

1 評価書(案)たたき台(実験動物等における毒性、ヒトにおける知見、諸外国  
2 における評価の部分)

3  
4 2. 実験動物等における毒性

5 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  
6 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  
7 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。  
8 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  
9 与のデータを中心にとりまとめた。

10  
11 A. デオキシニバレノール (DON)

12 (1) 急性毒性

13 DONの経口投与による半数致死量(LD<sub>50</sub>)を表1に示した。経口単回投与によ  
14 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  
15 特徴である。

16  
17 表1 デオキシニバレノール (DON) の急性経口毒性試験における LD<sub>50</sub> 値

動物種および系統	投与物質	LD <sub>50</sub> (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 <sub>1</sub> 、雌、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* <sup>1</sup>	34	1 #186
マウス、B6C3F <sub>1</sub> 、雌、離乳後	精製 15-AcDON* <sup>2</sup>	34	2 #37
ニワトリ	精製 DON	140	3 #61

18 \*1: 3-アセチル化デオキシニバレノール

19 \*2: 15-アセチル化デオキシニバレノール

20  
21 経口LD<sub>50</sub> 値は、マウスに精製DONを投与したとき 46(参照1 #186)および  
22 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  
23 死などが顕著であった。

24 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  
25 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  
26 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辜  
27 丸充血が認められている(参照1 #186)。

28 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  
29 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)。

ブタにおける DON の投与による催吐試験の結果を表 2 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 2 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、	投与経路	投与物質	ED <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	LOAEL (mg/kg 体 重)	NOAEL (mg/kg 体重)	参照 文献
雑種、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
ヨークシャー、 雑種 (ヨークシ ャー X デュロ ック) 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
ヨークシャー、 雑種 (ヨークシ ャー X デュロ ック) 10~15 kg	経口	精製 15-AcDON* <sup>1</sup>		0.075	0.05	6 #119
	腹腔内	精製 15-AcDON		0.075	0.05	6 #119
ヨークシャー、 12~25 kg (6 ~8 週齢)	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 0.05~0.1 mg/kg体重であった。また、イヌでは精製DONの 0.1 mg/kg体重の皮下投与で嘔吐が認められた(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 (5HT<sub>3</sub>, 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 5HT<sub>3</sub>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)

1 JECFA（2000）では、強制経口投与の方が混餌投与よりも嘔吐を引き起こす用量が  
2 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  
3 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。

4

1 (2) 亜急性毒性試験

2 表5にDONの投与による亜急性毒性試験の結果を示した。

3

4

5

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	0.37			11 #153
マウス、 ICR、雌 雄、3週 齢	14日	4, 8, 12, 16, 20	0.6,1.2, 1.8, 2.4, 3	体重増加抑制、摂餌量 減少	1.2	0.6	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、18g	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 <sub>1</sub> 、 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 <sub>1</sub> 、 雌、離乳 後	56日	0.5, 2.0, 5.0	0.07, 0.28, 0.7	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 <sup>*1</sup> 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		指標:体重 増加抑制	17 #4

1

ラット、 Sprague- Dawley、 雄、 190-210g	90日	20		飼料効率減少	1		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		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		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	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。			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		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			25 #35

2 \*1: 15-アセチル化デオキシニバレノール

3 \*2: 3-アセチル化デオキシニバレノール

## ① マウス

BALB/cマウス（1群雄4匹）に、0、2.5、5、10、20または50 mg/kg飼料/日(0、0.35、0.67、1.3、2.7または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/日以上で体重減少、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/日を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（1群雌雄各8匹）に0、2、4または8 mg/kg飼料/日のDONを14日間投与したところ、最初の7日間、後半の7日間とも特に雄の摂餌量が有意に減少した。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飼料/日投与群のみが減少した。（参照11 #153）。

ICRマウス（1群雌雄各10～12匹）にDONを0、4、8、12、16または20 mg/kg飼料/日の濃度で混餌投与した結果、7日目から8 mg/kg飼料/日投与群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)。

離乳後のSwiss-Webstarマウス(1群雄24匹)に、0、0.75、2.5または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、骨髄(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13 #3)。

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

B6C3F<sub>1</sub>マウス(1群雌各8匹)に、0.5、2、5、10または25 mg/kg飼料/日の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15 #36)。

B6C3F<sub>1</sub>マウス(1群雌10匹)に、0.5、2または5 mg/kg飼料/日(0.07、0.28または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、

1 NOAELは 0.28 mg/kg体重/日と考えられた(参照16 #117)。  
2

## 3 ② ラット

4 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  
5 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  
6 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  
7 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  
8 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、  
9 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  
10 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)。

11 精製したDONを 20 mg/kg飼料/日の濃度で雄のSprague-Dawleyラットに 90  
12 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  
13 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  
14 取群で減少した(参照18 #264)。  
15

## 16 ③ ブタ

17 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  
18 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  
19 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  
20 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  
21 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  
22 も含まれていた。DONの 3 mg/kg飼料/日投与群では、給餌開始後間もなく摂餌  
23 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  
24 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  
25 た。対照群と比較してDON摂取群のブタにおける血清中 $\alpha$ グロブリン濃度が低  
26 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)。

27 去勢ブタ(27.5±0.5 kg体重)に精製DONを 4.7 mg/kg飼料/日の濃度で添加し 7  
28 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  
29 0.19 mg/kg体重/日であった(参照20 #39)。

30 0.3、0.6 または 1.2 mg/kgの濃度でDONを含む飼料を 8 週間にわたってブタ  
31 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  
32 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  
33 #48)。

34 1 mg/kgの濃度でDONを含む飼料を 90 日間ブタに投与する反復投与毒性試  
35 験が実施された。病理組織学的検査では、1 mg/kg飼料/日のDONにより腎のリ  
36 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  
37 変化ではなかった(参照22 #99)。

38 雄ヨークシャーブタにDONを 6 mg/kg飼料/日の濃度で混餌投与した結果、投

1 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  
2 が認められた(参照23 #360)。

#### 3 4 ④ シチメンチョウ

5 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。  
6 摂餌量、体重増加率、血液学的パラメータ(MCV、MCH、MCHC)、組織検査  
7 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  
8 少した(参照24 #104)。

#### 9 10 ⑤ サル

11 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  
12 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  
13 ところ、3 週後から 1 mg/kg体重/日で血小板数の減少、血小板の付着能の減少、  
14 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  
15 メータは 1.5~2 ヶ月後に正常化した(参照25 #35)。

