

資料 8

オクラトキシンA亜急性及び慢性毒性表

番号#	動物種・系統・性	数/群	投与材料	投与方法	投与期間	投与量(mg)/飼料	投与量(mg)/体重/日	所見	LOAEL	NOAEL	年	備考
410	Swissマウス (30~33g)	10	精製OTA	経口投与	45日		0、1.5、3 (0、0.05、0.1 mg/マウス)	<ul style="list-style-type: none"> ・OTAを投与したマウスの肝臓および腎臓で濃度依存的にDNA及びRNAが有意に減少 ・総タンパク量、酸性、塩基性、中性タンパク質量が濃度依存的に有意に減少 ・エンブリカ水抽出物(2 mg/動物/日)を45日間OTAと一緒に投与すると、OTAによるマウス肝臓および腎臓のDNA、RNAおよびタンパク質含量の低下を有意に回復させた 			2008	
402	マウス	10	<i>Aspergillus ochraceus</i> を培養後抽出(精製度記載なし)	経口投与	45日		0、1.5、3 (0、0.05、0.1mg/マウス)	<ul style="list-style-type: none"> ・OTA投与群のマウス精巢中で脂質過酸化反応(LPO)が有意に増加 ・非酵素的の抗酸化物質: グルタチオン(GSH)およびアスコルビン酸の合計(TAA)並びに酵素的の抗酸化物質: スーパーオキシド・ジスムターゼ(SOD)、カタラーゼ(CAT)、グルタチオン・ペルオキシダーゼ(GPX)、グルタチオン・レダクターゼ(GRX)及びグルタチオン転移酵素(GST)は、精巢中で著しく減少した ・エンブリカオフィナリス(インドスグリ: 2 mg/動物/日)をOTAと共に経口投与すると抗酸化物質が有意に増え、LPOに改善がみられた 			2008	
179	Wistarラット、雄、100g	10	<i>P. viridicarium</i> 培養より粗精製OTA	混餌投与	2週間	0、2.4、4.8、9.6、24	0、0.24、0.48、0.96、2.4(JECFA換算)	<ul style="list-style-type: none"> ・9.6mg/kg飼料以上で成長遅延や摂餌量の減少 ・24 mg/kg飼料のOTAを与えられたラットは、血清血中尿素窒素(BUN)値が上昇し、尿管管全体に関する著しい変性が伴う腎臓重量の増加が認められた ・すべての用量で尿量の有意な低下が認められた 			1974	
	Wistarラット(雌雄、80g)	各15匹			90日	0、0.2、1、5	0、0.015、0.075、0.37(JECFA換算)	<ul style="list-style-type: none"> ・5.0 ppm群で体重が著しく減少 ・腎臓の相対重量は1.0および5.0 ppmのグループで減少した。また、後者のグループはBUN値が上昇した。用量反応性の病理学的変化が、すべての処置されたラットの腎臓で示された ・0.2 ppm群では、近位尿管管曲部中の少数の細胞に顆粒状好酸性変性が見られた ・0.2 ppm群より少数の細胞には異型性の巨大核が認められた。より高用量でより広範囲な変化が観察された 				
219	Wistarラット、雄、180~220及び200~300g		精製OTA	経口投与	3日		0、5、15	<ul style="list-style-type: none"> ・腎皮質におけるパラアミノ馬尿酸(PAH)の蓄積が減少 ・5 mg/kg/日投与群ではPAHクリアランス(CPAH)はイヌリンクリアランス(CIN)より低下した ・濾過率はOTA処理により増加した ・OTA、OTAαおよびシトリンはin vitroで腎組織でのPAHの蓄積を抑制した 			1975	
64	Sprague-Dawleyラット、Wistarラット、雌雄(200~250g)	4~6	精製OTA(市販)	i.p.	5~7日		0、0.75、2	<ul style="list-style-type: none"> ・グルコースおよびタンパクの過剰な排泄を伴った、尿の浸透圧の持続的低下が惹起された ・腎切片における数種の有機化合物の輸送も変化した ・腎切片における電解質および水分は、OTAの前処置により影響を受けなかった ・OTAを新鮮な腎皮質切片に直接添加した場合においても、いくつかの有機化合物の輸送が低下した ・OTAで前処置したラットは体重が大きく減少するものの、体重減少だけでは腎機能の変化を総合的に説明することはできなかった 		近位尿管の障害を示唆	1979	

