

評価書(案) たたき台(背景、評価対象物質の概要及び実験動物等における体内動態の部分)(案)

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。

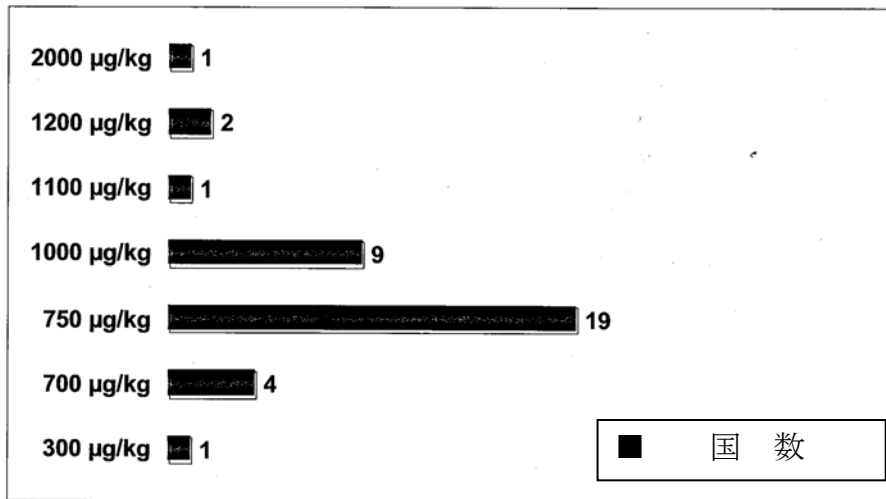
また、実施規範「麦類のデオキシニバレノール・ニバレノール汚染低減のための指針」(平成20年農林水産省消費・安全局長、生産局長連名通知20消安第8915号、20生産第5731号)が策定されリスク低減が図られている。

(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。

各国の定めている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は図1のとおりである。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

1 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）。
 2 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
 3 ている。表 1 に EU における DON の基準値を示した（参照2）。
 4



5
6 図1 各国の定めている小麦(粉)または穀類中の DON 規制値

7
8 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
直接消費以外以外のトウモロコシ粉(径 500 µm 超)	750
直接消費以外以外のトウモロコシ粉(径 500 µm 以下)	1,250

9 注)米および米製品には基準値は設定されていない。

1 II. 評価対象物質の概要

2 1. 名称、分子式、分子量、構造式

3 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
4 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
5 結合、12,13-エポキシ環並びに多くの水酸基およびアセトキシル基を有し、そのう
6 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)。

7
8 (1) デオキシニバレノール (DON) (参照4)

9 ①化学名

10 CAS (No.51481-10-8)

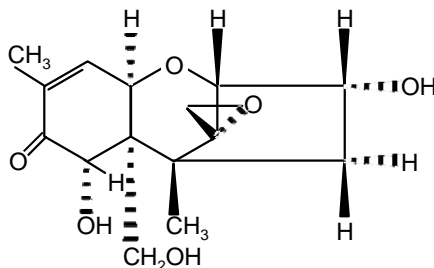
11 和名：12,13-エポキシ-3,7,15-トリヒドロキシ-(3 α ,7 α)-トリコテカ-9-エン-8-
12 オン

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

14
15 ②分子式：C₁₅H₂₀O₆

16
17 ③分子量：296.32

18
19 ④構造式



20
21
22 (2) ニバレノール (NIV) (参照4)

23 ①化学名：

24 CAS (No.23282-20-4)

25 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-
26 エン-8-オン

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

29 IUPAC

30 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-
31 オン

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

33

1 ②分子式： $C_{15}H_{20}O_7$

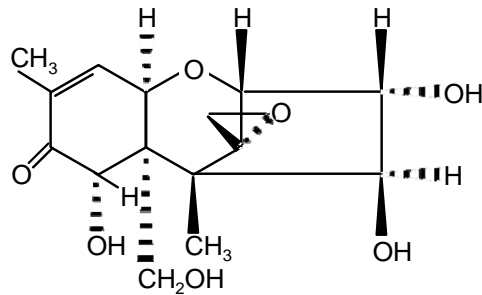
2

3 ③分子量：312.32

4

5 ④構造式：

6



7

8

9

10 2. 物理化学的特性

11 (1) デオキシニバレノール (DON) (参照4)

12 (a) 性状：白色針状結晶

13 (b) 融点：151～153 °C

14 (c) 比旋光度： $[\alpha]^{25D} + 6.35^\circ$ (エタノール溶液)