### 16 17 18 (3) 慢性毒性・発がん性

19 B6C3F<sub>1</sub> 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。  
20 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  
21 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 ま  
22 たは 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  
23 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  
24 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  
25 率)の減少が 1、5 および 10 mg/kg飼料/日群の雌でそれぞれ 8.7%(13%)、  
26 21%(32%)、38%(56%)、雄でそれぞれ 1%(1.6%)、6.8%(11%)、21%(33%)であ  
27 った。5 および 10 mg/kg飼料/日群の雌で血清中のIgAの 56%増加およびIgGの  
28 10%未満の増加が認められた。5 および 10 mg/kg飼料/日群の雄において肝臓の  
29 相対重量が減少し、10 mg/kg飼料/日群では脾臓の相対重量が減少するとともに  
30 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  
31 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  
32 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  
33 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  
34 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  
35 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  
36 で 1 mg/kg飼料/日、つまり 0.1 mg/kg 体重/日であった(参照26 #71)。

1 (4) 生殖発生毒性

2 表3にDONの生殖発生毒性試験の結果を示した。

3

4

5

表3 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、30g	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		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		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		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、母動物体重減少傾向（統計学的に有意でない）		0.25	30 #105
ラット、Sprague-Dawley、165g	繁殖毒性	20	2	飼料	妊娠率減少	2		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/日の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)]、B6C3F<sub>1</sub> マウスにDONを 10 mg/kg飼料/日の濃度で 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B6C3F<sub>1</sub> 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 または 1.0 mg/kg体重/日の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 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/日群では、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)。

1 精製DONを 20 mg/kg/日を含む飼料(約 2 mg/kg体重/日に相当)を、交  
2 配前の雄 (1群 10匹) および雌 (1群 25匹) Sprague-Dawleyラットにそれ  
3 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、  
4 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  
5 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  
6 たは卵巣の病理組織変化はなかった(参照31 #106)。

7 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  
8 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  
9 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  
10 照32 #172)。

### 11 12 ③ ウサギ

13 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、  
14 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  
15 /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  
16 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  
17 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  
18 照33 #80)。

## 19 20 21 (5) 遺伝毒性

22 遺伝毒性試験の結果を表 4 にまとめた。

23 *Salmonella typhimurium*を用いたエームス試験では、代謝活性化系の有無に  
24 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  
25 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、  
26 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  
27 #151)。

28 *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  
29 #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  
30 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  
31 スBALB/3T3胚細胞の形質転換を亢進した(参照41 #158)。

1  
2

表4 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	参照文献
復帰突然変異	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100 TA1535, TA1537 <sup>*1</sup>	0.4~400 µg/plate	陰性	34 #179
復帰突然変異	<i>S typhimurium</i> TA98, TA100 <sup>*1</sup>	0.7~500 µg/plate	陰性	35 #83
復帰突然変異	E. coli PQ37 による SOS <sup>*1</sup>	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 <sup>*2</sup>	1~3 µg/mL <sup>*3</sup>	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 <sup>*2</sup>	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 <sup>*2</sup>	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 <sup>*2</sup>	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

3  
4  
5  
6

- \*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%

7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18

**【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 の参照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。

1 ②SCF (1999)

2 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  
3 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。

4 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  
5 NOAEL に基づき TDI を設定。

6  
7 (6) その他 (免疫毒性・血液毒性等)

8 ① 免疫毒性

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

11  
12 マウス

13 離乳後のSwiss Websterマウス(1 群雄 12 匹)に、DONを 0.75、2.5、7.5  
14 mg/kg 体重/日の濃度で、5 週間強制経口投与する免疫毒性試験が実施され  
15 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、  
16 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  
17 され、脾臓および胸腺の重量が減少し、血清中 $\alpha$ -グロブリンが減少した。  
18 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  
19 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  
20 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  
21 された。0.5 mg/kg体重/日以上投与群で血清中 $\alpha$ 2-及び $\beta$ -グロブリンの有意  
22 な減少が認められ、リステリア(*Listeria monocytogenes*)感染から死亡まで  
23 の時間が用量依存的に短縮した。NOAELは 0.25 mg/kg体重/日であった(参  
24 照43 #170)。

25 B6C3F<sub>1</sub> マウス(1 群雌 5 匹)に、精製DONを 0、5、25 mg/kg 飼料/日の濃  
26 度で 2~3 週間混餌投与した結果、25 mg/kg飼料/日投与群では、等量給餌対  
27 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  
28 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。  
29 5 mg/kg飼料/日(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  
30 影響がなかった。NOAELは 1.0 mg/kg体重/日であった(参照44 #118)。

31 B6C3F<sub>1</sub> マウス(1 群雌 8 匹)に、0、0.5、2、5、10、25 mg/kg飼料/日(0、  
32 0.1、0.4、1、1.2、5 mg/kg体重/日)の濃度で精製DONを 6 週間混餌投与し  
33 た結果、10 mg/kg飼料/日以上投与群において白血球数が用量依存的に減  
34 少した。NOAELは 1 mg/kg体重/日であった(参照15 #36)。

35 BALB/cマウス(1 群雄 8 匹)に、DONを 0、2.5、5、10、20、50 mg/kg飼  
36 料/日(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  
37 与する免疫毒性試験が実施された。10 mg/kg飼料/日以上投与群において、

1 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  
2 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  
3 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  
4 (5 mg/kg飼料/日)であった(参照45 #150)。

5 BALB/cマウス(1 群雄 10 匹)に、DONを 0、0.2、1、3 mg/L/日(0、0.024、  
6 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、  
7 *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  
8 モネラ菌を胃内投与した結果、1 および 3 mg/L/日投与群において感染に  
9 による死亡が認められたが、0.2 mg/L/日投与群では死亡は認められなかった。  
10 0.2 mg/L/日投与群の*Salmonella Enteritidis*に対する免疫応答を検討した  
11 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。  
12 LOAELは 0.12 mg/kg 体重/日 (1 mg/L/日)であった(参照46 #163)。

13 Balb/cマウス(1 群雄 4 匹)に、DONを 0、2.5、5、10、20、50、100 mg/kg  
14 飼料/日 (0、0.35、0.67、1.3、2.7、6.5 mg/kg 体重/日)の濃度で1 週間混  
15 餌投与した結果、10 mg/kg飼料/日以上投与群で胸腺、脾臓重量の減少が  
16 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 (5  
17 mg/kg飼料/日)であった(参照10 #149)。

