rodent.	Hard,G.C.	Toxicol. Pathol.	1998	26, 104-112	JECFA	
127	Immunologic effects of low levels of ochratoxin A in ovo: utilization of a chicken embryo model.	Haevey,R.B., Kubera,L.F., Naqi,S.A., Gyimah,J.E., Corrier,D.E., Paningrahy,B. and Phillips,T.D.	Avian Dis.	1987	31, 787-791	JECFA	
128	Behaviour and reduction of ochratoxin A in green coffee beans in response to various processing methods.	Heilmann,W., Rehfeldt,A.G. and Rotzoll,F.	Eur. Food Res. Technol.	1999	209, 297-300	JECFA	
129	Aspergilli as ochratoxin producers.	Hesseltine,C.W., Vandegraft,E.E., Fennel,D.I., Smith,M.L. and Shortwell,O.L.	Mycologia	1972	64, 539-550	JECFA	

かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査 文献リスト

整理番号	文献名	著者	掲載誌名	掲載年	掲載巻(号):ページ	評価書引用	備考
130	Free radical generation an induced by ochratoxin A and its analogs in bacteria (<i>Batillus brevis</i>).	Hoehler,D., Marquardt,R.R., McIntosh,A.R. and Xiao,H.	J. Biol. Chem.	1996	271, 27388-27394	JECFA	
131	Induction of free radicals in hepacytes, mitochondria and microsomes of rats by ochratoxin A and its analogs.	Hoehler,D., Marquardt,R.R., McIntosh,A.R. and Hatch,G.M.	Biochim. Biophys. Acta	1997	1357, 225-233	JECFA	
132	<i>Penicillium verrucosum</i> in feed of ochratoxin A positive swine herds.	Holmberg,T., Breitholtz-Emanuelsson,A., Haggblom,P., Schwan,O. and Hult,K.	Mycopathologia	1991	116, 169-176	JECFA	
133	Residual haematopoietic effect in mice exposed to ochratoxin A prior to irradiation.	Hong,H.H.L., Jameson,C.W. and Boorman,G.A.	Toxicology	1988	53, 57-67	JECFA	
134	Degradation of ochratoxin A by a ruminant.	Hult,K., Teiling,A. and Gatenbeck,S.	Appl. Environ. Microbiol.	1976	32, 443-444	JECFA	
135	Ochratoxin A in human blood and Balkan endemic nephropathy.	Hult,K., Plestina,R., Habazin-Novak,V., Radic,B. and Ceovic,S.	Arch. Toxicol.	1982	51, 313-321	JECFA	
136	Ochratoxin A. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 56	IARC	Lyon: IARCpress	1993	pp. 489-521	JECFA	
137	Exposure to ochratoxin A in Europe: Comparison with a region of northern Spain.	Jimenez,A.M., Lopez de Cerain,A., Gonzalez Penas, E., Bello,J., Betbeder,A.M. and Creppy,E.E.	J. Toxicol. Toxin Rev.	1998	17, 479-491	JECFA	
138	Nephrotoxicity assessment by measuring cellular ATP content. II. Intranephron site of ochratoxin A nephrotoxicity.	Jung,K.Y., and Endou,H.	Toxicol. Appl. Pharmacol.	1989	100, 383-390	JECFA	
139	Changes in urinary and renal tubular enzymes caused by subchronic administration of ochratoxin A in rats.	Kane,A., Creppy,E.E., Röschenthaler,R. and Dirheimer,G.	Toxicology	1986	42, 233-243.	JECFA	
140	Induction of renal and hepatic tumors in mice by ochratoxin A; a mycotoxin.	Kanisawa,M. and Suzuki,S.	Gann	1978	69, 599-600	JECFA	
141	Histopathological studies on the toxicity of ochratoxin A in rats 1. Acute oral toxicity.	Kanisawa,M., Suzuki,S., Kozuka,Y. and Yamazaki,M.	Toxicol. Appl. Pharmacol.	1977	41, 55-64	JECFA	
142	Dietary cholestyramine protection against ochratoxin A-induced nephrotoxicity in the rat by decreasing plasma levels and enhancing fecal excretion of the toxin.	Kerkadi,A., Barriault,C., Tuchweber,B., Frohlich,A.A., Marquardt,R.R., Bouchard,G. and Yousef,I.M.	J. Toxicol. Environ. Health	1998	53, 231-250	JECFA	
143	Cholestyramine protection against ochratoxin A toxicity: Role of ochratoxin A sorption by the resin and bile acid enterohepatic circulation.	Kerkadi,A., Barriault,C., Marquardt,R.R., Frohlich,A.A., Yousef,I.M., Zhu,X.X. and Tuchweber,B.	J. Food Prot.	1999	62, 1461-1465	JECFA	
144	Metabolism of aflatoxin, ochratoxin, zearalenone, and three trichothecenes by intact rumen fluid, rumen protozoa, and rumen bacteria.	Kiessling,K.H., Pettersson,H., Sandholm,K. and Olsen,M.	Appl. Environ. Microbiol.	1984	47, 1070-1073	JECFA	
145	Ochratoxin A and citrinin induced nephrosis in beagle dogs III. Terminal renal ultrastructural alterations.	Kitchen,D.N., Carlton,W.W. and Hinsman,E.J.	Vet. Pathol.	1977	14, 392-406	JECFA	
146	Ochratoxin A and citrinin induced nephrosis in beagle dogs. I. Clinical and clinicopathological features.	Kitchen,D.N., Carlton,W.W. and Tuite,J.	Vet. Pathol.	1977	14, 154-172	JECFA	
147	Ochratoxin A and citrinin induced nephrosis in beagle dogs. II. Pathology.	Kitchen,D.N., Carlton,W.W. and Tuite,J.	Vet. Pathol.	1977	14, 261-272	JECFA	
148	Epidemiology of mycotoxic porcine nephropathy.	Krogh,P.	Nord Veterinaermedizin	1976	28, 452-458	JECFA	
149	Role of ochratoxin A in disease causation.	Krogh,P.	Food Chem. Toxicol.	1992	30, 213-224	JECFA	
150	Mycotoxic nephropathy.	Krogh,P. and Elling,F.	Vet. Sci. Commun.	1977	1, 51-63	JECFA	#22と重複
151	Experimental arian nephropathy.	Krogh,P., Elling,F., Hald,B., Jylling,B., Petersen,V.E., Skadhauge,E. and Svendsen,C.K.	Acta Pathol. Microbiol. Scand. A.	1976	84, 215-221	JECFA	

かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査 文献リスト

整理番号	文献名	著者	掲載誌名	掲載年	掲載巻(号):ページ	評価書引用	備考
152	Renal enzyme activities in experimental ochratoxin A-induced porcine nephropathy: diagnostic potential of phosphoenolpyruvate carboxykinase and gamma-glutamyl transpeptidase activity.	Krogh,P., Gyrd-Hansen,N., Hald,B., Larsen,S., Neilsen,J.P., Smith,M., Ivanoff,C. and Meisner,H.	J. Toxicol. Environ. Health	1988	23, 1-14	JECFA	
153	Risk Assessment of the Mycotoxin Ochratoxin A.	Kuiper-Goodman,T. and Scott,P.M.	Biomed. Environ. Sci.	1989	2, 179-248	JECFA	
154	Ochratoxin A: Plasma concentration and excretion into bile and urine in albumin-deficient rats.	Kumagai,S.	Food Chem. Toxicol.	1985	23, 941-943	JECFA	
155	Effects of plasma ochratoxin A and Luminal pH on the jejunal absorption of ochratoxin A in rats.	Kumagai,S.	Food Chem. Toxicol.	1988	26, 753-758	JECFA	
156	Intestinal absorption and secretion of ochratoxin A in the rat.	Kumagai,S.	Toxicol. Appl. Pharmacol.	1982	64, 94-102	JECFA	
157	Derangement of pH homeostasis in the renal papilla: Ochratoxin A increases pH in vasa recta blood.	Kuramochi,G., Gekle,M. and Silbernagl,S.	Nephron	1997	76, 472-476	JECFA	
158	Ochratoxin A disturbs pH homeostasis in the kidney: Increases in pH and HCO ₃ ⁻ in the Tubules and vasa recta.	Kuramochi,G., Gekle,M. and Silbernagl,S.	Pflügers Arch. Eur. J. Physiol.	1997	434, 392-397	JECFA	
159	Carcinogenicity of potassium bromate administered orally to F344 rats.	Kurokawa,Y., Hayashi,Y., Maekawa,A., Takahashi,M., Kokubo,T. and Odashima,S.	J. Natl. Cancer Inst.	1983	71, 965-971	JECFA	
160	Toxicity and carcinogenicity of potassium bromate – A new renal carcinogen.	Kurokawa,Y., Maekawa,A., Takahashi,M. and Hayashi,Y.	Environ. Health Perspectives	1990	87, 309-335	JECFA	
161	Subacute nephrotoxicity and induction of renal cell carcinoma in mice treated with ferric nitrilotriacetate.	Li,J.L., Okada,S., Hamazaki,S., Ebina,Y. and Midorikawa,O.	Cancer Res.	1987	47, 1867-1869	JECFA	
162	Ochratoxin A in human blood in relation to nephropathy in Tunisia.	Maaroufi,K., Achour,A., Hammami,N., Betbeder,A.M., Ellouz,F., Creppy,E.E. and Bacha,H.	Hum. Exp. Toxicol.	1995	14, 609-614	JECFA	
163	Foodstuffs and human blood contamination by the mycotoxin ochratoxin A: Correlation with chronic interstitial nephropathy in Tunisia.	Maaroufi,K., Achour,A., Betbeder,A.M., Hammami,N., Ellouz,F., Creppy,E.E. and Bacha,H.	Arch. Toxicol.	1995	69, 552-558	JECFA	
164	Karyomegaly of tubular cells as an early stage marker of nephrotoxicity induced by ochratoxin A in rats.	Maaroufi,K., Zakhama,A., Baudrimont,I., Achour,A., Abid,S., Ellouz,F., Dhoubi,S., Creppy,E.E. and Bacha,H.	Hum. Exp. Toxicol.	1999	18, 410-415	JECFA	
165	Hydrolysis of ochratoxin A by the microbial activity of digesta in the gastrointestinal tract of rats.	Madhyastha,M.S., Marquardt,R.R. and Frohlich,A.A.	Arch. Environ. Contam. Toxicol.	1992	23, 468-472.	JECFA	
166	Feeding experiments with ochratoxin A contaminated barley for bacon pigs. I. Influence on pig performance and residues.	Madsen,A., Mortensen,H.P. and Hald,B.	Acta Agric. Scand.	1982	32, 225-239	JECFA	
167	Structure-activity studies in E. coli strains on ochratoxin A and its analogues implicate a genotoxic free radical and a cytotoxic thiol derivative as reactive metabolites.	Malaveille,C., Brun,G. and Bartsch,H.	Mutat. Res.	1994	307, 141-147	JECFA	
168	Does apoptosis cause renal atrophy in Balkan endemic nephropathy?	Mantle,P.G., Miljkovic,A., Udupa,V. and Dobrota,M.	Lancet	1998	352, 1118-1119	JECFA	
169	The effects of ochratoxin A on postimplantation rat embryos in culture.	Mayura,K., Edwards,J.F., Maull,E.A. and Phillips,D.T.	Arch. Environ. Contam. Toxicol.	1989	18, 411-415	JECFA	
170	Phosphoenolpyruvate carboxykinase as a selective indicator of ochratoxin A induced nephropathy.	Meisner,H. and Krogh,P.	Dev. Toxicol. Environ. Sci.	1986	14, 199-206	JECFA	
171	Changes in renal mRNA species abundance by ochratoxin A.	Meisner,H. and Polsinelli,L.	Biochem. Pharmacol.	1986	35, 661-665	JECFA	
172	Inhibition of renal gluconeogenesis in rats by ochratoxin.	Meisner,H. and Selanik,P.	Biochem. J.	1979	180, 681-684	JECFA	
173	Decrease of renal phospho-enolpyruvate carboxykinase RNA and poly(A) RNA level by ochratoxin A.	Meisner,H., Cimbala,M.A. and Hanson,R.W.	Arch. Biochem. Biophys.	1983	223, 264-270	JECFA	

かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査 文献リスト

整理番号	文献名	著者	掲載誌名	掲載年	掲載巻(号):ページ	評価書引用	備考
174	Ochratoxin A, a toxic metabolite produced by <i>Aspergillus ochraceus</i> Wilh.	van der Merwe,K.J., Steyn,P.S., Fourie,L., Scott,D.B. and Theron,J.J.	Nature	1965	205, 1112-1113	JECFA	
175	Genotoxicity of a variety of mycotoxins in the hepatocyte primary culture/DNA repair test using rat and mouse hepatocytes.	Mori,H., Kawai,K., Ohbayashi,F., Kuniyasu,T., Yamazaki,M., Hamasaki,T. and Williams,G.M.	Cancer Res.	1984	44, 2918-2923	JECFA	
176	Reduction of ochratoxin A toxicity in mice treated with phenylalanine and phenobarbital.	Moroi,K., Suzuki,S., Kuga,T., Yamazaki,M. and Kanisawa,M.	Toxicol. Lett.	1985	25, 1-5	JECFA	
177	Studies of the influence of ochratoxin A on immune and defence reactions in the mouse model.	Muller,G., Kielstein,P., Rosner,H., Kohler,H., Berndt, A. and Rosner,H.	Mycoses	1995	38, 85-91	JECFA	
178	Studies of the influence of ochratoxin A on immune and defence reactions in weaners.	Muller,G., Kielstein,P., Rosner,H., Berndt, A., Heller,M and Rosner,H.	Mycoses	1999	42, 495-505	JECFA	
179	Toxicologic changes in rats fed graded dietary levels of ochratoxin A.	Munro,I.C., Modie,C.A., Kuiper-Goodman,T., Scott,P.M. and Grice,H.C.	Toxicol. Appl. Pharmacol.	1974	28, 180-188	JECFA	
180	Biochemical changes in the rat during experimentally induced acute ochratoxicosis.	Ngaha,E.O.	Enzyme	1985	33, 1-8	JECFA	
181	Epidemiological characteristics of urinary system tumours and Balkan nephropathy in an endemic region of Bulgaria.	Nicolov,I.G., Chernozemsky,I.N., Petkova-Bocharova,T., Stoyanov,I.S. and Stoichev,I.I.	Eur. J. Cancer	1978	14, 1237-1242	JECFA	
182	Mechanism of ochratoxin A stimulated lipid peroxidation.	Omar,R.F., Hasinoff,B.B., Mejilla,F. and Rahimtula,A.D.	Biochem. Pharmacol.	1990	40, 1183-1191	JECFA	
183	Effect of cytochrome p450 induction on the metabolism and toxicity of ochratoxin A.	Omar,R.F., Gelboin,H.V. and Rahimtula,A.D.	Biochem. Pharmacol.	1996	51, 207-216	JECFA	
184	The effects of milling and processing on wheat contaminated with ochratoxin A.	Osborne,B.G., Ibe,F., Brown,G.L., Petagine,F., Scudamore,K.A., Banks,J.N., Hetminski,M.T. and Leonard,C.T.	Food Addit. Contam.	1996	13, 141-153	JECFA	
185	Inhibition of pancreatic carboxypeptidase A: A possible mechanism of interaction between penicillic acid and ochratoxin A.	Paker,R.W., Phillips,T.D., Kubena,L.F., Russel,L.H. and Heidelberg,N.D.	J. Environ. Sci. Health	1982	B17, 77-91	JECFA	
186	Metabolism of ochratoxins A and B in the pig during early pregnancy and the accumulation in body tissue of ochratoxin A only.	Patterson,D.S.P., Roberts,B.A. and Small,B.J.	Food Cosmet. Toxicol.	1976	14, 439-442	JECFA	
187	Ochratoxin A in human blood in relation to Balkan endemic nephropathy and urinary system tumours in Bulgaria.	Petkova-Bocharova,T., Chernozemsky,I.N. and Castegnaro,M.	Food Addit. Contam.	1988	5, 299-301	JECFA	
188	Tissue deposition and passage into eggs of ochratoxin A in Japanese quail.	Piskorsa-Pliszczynska,J. and Juszkievicz	J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.	1990	10, 8-10	JECFA	
189	The hydrolysis of ochratoxin A by some proteolytic enzymes.	Pitout,M.J.	Biochem. Pharmacol.	1969	18, 485-491	JECFA	
190	The inhibitory effect of ochratoxin A on bovine carboxypeptidase A in vitro.	Pitout,M.J. and Nel,W.	Biochem. Pharmacol.	1969	18, 1837-1843	JECFA	
191	<i>Penicillium viridicatum</i> , <i>Penicillium verrucosum</i> and production of ochratoxin A.	Pitt,J.I.	Appl. Environ. Microbiol.	1987	53, 266-269	JECFA	
192	Postharvest and stored corn in Brazil: Mycoflora interaction, abiotic factors and mycotoxin occurrence.	Pozzi,C.L., Correias,B., Gambale,W., Paula,C.R., Chacom-Reche,N.O. and Meirelles,M.C.A.	Food Addit. Contam.	1995	12, 313-319	JECFA	
193	The effects of ochratoxin A on the immune response of Swiss mice.	Prior,M.G. and Sisodia,C.S.	Can. J. Comp. Med.	1982	46, 91-96	JECFA	
194	Aetiology of Balkan nephropathy: a reappraisal after 30 years.	Radovanovic,Z	Europ. J. Epidemiol.	1989	5, 372-376	JECFA	
195	Lipid peroxidation as a possible cause of ochratoxin A toxicity.	Rahimtula,A.D., Béreziat,J.C., Bussacchini-Griot,V. and Bartsch,H.	Biochem. Pharmacol.	1988	37, 4469-4477	JECFA	

かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査 文献リスト

整理番号	文献名	著者	掲載誌名	掲載年	掲載巻(号):ページ	評価書引用	備考
196	Intensification and depletion of specific bulky renal DNA adducts (I-compounds) following exposure of male F344 rats to the renal carcinogen ferric nitrilotriacetate (Fe-NTA).	Randerath,E., Watson,W.P., Zhou,G.D., Chang,J. and Randerath,K.	Mutat. Res.	1995	341, 265-279	JECFA	
197	Structural origins of bulky oxidative DNA adducts (type II I-compounds) as deduced by oxidation of oligonucleotides of known sequence.	Randerath,K., Randerath,E., Smith,C.V. and Chang,J.	Chem. Res. Toxicol.	1996	9, 247-254	JECFA	
198	Obstructive uropathy in group caged male B6C3F1 mice on a 24-month carcinogenicity study. (letter)	Rao,C.N.	Lab. Anim. Sci.	1987	37, 8-9	JECFA	
199	Evidence for an enterohepatic circulation of ochratoxin A in mice.	Roth,A., Chakor,K., Creppy,E.E., Kane,A., Röschenhaler,R. and Dirheimer,G.	Toxicology	1988	48, 293-308	JECFA	
200	Influence of ochratoxin B on the ochratoxin A inhibition of phenylalanyl-tRNA formation in vitro and protein synthesis in hepatoma tissue culture cells.	Roth,A., Creppy,E.E., Kane,A., Bacha,H., Steyn,P.S., Röschenhaler,R. and Dirheimer,G.	Toxicol. Lett.	1989	45, 307-313	JECFA	
201	Carcinogenicity and kinetic aspects of ochratoxin A.	Schalatter,C., Studer,R.J. and Rasonyi,T.	Food Addit. Contam.	1996	13 (Suppl.), 43-44	JECFA	
202	Ochratoxin A-binding proteins in rat organs and in different cell lines of the kidney.	Schwerdt,G. Freudinger,R., Silbernagl,S. and Gekle,M.	Toxicology	1999	135, 1-10	JECFA	
203	The nephrotoxin ochratoxin A induces apoptosis in cultured human proximal tubule cells.	Schwerdt,G. Freudinger,R., Mildenerberger,S., Silbernagl,S. and Gekle,M.	Cell Biol. Toxicol.	1999	15, 405-415	JECFA	
204	A comparative study of ochratoxin A-induced apoptosis in hamster kidney and HeLa cells.	Seegers,J.C., Bohmer,L.H., Kruger,M.C., Lottering,M.L. and de Kock,M.	Toxicol. Appl. Pharmacol.	1994	129, 1-11	JECFA	
205	Maternal protein deprivation enhances the teratogenicity of ochratoxin A in mice.	Singh,J. and Hood,R.D.	Teratology	1985	32, 381-388	JECFA	
206	Immunosuppression due to chronic ochratoxicosis in broiler chicks.	Singh,G.S., Chauhan,H.V., Jha,G.J. and Singh,K.K.	J. Comp. Pathol.	1990	103, 399-410	JECFA	
207	Mechanism of ochratoxin A transport in kidney.	Sokol,P.P., Ripich,G., Holohan,P.D. and Ross,C.R.	J. Pharmacol. Exp. Ther.	1988	246, 460-465	JECFA	
208	Studies of the tolerance and disposition of ochratoxin A in young calves.	Sreemannarayana,O., Frolich,A.A., Vitti,T.G., Marquardt,R.R. and Abramson,D.	J.Anim. Sci.	1988	66, 1703-1711	JECFA	
209	Renal tubular secretion and reabsorption as factors in ochratoxicosis: Effects of probenecid on nephrotoxicity.	Stein,A.F., Phillips,T.D., Kubena,L.F. and Harvey,R.B.	J. Toxicol. Environ. Health	1985	16, 593-605	JECFA	
210	High affinity binding of ochratoxin A to plasma constituents.	Stojkovic,R., Hult,K., Gamulin,S. and Plestina,R.	Biochem.Int.	1984	9, 33-38	JECFA	
211	Urinary enzymes and protein patterns as indicators of injury to different regions of the kidney.	Stonard,M.D., Gore,C.W., Oliver,G.J.A. and Smith,I.K.	Fund. Appl. Toxicol.	1987	9, 339-351	JECFA	
212	Metabolism of ochratoxin A by rats.	Storen,O., Holm,H. and Størmer,F.C.	Appl. Environ. Microbiol.	1982	44, 785-789	JECFA	
213	Effects of ochratoxin A upon early and late events in human T-cell proliferation.	Størmer,F.C. and Lea,T.	Toxicology	1995	95, 45-50	JECFA	
214	Formation of (4R)- and (4S)-4-hydroxyochratoxin A from ochratoxin A by liver microsomes from various species.	Størmer,F.C., Hansen,C.E., Pedersen,J.I., Hvistendahl,G. and Aasen,A.J.	Appl. Environ. Microbiol.	1981	42, 1051-1056	JECFA	
215	Formation of (4R)- and (4S)-4-hydroxyochratoxin A and 10-hydroxyochratoxin A from ochratoxin A by rabbit liver microsomes.	Størmer,F.C., Storen,O., Hansen,C.E., Pedersen,J.I. and Aasen,A.J.	Appl. Environ. Microbiol.	1983	45, 1183-1187	JECFA	
216	Metabolism of ochratoxin B and its possible effects upon the metabolism and toxicity of ochratoxin A in rats.	Størmer,F.C., Kolsaker,P., Holm,H., Rogstad,S. and Elling,F.	Appl. Environ. Microbiol.	1985	49, 1108-1112	JECFA	
217	Epidemiological association between endemic nephropathy and urinary system tumours in endemic region.	Stoyanov,I.S., Chernozemsky,I.N., Nicolov,I.G., Stoichev,I.I. and Petkova-Boncharova,T.K.	J. Chron. Dis.	1978	31, 721-724	JECFA	

かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査 文献リスト

整理番号	文献名	著者	掲載誌名	掲載年	掲載巻(号):ページ	評価書引用	備考
218	Ochratoxin A toxicity on carbohydrate metabolism in rats.	Subramanian,S., Kanthasamy,A., Balasubramanian,N., Sekar,N. and Govindasany,S.	Bull. Environ. Contam. Toxicol.	1989	43, 180-184	JECFA	
219	Studies on the nephrotoxicity of ochratoxin A in rats.	Suzuki,S., Kozuka,Y., Satoh,T. and Yamazaki,M.	Toxicol. Appl. Pharmacol.	1975	34, 479-490	JECFA	
220	The pharmacokinetics of ochratoxin A in rats.	Suzuki,S., Satoh,T. and Yamazaki,M.	Jpn. J. Pharmacol.	1977	27, 735-744	JECFA	
221	Effects of ochratoxin A on the mouse immune system after subchronic exposure.	Thuvander,A., Breitholtz-Emanuelsson,A. and Olsen,F.	Food Chem. Toxicol.	1996	33, 1005-1011	JECFA	
222	Prenatal exposure of Balb/c mice to ochratoxin A: Effects on the immune system in the offspring.	Thuvander,A., Breitholtz-Emanuelsson,A., Brabencova,D. and Gadhasson,I.	Food Chem. Toxicol.	1996	34, 547-554	JECFA	
223	Effects of ochratoxin A on the rat immune system after perinatal exposure.	Thuvander,A., Funseth,E., Breitholtz-Emanuelsson,A., Hallen,I.P. and Oskarsson,A.	Nat. Toxins	1996	4, 141-147	JECFA	
224	Transport of ochratoxin A by renal multispecific organic anion transporter 1.	Tsuda,M., Sekine,T., Takeda,M., Cha,S.H., Kasai,Y., Kimura,M. and Endou,H.	J. Pharmacol. Exp. Ther.	1999	289, 1301-1305	JECFA	
225	Induction of apoptosis by T-2 toxin and other natural toxins in HL-60 human promyelotic leukemia cells.	Ueno,Y., Umemori,K., Niimi,E., Tanuma,S., Nagata,S., Sugamata,M., Ihara,T., Sekijima,M., Kawai,K., Ueno,I. and Tashiro,F.	Nat. Toxins	1995	3, 129-137	JECFA	
226	Oxidative DNA damage and cell proliferation in kidneys of male and female rats during 13-weeks exposure to potassium bromate (KBrO3).	Umemura,T., Takagi,A., Sai,K., Hasegawa,R. and Kurokawa,Y.	Arch. Toxicol.	1998	72, 264-269	JECFA	
227	Pathomorphology of Balcan endemic nephropathy.	Vukelic,M., Sostaric,B. and Belicza,M.	Food Chem. Toxicol.	1992	30, 193-200	JECFA	
228	Human ochratoxicosis and nephropathy in Egypt: A preliminary study.	Wafa,E.W., Yahya,R.S., Sobh,M.A., Eraky,I., El-Baz,M., El-Gayar,H.A.M., Betbeder,A.M. and Creppy,E.E.	Hum. Exp. Toxicol.	1998	17, 124-129	JECFA	
229	Penicillium viridicatum Westling: A new source of ochratoxin A.	van Walbeek,W., Scott,P.M., Harwig,J. and Lawrence,J.W.	Can. J. Microbiol.	1969	15, 1281-1285	JECFA	
230	Neoplastic and nonneoplastic lesions in aging (C57BL/6N x C3H/HeN)F1 (B6C3F1) mice.	Ward,J.M., Goodman,D.G., Squire,R.A., Chu,K.C. and Linhart,M.S.	J. Natl. Cancer Inst.	1979	63, 849-854	JECFA	
231	Ochratoxin A: An antiinsectan metabolite from the sclerotia of Aspergillus carbonarius NRRL 369.	Wicklow,D.T., Dowd,P.F., Alfatafta,A.A. and Gloer,J.B.	Can. J. Microbiol.	1996	42, 1100-1103	JECFA	
232	Effects of ochratoxin A and B on prechondrogenic mesenchymal cells from chick embryo limb buds.	Wiger,R. and Størmer,F.C.	Toxicol. Lett.	1990	54, 129-134	JECFA	
233	Time- and dose-dependent development of potassium bromate-induced tumors in male Fischer 344 rats.	Wolf,D.C., Crosby,L.M., George,M.H., Kilburn,S.R., Moore,T.M., Miller,R.T. and DeAngelo,A.B.	Toxicol. Pathol.	1998	26, 724-729	JECFA	
234	Lack of mutagenicity of ochratoxin A and B, citrinin, patulin and conestine in Salmonella typhimurium TA102.	Wügler,F.E., Friedrich,U. and Schlatter,J.	Mutat. Res.	1991	261, 209-216	JECFA	
235	Toxicity of ochratoxin A, its opened lactone form and several of its analog: Structure-activity relationship.	Xiao,H., Madhyastha,S., Marquardt,R.R., Li,S., Vodela,J.K., Frohlich,A.A. and Kemppainen,B.W.	Toxicol. Appl. Pharmacol.	1996	137, 182-192.	JECFA	
236	Influence of ochratoxin A treatment on the activity of membrane bound enzymes in rat brain regions.	Zanic-Grubisic,T., Santini,A., Cepelak,I., Barisic,K., Juretic,D., Pepeljinjak,S.	Biol. Chem. Hoppe Seyler	1996	377, 121-127	JECFA	
237	Melatonin counteracts oxidative stress in rats fed an ochratoxin A contaminated diet.	Abdel-Wahhab,M.A. Abdel-Galil,M.M. and El Lithey,M	J. Pineal Res.	2005	38, 130-135	JECFA	
238	Immunotoxic effects of ochratoxin A in Wistar rats after oral administration.	Alvarez,L., Gil,A.G., Ezpeleta,O., Garcia-Jalon,J.A. and De Cerain,A.L.	Food Chem. Toxicol.	2004	42, 825-834	JECFA	
239	Alterations induced in vitro by ochratoxin A in rat lymphoid cells.	Alvarez-Erviti,L., Leache,C., Gonzalez-Penas,E. and De Cerain,A.L.	Hum. Exp. Toxicol.	2005	24, 459-466	JECFA	

かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査 文献リスト

整理番号	文献名	著者	掲載誌名	掲載年	掲載巻(号):ページ	評価書引用	備考
240	Oxidative DNA damage induced by ochratoxin A in the HK-2 human kidney cell line: evidence of the relationship with cytotoxicity.	Arbillaga,L., Azqueta,A., Ezpeleta,O. and de Cerain,A.D.	Mutagenesis	2007	22, 35-42	JECFA	
241	In vitro gene expression data supporting a DNA non-reactive genotoxic mechanism for ochratoxin A.	Arbillaga,L., Azqueta,A., van Delft,J.H.M. and de Cerain,A.D.	Toxicol. Appl. Pharmacol.	2007	220, 216-224	JECFA	
242	Evaluation of the genotoxic activity of some mycotoxins using Escherichia coli, in the SOS spot test.	Auffray,Y. and Boutibonnes,P.	Mutat. Res.	1986	171, 79-82	JECFA	
243	Histopathologic changes in liver and renal tissues induced by ochratoxin A and melatonin in rats.	Aydin,G., Ozcelik,N., Cicek,E. and Soyoz,M.	Hum. Exp. Toxicol.	2003	22, 383-391	JECFA	
244	Evaluation of ochratoxin A for mutagenicity in a battery of bacterial and mammalian cell assays.	Bendele,A.M., Neal,S.B., Oberly,T.J., Thompson,C.Z., Bewsey,B.J., Hill,L.E., Rexroat,M.A., Carlton,W.W. and Probst,G.S.	Food Chem. Toxicol.	1985	23, 911-918	JECFA	
245	Effect of ethanol and red wine on ochratoxin A-induced experimental acute nephrotoxicity.	Bertelli,A.A., Migliori,M., Filippi,C., Gagliano,N., Donetti,E., Panichi,V., Scalori,V., Colombo,R., Mannari,C., Tillement,J.P. and Giovannini,L.	J. Agric. Food Chem.	2005	53, 6924-6929	JECFA	
246	Modulation of ochratoxin-produced genotoxicity in mice by vitamin C.	Bose,S. and Sinha,S.P.	Food Chem. Toxicol.	1994	32, 533-537	JECFA	
247	Ochratoxin A removal during winemaking.	Caridi,A., Galvano,F., Tafuri,A. and Ritieni,A.	Enzyme Microb. Technol.	2006	40, 122-126	JECFA	
248	Sex- and strain-specific induction of renal tumors by ochratoxin A in rats correlates with DNA adduction.	Castegnaro,M., Mohr,U., Pfohl-Leschowitz,A., Esteve,J., Steinmann,J., Tillmann,T., Michelon,J. and Bartsch,H.	Int. J. Cancer	1998	77, 70-75	JECFA	
249	Fate of mycotoxins in cereals during extrusion cooking: a review.	Castells,M., Marin,S., Sanchis,V. and Ramos,A.J.	Food Addit. Contam.	2005	22, 150-157	JECFA	
250	Reduction in antioxidant defence may contribute to ochratoxin A toxicity and carcinogenicity.	Cavin,C., Delatour,T., Marini-Kuan,M., Holzhauser,D., Higgins,L., Bezencon,C., Guignard,G., Junod,S., Richoz-Payot,J., Gremaud,E., Hayes,A.D., Meadler,S., Meadler,D. and	Toxicol. Sci.	2007	96, 30-39	JECFA	
251	Report of the thirty-eighth session of the Codex Committee on Food Additives and Contaminants, The Hague, The Netherlands, 24-28 April 2006. Rome, Italy, Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO/WHO).	Codex alimentarius Commission	http://www.codexalimentarius.net/web/archives.jsp?year=06	2006		JECFA	
252	Effects of some mycotoxins on mitogen-induced blastogenesis and SCE frequency in human lymphocytes.	Cooray,R	Food Chem. Toxicol.	1984	22, 529-534	JECFA	#83と重複
253	Catechins: natural free-radical scavengers against ochratoxin A-induced cell damage in a pig kidney cell line (LLC-PK1).	Costa,S., Utan,A., Cervellati,R., Speroni,E. and Guerra,M.C.	Food Chem. Toxicol.	2007	45(10), 1910-1917	JECFA	
254	Genotoxicity of ochratoxin A in mice: DNA single-strand break evaluation in spleen, liver and kidney.	Creppy,E.E., Kane,A., Dirheimer,G., Lafarge-Frayssinet,C., Mousset,S., and Frayssinet,C.	Toxicol. Lett.	1985	28, 29-35	JECFA	
255	How much should we involve genetic and environmental factors in the risk assessment of mycotoxins in humans?	Creppy,E.E., Moukha,S., Bacha,H. and Carratu,M.R.	Int. J. Environ. Res. Public Health	2005	2, 186-193	JECFA	
256	Molecular aspects of the transport and toxicity of ochratoxin A.	Dai,J., Park,G. Perry,J.L., Il'ichev,Y.V., Bow,D.A., Pritchard,J.B., Faucet,V., Pfohl-Leschowicz,A., Manderville,R.A. and Simon,J.D.	Acc. Chem. Res.	2004	37, 874-881	JECFA	
257	Induction of micronuclei with ochratoxin A in ovine seminal vesicle cell cultures.	Degen,G.H., Gerber,M.M., Obrecht-Pflumio,S. and Dirheimer,G.	Arch. Toxicol.	1997	71, 365-371	JECFA	
258	Development of human cytochrome P450-expressing cell lines: Application in mutagenicity testing of ochratoxin A.	De Groene,E.M., Hassing,I.G., Blom,M.L., Seinen,W., Fink-Gremmels,J. and Horbach,G.J.	Cancer Res.	1996	56, 299-304	JECFA	
259	Absence of 2'-deoxyguanosine-carbon 8-bound ochratoxin A adduct in rat kidney DNA monitored by isotope dilution LC-MS/MS.	Delatour,T., Mally,A., Richoz,J., Özden,S., Dekant,W., Ihmels,H., Otto,D., Gasparutto,D., Marin-Kuan,M., Schilter,B. and Cavin,C.	Mol. Nutr. Food Res.	2008	52(4), 472-482	JECFA	
260	Ochratoxin A reduces NMDA receptor subunits 2A and 2B concentrations in rat hippocampus: partial protective effect of melatonin.	Delibas,N., Altunbas,I., Yonden,Z. and Ozcelik,N.	Hum. Exp. Toxicol.	2003	22, 335-339	JECFA	
261	Ochratoxin A: comparative pharmacokinetics and toxicological implications (experimental and domestic animals and humans).	Dietrich,D.R., Heussner,A.H. and O'Brien,E.	Food Addit. Contam.	2005	22, 45-52	JECFA	

かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査 文献リスト

整理番号	文献名	著者	掲載誌名	掲載年	掲載巻(号):ページ	評価書引用	備考
262	Ochratoxin A-induced apoptosis in rat kidney tissue.	Domijan,A.M., Peraica,M., Ferencic,Z., Cuzic,S., Fuchs,R., Lucic,A. and Radic,B.	Arh. Hig. Rada Toksikol.	2004	55, 243-248	JECFA	
263	Induction of genotoxic effects and modulation of the intracellular calcium level in Syrian hamster embryo(SHE) fibroblasts caused by ochratoxin A.	Dopp,E. Muller,J. Hahnel,C. and Schiffmann,D.	Food Chem. Toxicol.	1999	37, 713-721	JECFA	
264	Effects of ochratoxin A on DNA repair in cultures of rat hepatocytes and porcine urinary bladder epithelial cells.	Dorrenhaus,A. and Follmann,W.	Arch. Toxicol.	1997	71, 709-713	JECFA	
265	Induction of unscheduled DNA synthesis in primary human urothelial cells by the mycotoxin ochratoxin A.	Dorrenhaus,A., Flieger,A. Golka,K. Schlez,H., Albrecht,M., Degen,G.H. and Follmann,W.	Toxicol. Sci.	2000	53, 271-277	JECFA	
266	Age-related differences in the toxicity of ochratoxin A in female rats.	Dortant,P.M., Peters-Volleberg,G.W.M., Van Loveren,H., Marquardt,R.R. and Speijers,G.J.A.	Food Chem. Toxicol.	2001	39, 55-65	JECFA	
267	Genotoxic effects of ochratoxin A in human-derived hepatoma (HepG2) cells.	Ehrlich,V., Darroudi,F., Uhl,M., Steinkellner,H., Gann,M., Majer,B.J., Eisenbauer,M. and Knasmüller,S.	Food Chem. Toxicol.	2002	40, 1085-1090	JECFA	
268	Production of ochratoxin A and B on country cured ham.	Escher,F.E., Koehler,P.E. and Ayres,J.S.	Appl. Microbiol.	1973	26, 27-30	JECFA	
269	Study of the effect of water activity and temperature on ochratoxin A production by <i>Aspergillus carbonarius</i> .	Estaban,A., Abarca,M.L., Bragulat,M.R. and Cabañes,F.J.	Food Microbiol.	2006	23, 634-640	JECFA	
270	Effect of pH on ochratoxin A production by <i>Aspergillus niger</i> aggregate species.	Estaban,A., Abarca,M.L., Bragulat,M.R. and Cabañes,F.J.	Food Addit. Contam.	2006	23, 616-622	JECFA	
271	Task 3.2.7: Assessment of dietary intake of ochratoxin A by the population of EU Member States.	European Commission	European Commission, Directorate General Health and Consumer Protection, January (Reports on Tasks for Scientific Cooperation)	2002		JECFA	
272	Mechanisms of ochratoxin A induced carcinogenicity as a basis for an improved risk assessment. Final report.	European Commission	The European Commission 5th RTD Framework Programm, 1998-2002: Quality of Life and Management of Living Resources (QLK1-2001-01614)	2004		JECFA	
273	Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on the request from the Commission related to ochratoxin A in food.	European Food Safety Authority	http://www.efsa.europa.eu/etc/mrdialib/efsa/science/contam/contam_opinions/1521.Par.0001.File.dat/contam_op_ej365_ochratoxin_a_food_en1.pdf	2006		JECFA	
274	Evidence for covalent DNA adduction by ochratoxin A following chronic exposure to rat and subacute exposure to pig.	Faucet,V., Pfohl-Leszkowicz,A., Dai,J., Castegnaro,M. and Manderville,R.A.	Chem. Res. Toxicol.	2004	17, 1289-1296	JECFA	
275	Evidence of a new dechlorinated ochratoxin A derivative formed in opossum kidney cell cultures after pretreatment by modulators of glutathione pathways: correlation with DNA adduct formation.	Faucet-Marquis,V., Pont,F., Stormer,F.C., Rizk,T., Castegnaro,M. and Pfohl-Leszkowicz,A.	Mol. Nutr. Food Res.	2006	50, 530-542	JECFA	
276	Changes in ochratoxin A concentration during winemaking.	Fernandes,A., Ratola,N., Cerdeira,A., Alves,A. and Venancio,A.	Am. J. Enol. Viticult.	2007	58, 92-96	JECFA	
277	Conclusion from the workshops on ochratoxin A in food: recent developments and significance. Organized by ILSI Europe in Baden (Austria), 29 June-1 July 2005.	Fink-Gremmels,J.	Food Addit. Contam.	2005	22(suppl.1), 1-5	JECFA	
278	Effects of the mycotoxin ochratoxin A in a bacterial and a mammalian in vitro mutagenicity test system.	Föllmann,W. and Lucas,S.	Arch. Toxicol.	2003	77, 298-304	JECFA	
279	Mycotoxins, drugs and other extrolites produced by species in <i>Penicillium</i> subgenus <i>Penicillium</i> .	Frisvad,J.C., Smedsgaard,J., Larsen,T.O. and Samson,R.A.	Stud. Mycol.	2004	49, 201-242	JECFA	
280	Ochratoxin A-induced renal cortex fibrosis and epithelial-to-mesenchymal transition: molecular mechanism of ochratoxin A injury and potential effects of red wine.	Gagliardi,R., Fontana,C., Donetti,E., Grizzi,F., Costa,F., Bertelli,A.E., Migliori,M., Filippi,C., Bedoni,M., Panichi,V., Giovannini,L. and Cioffi,M.	Mol. Med.	2005	11, 30-38	JECFA	

かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査 文献リスト

整理番号	文献名	著者	掲載誌名	掲載年	掲載巻(号):ページ	評価書引用	備考
281	Metabolism of ochratoxin A: Absence of formation of genotoxic derivatives by human and rat enzymes.	Gautier,J.C., Richoz,J., Welti,D.H., Markovic,J., Gremaud,E., Guengerich,F.P. and Turesky,R.J.	Chem. Res. Toxicol.	2001	14, 34-45	JECFA	
282	Assessment of dietary exposure to ochratoxin A in the UK using duplicate diet approach and analysis of urine and plasma samples.	Gilbert,J., Brereton,P. and MacDonald,S.	Food Addit. Contam.	2001	18, 1088-1093	JECFA	
283	Formation of ochratoxin A metabolites and DNA adducts in monkey kidney cells.	Grosse,Y., Baudrimont,I., Castegnaro,M., Betbeder,A.M., Creppy,E.E., Dirheimer,G. and Pfohl-Leschkowicz,A.	Chem. Biol. Intera.	1995	95, 175-187	JECFA	
284	Retinol, ascorbic acid and alpha-tocopherol prevent DNA adduct formation in mice treated with the mycotoxins ochratoxin A and zearalenone.	Grosse,Y., Chekir-Ghedira,L. Huc,A., Obrecht-Pflumio,S., Dirheimer,G., Bacha,H. and Pfohl-Leschkowicz,A.	Cancer Lett.	1997	114, 225-229	JECFA	
285	Metabolism and lack of DNA reactivity of the mycotoxin ochratoxin A in cultured rat and human primary hepatocytes.	Gross-Steinmeyer,K., Weymann,J., Hege,H.G. and Metzler,M.	J. Agric. Food Chem.	2002	50, 938-945	JECFA	
286	Study of ochratoxin A as an environmental risk assessment that causes renal injury in breast-fed Egyptian infants.	Hassan,A.M., Sheashaa,H.A., Abdel Fattah,M.F., Ibrahim,A.Z., Gaber,O.A. and Sobh,M.A.	Pediatr. Nephrol.	2006	21, 102-105	JECFA	
287	Ochratoxin A and beta2-microglobulinuria in healthy individuals and in chronic nephropathy patients in the centre of Tunisia: a hot spot of ochratoxin A exposure.	Hassen,W., Abid,S., Achour,A., Creppy,E. and Bacha,H.	Toxicology	2004	199, 185-193	JECFA	
288	Inhibitory effect of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist on ochratoxin A-induced cytotoxicity and activation of transcription factors in cultured rat embryonic midbrain cells.	Hong,J.T., Lee,M.K., Park,K.S., Jung,K.M., Lee,R.D., Jung,H.K., Park,K.L., Yang,K.J. and Chung,Y.S.	J. Toxicol. Environ. Health A	2002	65, 407-418	JECFA	
289	Productivity of ochratoxin A of Aspergillus carbonarius in Aspergillus section Nigri.	Horie,Y.	Nippon Kingakkai kaiho	1995	36, 73-76	JECFA	
290	The breast cancer resistance protein BCRP (ABC G2) concentrates drugs and carcinogenic Xenotoxins into milk.	Jonker,J.W., Merino,G., Musters,S., Van Herwaarden,E., Bolscher,E., Wagenaar,E., Messma,E., Dale,T.C. and Schinkel,A.H.	Nat. Med.	2005	11, 127-129	JECFA	
291	Ochratoxin A: induction of (oxidative) DNA damage, cytotoxicity and apoptosis in mammalian cell lines and primary cells.	Kamp,H.G., Eisenbrand,G., Schlatter,J., Wurth,K. and Janzowski,C.	Toxicology	2005	206, 413-425	JECFA	
292	Ochratoxin A induces oxidative DNA damage in liver and kidney after oral dosing to rats.	Kamp,H.G., Eisenbrand,G., Janzowski,C., Kiossev,J., Latendresse,J.R., Schlatter,J. and Turesky,R.J.	Mol. Nutr. Food Res.	2005	49, 1160-1167	JECFA	
293	Distribution of the [3H]-label from low doses of radioactive ochratoxin A ingested by rats, and evidence for DNA single-strand breaks caused in liver and kidneys.	Kane,A., Creppy,E.E., Roth,A., Rösenthaller,R. and Dirheimer,G.	Arch. Toxicol.	1986	58, 219-224	JECFA	
294	The effects of the Penicillium mycotoxins citrinin, cyclopiazonic acid, ochratoxin A, patulin, penicillic acid, and roquefortine C on in vitro proliferation of porcine lymphocytes.	Kebly,M., Bernhoft,A., Hofer,C.C., Morrison,E., Larsen,H.J. and Flaoyen,A.	Mycopathologia	2004	158, 317-324	JECFA	
295	Lipid peroxidation and glutathione levels in porcine kidney PK15 cells after individual and combined treatment with fumonisins B1, beauvericin and ochratoxin A.	Klaric,M.S., Pepelnjak,S., Domijan,A.M. and Petrik,J.	Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.	2007	100, 157-164	JECFA	
296	Evaluation of the mutagenic potential of mycotoxins using Salmonella typhimurium and Saccharomyces cerevisiae.	Kuczuk,M.H., Benson,P.M., Heath,H. and Hayes,W.	Mutat. Res.	1978	53,11-20	JECFA	
297	Ochratoxin A and citrinin nephrotoxicity in New Zealand White rabbits: an ultrastructural assessment.	Kumar,M., Dwivedi,P.M., Sharma,A.K., Singh,N.D. and Patil,R.J.	Mycopathologia	2007	163, 21-30	JECFA	
298	Effect of retinol on ochratoxin-produced genotoxicity in mice.	Kumari,D. and Sinha,S.P.	Food Chem. Toxicol.	1994	32, 471-475	JECFA	
299	Biochemical characterization of ochratoxin A-producing strains of the genus Penicillium.	Larsen,T.O., Svendsen,A. and Smedsgaard,J.	Appl. Environ. Microbiol.	2001	67, 3630-3635	JECFA	
300	Detection of ochratoxin A-induced DNA damage in MDCK cells by alkaline single cell electrophoresis (comet assay).	Lebrun,S. and Föllmann,W.	Arch. Toxicol.	2002	75, 734-741	JECFA	
301	Glutathione S-transferase polymorphisms and ochratoxin A toxicity in primary human urothelial cells.	Lebrun,S., Golka,K., Schulze,H. and Föllmann,W.	Toxicology	2006	224, 81-90	JECFA	
302	Fate of ochratoxin A during vinification of Semillon and shiraz grapes.	Leong,S.-L., Hocking,A.D., Varelis,P., Giannikopoulos,G. and Scott,E.S.	J. Agric. Food Chem.	2006	54, 6460-6464	JECFA	

かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査 文献リスト

整理番号	文献名	著者	掲載誌名	掲載年	掲載巻(号):ページ	評価書引用	備考
303	The effect of juice clarification, static or rotary fermentation and fining on ochratoxin A in wine.	Leong,S.-L., Hocking,A.D. and Scott,E.S.	Aust. J. Grape Wine Res.	2006	12, 245-251	JECFA	
304	Aspergillus species producing ochratoxin A: isolation from vineyard soils and infection of Semillon bunches in Australia.	Leong,S.-L., Hocking,A.D. and Scott,E.S.	J. Appl. Microbiol.	2007	102, 124-133	JECFA	
305	Ochratoxin A and zearalenone: a comparative study on genotoxic effects and cell death induced in bovine lymphocytes.	Lioi,M.B., Santoro,A., Barbieri,R., Salzano,S. and Ursini,M.V.	Mutat. Res.	2004	557, 19-27	JECFA	
306	DNA adduct formation by ochratoxin A: review of the available evidence.	Mally,A. and Dekant,W.	Food Addit. Contam.	2005	22(1), 65-74	JECFA	
307	Ochratoxin A: lack of formation of covalent DNA adducts.	Mally,A., Zepnik,H., Wanek,P., Eder,E., Kingley,K., Ihmels,H., Völkel,W. and Dekant,W.	Chem. Res. Toxicol.	2004	17, 234-242	JECFA	
308	Functional, biochemical and pathological effects of repeated oral administration of ochratoxin A to rats.	Mally,A., Völkel,W., Amberg,A., Kurtz,M., Wanek,P., Eder,E., Hard,G. and Dekant,W.	Chem. Res. Toxicol.	2005	18, 1242-1252	JECFA	
309	Ochratoxin A causes DNA damage and cytogenetic effects but no DNA adducts in rats.	Mally,A., Pepe,G., Ravppri,S., Fiore,M., Gupta,R., Dekant,W. and Mosesso,P.	Chem. Res. Toxicol.	2005	18, 1253-1261	JECFA	
310	Ochratoxin A alters cell adhesion and gap junction intercellular communication in MDCK cells.	Mally,A., Decker,M., Bekteshi,M. and Dekant,W.	Toxicology	2006	223, 15-25	JECFA	
311	Ochratoxin A as a potential etiologic factor in endemic nephropathy: lesions learned from toxicity studies in rats.	Mally,A., Hard,G.C. and Dekant,W.	Food Chem. Toxicol.	2007	45, 2254-2260	JECFA	
312	A case for the genotoxicity of ochratoxin A by bioactivation and covalent DNA adduction.	Manderville,R.A.	Chem. Res. Toxicol.	2005	18, 1091-1097	JECFA	
313	Induction of characteristic chromosomal aberrations, particularly x-trisomy, in cultured human lymphocytes treated by ochratoxin A; a mycotoxin implicated in Balkan endemic nephropathy.	Manolova,Y., Manolov,G., Parvanova,L., Petkova-Bocharova,T., Castegnaro,M. and Chernozemsky,I.N.	Mutat. Res.	1990	231, 143-149	JECFA	
314	Renal tumorigenesis in male rats in response to chronic dietary ochratoxin A.	Mantle,P., Kulinskaya,E. and Nestler,S.	Food Addit. Contam.	2005	22(suppl.1), 58-64	JECFA	
315	A toxicogenomics approach to identify new plausible epigenetic mechanisms of ochratoxin A carcinogenicity in rat.	Marin-Kuan,M., Nestler,S., Verguet,C., Bezençon,C., Piguat,D., Mansourian,R., Holzwarth,J., Grigorov,M., Delatour,T., Mantle,P., Cavin,C. and Schilter,B.	Toxicol. Sci.	2006	89, 120-134	JECFA	
316	MAPK-ERK activation in kidney of male rats chronically fed ochratoxin A at a dose causing a significant incidence of renal carcinoma.	Marin-Kuan,M., Nestler,S., Verguet,C., Bezençon,C., Piguat,D., Delatour,T., Mantle,P., Cavin,C. and Schilter,B.	Toxicol. Appl. Pharmacol.	2007	224, 174-181	JECFA	
317	Melatonin reduces oxidative stress induced by ochratoxin A in rat liver and kidney.	Meki,A.R. and Hussein,A.A.	Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.	2001	130, 305-313	JECFA	
318	Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of ochratoxin A (CAS NO. 303-47-9) in F344/N rats (gavage studies).	National Toxicology Program	Research Triangle Park, NC U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health, National Toxicology Program (NIH Publication No. 89-2813).	1989		JECFA	
319	Stability of ochratoxin A during processing and decaffeination in commercial roasted coffee beans.	Nehad,E.A., Farag,M.M., Kawther,M.S. and Abdel-Samed,A.K.M.	Food Addit. Contam.	2005	22, 761-767	JECFA	
320	In vitro DNA and dGMP adducts formation caused by ochratoxin A.	Obrecht-Pflumio,S. and Dirheimer,G.	Chem. Biol. Inter.	2000	127, 29-44	JECFA	
321	Genotoxicity of ochratoxin A by Salmonella mutagenicity test after bioactivation by mouse kidney microsomes.	Obrecht-Pflumio,S., Chassat,T., Dirheimer,G. and Marzin,D.	Mutat. Res.	1999	446, 95-102	JECFA	
322	Ochratoxin A: the continuing enigma.	O'Brien,E. and Dietrich,D.R.	Crit. Rev. Toxicol.	2005	35, 33-60	JECFA	
323	Prevention of ochratoxin A in cereals (OTAPREV).	Olsen,H., Johansson,N., Wageron,N., Banks,J., Fanelli,C., Rizzo,A., Haikara,A., Dobson,A., Frisvad,J., Holmes,S., Olkku,J., Persson,S. and Rasmussen,T.	European Union (Report QLK1-CT-1999-00433)	2004		JECFA	

かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査 文献リスト

整理番号	文献名	著者	掲載誌名	掲載年	掲載巻(号):ページ	評価書引用	備考
324	Effects of ochratoxin A on oxidative damage in rat kidney protective role of melatonin.	Ozcelik,N., Soyoz,M. and Kilinc,I.	J. Appl. Toxicol.	2004	24, 211-215	JECFA	
325	Critical period and minimum single oral dose of ochratoxin A for inducing developmental toxicity in pregnant Wistar rats.	Patil,R.D., Dwivedi,P. and Sharma,A.K.	Reprod. Toxicol.	2006	22, 679-687	JECFA	
326	Apoptosis and oxidative stress induced by ochratoxin A in rat kidney.	Petlik,J., Zanic-Grubisic,T., Barisic,K., Pepeljnjak,S., Radic,B., Ferenciz,Z. and Cepelak,I.	Arch. Toxicol.	2003	77, 685-693	JECFA	
327	Further arguments in favour of direct covalent binding of ochratoxin A (OTA) after metabolic biotransformation.	Pfohl-Leschkowicz,A. and Castegnaro,M.	Food Addit. Contam.	2005	22, 75-87	JECFA	
328	Sex- and strain-specific expression of cytochrome P450s in ochratoxin A-induced genotoxicity and carcinogenicity in rats.	Pfohl-Leschkowicz,A., Pinelli,E., Barsch,H., Mohr,U. and Castegnaro,M.	Mol. Carcinog.	1998	23, 76-85	JECFA	
329	MESNA protects rats against nephrotoxicity but not carcinogenicity induced by ochratoxin A, implicating two separate pathways.	Pfohl-Leschkowicz,A., Bartsch,H., Azemar,B., Mohr,U., Esteve,J. and Castegnaro,M.	Med. Biol.	2002	9, 37-43	JECFA	
330	Ochratoxin A: apoptosis and aberrant exit from mitosis due to perturbation of microtubule dynamics.	Rached,E., Pfeiffer,E., Dekant,W. and Mally,A.	Toxicol. Sci.	2006	92, 78-86	JECFA	
331	Ochratoxin A: 13-week oral toxicity and cell proliferation in male F344/N rats.	Rached,E., Hard,G.C., Blumbach,K., Weber,K., Draheim,R., Ozden,S., Steger,U., Dekant,W. and Mally,A.	Toxicol. Sci.	2007	97, 288-298	JECFA	
332	Effects of red wine on ochratoxin A toxicity in intestinal Caco-2/TC7 cells.	Ranaldi,G., Mancini,E., Ferruzza,S. Sambuy,Y. and Perozzi,G.	Toxicol. In Vitro.	2007	21, 204-210	JECFA	
333	Mechanistic Investigations in Ochratoxin A Induced Nephrotoxicity and Their Relevance for the Sex Specific Renal Tumor Induction in Rats.	Rasonyi,T.	Zurich, Switzerland, University of Zürich (Dissertation. ETH No. 11343)	1995		JECFA	
334	Effect of water activity and temperature on growth of ochratoxigenic strains of <i>Aspergillus carbonarius</i> isolated from Argentinian dried vine fruits.	Romeo,S.M., Patriarca,A., Fernandez Pinto,V. and Vaamonde,G.	Int. J. Food Microbiol.	2007	115, 140-143	JECFA	
335	New ochratoxin A or sclerotium producing species in <i>Aspergillus</i> section <i>Nigri</i> .	Samson,R.A., Houbraken,J.A.M.P., Kuijpers,A.F.A., Frank,J.M. and Frisvad,J.C.	Stud. Mycol.	2004	50, 45-61	JECFA	
336	Exposure to nephrotoxic ochratoxin A enhances collagen secretion in renal proximal tubular cells.	Sauvant,C., Holzinger,H., Mildenerberger,S. and Gelke,M.	Mol. Nutr. Food Res.	2005	49, 31-37	JECFA	
337	The nephrotoxic ochratoxin A induces key parameters of chronic interstitial nephropathy in renal proximal tubular cells.	Sauvant,C., Holzinger,H. and Gelke,M.	Cell Physiol. Biochem.	2005	15, 125-134	JECFA	
338	Proximal tubular toxicity of ochratoxin A is amplified by simultaneous inhibition of the extracellular signal-regulated kinases 1/2.	Sauvant,C., Holzinger,H. and Gelke,M.	J. Pharmacol. Exp. Ther.	2005	313, 234-241	JECFA	
339	Acute neurotoxic effects of the fungal metabolite ochratoxin A.	Sava,V., Reunova,O., Velasquez,A., Harbison,R. and Sanchez-Ramos,J.	Neurotoxicology	2006	27, 82-92	JECFA	
340	Adult hippocampal neural stem-progenitor cells in vitro are vulnerable to the mycotoxin ochratoxin A.	Sava,V., Velasquez,A., Song,S. and Sanchez-Ramos,J.	Toxicol. Sci.	2007	98, 187-197	JECFA	
341	Ochratoxin A secretion by ATP-dependent membrane transporters in Caco-2 cells.	Schrickx,J., Lektarau,Y. and Fink-Gremmels,J.	Arch. Toxicol.	2006	80, 243-249	JECFA	
342	Long-term effects of ochratoxin A on fibrosis and cell death in human proximal tubule of fibroblast cells in primary culture.	Schwerdt,G., Holzinger,H., Sauvant,C., Konigs,M., Humpt,H.-U. and Gekle,M.	Toxicology	2007	232, 57-67	JECFA	
343	Fate of ochratoxin A in the processing of whole wheat grains during milling and bread production.	Scudamore,K.A., Banks,J. and MacDonald,S.J.	Food Addit. Contam.	2003	20, 1153-1163	JECFA	
344	Fate of ochratoxin A in the processing of whole wheat grain during extrusion.	Scudamore,K.A. Banks,J.N. and Guy,R.C.E.	Food Addit. Contam.	2004	21, 488-497	JECFA	
345	Metabolism-mediated ochratoxin A genotoxicity in the single cell gel electrophoresis (comet) assay.	Simaro Doorten,Y., Nijmeijer,S., de Nijs-Tjon,L. and Fink-Gremmels,J.	Food Chem. Toxicol.	2006	44, 261-270	JECFA	

かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査 文献リスト

整理番号	文献名	著者	掲載誌名	掲載年	掲載巻(号):ページ	評価書引用	備考
346	Toxicokinetics of ochratoxin A in vervet monkeys (<i>Cercocebus aethiops</i>).	Stander,M.A., Nieuwoudt,T.W., Steyn,P.S., Shephard,G.S., Creppy,E.E. and Sewram,V.	Arch. Toxicol.	2001	75, 262-269	JECFA	
347	Etiology of Balkan endemic nephropathy and associated urothelial cancer.	Stefanovic,V., Toncheva,D. and Atanasova,S.	Am. J. Nephrol.	2006	26, 1-11	JECFA	
348	Carcinogen-specific gene expression profiles in short-term treated Eker and wild-type rats indicative of pathways involved in renal tumorigenesis.	Stemmer,K., Ellinger-Ziegelbauer,H., Ahr,H.J. and Dietrich,D.R.	Cancer Res.	2007	67, 4052-4068	JECFA	
349	Induction of DNA single-strand breaks and DNA synthesis inhibition by patulin, ochratoxin A, citrinin, and aflatoxin B1, in cell lines CHO and AWRP.	Stetina,R. and Votava,M.	Folia Biol.	1986	32, 128-144	JECFA	
350	Experimental mycotoxic nephropathy in pigs provoked by a diet containing ochratoxin A and penicillic acid.	Stoev,S.D., Vitanov,S., Anguelov,G., Petkova-Bocharova,T. and Creppy,E.E.	Vet. Res. Commun.	2001	25, 205-223	JECFA	
351	Experimental one year ochratoxin A toxicosis in pigs.	Stoev,S.D., Paskalev,M., MacDonald,S. and Mantle,P.	Exp. Toxicol. Pathol.	2002	53, 481-487	JECFA	
352	Kinetic parameters and intraindividual fluctuations of ochratoxin A plasma levels in humans.	Studer-Rohr,I., Schlatter,J. and Dietrich,D.R.	Arch. Toxicol.	2000	74, 499-510	JECFA	
353	Protective role of melatonin and coenzyme Q10 in ochratoxin A toxicity in rat liver and kidney.	Sutken,E., Aral,E., Ozdemir,F., Uslu,S., Alatas,O. and Colak,O.	Int. J. Toxicol.	2007	26, 81-87	JECFA	
354	Immunochemical detection of ochratoxin A in black <i>Aspergillus</i> strains.	Téren,J., Varga,J., Hamari,Z., Rinyu,E. and Kevei,F.	Mycopathologia	1996	134, 171-176	JECFA	
355	Evaluation of xenobiotics in human milk and ingestion by the newborn – an epidemiological survey in Lombardy (northern Italy).	Turconi,G., Guarcello,M., Livieri,C., Comizzoli,S., Maccarini,L., Castellazzi,A.M., Pietri,A., Piva,G. and Roggi,C.	Eur. J. Nutr.	2004	43, 191-197	JECFA	
356	Perspective: ochratoxin A is not a genotoxic carcinogen.	Turesky,R.J.	Chem. Res. Toxicol.	2005	18, 1082-1090	JECFA	
357	DNA-attacking ability of carcinogenic mycotoxins in recombination-deficient mutant cells of <i>Bacillus subtilis</i> .	Ueno,Y. and Kubota,K.	Cancer Res.	1976	36, 445-451	JECFA	
358	Mutagenicity and inducibility of DNA single-strand breaks and chromosome aberrations by various mycotoxins.	Umeda,M., Tsutsui,T. and Saito,M.	Gann	1977	68, 619-625	JECFA	
359	Ochratoxin production by <i>Aspergillus</i> species.	Varga,J., Kevei,F., Rinyu,E., Teren,J. and Kozakiewicz,Z.	Appl. Environ. Microbiol.	1996	62, 4461-4464	JECFA	
360	Ochratoxin A: previous risk assessment and issues arising.	Walker,R. and Larsen,J.C.	Food Addit. Contam.	2005	22(suppl.1), 6-9	JECFA	
361	Effect in rats of simultaneous prenatal exposure to ochratoxin A and aflatoxin B1. I. Maternal toxicity and fetal malformations.	Wangikar,P.B., Dwivedi,P. and Sinha,N.	Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.	2004	71, 343-351	JECFA	
362	Effect in rats of simultaneous prenatal exposure to ochratoxin A and aflatoxin B1. II. Histopathological features of teratological anomalies induced in fetuses.	Wangikar,P.B., Dwivedi,P. Sharma,A.K. and Sinha,N.	Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.	2004	71, 352-358	JECFA	
363	DNA damage by ochratoxin A in rat kidney assessed by the alkaline comet assay.	Zeijezic,D., Domijan,A.-M. and Peraica,M.	Braz. J. Med. Biol. Res.	2006	39, 1563-1568	JECFA	
364	Ochratoxin A-induced tumor formation: Is there a role of reactive ochratoxin A metabolites?	Zepnik,H., Pahler,A., Schauer,U. and Dekant,W.	Toxicol. Sci.	2001	59, 59-67	JECFA	
365	Toxicokinetics of the mycotoxin ochratoxin A in F344 rats after oral administration.	Zepnik,H., Volkel,W. and Dekant,W.	Toxicol. Appl. Pharmacol.	2003	192, 36-44	JECFA	
366	Unusual astrocyte reactivity caused by the food mycotoxin ochratoxin A in aggregating rat brain cell cultures.	Zurich,M.G., Lengacher,S., Braissant,O., Monnet-Tschudi,F., Pellerin,L. and Honegger,P.	Neuroscience	2005	134, 771-782	JECFA	
367	Minimum tolerable exposure period and maximum threshold dietary intake of ochratoxin A for causing renal cancer in male Dark Agouti rats.	Mantle PG.	Food Chem. Toxicol.	2009	Jul 2. [Epub ahead of print]		

かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査 文献リスト

整理番号	文献名	著者	掲載誌名	掲載年	掲載巻(号):ページ	評価書引用	備考
368	Low doses of ochratoxin A upregulate the protein expression of organic anion transporters Oat1, Oat2, Oat3 and Oat5 in rat kidney cortex.	Zlender V, Breljak D, Ljubojević M, Flajs D, Balen D, Brzica H, Domijan AM, Peraica M, Fuchs R, Anzai N, Sabolić I.	Toxicol. Appl. Pharmacol.	2009	Jun 16. [Epub ahead of print]		
369	The mycotoxin ochratoxin A inhibits DNA topoisomerase II and induces polyploidy in cultured CHO cells.	Cosimi S, Orta L, Mateos S, Cortés F.	Toxicol. In Vitro	2009	May 31. [Epub ahead of print]		
370	Proteome response to ochratoxin A-induced apoptotic cell death in mouse hippocampal HT22 cells.	Yoon S, Cong WT, Bang Y, Lee SN, Yoon CS, Kwack SJ, Kang TS, Lee KY, Choi JK, Choi HJ.	Neurotoxicology	2009	[Epub ahead of print]		
371	Ochratoxin A-mediated DNA and protein damage: roles of nitrosative and oxidative stresses.	Cavin C, Delatour T, Marin-Kuan M, Fenaille F, Holzhäuser D, Guignard G, Bezençon C, Pigué D, Parisod V, Richoz-Payot J, Schilter B.	Toxicol. Sci.	2009	110(1):84-94		
372	Fifty years of research in balkan endemic nephropathy: where are we now?	Stefanović V, Polenaković M.	Nephron Clin Pract.	2009	112(2):c51-6		
373	Study of the phenotypic and genotypic biodiversity of potentially ochratoxigenic black aspergilli isolated from grapes.	Dachoupakan C, Ratomahenina R, Martinez V, Guiraud JP, Baccou JC, Schorr-Galindo S.	Int J Food Microbiol.	2009	132(1):14-23		
374	Developmental toxicity of ochratoxin A in rat embryo midbrain micromass cultures.	Wilk-Zasadna I, Minta M.	Int J Mol Sci.	2009	10(1):37-49		
375	Complex etiology, prophylaxis and hygiene control in mycotoxic nephropathies in farm animals and humans.	Stoev SD.	Int J Mol Sci.	2008	9(4):578-605		
376	Brief in vitro study on Botrytis cinerea and Aspergillus carbonarius regarding growth and ochratoxin A.	Valero A, Sanchis V, Ramos AJ, Marin S.	Lett Appl Microbiol.	2008	47(4):327-32		
377	Modulation of key regulators of mitosis linked to chromosomal instability is an early event in ochratoxin A carcinogenicity.	Adler M, Müller K, Rached E, Dekant W, Mally A.	Carcinogenesis	2009	30(4):711-9		
378	Acute toxicity of ochratoxin-A in marine water-reared sea bass (<i>Dicentrarchus labrax</i> L.).	El-Sayed YS, Khalil RH, Saad TT.	Chemosphere	2009	75(7):878-82		
379	Effects of combinations of ochratoxin A and T-2 toxin on immune function of yellow-feathered broiler chickens.	Wang GH, Xue CY, Chen F, Ma YL, Zhang XB, Bi YZ, Cao YC.	Poult. Sci.	2009	88(3):504-10		
380	Mycoflora and mycotoxin production in oilseed cakes during farm storage.	Lanier C, Heutte N, Richard E, Bouchart V, Lebailly P, Garon D.	J. Agric. Food Chem.	2009	57(4):1640-5		
381	Silibinin protects OTA-mediated TNF- α release from perfused rat livers and isolated rat Kupffer cells.	Al-Anati L, Essid E, Reinehr R, Petzinger E.	Mol. Nutr. Food Res.	2009	53(4):460-6		
382	Aggravation of pathogenesis mediated by ochratoxin A in mice infected with <i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i> .	Kibugu JK, Ngeranwa JJ, Makumi JN, Gathumbi JK, Kagira JM, Mwangi JN, Muchiri MW, Mdachi RE.	Parasitology.	2009	136(3):273-81		
383	Ochratoxin A induces apoptosis in neuronal cells.	Zhang X, Boesch-Saadatmandi C, Lou Y, Wolfram S, Huebbe P, Rimbach G.	Genes Nutr.	2009	4(1):41-8		
384	Formation of 2'-deoxyguanosine-carbon 8-bound ochratoxin A adduct in rat kidney DNA.	Pfohl-Leschkowicz A, Gabryelski W, Manderville RA.	Mol. Nutr. Food Res.	2009	53(1):154-5		
385	Ecophysiological factor effect on growth rate, lag phase and ochratoxin A production by <i>Aspergillus niger</i> aggregate strains on irradiated peanut seeds.	Astoreca A, Barberis C, Magnoli C, Combina M, Dalcero A.	Int J Food Microbiol.	2009	129(2):131-5		
386	Influence of ecophysiological factors on growth, lag phase and ochratoxin A production by <i>Aspergillus niger</i> aggregate strains in irradiated corn grains.	Astoreca A, Barberis C, Magnoli C, Combina M, Dalcero A.	Int J Food Microbiol.	2009	129(2):174-9		
387	Mycotoxins and the kidney: modes of action for renal tumor formation by ochratoxin A in rodents.	Mally A, Dekant W.	Mol. Nutr. Food Res.	2009	53(4):467-78		
388	Ochratoxin A in cereal-derived products in Turkey: occurrence and exposure assessment.	Kabak B.	Food Chem. Toxicol.	2009	47(2):348-52		
389	Characterisation of a pks gene which is expressed during ochratoxin A production by <i>Aspergillus carbonarius</i> .	Gallo A, Perrone G, Solfrizzo M, Epifani F, Abbas A, Dobson AD, Mulè G.	Int J Food Microbiol.	2009	129(1):8-15		

かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査 文献リスト

整理番号	文献名	著者	掲載誌名	掲載年	掲載巻(号):ページ	評価書引用	備考
390	Effect of ochratoxin A on cell survival and collagen homeostasis in human mesangial cells in primary culture.	Schwerdt G, Holzinger H, Königs M, Humpf HU, Gekle M.	Food Chem. Toxicol.	2009	47(1):209-13		
391	Moulds and ochratoxin A on surfaces of artisanal and industrial dry sausages.	Iacumin L, Chiesa L, Boscolo D, Manzano M, Cantoni C, Orlic S, Comi G.	Food Microbiol.	2009	26(1):65-70		
392	Aspergillus westerdijkiae polyketide synthase gene "aoks1" is involved in the biosynthesis of ochratoxin A.	Bacha N, Atoui A, Mathieu F, Liboz T, Lebrihi A.	Fungal Genet Biol.	2009	46(1):77-84		
393	Balkan endemic nephropathy: a still unsolved puzzle.	Schiller A, Gusbeth-Tatomir P, Pavlovic N, Ferluga D, Spasovski G, Covic A.	J Nephrol.	2008	21(5):673-80. Review.		
394	Efficacy of a new ochratoxin-binding agent (Ocratox) to counteract the deleterious effects of ochratoxin A in laying hens.	Denli M, Blandon JC, Guynot ME, Salado S, Perez JF.	Poult. Sci.	2008	87(11):2266-72		
395	Ultraviolet-C and induced stilbenes control ochratoxinogenic Aspergillus in grapes.	Selma MV, Freitas PM, Almela L, González-Barrio R, Espín JC, Suslow T, Tomás-Barberán F, Gil MI.	J. Agric. Food Chem.	2008	56(21):9990-6		
396	Clinico-pathomorphological, serum biochemical and histological studies in broilers fed ochratoxin A and a toxin deactivator (Mycofix Plus).	Hanif NQ, Muhammad G, Siddique M, Khanum A, Ahmed T, Gadahai JA, Kaukab G.	Br Poult Sci.	2008	49(5):632-42		
397	Different apoptotic pathways induced by zearalenone, T-2 toxin and ochratoxin A in human hepatoma cells.	Bouaziz C, Sharaf El Dein O, El Goll E, Abid-Essefi S, Brenner C, Lemaire C, Bacha H.	Toxicology	2008	254(1-2):19-28		
398	The involvement of mycotoxins in the development of endemic nephropathy.	Peraica M, Domijan AM, Miletić-Medved M, Fuchs R.	Wien Klin Wochenschr.	2008	120(13-14):402-7. Review		
399	A cDNA-AFLP approach to study ochratoxin A production in Aspergillus carbonarius.	Botton A, Ferrigo D, Scopel C, Causin R, Bonghi C, Ramina A.	Int J Food Microbiol.	2008	127(1-2):105-15		
400	Inula crithmoides extract protects against ochratoxin A-induced oxidative stress, clastogenic and mutagenic alterations in male rats.	Abdel-Wahhab MA, Abdel-Azim SH, El-Nekeety AA.	Toxicon	2008	52(4):566-73		
401	Effects of aging and heat treatment on whole yeast cells and yeast cell walls and on adsorption of ochratoxin A in a wine model system.	Nunez YP, Pueyo E, Carrascosa AV, Martínez-Rodríguez AJ.	J. Food Prot.	2008	71(7):1496-9		
402	Emblca officinalis aqueous extract ameliorates ochratoxin-induced lipid peroxidation in the testis of mice.	Verma R, Chakraborty D.	Acta Pol Pharm.	2008	65(2):187-94		
403	Ochratoxin A carcinogenicity involves a complex network of epigenetic mechanisms.	Marin-Kuan M, Cavin C, Delatour T, Schilter B.	Toxicon	2008	52(2):195-202		
404	Differential modification of inflammatory enzymes in J774A.1 macrophages by ochratoxin A alone or in combination with lipopolysaccharide.	Ferrante MC, Raso GM, Bilancione M, Esposito E, Iacono A, Meli R.	Toxicol. Lett.	2008	181(1):40-6		
405	Individual and combined effects of ochratoxin A and citrinin on viability and DNA fragmentation in cultured Vero cells and on chromosome aberrations in mice bone marrow cells.	Bouslimi A, Bouaziz C, Ayed-Boussema I, Hassen W, Bacha H.	Toxicology	2008	251(1-3):1-7		
406	Identification and in vitro cytotoxicity of ochratoxin A degradation products formed during coffee roasting.	Cramer B, Königs M, Humpf HU.	J. Agric. Food Chem.	2008	56(14):5673-81		
407	Individual and combined effects of ochratoxin A and Salmonella enterica serovar Gallinarum infection on pathological changes in broiler chickens.	Gupta S, Jindal N, Khokhar RS, Asrani RK, Ledoux DR, Rottinghaus GE.	Avian Pathol.	2008	37(3):265-72		
408	Effect of ochratoxin A on redox-regulated transcription factors, antioxidant enzymes and glutathione-S-transferase in cultured kidney tubulus cells.	Boesch-Saadatmandi C, Loboda A, Jozkowicz A, Huebbe P, Blank R, Wolfram S, Dulak J, Rimbach G.	Food Chem. Toxicol.	2008	46(8):2665-71		
409	Predicting the growth/no-growth boundary and ochratoxin A production by Aspergillus carbonarius in pistachio nuts.	Marin S, Hodzic I, Ramos AJ, Sanchis V.	Food Microbiol.	2008	25(5):683-9		
410	Alterations in DNA, RNA and protein contents in liver and kidney of mice treated with ochratoxin and their amelioration by Emblica officinalis aqueous extract.	Verma R, Chakraborty D.	Acta Pol Pharm.	2008	65(1):3-9		
411	In vitro cytogenetic results supporting a DNA nonreactive mechanism for ochratoxin A, potentially relevant for its carcinogenicity.	Mosesso P, Cinelli S, Piñero J, Bellacima R, Pepe G.	Chem. Res. Toxicol.	2008	21(6):1235-43		

かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査 文献リスト

整理番号	文献名	著者	掲載誌名	掲載年	掲載巻(号):ページ	評価書引用	備考
412	Structure-activity relationships for the fluorescence of ochratoxin A: insight for detection of ochratoxin A metabolites.	Frenette C, Paugh RJ, Tozlovanu M, Juzio M, Pfohl-Leschkowicz A, Manderville RA.	Anal Chim Acta.	2008	617(1-2):153-61		
413	Study of the Ochratoxin A effect on <i>Aspergillus parasiticus</i> growth and aflatoxin B1 production.	Dimitrakellis V, Meimaroglou DM, Markaki P.	Food Chem. Toxicol.	2008	46(7):2435-9		
414	Modulating effects of fumonisin B1 and ochratoxin A on leukocytes and messenger cytokines of the human immune system.	Odhav B, Adam JK, Bhoola KD.	Int Immunopharmacol.	2008	8(6):799-809		
415	Functional and immunochemical characterization of a novel organic anion transporter Oat8 (Slc22a9) in rat renal collecting duct.	Tokuyama H, Anzai H, Ljubojevic M, Ohtsu N, Sakata T, Miyazaki H, Nonoguchi H, Islam R, Onozato M, Tojo A, Tomita K, Kanai Y, Igarashi T, Sabatini F, Fedou H.	Cell Physiol. Biochem.	2008	21(4):269-78		
416	Gene expression changes induced by ochratoxin A in renal and hepatic tissues of male F344 rat after oral repeated administration.	Arbillaga L, Vettorazzi A, Gil AG, van Delft JH, García-Jalón JA, López de Cerain A.	Toxicol. Appl. Pharmacol.	2008	230(2):197-207		
417	Mycotoxic and aristolochic acid theories of the development of endemic nephropathy.	Peraica M, Domijan AM, Sarić M.	Arh. Hig. Rada Toksikol.	2008	59(1):59-65. Review		
418	Metals and kidney markers in adult offspring of endemic nephropathy patients and controls: a two-year follow-up study.	Karmaus W, Dimitrov P, Simeonov V, Tsolova S, Bonev A, Georgieva R.	Environ Health.	2008	7:11		
419	[The risk assessment of mycotoxins and its international trends]	Konishi Y, Sugiyama K.	Shokuhin Eiseigaku Zasshi.	2008	48(1):1-10. Review. Japanese. No abstract available		
420	Reduction of ochratoxin A levels in red wine by bentonite, modified bentonites, and chitosan.	Kurtbay HM, Bekçi Z, Merdivan M, Yurdakoç K.	J. Agric. Food Chem.	2008	56(7):2541-5		
421	Evaluation of putative biomarkers of nephrotoxicity after exposure to ochratoxin A in vivo and in vitro.	Rached E, Hoffmann D, Blumbach K, Weber K, Dekant W, Mally A.	Toxicol. Sci.	2008	103(2):371-81		
422	Both direct and indirect effects account for the pro-inflammatory activity of enteropathogenic mycotoxins on the human intestinal epithelium: stimulation of interleukin-8 secretion, potentiation of interleukin-1beta effect and increase in the transendothelial passage of endotoxin.	Maresca M, Yahi N, Younès-Sakr L, Boyron M, Caporiccio B, Fantini J.	Toxicol. Appl. Pharmacol.	2008	228(1):84-92		
423	Mycelial growth and ochratoxin A production by <i>Aspergillus section Nigri</i> on simulated grape medium in modified atmospheres.	Valero A, Begum M, Hocking AD, Marín S, Ramos AJ, Sanchis V.	J Appl Microbiol.	2008	105(2):372-9		
424	Interpretation of the pharmacokinetics of ochratoxin A in blood plasma of rats, during and after acute or chronic ingestion.	Mantle PG.	Food Chem. Toxicol.	2008	46(5):1808-16		
425	Effect of lime-induced leaf chlorosis on ochratoxin A, trans-resveratrol, and epsilon-viniferin production in grapevine (<i>Vitis vinifera</i> L.) berries infected by <i>Aspergillus carbonarius</i> .	Bavaresco L, Vezzulli S, Civardi S, Gatti M, Battilani P, Pietri A, Ferrari F.	J. Agric. Food Chem.	2008	56(6):2085-9		
426	Ochratoxin A inhibits the production of tissue factor and plasminogen activator inhibitor-2 by human blood mononuclear cells: another potential mechanism of immune-suppression.	Rossiello MR, Rotunno C, Coluccia A, Carratù MR, Di Santo A, Evangelista V, Semeraro N, Colucci M.	Toxicol. Appl. Pharmacol.	2008	229(2):227-31		
427	Managing ochratoxin A risk in the grape-wine food chain.	Visconti A, Perrone G, Cozzi G, Solfrizzo M.	Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.	2008	25(2):193-202		
428	Effects of ochratoxin A on some production traits, lipid peroxide and glutathione redox status of weaned piglets.	Balogh K, Hausenblasz J, Weber M, Erdélyi M, Fodor J, Mézes M.	Acta Vet Hung.	2007	55(4):463-70		
429	Emerging fusarium-mycotoxins fusaproliferin, beauvericin, enniatins, and moniliformin: a review.	Jestoi M.	Crit Rev Food Sci Nutr.	2008	48(1):21-49. Review		
430	Inhibition of species of the <i>Aspergillus section Nigri</i> and ochratoxin A production in grapes by fusapyrone.	Favilla M, Pascale M, Ricelli A, Evidente A, Amalfitano C, Altomare C.	Appl. Environ. Microbiol.	2008	74(7):2248-53		
431	Influence of nitrogen and carbon sources on the production of ochratoxin A by ochratoxigenic strains of <i>Aspergillus</i> spp. isolated from grapes.	Medina A, Mateo EM, Valle-Algarra FM, Mateo F, Mateo R, Jiménez M.	Int J Food Microbiol.	2008	122(1-2):93-9		
432	Impact of water activity and temperature on growth and ochratoxin A production of two <i>Aspergillus carbonarius</i> isolates from wine grapes in Greece.	Tassou CC, Natskouli PI, Panagou EZ, Spiropoulos AE, Magan N.	J. Food Prot.	2007	70(12):2884-8		
433	Distribution of ochratoxin A in plasma and tissues of rats fed a naturally contaminated diet amended with micronized wheat fibres: effectiveness of mycotoxin sequestering activity.	Aoudia N, Tangni EK, Larondelle Y.	Food Chem. Toxicol.	2008	46(3):871-8		

かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査 文献リスト

整理番号	文献名	著者	掲載誌名	掲載年	掲載巻(号):ページ	評価書引用	備考
434	Detoxification of patulin and ochratoxin A, two abundant mycotoxins, by lactic acid bacteria.	Fuchs S, Sontag G, Stidl R, Ehrlich V, Kundi M, Knasmüller S.	Food Chem. Toxicol.	2008	46(4):1398-407		
435	Modelling the effect of temperature and water activity on the growth of two ochratoxigenic strains of <i>Aspergillus carbonarius</i> from Greek wine grapes.	Tassou CC, Panagou EZ, Natskoulis P, Magan N.	J Appl Microbiol.	2007	103(6):2267-76		
436	Efficacy of natamycin for control of growth and ochratoxin A production by <i>Aspergillus carbonarius</i> strains under different environmental conditions.	Medina A, Jiménez M, Mateo R, Magan N.	J Appl Microbiol.	2007	103(6):2234-9		
437	Hepatocyte growth factor increases uptake of estradiol 17beta-D-glucuronide and Oatp1 protein level in rat hepatocytes.	Iwakiri T, Okumura M, Matsunaga N, Ichihara E, Shiotsuki S, Nagata M, Kumagai Y, Kai H, Arimori K.	Eur J Pharmacol.	2008	580(1-2):19-26		
438	Heat shock proteins (Hsp 70) response is not systematic to cell stress: case of the mycotoxin ochratoxin A.	Hassen W, Ayed-Boussema I, Bouslimi A, Bacha H.	Toxicology	2007	242(1-3):63-70		
439	Role of environmental toxins in endemic (Balkan) nephropathy. October 2006, Zagreb, Croatia.	Grollman AP, Jelaković B.	J Am Soc Nephrol.	2007	18(11):2817-23		
440	Ochratoxin A production in relation to ecophysiological factors by <i>Aspergillus section Nigri</i> strains isolated from different substrates in Argentina.	Astoreca A, Magnoli C, Barberis C, Chiacchiera SM, Combina M, Dalcero A.	Sci Total Environ.	2007	388(1-3):16-23		
441	In vitro removal of ochratoxin A by wine lactic acid bacteria.	Del Prete V, Rodriguez H, Carrascosa AV, de las Rivas B, Garcia-Moruno E, Muñoz R.	J. Food Prot.	2007	70(9):2155-60		
442	Mycotoxins and the pet food industry: toxicological evidence and risk assessment.	Boermans HJ, Leung MC.	Int J Food Microbiol.	2007	119(1-2):95-102		
443	New perspectives in safety and quality enhancement of wine through selection of yeasts based on the parietal adsorption activity.	Caridi A.	Int J Food Microbiol.	2007	120(1-2):167-72 Review		
444	Cytotoxicity and apoptosis induced by fumonisin B(1), beauvericin and ochratoxin A in porcine kidney PK15 cells: effects of individual and combined treatment.	Klarić MS, Rumora L, Ljubanović D, Pepelnjak S.	Arch. Toxicol.	2007	82(4):247-55		
445	Inhibition of ochratoxin A production and growth of <i>Aspergillus</i> species by phenolic antioxidant compounds.	Palumbo JD, O'Keeffe TL, Mahoney NE.	Mycopathologia	2007	164(5):241-8		
446	Physiological relationship between food preservatives, environmental factors, ochratoxin and <i>otapksPV</i> gene expression by <i>Penicillium verrucosum</i> .	Schmidt-Heydt M, Baxter E, Geisen R, Magan N.	Int. J. Food Microbiol.	2007	119(3):277-83		
447	Comments on an MNF review about ochratoxin A.	Degen GH, Gerber MM, Stock S.	Mol. Nutr. Food Res.	2007	51(9):1189 No abstract available.		
448	Effect of carbendazim and physicochemical factors on the growth and ochratoxin A production of <i>Aspergillus carbonarius</i> isolated from grapes.	Medina A, Mateo R, Valle-Algarra FM, Mateo EM, Jiménez M.	Int J Food Microbiol.	2007	119(3):230-5		
449	New molecular and field evidences for the implication of mycotoxins but not aristolochic acid in human nephropathy and urinary tract tumor.	Pfohl-Leszkowicz A, Tozlovanu M, Manderville R, Peraica M, Castegnaro M, Stefanovic V.	Mol. Nutr. Food Res.	2007	51(9):1131-46		
450	Ochratoxin A in liquorice as affected by processing methods.	Ariño A, Herrera M, Langa E, Raso J, Herrera A.	Food Addit. Contam.	2007	24(9):987-92		
451	Prevention of ochratoxin A-induced neural tube defects by folic acid in the genetic polydactyly/arhinencephaly mouse, Pdn/Pdn.	Katagiri R, Kurome M, Teshima Y, Ueta E, Naruse I.	Congenit Anom (Kyoto)	2007	47(3):90-6		
452	The involvement of oxidative stress in ochratoxin A and fumonisin B1 toxicity in rats.	Domijan AM, Peraica M, Vrdoljak AL, Radić B, Zlender V, Fuchs R.	Mol. Nutr. Food Res.	2007	51(9):1147-51		
453	<i>Aspergillus brasiliensis</i> sp. nov., a biserial black <i>Aspergillus</i> species with world-wide distribution.	Varga J, Kocsubé S, Tóth B, Frisvad JC, Perrone G, Susca A, Meijer M, Samson RA.	Int J Syst Evol Microbiol.	2007	57(Pt 8):1925-32		
454	Effect of preharvest fungicides and interacting fungi on <i>Aspergillus carbonarius</i> growth and ochratoxin A synthesis in dehydrating grapes.	Valero A, Marín S, Ramos AJ, Sanchis V.	Lett Appl Microbiol.	2007	45(2):194-9		
455	DNA ploidy distribution in renal tumours induced in male rats by dietary ochratoxin A.	Brown AL, Odell EW, Mantle PG.	Exp. Toxicol. Pathol.	2007	59(2):85-95		

かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査 文献リスト

整理番号	文献名	著者	掲載誌名	掲載年	掲載巻(号):ページ	評価書引用	備考
456	Role of exposure analysis in solving the mystery of Balkan endemic nephropathy.	Long DT, Voice TC.	Croat Med J.	2007	48(3):300-11. Review		
457	Ochratoxin A-induced mutagenesis in mammalian cells is consistent with the production of oxidative stress.	Palma N, Cinelli S, Sapora O, Wilson SH, Dogliotti E.	Chem. Res. Toxicol.	2007	20(7):1031-7		
458	Protective effect of cyanidin 3-O-beta-D-glucoside on ochratoxin A-mediated damage in the rat.	Di Giacomo C, Acquaviva R, Piva A, Sorrenti V, Vanella L, Piva G, Casadei G, La Fauci L, Ritieni A, Bognanno M, Di Renzo L, Barcellona M, Modesto M, Colucci F.	Br J Nutr.	2007	98(5):937-43		
459	Assessment of the multi-mycotoxin-binding efficacy of a carbon/aluminosilicate-based product in an in vitro gastrointestinal model.	Avantaggiato G, Havenaar R, Visconti A.	J. Agric. Food Chem.	2007	55(12):4810-9		
460	Regulations relating to mycotoxins in food: perspectives in a global and European context.	van Egmond HP, Schothorst RC, Jonker MA.	Anal Bioanal Chem.	2007	389(1):147-57. Review		
461	Ochratoxin A displaces claudins from detergent resistant membrane microdomains.	Lambert D, Padfield PJ, McLaughlin J, Cannell S, O'Neill CA.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	2007	358(2):632-6		
462	Agrobacterium-mediated insertional mutagenesis of the ochratoxinogenic fungus <i>Aspergillus westerdijkiae</i> .	Mata MM, Taniwaki MH, Iamanaka BT, Sartori D, Oliveira AL, Furlaneto MC, Fungaro MH.	Can. J. Microbiol.	2007	53(1):148-51		
463	Penicillium populations in dry-cured ham manufacturing plants.	Battilani P, Pietri VA, Giorni P, Formenti S, Bertuzzi T, Toscani T, Virgili R, Kozakiewicz Z.	J. Food Prot.	2007	70(4):975-80		
464	Suppression of ochratoxin biosynthesis by naturally occurring alkaloids.	Lee SE, Park BS, Bayman P, Baker JL, Choi WS, Campbell BC.	Food Addit. Contam.	2007	24(4):391-7		
465	Effect of temperature and relative humidity during transportation on green coffee bean moisture content and ochratoxin A production.	Palacios-Cabrera HA, Menezes HC, Iamanaka BT, Canepa F, Teixeira AA, Carvalhaes N, Santi D, Leme PT, Yotsuyanagi K, Taniwaki MH.	J. Food Prot.	2007	70(1):164-71		
466	Effect of chemical treatments on ochratoxinogenic fungi and common mycobiota of grapes (<i>Vitis vinifera</i>).	Belli N, Marín S, Argilés E, Ramos AJ, Sanchis V.	J. Food Prot.	2007	70(1):157-63		
467	Ochratoxin A: An overview on toxicity and carcinogenicity in animals and humans.	Prohl-Leskowicz A, Manderville RA.	Mol. Nutr. Food Res.	2007	51(1):61-99. Review		
468	Effect of intra and interspecific interaction on OTA production by <i>A. section Nigri</i> in grapes during dehydration.	Valero A, Oliván S, Marín S, Sanchis V, Ramos AJ.	Food Microbiol.	2007	24(3):254-9		
469	Ochratoxin degradation and adsorption caused by astaxanthin-producing yeasts.	Péteri Z, Téren J, Vágvolgyi C, Varga J.	Food Microbiol.	2007	24(3):205-10		
470	Effects of repeated ochratoxin exposure on renal cells in vitro.	Heussner AH, O'Brien E, Dietrich DR.	Toxicol. In Vitro.	2007	21(1):72-80		
471	Experimental coccidiosis provoked by <i>Eimeria acervulina</i> in chicks simultaneously fed on ochratoxin A contaminated diet.	Koynarski V, Stoev S, Grozeva N, Mirtcheva T, Daskalov H, Mitev J, Mantle P.	Res. Vet. Sci.	2007	82(2):225-31		
472	In vitro biosorption of ochratoxin A on the yeast industry by-products: comparison of isotherm models.	Ringot D, Lerzy B, Chaplain K, Bonhoure JP, Auclair E, Larondelle Y.	Bioresour Technol.	2007	98(9):1812-21		
473	Ochratoxin A: Potential mechanisms of toxicity and carcinogenicity	Schilter B, Marin-Kuan M, Delatour T, Nestler S, Mantle P, Cavin C.	Food Addit. Contam.	2005	Suppl 1:88-93		
474	Metabonomic study of ochratoxin A toxicity in rats after repeated administration: Phenotypic anchoring enhances the ability for biomarker discovery.	Sieber M, Wagner S, Rached E, Amberg A, Mally A, Dekant W.	Chem. Res. Toxicol.	2009	22(7):1221-1231		
475	Estimation of dietary intake of ochratoxin A from liquorice confectionery.	Herrera M, Herrera A, Fiorentino C.	Food Chem. Toxicol.	2009	47(8): 2002-2006		
476	A different kinetic profile of ochratoxin A in mature male rats.	Vettorazzi A, Gonzalez-Penas E, Troconiz IF, Arbillage L, Corcuera LA, Gil AG, de Cerain AL.	Food Chem. Toxicol.	2009	47(8): 1921-1927		
477	Influence of <i>Lobesia botrana</i> field control on black aspergilli rot and ochratoxin A contamination in grapes.	Cozzi G, Haidukowski M, Perrone G, Visconti A., Lorigrieco A.	J. Food Prot.	2009	72(4): 894-897		

かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査 文献リスト

整理番号	文献名	著者	掲載誌名	掲載年	掲載巻(号):ページ	評価書引用	備考
478	Molecular characterization of a black Aspergillus isolates responsible for ochratoxin A contamination in grapes and wine in relation to taxonomy of Aspergillus section Nigri.	Martinez-Culebras PV, Crespo-Sempere A, Sanchez-Hervas M, Elizaquivel P, Aznar R, Ramon D.	Int. J. Food Microbiol.	2009	132(1): 33-41		
479	Toxicities induced in cultured human hepatocarcinoma cells exposed to ochratoxin A: oxidative stress and apoptosis status.	El Golli Bennour E, Rodriguez-Enfedaque A, Bouaziz C, Ladjimi M, Renaud F, Bacha H.	J. Biochem. Mol. Toxicol.	2009	23(2): 87-96		
480	Effectiveness of mycotoxin sequestration activity of micronized wheat fibres on distribution of ochratoxin A in plasma, liver and kidney of piglets fed a naturally contaminated diet.	Aoudia N, Callu P, Grosjean F, Larondelle Y.	Food Chem. Toxicol.	2009	47(7): 1485-1489		
481	Enterohepatic circulation of ochratoxin A in rats.	Fuchs, R., Radić, B., Peraica, M., Hult, K., Pleština, R.	Period. Biol.	1988	90(1): 39-42	JECFA	
482	Feeding experiments with ochratoxin A contaminated barley for bacon pigs. 5 Ochratoxin A in pig blood.	Mortensen, H.P., Hald, B. and Madsen, A.	Acta. Agric. Scand.	1983	33: 235-239	JECFA	
483	Assessment of the distribution and elimination of ochratoxin A in the pregnant rat.	Ballinger MB, Phillips TD, Kubena LF.	J. Food Saf.	1986	8: 11-24	JECFA	
484	Ochratoxin A in pig blood: Method of analysis and use as a tool for feed studies.	Hult K, Hökby E, Häggglund U, Gatenbeck S, Rutqvist L, Sellyey G.	Appl. Environ. Microbiol.	1979	38(5): 772-776	JECFA	
485	Ochratoxin A contaminated barley for sows and piglets: Pig performance and residues in milk and pigs.	Mortensen, H.P., Hald, B., Larsen, A.E. and Madsen, A.	Acta. Agric. Scand.	1983	33: 349-352	JECFA	
486	Molecular aspects of renal anionic drug transport.	Russel, F.G.M., Masereeuw, R. and van Aubel, R.A.M.H.	Annu. Rev. Physiol.	2002	64: 563-594	JECFA	
487	Gender-specific and developmental influences on the expression of rat organic anion transporters.	Buist, S.C.N., Cherrington, N.J., Dyran, S.C., Hartley, P. and Klqqsse, C.D.	J. Pharmacol. Exp. Ther.	2002	301(1): 145-151	JECFA	
488	Rat and mouse differences in gender-predominant expression of organic anion transporter (OAT1; SCL22A6-8) mRNA levels.	Buist, S.C.N. and Klaassen, C.D.	Drug Metabol. Dispos.	2004	32(6): 620-625	JECFA	
489	Ochratoxin A: On the mode of action of a ubiquitous mycotoxin.	Röschenyhaler, R., Creppy, E.E. and Dirheimer, G.	J. Toxicol. Toxin Rev.	1984	3(1): 53-86	JECFA	
490	In vitro inhibition of yeast phenylalanyl-tRNA synthetase by ochratoxin A.	Creppy EE, Lugnier AAJ, Fasiolo F, Heller K, Röschenyhaler R, Dirheimer G.	Chem. Biol. Intera.	1979	24: 257-261	JECFA	
491	Effects of drug metabolizing enzyme inducers on carcinogenesis and toxicity of ochratoxin A in mice.	Suzuki S, Moroi K, Kanisawa M, Satoh T.	Toxicol. Lett.	1986	31(Suppl.): 206	JECFA	Abstract
492	[Clinical observations in the pig in relation to the mycotoxins ochratoxin A and zearalenone.]	Barnikol, H. and Thalmann, A.	Tierärztl. Umsch.	1988	43: 74-82	JECFA	
493	Formation of (4R)-4-hydroxyochratoxin A and ochratoxin α from ochratoxin A by rats.	Støren, O., Helgerud, P., Holm, H. and Størmer, F.C.	Proceedings, V International IUPAC Symposium Mycotoxins and Phycotoxins, September 1-3, 1982,	1982	321-324	JECFA	
494	Degradation of ochratoxin A in rumen.	Petterson, H., Kiessling, K.-H. and Ciszuk, P.	Proceedings, V International IUPAC Symposium Mycotoxins and Phycotoxins, September 1-3, 1982	1982	313-316	JECFA	
495	Alterations in calcium homeostasis as a possible cause of ochratoxin A nephrotoxicity.	Rahimtula, A.D. and Chong, X.	IARC Scientific Publications No. 115	1991	207-214	JECFA	
496	Microbial food toxicants: Ochratoxins.	Harwig, J., Kuiper-Goodman, T. and Scott, P.M.	In: Rechcigl, M., ed., Handbook of Foodborne Diseases of Biological Origin, Boca Raton, FL: CRC Press	1983	193-238	JECFA	

かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査 文献リスト

整理番号	文献名	著者	掲載誌名	掲載年	掲載巻(号):ページ	評価書引用	備考
497	Synergistic effect of citrinin on hepatorenal carcinogenesis of ochratoxin in mice.	Kanisawa, M.	In: Kurata, H. and Ueno, Y., Toxigenic Fungi - Their Toxins and Health Hazard, Tokyo: Kodansha and Amsterdam: Elsevier, IV-3	1984	245-254	JECFA	
498	Toxicity of ochratoxin A. I. Embryotoxic and teratogenic effect in rats.	More, J. and Galtier, P.	Ann. Rech. Vet	1974	5:167-178	JECFA	
499	Toxicity of ochratoxin A. II. Effect of treatment on the progeny (F1 and F2) of intoxicated rats.	More, J. and Galtier, P.	Ann. Rech. Vet	1975	6: 379-389	JECFA	
500	Teratogenic effect in rabbits of simultaneous exposure to ochratoxin A and aflatoxin B1 with special reference to microscopic effects.	Wangikar, P.B., Dwivedi, P., Sinha, N., Sharma, A.K. and Telang, A.G.	Toxicology	2005	215: 37-47	JECFA	
501	Validation and comparative studies on 180 chemicals with S.typhimurium strains and V79 Chinese hamster cells in the presence of various metabolizing systems.	Bartsch, H., Malavaille, C., Camus, A.M., Martel-Planche, G., Brun, G., Hautefeuille, A., Sabadie, N., Barbin, A., Kuoki, T., Drevon, C., Piccoli, A. and Montesano, R.	Mutat. Res.	1980	76: 1-50	JECFA	
502	Mutagenicity and effects of ochratoxin A on the frequency of sister chromatid exchange after metabolic activation.	Hennig, A., Fink-Gremmels, J. and Leistner, L.	In: Castegnaro, M., Plestina, R., Dirheimer, G., Chernozemsky, I.N. and Bartsch, H., eds, Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours, Lyon, France, International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific	1991	255-260	JECFA	
503	Genotoxic effect of the mycotoxin ochratoxin A in cultured human urothelial cells.	Flieger, A., Dorrenhaus, A. Golka, K. Schulze, H. and Föllmann, W.	Occup.Hyg.	1998	4: 297-307	JECFA	
504	DNA adduct formation in mice treated with ochratoxin A.	Pfohl-Leszkowicz, A., Chakor, K., Creppy, E.E. and Dirheimer, G.	In: Castegnaro, M., Plestina, R., Dirheimer, G., Chernozemsky, I.N. and Bartsch, H., eds, Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours, Lyon, France, International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publication No. 115)	1991	245-253	JECFA	
505	Ochratoxin A-related DNA adducts in urinary tract tumours of Bulgarian subjects.	Pfohl-Leszkowicz, A., Grosse, Y., Castegnaro, M., Nicolov, I.G., Chernozemsky, I.N., Bartsch, H., Betbeder, A.M., Creppy, E.E. and Dirheimer, G.	Postlabelling Methods for Detection of DNA Adducts: Ed. D.H.Phillips, M.Castegnaro and H.Bartsch, Lyon, International Agency for Research on Cancer.(IARC Scientific Publication No.124)	1993	141-148	JECFA	
506	Genotoxicity of the hydroquinone metabolite of ochratoxin A: Structure-activity relationships for covalent DNA adduction.	Tozlovanu, M., Faucet-Marquis, V., Pfohl-Leszkowicz, A. and Manderville, R.A.	Che. Res. Toxicol.	2006	19: 1241-1247	JECFA	
507	Short term toxicity of ochratoxin A: Some biochemical lesions in the rat.	Hatey, F. and Galtier, P.	Ann. Rech. Vet.	1977	8(1): 7-12	JECFA	
508	Evaluation of nephrotoxicity using isolated nephron segment.	Endou, H., Koseki, C., Yamada, H. and Obara, T.	Dev. Toxicol. Environ. Sci.	1986	14: 207-216	JECFA	
509	Characterization of the cytochrome P450 isozyme that metabolizes ochratoxin A, using metabolic inducers, inhibitors, and antibodies.	Hietanen, E., Bartsch, H., Bereziat, J.C., Castegnaro, M. and Michelin, J.	In: Castegnaro, M., Plestina, R., Dirheimer, G., Chernozemsky, I.N. and Bartsch, H., eds., Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours. (IARC Scientific Publication No. 115)	1991	297-304	JECFA	

かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査 文献リスト

整理番号	文献名	著者	掲載誌名	掲載年	掲載巻(号):ページ	評価書引用	備考
510	Chemically induced cell proliferation as a criterion in selecting doses for long-term bioassays.	Swenberg,J.A. and Maronpot,R.R.	In: Chemically Induced Cell Proliferation: Implications for Risk Assessment, New York: Wiley-Liss	1991	245-251	JECFA	
511	Renal carcinogenesis	Dietrich,D.R. and Swenberg,J.A.	In: Hook,J.B. and Goldstein,R.S., eds, Toxicology of the Kidney, New York: Raven Press	1993	495-537	JECFA	
512	Serum levels of ochratoxin A in healthy adults in Tuscany: correlation with individual characteristics and between repeat measurements.	Palli,D., Miraglia,M., Saieva,C., Masala,G., Cava,E., Colatosti,M., Corsi,A.M., Russo,A. and Brera,C.	Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.	1999	8: 265-269	JECFA	
513	Variation of ochratoxin A concentration in the blood of healthy populations in some Croatian cities.	Peraica,M., Domijan,A.M., Matasin,M., Lucic,A., Radic,B., Delas,F., Horvat,M., Bosanac,I., Balija,M. and Grgicevic,D.	Arch. Toxicol.	2001	75: 410-414	JECFA	
514	Levels of ochratoxin A in blood from Norwegian and Swedish blood donors and their possible correlation with food consumption.	Thuvander,A., Paulsen,J.E., Axberg,K., Johansson,N., Vidnes,A., Enghardt-Barbieri,H., Trygg,K., Lund-Larsen,K., Jahl,S., Widenfalk,A., Bosnes,V., Alexander,J., Hult,K. and Olsen,M.	Food Chem.Toxicol.	2001	39: 2001	JECFA	
515	Ochratoxin A in human plasma in Morocco: a preliminary survey.	Filali,A., Betbeder,A.M., Baudrimont,I., Benayad,A. Soulaymani,R. and Creppy,E.E.	Hum. Exp. Toxicol.	2002	21: 241-245	JECFA	
516	Ochratoxin A levels in human plasma and foods in Lebanon.	Assaf,H., Beitbeder,A.M., Creppy,E.E., Pallardy,M. and Azouri,H.	Hum. Exp. Toxicol.	2004	23: 495-501	JECFA	
517	Ochratoxin A in maternal and foetal blood and in maternal milk.	Postupolski, J., Karlowski,K. and Kubik,P.	Rocz. Panstw. Zaki. Hig.	2006	57: 23-30	JECFA	
518	Preliminary study of ochratoxin A in human plasma in agricultural zones of Chile and its relation to food consumption.	Munoz,K., Vega,M., Rios,G., Munoz,S. and Madariaga,R.	Food Chem.Toxicol.	2006	44: 1884-1889	JECFA	
519	Survey of Argentinean human plasma for ochratoxin A.	Pacin, A.M., Ciancio,E.V., Motta,E., Resnik,S.L., Villa,D. and Olsen,M.	Food Addit. Contam.	2008	25(5): 835-841	JECFA	
520	Rapid method for the determination of ochratoxin A in urine by immunoaffinity column clean-up and high-performance liquid chromatography.	Pascale,M. and Visconti,A.	Mycopathologia	2000	152: 91-95	JECFA	
521	Ochratoxin A content of urine samples of healthy humans in Hungary.	Fazekas,B., Tar,A. and Kovacs,M.	Acta Vet. Hung.	2005	53(1): 35-44	JECFA	
522	Estimation of ochratoxin A in portuguese population: New data on the occurrence in human urine by high performance liquid chromatography with fluorescence detection.	Pena,A., Seifrtova,M., Lino,C., Silveira,I. and Solich,P.	Food Chem.Toxicol.	2006	44: 1449-1454	JECFA	
523	Breast cancer resistance protein (Brp1/Abcg2) reduced systemic exposure of the dietary carcinogens aflatoxin A1, IQ and Trp-P-1 but also mediates their secretion into breast milk.	van Herwaarden,A.E., Wagenaar,E., Kaenekamp,B., Merino,G., Jonker,J.W. and Schinkel,A.H.	Carcinogenesis.	2006	27: 123-130	JECFA	
524	Determination of ochratoxin A in breast milk.	Gareis,M., Mätbauer,F., Bauer,J. and Gedek,B.	Z. Lebensm. Unters. Forsch.	1988	186: 114-117		
525	Contamination of human milk with ochratoxin A.	Micco,C., Ambrozzi,M.A., Miraglia,M., Brera,C., Onori,R. and Benelli,L.	In: Castegnaro,M., Plestina,R., Dirheimer,G., Chernozemsky,I.N. and Bartsch,H., eds, Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours, Lyon, France, International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publication No. 115)	1991	105-108		
526	Detection of ochratoxin A in human blood and colostrums.	Kovacs,F., Sandor,G., Vanyi,A., Domany,S. and Zomborsky-Kovacs,M.	Acta Vet. Hung.	1995	43: 393-400		
527	Ochratoxin A and aflatoxins in breast milk samples from Sierra Leone.	Jonsyn,F.E., Maxwell,S.M. and Hendricks,R.G.	Mycopathologia	1995	131: 121-126		

かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査 文献リスト

整理番号	文献名	著者	掲載誌名	掲載年	掲載巻(号):ページ	評価書引用	備考
528	The evaluation of ochratoxin A in human milk in Victoria (Australia).	Apostolou,E., El-Nezami,H.S., Ahokas,J.T. and Donohue,D.C.	Rev. Med. Vet.	1998	149: 709		
529	Presence of ochratoxin A in human milk in relation to dietary intake.	Skaug,M.A., Helland,I., Solvoll,K. and Saugstad,O.D.	Food Addit. Contam.	2001	18: 321-327		
530	Aflatoxin M1 and ochratoxin A in a human milk bank in the city of San Paulo, Brazil.	Navas,S.A., Sabino,M. and Rodriguez-Amaya,D.B.	Food Addit. Contam.	2005	22: 457-462		
531	Proucavanje na nefrite v Vracanska okolija. (in bulgarian).	Tancev,I., Evstatiev,P., Dorosiev,D., Panceva,Z. and Cvetkov,G.	Savremena Med.	1956	7: 14-29		
532	Pathoanatomical findings in kidneys of persons who died from endemic nephropathy.	Belicza,M., Radnic,M and Radosevic,Z.	In: Danilovic,V., ed., Proceedings of the 2nd Symposium on Endemic Nephropathy, Belgrade: Serbian Academy of Science and Arts	1979	103-108		未入手
533	Endemic nephropathy in Yugoslavia.	Radonic,M., Radosevic,Z. and Zupanic,V.	In: The kidney, Baltimore: Williams and Wilkins	1966	503-522		
534	Characteristics of clinical data on endemic nephropathy.	Borso,G.	In: Cvorisek,D., Ceovic,S. and Stavljenic-Rucavina,A., eds, Endemic Nephropathy in Croatia, Zagreb: Academia Croatia Scientiarum Medicarum	1966	73-75		未入手
535	Some pathomorphological features of Balkan endemic nephropathy in Croatia.	Vukelic, M., Sostaric,B. and Fuchs,R.	In: Castegnaro,M., Plestina,R., Dirheimer,G., Chernozemsky,I.N. and Bartsch,H., eds, Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours (IARC Scientific Publications No. 115)	1991	37-42		
536	Geographic correlation between the occurrence of endemic nephropathy and urinary tract tumors in Vratza district, Bulgaria.	Chernozemsky,I.N., Stoyanov,I.S., Petkova-Bocharova,T.K., Nicolov,I.G., Draganov,I.V., Stoichev,I., Tanchev,Y., Naidenov,D. and Kalcheva,N.D.	Int. J. Cancer	1977	19: 1-11		
537	Epidemiological features of endemic nephropathy in the focal area of Brodska Posavina, Croatia.	Ceovic,S. and Miletic-Medved,M.	In: Cvorisek,D., Ceovic,S. and Stavljenic-Rucavina,A., eds, Endemic Nephropathy in Croatia. Zagreb: Academia Croatia Scientiarum Medicarum	1996	7-12		未入手
538	Urothelial tumours in the region of Balkan endemic nephropathy.	Vukelic,M., Belitza,M., Ceovic,S., Radonic,M., Sostaric,B. and Plestina,R.	In: Dirheimer,G. and Schlagel,M., eds, Abstracts, 28th Congress of the European Society of Toxicology, 17-19 September 1987, Strasbourg	1987	58		未入手
539	Characteristics of urinary tract tumours in the area of Balkan endemic nephropathy in Croatia.	Sostaric,B. and Vukelic,M.	In: Castegnaro,M., Plestina,R., Dirheimer,G., Chernozemsky,I.N. and Bartsch,H., eds, Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours (IARC Scientific Publications No. 115)	1991	29-35		
540	[Comparison of upper urinary tract tumors in the region of Balkan endemic nephropathy with those in other Yugoslav regions.]	Djokic,M., Hadzi-Djokic,J., Nikolic,J., Dragicevic,D. and Radivojevic,D.	Prog. Urol.	1999	9: 61-68		
541	Mycotoxic porcine nephropathy: A possible model for Balkan endemic nephropathy.	Krogh,P.	In: Puhlev,A., ed, Endemic Nephropathy, Sofia: Publishing House of the Bulgarian Academy of Science	1974	266-270		

かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査 文献リスト

整理番号	文献名	著者	掲載誌名	掲載年	掲載巻(号):ページ	評価書引用	備考
542	Ochratoxin A contamination of foodstuffs in an area with Balkan (endemic) nephropathy.	Pavlovic,N., Plestina,R. and Krogh,P.	Acta Pathol. Microbiol. Scand. B	1979	87: 243-246		
543	Ochratoxin A in cow's milk and in human milk with corresponding human blood samples.	Breitholz-Emanuelsson,A, Olsen,M., Oskarsson,A., Palminger,I. and Hult,K.	J. AOAC Int.	1993	76: 742-846		
544	Ochratoxin A in laying hens.: Tissue deposition and passage into eggs.	Juskiewicz,T., Piskorska-Pliszczyńska,J. and Winsniewska,H.	In: Mycotoxins and Phycotoxins. Proceedings of the V international IUPAC Symposium, Vienna, Technical University, 1-2 September.	1982	122-125		
545	Detection of genotoxic properties of mycotoxins with the SOS chromotest.	Reið,J.	Naturwissenschaftern	1986	677-678		
546	The effects of ochratoxin A in feed on the blood content of lipids and proteins in chickens. [in Serbo-Croatian].	Rupic,V., Liker,B., Muzic,S., Bogdanic,I.C. and Balzer,I.	Arh. Hig. Rada. Toxikol.	1978	29: 139-145		
547	Histopathologic evaluation of rat kidney from toxicity and carcinogenicity studies with ochratoxin A.	Hard,D.C.	Expert report by International Life Science Institute, Washington DC,USA.	2000			未入手
548	Mycotoxin-producing strains of <i>Penicillium viridicatum</i> : Classification into subgroups.	Ciegler, A., Fennell,D.I., Sansing,R.W., Detroy,R.W.,	Appl.Microbiol.	1973	18:631-636		
549	New ochratoxin A producing species of <i>Aspergillus</i> section <i>Circumdati</i> .	Frisvad, J. C., Frank, J. M., Houbraken, J. A. M. P., Kuijpers, A. F. A., Samson, R. A.	Stud. Mycol.	2004	50:23-43		
550	Chemical and cytotoxicity survey on the production of ochratoxins and penicillic acid by <i>Aspergillus ochraceus</i> Wilhelm.	Natori, S., Sakaki, S., Kurata, H., Udagawa, S., Ichnoe, M., Saito, M., Umeda, M.	Chem.Pharm.Bull	1970	18:2259-2268		
551	米に着生する有害糸状菌の検索と分布について	宮木高明,山崎幹夫,堀江義一,宇田川俊一	食衛誌	1970	11:373-380		
552	Production of ochratoxin A by <i>Aspergillus ochraceus</i> isolated in Japan from moldy rice.	Yamazaki, M., Maebayashi, Y., Miyaki K.	Appl.Microbiol.	1970	20:452-454		
553	オクラトキシン生産菌について	堀江義一	マイコトキシン	1983	18:2-5		
554	The Genus <i>Penicillium</i> and its teleomorphic states <i>Eupenicillium</i> and <i>Talaromyces</i> .	Pitt, J. I.	Academic Press, London	1979	pp.377-381		
555	Fungal flora and ochratoxin A risk in French vineyards.	Sage, L., Garon, D., Seigle-Murandi F.	J. Agric. Food Chem.	2004	52:5764-5768		
556	Black aspergilli and ochratoxin A in grapes in Italy.	Battilani, P., Giorni, P., Bertuzzi, T., Formenti, S., Pietri, A.	Int.J.Food Microbiol.	2006	111:S53-S60		
557	Ochratoxin A production and amplified fragment length polymorphism analysis of <i>Aspergillus carbonarius</i> , <i>Aspergillus tubingensis</i> and <i>Aspergillus niger</i> strains isolated from grapes in Italy.	Perrone, G., Mule, G., Susca, A., Battilani, P., Pietri, A., Logreco, A.	Appl. Environ. Microbiol.	2006	72:680-685		
558	An ITS-RFLP method to identify black <i>Aspergillus</i> isolates responsible for OTA contamination in grapes and	Martinez-Culebras, P. V., Ramon, D.	Int.J.Food Microbiol.	2007	113:147-153		
559	Production of ochratoxin A by <i>Aspergillus carbonarius</i> on coffee cherries.	Joosten, H., Goetz, J., Pittet, A., Schellenberg, M., Bucheli, P.	Int.J.Food Microbiol.	2001	65:39-44		
560	The source of ochratoxin A in Brazilian coffee and its formation in relation to processing methods.	Taniwaki, M. H., Pitt, J. I., Teixeira, A. A., Iamanaka, B. T.	Int.J.Food Microbiol.	2003	82:173-179	JECFA	
561	Effect of the frequency of the mixing of coffee cherries put out for drying on the kinetics of drying and the relationship to ochratoxin A production.	Kouadio, A. I., Agbo, N. G., Lebrini, A., Mathieu, F., Dosso, M.	Food Addit.Contam.	2006	23:295-304		
562	Ochratoxin A-producing <i>Aspergilli</i> in Vietnamese green coffee beans.	Leong, S. L., Hien, L. T., An, T. V., Trang, N. T., Hocking, A. D., Scott, D. B.	Lett.Appl.Microbiol.	2007	45:301-306		
563	Biodiversity of <i>Aspergillus</i> species in some important agricultural products.	Perrone, G., Susca, A., Cozzi, G., Ehrlich, K., Varga, J., Frisvad, J. C., Meijer, M., Noonim, P., Mahakamchanaku, W., Samson, R. A.	Stud. Mycol.	2007	59:53-66		
564	Study of Spanish grape mycobiota and ochratoxin A production by isolates of <i>Aspergillus tubingensis</i> and other members of <i>Aspergillus</i> section <i>Nigri</i> .	Medina, A., Maeto, R., López-Ocaña, L., Vallw-Algarra, F. M., Jiménez, M.	Appl. Environ. Microbiol.	2005	71:4696-4702		
565	Molecular characterization of a black <i>Aspergillus</i> isolates responsible for ochratoxin A contamination in grapes and wine in relation to taxonomy of <i>Aspergillus</i> section <i>Nigri</i> .	Martinez-Culebras, P. V., Crespo-Sempere, A., Sanchez-Hervas, M., Elizaquivel, P., Aznar, R., Ramón, M.	Int.J.Food Microbiol.	2009	132:33-41		
566	Toxicogenic fungi isolated from cereal and legume products.	Scott, D. B.	Mycopathol.Mycol.Appl.	1965	25:213-222		
567	Ochratoxin A: Occurrence as natural contaminant of a corn sample.	Shortwell, O. L., Hesseltine, C. W., Goulden, M. L.	Appl.Microbiol.	1969	17:765-766		
568	Survey of corn for aflatoxin, zearalenone, and ochratoxin.	Shotwell, O. L., Hesseltine, C. W., Goulden, M. L., Vandegraft, E. E.	Cereal Chem.	1970	47:700-707		
569	Occurrence of a mycotoxin, ochratoxin A, in wheat and isolation of ochratoxin A and citrinin producing strains of <i>Penicillium viridicatum</i> .	Scott, P. M., van Walbeek, W., Harwig, J., Fennel, D. I.	Can.J.Plant Sci.	1970	50:583-585		要約なし
570	Mycotoxins (ochratoxin A, citrinin and sterigmatocystin) and toxigenic fungi in grains and other agricultural products.	Scott, P. M., van Walbeek, W., Kennedy, B., Anyeti, D.	J. Agric. Food Chem.	1972	20:1103-1109		
571	Occurrence of ochratoxin A and citrinin in cereals associated to mycotoxic porcine nephropathy.	Krogh, P., Hald, B., Pedersen, E. J.	Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. B	1973	81:689-695		
572	Study of the occurrence of ochratoxin A in green coffee beans.	Levi, C. P., Trenk, H. L., Mohr, H. K.	J.Assoc.Off.Anal.Chem.	1974	57:866-870		
573	Causal association to mycotoxic nephropathy.	Krogh, P.	Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. A	1978	Suppl 269:1-28		
574	Balkan endemic nephropathy and associated urinary tract tumours: A review on aetiological causes and the potential role of mycotoxins.	Pfhol-Leszkowicz, A., Petkova-Bocharova, T., Chernozemsky, I. N., Castegnaro, M.	Food Addit.Contam.	2002	19:282-302		

かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査 文献リスト

整理番号	文献名	著者	掲載誌名	掲載年	掲載巻(号):ページ	評価書引用	備考
575	Ochratoxin A concentrations in food and feed from a region with Balkan Endemic Nephropathy.	Abouzied, M. M., Horvath, A. D., Poldlesny, P. M., Reina, N. P., Metodier, D., Kamenova-Tozeva, R. M., Niagolova, N. D., Stein, A. D., Petropoulos, E. A., Ganev, V. S.	Food Addit. Contam.	2002	19:755-764		
576	Analysis of ochratoxin A in foods consumed by inhabitants from an area with Balkan Endemic Nephropathy: A 1 month follow-up study.	Vrabcheva, T., Petkova-Bocharova, T., Grosso, F., Nikolov, I., Chernozemsky, I. N., Castegnaro, M., Dragacci, S.	J. Agric. Food Chem.	2004	52:2404-2410		
577	An update on ochratoxigenic fungi and ochratoxin A in coffee.	Taniwaki, M. H.	In: Hocking A.D., Pitt, J.I., Samson, R.A., Thrane, U. (eds.): Advances in Food Mycology. Springer. New York.	2006	pp.189-202		要約なし
578	Survey of aflatoxin B1 and ochratoxin A in commercial green coffee beans by high performance liquid chromatography linked immunoaffinity chromatography.	Nakajima, M., Tsubouchi, H., Miyabe, M., Ueno, Y.	Food Agric. Immun.	1997	9:77-86		
579	An overview of ochratoxin A in beer and wine.	Mateo, R., Medina, A., Mateo, E. M., Mateo, F., Jiménez, M.	Int. J. Food Microbiol.	2007	119:79-83		
580	Ochratoxin A in table wine and grape-juice: Occurrence and risk assessment.	Zimmerli, B., Dick, W.	Food Addit. Contam.	1996	13:655-668		
581	Current importance of ochratoxin A-producing <i>Aspergillus</i> spp.	Abarca, M. L., Accensi, F., Bragulat, M. R., Cabañes, F. J.	J. Food Prot.	2001	64:903-906		
582	Potential ochratoxin A producers from wine grapes in Argentina and Brazil.	Da Rocha Rosa, C. A., Palacios, V., Combina, M., Fraga, M. E., De Oliveira Rekson, A., Magnoli, C. E., Dalcerio, A. M.	Food Addit. Contam.	2002	19:408-414		
583	Epidemiology of toxin-producing fungi and ochratoxin A occurrence in grape.	Battilani, P., Giorni, P., Pietri, A.	Eur. J. Pl. Pathol.	2003	109:715-722		
584	A case report on the detection of ochratoxin A from rice.	Uchiyama, M., Isomura, E., Takada, Y.	J. Food Hyg. Soc. Jpn.	1976	17:103-104		
585	<i>Penicillium viridicatum</i> と <i>Aspergillus versicolor</i> による貯蔵米のオクラトキシンA、シトリニンおよびステリグマトシステンの自然汚染について	杉本貞三, 南沢正敏, 高野和子, 笹村靖子, 鶴田理	食衛誌	1977	18:176-181		
586	貯蔵肉の <i>Penicillium verrucosum</i> var. <i>verrucosum</i> による自然汚染とマイコトキシン生産性について	矢崎廣久, 高橋治男, 七山悠三	マイコトキシン	1980	10:29-31		
587	輸入コーヒー豆のマイコトキシン汚染調査と毒素産生菌について	坪内春夫, 山本勝彦, 久田和夫, 坂部美津	マイコトキシン	1984	19:16-21		
588	Ochratoxin A found in commercial roast coffee.	Tsubouchi, H., Terada, H., Yamamoto, K., Hisada, K., Sakabe, K.	J. Agric. Food Chem.	1988	36:540-542		
589	Caffeine degradation and increased ochratoxin A production by toxigenic strains of <i>Aspergillus ochraceus</i> isolated from green coffee beans.	Tsubouchi, H., Terada, H., Yamamoto, K., Hisada, K., Sabadie, N.	Mycopathologia	1985	90:181-186		
590	Residue and risk of ochratoxin A in human plasma and beverages in Japan.	Ueno, Y.	Mycotoxins	1998	47:25-32		
591	穀類およびその加工品のオクラトキシン汚染	中里光男	マイコトキシン	1983	18:6-11		総説
592	各種市販食品中のオクラトキシンA、Bおよびシトリニンの汚染実態調査	田端節子, 飯田憲司, 木村圭介, 岩崎由美子, 中里光男, 鎌田国広, 広門雅子	食衛誌	2008	49:111-115		
593	食品中のカビ毒の毒性および曝露評価に関する研究。平成16年度～18年度総合研究報告書	小西良子, 熊谷進, 広瀬雅雄, 佐藤敏彦	厚生労働科学研究事業	2007			
594	Aflatoxin and ochratoxin A contamination of retail foods and intake of these mycotoxins in Japan.	Kumagai, S., Nakajima, M., Tabata, S., Ishikuro, E., Tanaka, T., Norizuki, H., Itoh, Y., Aoyama, K., Fujita, K., Kai, S., Sato, T., Saito, S., Yoshiike, N., Sugita-Konishi, Y.	Food Addit. Contam.	2008	25:1101-1106		
595	Effect of temperature and water activity on growth and ochratoxin A production by Australian <i>Aspergillus carbonarius</i> and <i>A.niger</i> isolates on a simulated grape juice medium.	Leong, S.-L., Hocking, A.D., Scott, E. S.	Int. J. Food Microbiol.	2006	110:209-216	JECFA	
596	Influence of roasting levels on ochratoxin A content in coffee.	Romani, S., Pinnavaia, G.G., Rosa, M.D.	J. Agric. Food Chem.	2003	51:5168-5171	JECFA	
597	Influence of roasting and brew preparation on the ochratoxin A content in coffee infusion.	Pérez de Obanos, A., González-Peñas, E., López de Cerain, A.	Food Addit. Contam.	2005	22:463-471	JECFA	
598	Impact of industrial treatments on ochratoxin A content in artificially contaminated cocoa beans.	Manda, P., Dano, D.S., Kouadio, J.H., Diakite, A., Sangaré-Tigori, B., Ezoulin, M.J.M., Soumahoro, A.	Food Addit. Contam.	2009	26:1081-1088		
599	Changes in ochratoxin A and type B trichothecenes contained in wheat flour during dough fermentation and bread-baking.	Valle-Algarra, M., Mateo, E.M., Medina, A., Mateo, F., Gimeno-Adelantado, J.V., Jiménez, M.	Food Addit. Contam.	2009	26:896-906		
600	Thermal stability of aflatoxin B1 and ochratoxin A.	Raters, M., Matissek, R.	Mycotoxin Res.	2008	24:130-134		
601	Fungal mycoflora and mycotoxins in Korean polished rice destined for humans.	Park, J.W., Choi, S.-Y., Hwang, H.-C., Kim, Y.-B.	Int. J. Food Microbiol.	2005	103:305-314		
602	Effect of water activity and temperature on the survival of <i>Aspergillus carbonarius</i> spores in vitro.	Leong, S.-L., Hocking, A.D., Scott, E. S.	Lett. Appl. Microbiol.	2006	42:326-330	JECFA	
603	Occurrence of fruit rot fungi (<i>Aspergillus</i> s section <i>Nigri</i>) on some drying varieties of irrigated grapes.	Leong, S.-L., Hocking, A.D., Pitt, J.I.	Aust. J. Grape Wine Res.	2004	10:83-88		
604	ぶどう園等におけるsection <i>Nigri</i> の分布と分離株のオクラトキシン産生性	横山耕治, 川上裕司, 陰地 義樹, 久米田 裕子, 高橋 治男	マイコトキシン	2008	58:143-149		
605	Research on the origin, and on the impact of post-harvest handling and manufacturing on the presence of ochratoxin A in coffee.	Bucheli, P., Taniwaki, M.H.	Food Addit. Contam.	2002	19:655-665	JECFA	総説
606	Prevention of ochratoxin A in cereals in Europe.	Olsen, M., Jonsson, N., Magen, N., Banks, J., Fanelli, C., Rizzo, A., Haikara, A., Dobson, A., Frisvad, J., Holmes, S., Olkku, J., Persson, S. and Börjesson, T.	Advance in Experimental Medicine and Biology.	2006	Section 4: pp.317-342	JECFA	323参照
607	The normal mycoflora of commodities from Thailand. 1. Nuts and oilseeds.	Pitt, J.I., Hocking, A.D., Bhudhasamai, K., Miscamble, B.F., Wheeler, K.A.	Int. J. Food Microbiol.	1993	20:211-226	JECFA	

かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査 文献リスト

整理番号	文献名	著者	掲載誌名	掲載年	掲載巻(号):ページ	評価書引用	備考
608	The normal mycoflora of commodities from Thailand. 2.Beans, rice, small grains and other commodities.	Pitt,J.I., Hocking,A.D., Bhudhasamai,K. Miscamble,B.F., Wheeler,K.A.,	Int.J.Food Microbiol.	1994	23:35-53	JECFA	
609	The mycoflora of food commodities from Indonesia.	Pitt,J.I., Hocking,A.D., Miscamble,B.F., Bhudhasamai,K., Kuswanto,K.R., Rahayu,E.S.,	J.Food Mycol.	1998	1:41-60	JECFA	
610	Inhibition of growth and ochratoxin A biosynthesis in <i>Aspergillus carbonarius</i> by flavonoid and non flabonoid compounds.	Romeo,S.M., Alberto,M.R., Manca de Nadra,M.C., Vaamonde,G.	Mycotoxin Res.	2009	25:165-170		
611	Use of propyl paraben to control growth and ochratoxin A production by <i>Aspergillus</i> section <i>Nigri</i> species on peanut meal extract agar.	Barberis,C., Astoreca,A., Fernandez-Juri,G., Chlze,S., Dalcero,A., Magnoli,C.	Int.J.Food Microbiol.	2009	136:133-136		
612	コーヒーのカビ毒汚染と選別による除去	坪内春夫	日本食品微生物学会雑誌	1994	11: 23		