15 (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
16 スペクトルの報告がある。

17 (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
18 ける。

19

20 (2) ニバレノール (NIV) (参照4)

21 (a) 性状：白色結晶

22 (b) 融点：222～223 °C(五酸化ニリン存在下で減圧乾燥したもの)

23 (c) 旋光度： $[\alpha]^{24D} + 21.54^\circ$ (エタノール溶液)

24 (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
25 NMR スペクトルの報告がある。

26 (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
27 にはわずかに溶ける。

28

29 3. 産生生物

30 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
31 シ)の赤カビ病の病原菌である *Gibberella zeae* 及びその無性胞子を形成する不完全
32 時代の *Fusarium graminearum*、*F. culmorum* などにより産生される (参照5, 6

1 #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
 2 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
 3 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
 4 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。

5 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
 6 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
 7 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)、
 8 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
 9 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
 10 *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
 11 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
 12 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
 13 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
 14 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
 15 る (参照10,13,14)。

16
 17 **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**
 18 **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

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

20 2) NIV : NIV、4-アセチル NIV(フザレノン-X)を含む。

21 3) *F. graminearum* s.str.(狭義)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

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赤かび病の罹病大麦及び分離した *F.roseum*(=*F.graminearum*)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（参照18 #261）。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19 #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20 #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21 #258,22 #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23）。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24 #295,25 #296,26 #310）。

1 III. 安全性に係る知見の概要

2 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
3 品科学委員会 (SCF) (1999、2000 および 2002 年)、国際がん研究機関 (IARC) (1993
4 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。

6 1. 実験動物等における体内動態

7 A. デオキシニバレノール (DON)

8 (1) 吸収、分布、代謝、排泄

9 ①腸管内における代謝

10 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
11 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
12 時間後には 90% が脱エポキシ化体に代謝された (参照 27 #183)。

13 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
14 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
15 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
16 適用量のわずか 1% であった (参照 28 #84)。

17 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
18 ポキシ化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
19 一胃液では 35% が脱エポキシ化体に代謝された (参照 29 #56)。

20 *In vivo* でブタ胃内へ 0.60 mg/kg 体重の用量で ¹⁴C-DON を投与した試験では、
21 代謝物はみられなかった (参照 30 #138)。

22 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
23 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
24 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
25 間後には、ブタ糞便は脱エポキシ化能を獲得した (参照 31 #472)。

26 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
27 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
28 は主に脱アセチル化された (参照 32 #618)。

29 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
30 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 33 #583)。

32 ②吸収・生物学的利用能(バイオアベイラビリティ)

33 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にお
34 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
35 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 34
36 #90)。

37 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
38 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、

1 5.8 時間で全身に吸収された DON の半分が排泄された。脱エポキシ化 DON は、
2 遠位小腸において多く見られた (参照35 #453)。

3 ¹⁴C-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
4 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
5 30 #138)。

6 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
7 結果、生物学的利用能はそれぞれ 54 及び 89%であった (参照36 #484)。

8 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
9 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
10 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
11 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
12 0.3%未満、静脈内投与では投与量の 2%未満であった。(参照37 #133)。

13 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
14 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
15 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
16 物のグルクロン酸抱合体)から回収された (参照38 #135)。

17 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
18 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39
19 #132)。

20 21 ③分布

22 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、
23 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
24 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
25 漿及び組織への分布濃度が 1.5~3 倍高かった (参照40 #412)。

26 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
27 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
28 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
29 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41
30 #553)。

31 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
32 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
33 ng/g、腹部脂肪で 330 ng/g、背部脂肪で 130 ng/g、リンパ節で 140 ng/g、肺で
34 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
35 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
36 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
37 部脂肪で 3.4 ng/g、背部脂肪で 12 ng/g、リンパ節で 0.8 ng/g、肺で 1 ng/g であ
38 り、それ以外の組織では検出されなかった (参照42 #130)。

1 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
2 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
3 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
4 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、
5 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
6 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、
7 腎臓、砂嚢および胆汁にしか認められなかった（参照43 #134）。
8

9 ④生体内における代謝

10 ラット（参照27 #183,34 #90,44 #187）およびブタ（参照28 #84）にお
11 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29 #56）では
12 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
13 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45 #25,46 #188）、
14 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37 #133, 47
15 #614）。
16