18 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  
19 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  
20 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  
21 (換算したLOAELは約 0.28 mg/kg体重/日)(参照47 #521)。

22 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  
23 体重で単回または 6.25 mg/kg体重/日で連続 7 日間強制経口投与した結果、  
24 乳房炎起炎菌の*Staphylococcus hyicus*および*Mycobacterium avium*感染に  
25 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  
26 の増加が関与することが示唆された(参照48 #5)。

## 27 ニワトリ

28  
29 1 日齢の雌性白色レグホンのヒナ 10 羽に、18 mg/kg飼料のDONを含有す  
30 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  
31 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  
32 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  
33 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)。

## 34 ブタ

35  
36 育成期のノルウェーランドレースブタ(1 群雌雄各 8 頭)に、DONを 0.6(対  
37 照群)、1.8、4.7 mg/kg/日の濃度で含有する自然汚染オートムギ飼料(0.024、  
38 0.072、0.2 mg/kg体重/日)を 9 週間混餌投与した結果、破傷風毒素に対する

1 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  
2 示す証拠は認められなかった(参照50 #113)。

3 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、  
4 840 µg/kg飼料/日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  
5 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  
6 トクリット値、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  
7 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  
8 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  
9 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  
10 イトカイン産生)への作用も認められなかった(参照51 #407)。

## 11 12 ② 血清中 IgA レベルの変化および IgA 腎症

13 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  
14 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。

15  
16 離乳後のB6C3F1マウス(1群雌8匹)に、精製DONを0、0.5、2、10、25  
17 mg/kg飼料/日(0、0.1、0.4、1.2、5 mg/kg体重/日)の濃度で6週間混餌投与  
18 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  
19 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  
20 #36)。

21 B6C3F<sub>1</sub>マウス(1群雌5~10匹)に、半精製のDONを25 mg/kg飼料/日(5  
22 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、  
23 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  
24 レベルは減少した(参照52 #120)。

25 B6C3F<sub>1</sub>マウス(1群雌雄各7~9匹)に、DONを2、10、25mg/kg飼料/日  
26 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。  
27 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飼  
28 料/日以上DONを混餌投与により、第4、8および12週の血清IgAレベル  
29 が雌雄とも持続的に有意に高値を示した。DONの投与が2 mg/kg飼料/日  
30 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)。

31 B6C3F<sub>1</sub>マウス(1群雌雄各50匹)に、精製DONを0、1、5、10 mg/kg  
32 飼料/日(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  
33 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  
34 用量依存的に増加した(参照26 #71)。

35 B6C3F<sub>1</sub>マウス(1群雌5~10匹)に、DONを10~25 mg/kg飼料/日の濃度  
36 (2~5 mg/kg体重/日に相当)で混餌投与した結果、4週間以上の25 mg/kg飼  
37 料/日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  
38 意に増加した(参照52 #120,54 #121,55 ,56 #19)。

1 B6C3F<sub>1</sub> マウス(1 群雄 4 匹)に、精製DONを 5 または 25 mg/kg体重/日の  
2 用量で、単回経口投与した結果、2 時間後にはマウスパイエル板リンパ球の  
3 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  
4 められた(参照57 #184)。

5 C57BL/6 マウス(1 群雄 10 匹)に、DONを 0.071 または 0.355 mg/kg体重/  
6 日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、  
7 個々の毒素の曝露により血漿中IgAが増加した。肝ethoxyresorufin  
8 *O*-dealkylase、pentoxyresorufin *O*-depenhtylaseおよびGSTの活性は、CYP  
9 1a及びCYP 2bサブファミリーの発現に合わせて増加した。DONとNIVの併  
10 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  
11 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  
12 応(血漿中尿酸)も一部認められた。IgAは 0.071 mg/kg体重/日から有意に増  
13 加した(参照58 #482)。

14 B6C3F<sub>1</sub> マウス(1 群雄 6 匹)に、DONを 0.83、2.5、7.5 mg/kg体重の用量  
15 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  
16 mg/kg体重/日で減少したが、IgE値は変化しなかった。ハプトグロビンは 2.5  
17 mg/kg体重/日から増加し、IgG及びIgMは 0.83 mg/kg体重/日から用量依存的に  
18 減少した。LOAELは 0.83 mg/kg体重/日であった(参照59 #512)。

19 B6C3F<sub>1</sub> マウス(1 群雌 12 匹)に、DONを 25 mg/kg飼料/日(5 mg/kg体重/  
20 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  
21 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  
22 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  
23 わたって腎臓に認められた(参照60 #30)。

24 B6C3F<sub>1</sub> マウス(1 群雌雄各 7~9 匹)からなる群に、DONを 0、2、10 また  
25 は 25 mg/kg飼料/日(0、0.4、2 または 5 mg/kg体重/日に相当)の濃度で 12 週  
26 間混餌投与した免疫毒性試験が実施された。10 mg/kg飼料/日以上雄と 25  
27 mg/kg飼料/日の雌の血清IgAが 4 週目に増加した。8 週目には、最少用量で  
28 ある 2 mg/kg飼料/日の雄マウスと 10 mg/kg飼料/日の雌マウスも血清IgAが  
29 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  
30 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  
31 ら、雌では 10 mg/kg飼料/日以上用量で 12 週目に潜血尿が認められた(参  
32 照61 #49)。

33 B6C3F<sub>1</sub> マウス(1 群雌 8~9 匹)に、精製DONを 20 mg/kg飼料/日の濃度で  
34 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  
35 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。  
36 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  
37 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  
38 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

1 った(参照62 #8)。

2 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  
3 の3系統)に、精製DONを5または10 mg/kg飼料/日(1または2 mg/kg体重/  
4 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  
5 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  
6 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  
7 かった(参照63 #9)。

8 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、  
9 DONを0、0.7、1.7または3.5 mg/kg飼料/日(0、0.04、0.1または0.2 mg/kg  
10 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  
11 せず、IgA腎症は認められなかった(参照64 #13)。

12 ブタ(1群雌8頭)に、精製DONを0、0.3、0.6または1.2 mg/kg飼料/日の  
13 濃度で、8週間混餌投与した結果、0.6 mg/kg飼料/日投与群以上で血清中IgA  
14 値が有意に増加した(参照65 #469)。

### 17 ③ サイトカイン発現

18 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  
19 レベルで誘導されることが報告されている。

20  
21 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  
22 でNF- $\kappa$ 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  
23 #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  
24 ている(参照68 #94)。IL-8については、DON濃度1  $\mu$ g/mLでヒト単球由来  
25 U937細胞においてNF- $\kappa$ Bおよびp65が転写活性の増加に関与することが示  
26 唆された(参照69 #491)。

27 B6C3F<sub>1</sub>マウス(1群雌3匹)に、精製DONを0、0.1、0.5、1、5または25  
28 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  
29 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  
30 症性サイトカインのIL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、Tヘルパー1型サイトカインのイ  
31 ンターフェロン(IFN)- $\gamma$ 並びにIL-2及びTヘルパー2型サイトカインのIL-4  
32 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、  
33 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  
34 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  
35 #732)。

36 B6C3F<sub>1</sub>マウス(1群雄3匹)に、精製DONを0、0.5、2、5 mg/kg体重/日  
37 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  
38 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 $\beta$ 、IL-6、

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

4 B6C3F<sub>1</sub> マウス(1 群雄 15 匹)に、DON 25 mg/kg体重の用量で強制経口投  
5 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  
6 のサイトカイン(IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-11)、ケモカイン(MCP-1、MCP-3、  
7 CINC-1、MIP-2)、AP-1 複合体の構成成分(c-Fos、Fra-2、c-Jun、JunB)、  
8 および 2 種類の脱リン酸化酵素(MKP1、CnA $\beta$ )の発現誘導が直ちに認めら  
9 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  
10 減少した。IL-11 については 8 時間後も増加した(参照72 #514)。

11 B6C3F<sub>1</sub> 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  
12 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  
13 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。  
14 B6C3F<sub>1</sub> 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  
15 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  
16 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、  
17 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  
18 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  
19 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  
20 に減少した(参照73 #541)。

21 雌の離乳B6C3F<sub>1</sub> マウス(3~4 週)に、DONを 5 mg/kg体重の用量で経口投  
22 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- $\alpha$ 、  
23 IL-1 $\beta$ 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  
24 74 #553)。

#### 25 26 ④ リンパ系組織におけるアポトーシス

27 *in vitro*でDON(0.1~50  $\mu$ g/mL)は、マウス胸腺、脾臓及びパイエル板由来  
28 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  
29 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  
30 れるが高濃度ではわずかに亢進された(参照75 #123)。

31 *in vitro*で、マウスマクロファージ由来J774A.1 細胞をDON(10~100  $\mu$ M)  
32 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 (参照76  
33 #1023) 。

#### 34 35 ⑤ 血液毒性

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

38 Wistar系ラット(1 群雄 5 匹)に、DON を 7.5 mg/kg体重/日の用量で 8 日

1 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  
2 びIgAは減少した(参照59 #512)。

3 *in vitro*において、濃度 130、200、250 µg/mLのDONのラット赤血球に  
4 対する溶血作用が調べられた。200 および 250 µg/mLでは完全溶血したが、  
5 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  
6 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  
7 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  
8 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77 #147)。

## 9 10 ⑥ その他

11 ヒト肝芽腫細胞系(HuH-6KK)( $1 \times 10^5$  細胞/mL)を、DON、アセチル化NIV  
12 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  
13 制された。MTTアッセイにおけるDONの50%抑制濃度(Inhibition  
14 Concentration 50%, IC<sub>50</sub>)は1.1 mg/Lであった(参照78 #68、82 #69)。

15 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  
16 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  
17 存率が減少した。MTTアッセイによるIC<sub>50</sub>は1200 ng/mLであった。また、  
18 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  
19 的で、閾値は50 ng/mLであった(参照79 #171)。

20 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  
21 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  
22 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  
23 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  
24 エロー)の細胞間隙からの透過性は増加した。Caco-2 細胞のアルカリ性フォ  
25 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  
26 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80  
27 #76)。

28 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  
29 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  
30 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  
31 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*  
32 *vivo*でも認められた(参照81 #1026)。

33 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  
34 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  
35 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  
36 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  
37 による可能性が示唆された(参照82 #115)。

38 ラット骨髓細胞より分離した造血前駆細胞に、3、30または300 ng/mLで

1 DONを曝露させ、CFU-GMのコロニー形成能を測定した結果、3 ng/mLで  
2 は毒性が認められなかった(参照83 #114)。

3 ヒト臍帯血とラット骨髄由来の顆粒単球前駆細胞(GM)をDON( $10^{-6}$ ~ $10^{-8}$   
4 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  
5 トとラットのCFU-GMを  $1 \times 10^{-6}$ ~ $2.5 \times 10^{-7}$  mol/Lの濃度範囲で濃度依存的  
6 に阻害した。7日、10日、14日目のIC<sub>50</sub>は、ヒトGMでは  $3 \times 10^{-8}$ 、 $2.9 \times 10^{-8}$ 、  
7  $3.9 \times 10^{-8}$  mol/Lで、ラットでは  $2.6 \times 10^{-7}$ 、 $1.5 \times 10^{-7}$ 、 $1.6 \times 10^{-7}$  mol/Lであった。  
8 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  
9 は約 1/100 だった(参照84 #92)。

10 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  
11 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  
12 駆細胞はDONの標的細胞と考えられた(参照85 #146)。

13 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  
14 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  
15 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  
16 とが示された。CD25発現はIC<sub>50</sub>値未満の投与で観察されたが、400 ng/mL  
17 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  
18 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  
19 しくは初期に増殖を抑制すると考えられた。(参照86 #73)。

20 4~5週齢のブタの腸に*ex vivo*でDONを4時間曝露させ、短縮化および癒  
21 着した絨毛、小腸細胞融解、浮腫などを調べた結果、1  $\mu$ Mでは影響を示さ  
22 なかった(参照87 #1015)。

23 IL-6ノックアウトマウス(B6126-IL6(tmi Kopf))とその野生型のB6126マ  
24 ウスにDONを投与すると血清IgA値の上昇はどちらも同様に認められたが、  
25 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  
26 (Pestkaら 2000, Food Chem Toxicol Jul;38(7):565)。

27 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。  
28 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  
29 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  
30 た場合、あるいはCREBのキナーゼであるAkt1/2、MSK1とRSK1を抑制し  
31 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)  
32 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、  
33 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  
34 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  
35 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  
36 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  
37 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、  
38 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

1 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88 #1031)。

2 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  
3 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  
4 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  
5 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  
6 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  
7 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  
8 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  
9 とが示された(参照89 #623)。

10  
11 **【論点メモ】**

12 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  
13 いて、どのように解釈するか。

14 (参考)