17 ⑤排泄

18 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、
19 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
20 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34
21 #90）。

22 ¹⁴C-DON を雄の Sprague-Dawley ラットに 5 mg/kg 体重の用量で強制経口投
23 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
24 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
25 抱合体が主な尿中代謝物であった（参照48 #538）。

26 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
27 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42 #130）。

28 トリコセシ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
29 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、
30 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
31 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
32 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
33 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
34 量の 45±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
35 った（2±0.4%）。脱エポキシ化 DON は、糞便中から検出された 3-aDON 代謝

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。

1 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
2 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
3 照49 #473)。

4 ^{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
5 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
6 収率は、投与量のそれぞれ 79、92 および 98%であった(参照43 #134)。

7 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
8 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37
9 #133)。

10 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%
11 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
12 れた(参照38 #135)。

13 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
14 時間後までに 91%が尿から、6%が胆汁から回収された(参照50 #137)。

15 16 ⑥卵および乳汁への移行

17 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
18 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
19 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
20 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、
21 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
22 照51 #136)。

23 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、
24 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
25 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
26 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52 #139)。

27 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
28 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
29 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
30 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
31 約 3 : 1~5 : 1)(参照50 #137)。

32 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、
33 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
34 39 #132)。

35 初産分娩後で泌乳 13~22 週ホルスタイン種雌牛について、飼料中の DON
36 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
37 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
38 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つ

1 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
2 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
3 ng/ml) (参照53 #24)。

4 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
5 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
6 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
7 0.0004~0.0024 であった (参照54 #574)。

8 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
9 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
10 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
11 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
12 ルであった (参照55)。

13 14 (2) 酵素および他の生化学パラメータへの影響

15 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
16 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
17 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、
18 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
19 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($p<0.05$)。
20 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
21 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
22 モリブデン含有率が低かった (参照56 #63)。

23 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
24 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
25 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57
26 #40)。

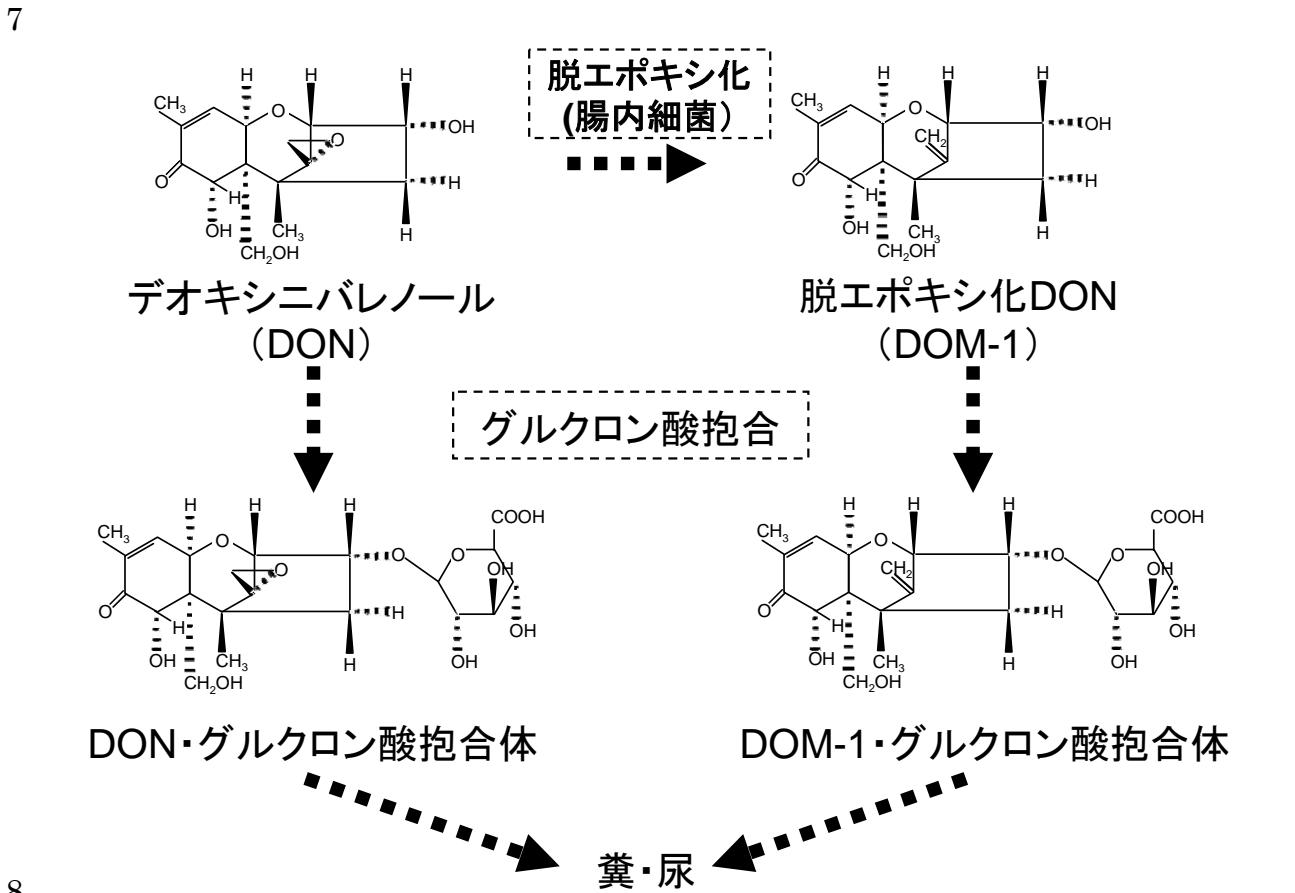
27 DON は、*in vivo* または *in vitro* でニワトリ小腸からのグルコースおよびアミ
28 ノ酸の取り込みを Na⁺/D-グルコース共輸送体および Na⁺/アミノ酸共輸送体を阻
29 害することにより抑制した (参照58 #420、59 #419、60 #418)。