15 ①JECFA (2000)

16 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  
17 る NOEL は 0.25 mg/kg 体重/日、Salmonella enteritidis に対する宿主抵抗性の抑制  
18 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  
19 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  
20 している。

21 ②SCF (1999)

22 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 NOAEL  
23 を 0.25 mg/kg 体重/日としている。

24  
25  
26 **B. ニバレノール (NIV)**

27 **(1) 急性毒性**

28 NIVの経口投与による半数致死量(LD<sub>50</sub>)を表5に示した。

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

**表5 精製ニバレノール(NIV)の急性経口毒性試験におけるLD<sub>50</sub>値**

動物種および系統	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	参照 文献
マウス、ddy、6週齢雄	38.9	90 #284
ラット、F344、5週齢雌雄	19.5	91 #237

6週齢の雄ddyマウスに対するNIVのLD<sub>50</sub>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(参照90 #284)。

Fischer344ラットにおけるNIVのLD<sub>50</sub>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91 #237)。

**(2) 亜急性毒性**

表6にNIV投与による亜急性毒性試験の結果を示した。

**表6 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	92 #392
マウス、 C54B16、 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	93 #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		カビ米使用、体重当りの投与量は換算値	94 #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		体重当りの投与量は換算値	95 #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		指標:体重減少	96 #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 飼料以上で体重減少、軟便、胸腺萎縮、骨髄細胞数減少、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、25 mg/kg 飼料以上で雄の体重減少、6.25 mg/kg 飼料の雌で白血球数減少	0.4		指標:血液学的データ	97 #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				98 #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				99 #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				100 #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/日含む飼料を 24 日間混餌投与した結果、30 mg/kg飼料/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、電顕観察により骨髄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/日(換算値: 1.3 mg/kg体重/日)であった(参照92 #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/日のNIVを週 3 回 4 週間経口投与した結果、8.87 mg/kg体重/日投与群において、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/日であった(参照文93 #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/日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/日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体重/日)であった(参照94 #405)。

## ② ラット

雄のSDラットにNIVを 0、6 または 12 mg/kg/日含有する飼料を 2 または 4 週間摂取させた結果、6 mg/kg飼料/日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/日飼料投与群および4 週間の 6 mg/kg飼料/日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95 #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/日投与群でIgMのわずかな増加が認められ、1.5 mg/kg体重/日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/日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/日であった(参照96 #640)。

F344 ラット(1 群雌雄各 10 匹)にNIVを 0、6.25、25、100 mg/kg飼料/日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/日以上雄および 100 mg/kg飼料/日の雌で体重減少が認められ、100 mg/kg飼料/日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/日、雌では 6.25 mg/kg飼料/日以上で認められた。100 mg/kg飼料/日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、骨髄細胞数減少、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

1 飼料/日(0.4 mg/kg体重/日)であった(参照97 #657)。  
2

### 3 ③ ブタ

4 雄のブタ(1群6匹)に精製NIVを0、2.5、5 mg/kg飼料/日の濃度で添加した飼  
5 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  
6 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  
7 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  
8 められた。2.5 mg/kg飼料/日投与群においてIgA産生量の時間依存的増加を誘発  
9 した(参照98 #637)。  
10

### 11 ④ ニワトリ

12 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/日の濃  
13 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  
14 飼料/日摂取群で増加した。試験IIでは、NIVを0、3、6または12 mg/kg飼料/  
15 日とした。6および12 mg/kg飼料/日摂取群において、体重増加率が減少し、摂  
16 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  
17 らんが認められた(参照99 #635)。

18 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/日  
19 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、  
20 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  
21 ーゼ、全蛋白質量およびグルコースは5 mg/kg飼料/日摂取群で減少した。3およ  
22 び5 mg/kg飼料/日摂取群の40~75%で砂嚢びらん、十二指腸内出血、および排  
23 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/日摂取群の  
24 一部で肝臓の肥大および脆弱化が認められた(参照100 #631)。  
25  
26

### 27 (3) 慢性毒性・発がん性

28 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  
29 /日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  
30 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、  
31 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、アセ  
32 チル化NIV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  
33 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  
34 量依的に増加した。6ヶ月後には30 mg/kg飼料/日投与群において、1年後に  
35 は6 mg/kg飼料/日以上投与群において有意な白血球数の減少が見られた。  
36 LOAELは6 mg/kg飼料/日(0.7 mg/kg体重/日)であった(参照90 #284)。

37 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  
38 飼料/日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

1 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、  
2 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、  
3 アセチル化NIVも不検出とされている。6 mg/kg飼料/日投与群以上で体重増加抑  
4 制と飼料摂取量の減少が認められた。30 mg/kg飼料/日投与群の肝臓絶対重量お  
5 よび 12 mg/kg飼料/日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  
6 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  
7 mg/kg飼料/日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  
8 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/  
9 日(0.7 mg/kg体重/日)であった(参照101 #272)。

10 NIVのアフラトキシンB<sub>1</sub>(AFB<sub>1</sub>)による肝細胞癌誘発への影響を検討するため  
11 に、1週齢のC57B1/6×C3HF<sub>1</sub>マウス(1群雌雄各15~26匹)にAFB<sub>1</sub>を腹腔内投  
12 与し、6週間後にNIVを0、6または12 mg/kg飼料/日の濃度で混入させた飼料  
13 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*  
14 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  
15 センを産生しないとされており、アセチル化NIVも不検出とされている。12  
16 mg/kg飼料/日のNIVを投与した雌で、AFB<sub>1</sub>による肝細胞癌誘発の抑制が認めら  
17 れた(参照102 #316、103 #724)。

18 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  
19 後にAFB<sub>1</sub>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/  
20 日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  
21 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  
22 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、アセチル化NIV  
23 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  
24 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  
25 引き起こさなかった。DEN、AFB<sub>1</sub>投与後NIVを投与したラットにおいては、  
26 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104 #666,105  
27 #719)。

#### 30 (4) 生殖発生毒性

31 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/日の用  
32 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  
33 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  
34 106 #287)。

35 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  
36 1.5 mg/kg体重/日のNIVを腹腔内投与した。1.5 mg/kg体重/日投与群で10匹中6  
37 匹が膣出血の後死産した。0.5 mg/kg体重/日以上投与群で胚致死の増加が認めら  
38 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

1 107 #386)。

2 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  
3 NIVが 0、6、12 および 30 mg/kg飼料/日の濃度となるよう混入させた飼料を妊  
4 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)  
5 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/日  
6 の用量で強制経口投与した。30 mg/kg飼料/日群および 10 mg/kg体重/日以上強  
7 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、  
8 12 mg/kg飼料/日以上を給餌した群および 5 mg/kg体重/日以上を強制経口投与  
9 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  
10 (参照108 #714)。

### 13 (5) 遺伝毒性

14 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  
15 周期遅延作用を示した。代謝活性化系の存在下(+S9mix)で染色体異常がわずかに  
16 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  
17 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  
18 が示唆された(参照文109 #660)。

19 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  
20 ムギ、オオムギまたはトウモロコシから精製したNIVは、各々30 ng/mLでトキ  
21 ンを添加していない対照の 2~3 倍の数の染色体異常を誘発したが、出現頻度は  
22 5%以下であった(参照39 #495)。

23 チャイニーズハムスターCHO細胞およびICRマウス(1群雄 4匹)を用いて、  
24 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  
25 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*  
26 でのコメットアッセイにおいては、NIV (20 mg/kg体重) の経口投与によりDNA  
27 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  
28 除いてDNA損傷は認められなかった(参照110 #398)。

#### 30 【論点メモ】

31 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  
32 か。

33 (参考)

34 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。

### 37 (6) その他(免疫毒性・血液毒性等)

1           ① 免疫毒性

2           C57BL/6CrSlcマウス(1群雌 12匹)に、NIVを0、6、12または30 mg/kg飼  
3 料/日の濃度で1年間混餌投与した結果、6および30 mg/kg飼料/日で有意な白  
4 血球減少が見られた。LOAELは6 mg/kg飼料/日(換算すると0.7 mg/kg体重/  
5 日)であった(参照90 #284)。

6           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)  
7 マウスに、OVAを単独もしくは6 mg/kg飼料/日のNIVとともに経口投与した  
8 結果、OVA単独では、血清中IgE、IgG<sub>1</sub>、およびIgAレベルが増加するが、OVA  
9 とともにNIVを投与すると、全体的なIgE産生ならびにOVA特異的IgE、IgG<sub>1</sub>  
10 およびIgA産生が有意に阻害された(参照111 #376)。

11           F344ラット(1群雄 20匹)に、NIVを0、0.4、1.5または6.9 mg/kg体重/日  
12 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体重/  
13 日で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  
14 かった。脾細胞においては、1.5 mg/kg体重/日からTリンパ球/Bリンパ球  
15 (CD3<sup>+</sup>/B220<sup>+</sup>)比が投与量に依存して減少し、6.9 mg/kg体重/日においてCD4<sup>+</sup>  
16 ヘルパー/CD8<sup>+</sup>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  
17 性の増加が観測された(参照96 #640)。

18           雄のF344/DuCrjラットに、NIVを0、6.25、25または100 mg/kg飼料/日の  
19 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  
20 細胞が25 mg/kg飼料/日から障害を受けた。また、100 mg/kg飼料/日のNIV投  
21 与によってNK細胞への細胞毒性が観察されたが、6.25および25 mg/kg飼料/  
22 日ではNK活性の増加が見られた(参照112 #692)。

23  
24           ② 血清中 IgA レベルの変化および IgA 腎症

25           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、  
26 0.071 mg/kg体重/日以上で、影響が認められた(参照58 #482)。

27  
28           C57BL/6 マウス(1群雄 10匹)にNIVを0、0.071または0.355 mg/kg体重/  
29 日の用量で、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/  
30 日から有意に増加した(参照58 #482)。

31           雌のC3H/HeN、C3H/HeJおよびBALB/Cマウスに、精製NIVを6または12  
32 mg/kg 飼料/日(約0.9または1.8 mg/kg体重/日)の濃度で、4または8週間混餌  
33 投与した結果、8週間後には全てのマウスで、糸球体へのIgA沈着ならびに血  
34 清IgAの増加が認められた。(参照113 #638)。

35  
36           ③ サイトカイン発現

37           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/  
38 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

1 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  
2 特異的IgE産生が阻害されたことが示唆された(参照111 #376)。

3 C3H/HeN、C3H/HeJおよびBALB/cマウスに、NIVを 12 mg/kg飼料/日(約  
4 1.8 mg/kg体重/日相当)の濃度で、8週間混餌投与した結果、パイエル板リンパ  
5 球において、IgA産生細胞が有意に増加していた。また、これらの細胞において  
6 いてIL-4、IL-5、IL-6、IL-10、TGF- $\beta$ (Th2 型サイトカイン)mRNAが増加して  
7 いることから、パイエル版においてTh2 型リンパ球が活性化されていることが  
8 認められた(参照114 #708)。

#### 9 10 ④ リンパ系組織におけるアポトーシス

11 BALB/cマウス(1群雌5匹)に、NIVを 15 mg/kg体重/日の用量で経口投与し  
12 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アポトーシスを  
13 誘導した。胸腺、パイエル版および腸間膜リンパ節中では、CD4<sup>+</sup>とCD8<sup>+</sup>細胞  
14 が影響を受けた。パイエル板ではIgA<sup>+</sup>細胞数が有意に増加した。NIV投与3時  
15 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  
16 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  
17 イエル版中ではすべてのB細胞亜集団、特にIgA<sup>+</sup>B細胞は有意に増加し、その  
18 後IgA<sup>+</sup>およびIgM<sup>+</sup>B細胞数は対照より高い値のままであった。パイエル版に  
19 NIVが作用した回復過程で、NIVとパイエル板との相互作用の結果、インター  
20 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  
21 が起る可能性が示された(参照115 #649)。

22 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  
23 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  
24 板、脾臓において増加し、12時間後では 15 mg/kg体重群の胸腺より抽出した  
25 DNAにラダーを検出した(参照116 #650)。

26 *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(各  
27 10~100  $\mu$ 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  
28 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  
29 相互作用はなかった。アポトーシスの誘導は、カスパーゼ-3 を介し、G0/G1  
30 期をブロックすることも関与していると考えられた。DONおよびNIVは、ERK、  
31 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  
32 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76 #1023)。

#### 33 34 ⑤ 血液毒性

35 F344 マウス(1群雌雄各12匹)に、NIVを 0.4 または 2.0 mg/kg体重/日の用  
36 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  
37 意な変化は認められなかった(参照91 #237)。

38 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

1 たNIVを 5、10 または 30 mg/kg飼料/日の濃度で含む飼料を用いて、24 日間  
2 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  
3 mg/kg飼料/日群(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  
4 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  
5 は認められなかった(参照117 #283)。