30 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
31 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
32 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61 #588)。

33 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
34 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
35 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、ペプチジルラン
36 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
37 長を阻害する (参照62-63)。タンパク質合成の阻害は、DON を含むトリコテセ
38 ンの主要な毒性作用と考えられる (参照64 #157)。DON の *in vitro* での毒性は、

1 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*
 2 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
 3 も大きい (参照64 #157,65 #165)。

4
 5 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
 6 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)



8
 9 図2 主なデオキシニバレノールの代謝

10 **B. ニバレノール (NIV)**

11 **(1) 吸収、分布、代謝、排泄**

12 **①腸管内における代謝**

13 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
 14 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
 15 糞便を散布すると、1週間後にはブタ糞便は脱エポキシ化能を獲得した (参照31
 16 #472)。

17
 18 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
 19 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
 20 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

1 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
2 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
3 (参照66 #381)。
4

5 6 ②吸収、生物学的利用能(バイオアベイラビリティ)

7 放射性同位体標識した NIV とアセチル化 NIV(フザレノン-X)をそれぞれ 20
8 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
9 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
10 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
11 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
12 NIV に代謝された。(参照67 #652)。

13 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
14 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
15 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
16 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
17 間で最大に達した(参照68 #382)。アセチル化 NIV (フザレノン-X) を 2.2
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 19.5%であった(参照69 #651)。

24 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
25 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
26 脱アセチル化された(参照32 #618)。

27 *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-
28 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
29 ことが示された(参照70 #658)。
30

31 ③分布

32 放射性同位体標識した NIV とアセチル化 NIV(フザレノン-X)を妊娠 17 日目
33 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
34 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
35 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
36 よび腎臓を含む全臓器に 6 時間後から分布が認められ、放射活性は母動物と同程
37 度であった。(参照71 #653)。
38

④生体内における代謝、排泄

放射性同位体標識した NIV とアセチル化 NIV(フザレノン-X)をそれぞれ 20 および 18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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性同位体が排泄されたが、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67 #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72 #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68 #382)。

⑤卵および乳汁への移行

放射性同位体標識した 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活性が検出された。また、哺乳マウスの肝臓及び腎臓からも放射活性が検出された。非ラベル化合物の分析から、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71 #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73 #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)。