6 C57BL/6 マウス(1 群雌 10 匹)に、NIVを 0、6、12 または 30 mg/kg飼料/  
7 日の濃度で混餌投与した結果、6 ヶ月後には 30 mg/kg飼料/日群において、1  
8 年後には 6 および 12 mg/kg飼料/日群(それぞれ約 0.9 および 1.8 mg/kg体重/  
9 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  
10 90 #284)。

## 11 12 ⑥ その他

13 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  
14 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  
15 リチウムチミジンの取り込みを 50%阻害した(参照118 #378)。

16 フィトヘマグルチニン(PHA)(IC<sub>50</sub> : 350 nM)やポークウィード(PW)(IC<sub>50</sub> :  
17 270 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  
18 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  
19 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  
20 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  
21 れた(参照119 #397)。

22 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  
23 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 120  
24 #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  
25 しても増殖阻害が認められ、IC<sub>50</sub>は 0.3~1.0 µg/mLであった(参照121 #293)。

26 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  
27 50%抑制量(Inhibition Dose 50%, ID<sub>50</sub>)は 6 µg/mLであった。また、ポリフェ  
28 ニルアラニンの合成阻害でのID<sub>50</sub>値は 0.5µg/mLであったことから、リボゾー  
29 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122 #308)。NIVは  
30 エールリッヒ腹水腫瘍細胞における蛋白質合成(ID<sub>50</sub>、6 µg/mL)およびDNA合  
31 成(ID<sub>50</sub>>10 µg/mL)を阻害した(参照123 #313)。

32 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。  
33 DNA合成の 50%抑制濃度(IC<sub>50</sub>)は、同レベル (1.19 ± 0.06 と 1.50 ± 0.34 µM)  
34 であり、アセチル化NIVと 15-AcDONの毒性については、それぞれNIVとDON  
35 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、  
36 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  
37 れ 54 および 55 倍高かった(参照124 #1047)。

38 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

1 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  
2 MHCクラスIIと補体CD11c分子の発現減少が認められたが、CD86 の発現影  
3 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  
4 DONでは認められなかった。両毒素はLPS誘導によるIL-12 とIL-10 産生を用  
5 量依存的に抑制したが、TNF- $\alpha$ 産生は増加した。これらの結果から、NIVと  
6 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が示唆  
7 された(参照125 #1021)。  
8

#### 9 【論点メモ】

10 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  
11 いて、どのように解釈するか。

### 12 C. DON と NIV の複合毒性

#### 13 ① *in vivo*

14 C57BL/6 マウス(1 群雄 10 匹)にDONを 0.071 または 0.355mg/kg体重/日の用  
15 量で、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  
16 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  
17 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  
18 められた(参照58 #482)。

19 *F. graminearum*の代謝物であるサンプシノール、15-AcDON、3-AcDON、  
20 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  
21 飼料/日の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  
22 ~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  
23 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つ  
24 た(参照23 #360)。

25 生後 12~13 週の未経産雌ブタおよび去勢雄ブタ(1 群各 3 匹)に、T-2 トキシ  
26 ンを 0.4、0.8、1.6 または 3.2 mg/kg飼料/日の濃度、DONを 2.5mg/kg飼料/日の  
27 濃度で単独あるいは併用して 5 週間混餌投与する複合毒性試験が実施された。  
28 DON単独投与において明らかな摂餌量減少および体重増加抑制が認められた。  
29 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  
30 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飼料/日にお  
31 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、  
32 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、  
33 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における  
34 肉眼的病理スコアが増加したものの、用量依存性はなかった(参照126 #45)。

35 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  
36 mg/kg飼料/日)、精製T-2 トキシン(4 mg/kg飼料/日)を添加した飼料またはDON  
37

1 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  
2 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  
3 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  
4 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  
5 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  
6 (参照127 #355)。

## 7 8 ② *in vitro*

9 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  
10 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  
11 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、  
12 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  
13 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。  
14 4 種のフザリウムカビ毒を同時に混合暴露させた結果、相乗作用および拮抗作用  
15 は認められなかった。(参照128 #165)。

16 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  
17 誘導性増殖に及ぼすDON、NIV、DASおよびT-2 トキシンの単独あるいは複合  
18 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  
19 を抑制し、IC<sub>50</sub>は、NIV (IC<sub>50</sub>: 350, 270 nM; PHAおよびポークウィードの順)、  
20 DON(IC<sub>50</sub>: 430, 380 nM)、DAS(IC<sub>50</sub>: 4.1, 4.0 nM)、T-2 トキシン(IC<sub>50</sub>: 1.4,  
21 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  
22 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  
23 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  
24 から、DONが拮抗作用を有することが示唆された(参照119 #397)。

25 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、  
26 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*  
27 *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  
28 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  
29 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  
30 示した(参照129 #356)。

31 フモニシンB1、 $\alpha$ -ゼアラレノール、NIVおよびDONが、ブタ全血細胞のCon  
32 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。 $\alpha$ -ZEA  
33 (0.5~20  $\mu$ M)、NIVおよびDON(0.065~2  $\mu$ M)は用量依存的に増殖を抑制し、  
34 作用の強さはNIV>DON> $\alpha$ -ZEAの順だった。FB1 (0.5~80  $\mu$ M)は増殖に影響し  
35 なかった。FB1 と $\alpha$ -ZEAでは相乗的に増殖抑制が認められたが、DONとNIVで  
36 は相乗効果および相加効果は認められなかった。(参照130 #531)。

37 マウスマクロファージ由来細胞株J774A.1 をNIV(10~100  $\mu$ M)または  
38 DON(10~100  $\mu$ 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%

1 細胞致死濃度(IC<sub>50</sub>)は、NIV、DONおよび複合のそれぞれで、11.2、16.8 および  
2 14.0 μM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  
3 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  
4 による相互作用はなかった(参照76 #1023)。  
5

6 **【論点メモ】**

7 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  
8 あるか。

9 (参考)

10 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  
11 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  
12 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  
13 保留とされている。

14

1 3. ヒトにおける知見

2 (1) 臨床的所見

3 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  
4 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  
5 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  
6 分けることは難しい(参照131 #96)。