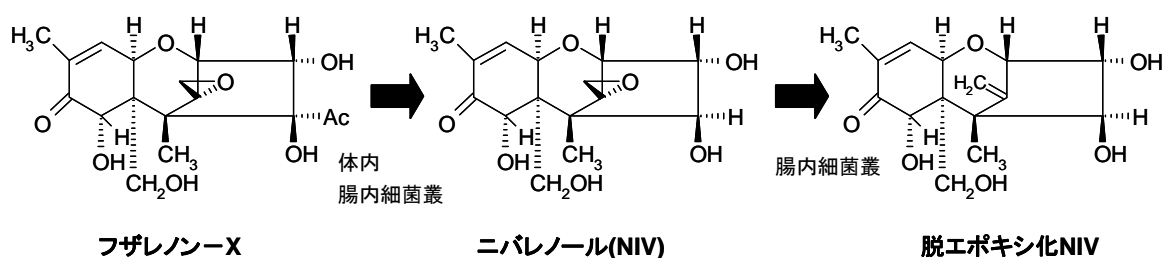


図3 主なニバレノールの代謝

1 < 参考文献 >

- 1 Worldwide regulations for mycotoxins in food and feed in 2003: FAO Food and Nutrition Paper 81.
- 2 EC Commission 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 Morooka, N., Uratsuji, N., Yoshizawa, T. & Yamamoto, H. Studies on the toxic substances in barley infected with *Fusarium* spp. *Jap. J. Food Hyg.* 13, 368-375(1972). (#261)
 - 19 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)
 - 20 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)
 - 21 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)
 - 22 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)
 - 23 Aoki, T. and O'Donnell, K. *Fusarium kyusyuense* sp. nov. from Japan. *Mycoscience* 39, 1-6 (1998).
 - 24 Tatsuno, T., Saito, M., Enomoto, M. and Tsunoda, H. Nivalenol, a toxic principle of *Fusarium nivale*. *Chem. Pharm. Bull.*, 16, 2519-2520 (1968). (#295)
 - 25 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)
- 26 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)
- 27 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)
- 28 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)
- 29 He, P., Young, L.G. & Forsberg, C. Microbial transformation of deoxynivalenol (vomitoxin). *Appl. Environ. Microbiol.* 58, 3857-3863 (1992). (#56)
- 30 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)
- 31 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)
- 32 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)
- 33 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)
- 34 Lake, B.G., et al. Studies on the metabolism of deoxynivalenol in the rat. *Food Chem. Toxicol.* 25, 589-592 (1987). (#90)
- 35 Danicke, S., et al. On the toxicokinetics and the metabolism of deoxynivalenol (DON) in the pig. *Arch Anim Nutr* 58, 169-180 (2004). (#453)
- 36 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)
- 37 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)
- 38 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)
- 39 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)
- 40 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)
- 41 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)
- 42 Prelusky, D.B. & Trenholm, H.L. Tissue distribution of deoxynivalenol in swine dosed intravenously. *J. Agric. Food Chem.* 39, 748-751 (1991). (#130)
- 43 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)
- 44 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)
- 45 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)
- 46 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)
- 47 Wu, X., P. Murphy, J. Cunnick, and S. Hendrich. Synthesis and characterization of deoxynivalenol glucuronide: its comparative immunotoxicity with deoxynivalenol. *Food Chem Toxicol* 45, 1846-1855 (2007). (#614)
- 48 Meky, F.A., et al. Development of a urinary biomarker of human exposure to

- deoxynivalenol. *Food Chem Toxicol* 41, 265-273 (2003). (#538)
- 49 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)
- 50 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)
- 51 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)
- 52 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)
- 53 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)
- 54 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)
- 55 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).
- 56 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)
- 57 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)
- 58 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)
- 59 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)
- 60 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)
- 61 Szkudelska, K., Szkudelski, T. & Nogowski, L. Short-time deoxynivalenol treatment induces metabolic disturbances in the rat. *Toxicol Lett* 136, 25-31 (2002). (#588)
- 62 Ehrlich, K.C. & Daigle, K.W. Protein synthesis inhibition by 8-oxo-12,13-epoxytrichothecenes. *Biochem. Biophys. Acta.* 923, 206-213 (1987).
- 63 Betina, V. Structure-activity relations among mycotoxins. *Chem. Biol. Interactions* 71, 105-146 (1989).
- 64 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)
- 65 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)
- 66 Hedman, R. & Pettersson, H. Transformation of nivalenol by gastrointestinal microbes. *Archives of animal nutrition - Archiv fur Tierernahrung* 50, 321-329 (1997). (#381)
- 67 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)
- 68 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)
- 69 Poapolathep, A., et al. Fate of fusarenon-X in broilers and ducks. *Poult Sci* 87, 1510-1515 (2008). (#651)
- 70 Tep, J., et al. Transepithelial transport of fusariotoxin nivalenol: mediation of secretion by ABC transporters. *Toxicol Lett* 170, 248-258 (2007). (#658)
- 71 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)
- 72 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)
- 73 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)