7  
8  
9 (2) 疫学研究

10 表11にDONおよびNIVに関する疫学研究等の報告をまとめた。

11  
12 表11. デオキシニバレノール(DON)およびニバレノール(NIV)に関する疫学研究等

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)	邢台县における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。	132 #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	133 #51
中国	1990	食道癌と対照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		134 #97
中国	1995	食道癌ハイリスク地域と対照地域のかび毒曝露量を比較	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	135 #46
中国	1993	原発性肝癌ハイリスク地域と対照地域のかび毒曝露量を比較	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。		136 #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。		132 #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	137 #16、138 #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	139 #6

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

#### 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/日と設定した。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

1 IARC では、1993年に *Fusarium graminearum*、*F. culmorum*、および  
2 *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。

3 その結果、ヒトにおいて、*Fusarium graminearum* に由来する毒素の発  
4 がん性は、証拠が不十分であり、*F. culmorum* および *F. crookwellense* に  
5 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  
6 とされている。また、実験動物における DON、NIV およびアセチル化 NIV  
7 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。

8 結論として *Fusarium graminearum*、*F. culmorum*、および  
9 *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  
10 できないとされている(IARC 発がん性分類のグループ 3)。

### 13 (3) 欧州連合(EU)の食品科学委員会(SCF)意見書

14 EUのSCFは1999年にDON、2000年にNIV、2002年にT-2トキシン、  
15 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  
16 ている。

17 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、  
18 マウスを用いた長期混餌投与試験で得られたNOAEL 0.1 mg/kg体重/日に、  
19 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。  
20 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  
21 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。

22 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LOAEL 0.7  
23 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  
24 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  
25 と設定している。

26 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  
27 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セセンに  
28 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  
29 プTDIの設定は保留とされている。

30

1  
2  
3

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 <sub>50</sub> (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	140 #189
ブタ、34 kg	混餌	人工汚染トウモ ロコシ			0.42	141 #42
イヌ	混餌	汚染コムギ		0.45	0.3	142 #62
ネコ	混餌	汚染コムギ		0.4	0.3	142 #62

4

1 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、  
2 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	投与方法	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、139g	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		143#10
ラット、Wistar、雌、139g	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		143#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		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 <sup>1</sup> 。T-2 トキシン、diacetoxyscirpenol、FUS-X <sup>2</sup> 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		140#189
ブタ、雄雌、8kg	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	144#126
ブタ、49日齢、14kg、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 <sub>1</sub> との相互作用	0.2		145#54
ブタ、ヨークシャー、6～7週齢、13kg、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 <sup>3</sup> 、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	146#154
ブタ、ヨークシャー、10～20kg、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、38kg	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		126#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 Schwabe DAQM180377</i> を感染させた)精製 T-2 トキシン (米に <i>F.sporotrichoides</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			126 #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		147 #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	144 #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	148 #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		0.11	149 #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		0.3	150 #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		0.1	151 #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		0.94	152 #52
プロイラーのヒナ、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		1.5	153 #55

ブローラーのヒナ、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, aflatoxin, 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		154 #85
ブローラーのヒナ、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, aflatoxin, 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)		1.3	155 #86
ブローラーのヒナ、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)		0.34	156 #11
ブローラーのヒナ、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)		0.46	157 #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		1.5	158 #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	142 #62

- 1 \*1: ゼアラレノン
- 2 \*2: アセチル化 NIV
- 3 \*3: 15-アセチル化デオキシニバレノール
- 4 \*4: 3-アセチル化デオキシニバレノール

1  
2

付表3 精製していないニバレノールまたはアセチル化NIVを用いた亜急性毒性試験の結果

動物種等	投与方法	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	アセチル化NIV ( <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			161 #286
マウス、C57BL/6CrSlc、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		162 #669

3

## 1 <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., Gajecka, M., Obremski, K. and Gajecki, 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 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)
- 77 Rizzo, A.F., Atroshi, F., Hirvi, T. and Saloniemä, H. The hemolytic activity of deoxynivalenol and T-2 toxin. *Nat. Toxins*, 1, 106-110 (1992). (#147)
- 78 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)
- 79 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)
- 80 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)
- 81 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)
- 82 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)
- 83 Parent-Massin, D. and Thouvenot, D. In vitro toxicity of trichothecenes on rat haematopoietic progenitors. *Food Addit. Contam.*, 12, 41-49 (1995). (#114)
- 84 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)
- 85 Rio, B., Lautraite, S. and Parent-Massin, D. In vitro toxicity of trichothecenes on human erythroblastic progenitors. *Human Exp. Toxicol.*, 16, 673-679 (1997). (#146)
- 86 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)
- 87 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)
- 88 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)
- 89 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)
- 90 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)
- 91 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)
- 92 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)
- 93 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)
- 94 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)
- 95 Yabe, T., Hashimoto, 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)
- 96 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)

- 97 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)
- 98 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)
- 99 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)
- 100 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)
- 101 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)
- 102 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)
- 103 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)
- 104 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)
- 105 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)
- 106 Saito, M., Enomoto, M. and Tatsuno, T. Radiomimetic biological properties of the new scirpene metabolites of *Fusarium nivale*. *Gann*, 60, 599-603 (1969). (#287)
- 107 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)
- 108 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)
- 109 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)
- 110 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)
- 111 Choi, C.Y., Nakajima-Adachi, H., Kaminogowa, 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 ニバレノ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, 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)
- 115 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)
- 116 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)
- 117 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)
- 118 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)
- 119 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)
- 120 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)
- 121 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)
- 122 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)
- 123 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)

- 124 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)
- 125 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)
- 126 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)
- 127 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)
- 128 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)
- 129 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)
- 130 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)
- 131 Luo, X.Y. Outbreaks of moldy cereals poisoning in China. In: *Issues in Food Safety*, Washington DC. *Toxicology Forum*, 56-63 (1988). (#96)
- 132 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)
- 133 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)
- 134 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)
- 135 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)
- 136 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)
- 137 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)
- 138 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)

- 139 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)
- 140 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)
- 141 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)
- 142 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)
- 143 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)
- 144 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)
- 145 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)
- 146 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)
- 147 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)
- 148 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)
- 149 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)
- 150 Ingalls, J.R. Influence of deoxynivalenol on feed consumption by dairy cows. *Anim. Feed Sci. Technol.*, 60, 297-300 (1996). (#65)
- 151 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)
- 152 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)
- 153 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)
- 154 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)
- 155 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)
- 156 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)
- 157 Leitgeb, R., Lew, H., Wetscherek, W., Bohm, J. and Quinz, A. Influence of fusariotoxins on growing and slaughtering performance of broilers. *Bodenkultur*, 50, 57-66 (1999). (#93)
- 158 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)