180	Albinoラット、雄	6~10	半精製OTA	皮下注射	5日		10	<ul style="list-style-type: none"> ・4日目より尿中たん白質量の有意な増加 ・7日目より有意な尿量の増加 ・尿中のムラミダーゼは1日目より並びに乳酸脱水素酵素(LDH)及びグルタミン脱水素酵素(GDH)は2日目より活性が有意に増加 ・腎臓におけるLDH、GDH及びAP活性並びにグリコーゲンは7日目には有意に減少 ・肝臓のLDH及びGDH活性は減少し、グリコーゲンは有意に増加 ・血漿LDH及びGDH活性は有意に増加 ・OTAの毒性は腎臓尿管がターゲットとなっている 			1985	
172	ラット、雄	4~6		経口投与	2日間		0、2	<ul style="list-style-type: none"> ・ピルビン酸カルボキシラーゼ、リンゴ酸脱水素酵素、ヘキソキナーゼ及びγGTには影響がなかった ・腎におけるピルビン酸塩からの糖新生は26%減少し、腎臓部のホスホエノールピルビン酸カルボキシラーゼ活性は約55%低下 ・10 mM乳酸塩や20 mMリンゴ酸やグルタミンからの糖新生もまた有意に低下 ・肝臓のホスホエノールピルビン酸カルボキシラーゼは変化せず、もしくは増加し、腎臓と肝臓のヘキソキナーゼ活性は変化なし 			1979	OTAが細胞内ATP合成を抑制する (Moore1970:#138; 89)
173	Sprague-Dawleyラット、雄	6		経口投与	2~5日間		0、2	<ul style="list-style-type: none"> ・腎臓で、PEPCKの翻訳可能なmRNA量を大きく減少させるのに対し、poly(A)+ RNAの翻訳効率には影響なし ・オクラトキシンAは腎臓の総mRNA量を減少させ、特定の種類、特にPEPCKはRNAプールと比較して50~70%減少 ・肝臓のPEPCKは変化なし 			1983	
139	Wistarラット、雄300~350g)	3	精製OTA		8~12週間	2	0、0.145	<ul style="list-style-type: none"> ・1週間の摂取後に酵素尿症が増加し、尿管のアルカリフォスファターゼ、ロイシンアミノペプチターゼ及びγGTの酵素活性が有意に低下。これらの存在する近位尿管尿管刷子縁の損傷が示唆された。乳酸脱水素酵素の活性も低下。 ・酵素活性の低下に伴い、尿中にこれらの酵素が認められた ・尿中にはシソゾーム酵素であるN-アセチル-D-グルコシターゼ活性の上昇が認められた ・尿と尿管における酵素活動の変化は周期的(変性と再生)であった ・フェニルアラニン(20 ppm)は、OTAのこの作用を部分的に防止した ・p-[14C]aminohippurate蓄積は、2週間で60%抑制されたが、治療開始後6週間でほとんど正常なレベルに戻った 	0.145		1986	
508	Sprague-Dawleyラット、雄						15	<ul style="list-style-type: none"> ・OTAの投与はアラニン-アミノペプチターゼ(AAP)活性の断続的な増加を誘導 ・in vitro試験において近位尿管尿管部分を0.1 mMのOTAと培養すると、AAP、ロイシンアミノペプチターゼ及びAPのそれぞれ60、50及び35%が遊離 ・プロベネシド(0.4 mM)が遊離を90%阻害することより、OTAが有機アニオン輸送系により近位尿管尿管細胞に入ることが示唆された 			1986	
170	ラット、雄	5	精製OTA	経口投与	0及び24時間後		0、2	<ul style="list-style-type: none"> ・2回目の投与後48時間と殺。フォスフォエノールピルベートカルボキシナーゼ(PEPCK)の活性が、コントロール群に比べて50~70%減少 	2		1986	
171	Sprague-Dawleyラット、雄			経口投与	1~5日		0、2~2.5	<ul style="list-style-type: none"> ・腎臓におけるmRNAの発現がOTA投与によって変化 ・フォスフォエノールピルベートカルボキシナーゼ(PEPCK)mRNA量が50~60%減少 	0.1		1986	
293	Wistarラット、雄		精製OTA(市販)		90日	0、4	0.2888 mg/kg体重相当(文献中)	<ul style="list-style-type: none"> ・尿中に近位尿管の刷子縁から分泌される酵素レベルが上昇 ・腎臓及び肝臓においてアルカリ溶出法によりDNA一本鎖切断が認められた 			1986	

211	Alderley Parkラット、雄	8~13	?	経口投与			<ul style="list-style-type: none"> 腎障害モデルマウスにおいて、近位尿細管の損傷とN-アセチル-D-グルコシターゼの上昇が相関 p-アミノ馬尿酸クリアランスが、投与開始の2週間後で56%まで減少、12週間で8%減少したことは損傷後の再生を示唆している 			1987	
318	F344/Nラット、雌雄、離乳後(溶媒:コーン油)	15	精製OTA(94~98%)	経口投与	2年	0, 0.021, 0.70, 0.21 mg/kg体重、5回/週	<ul style="list-style-type: none"> 210mg/kg体重投与の雄で9ヶ月後に腎臓に尿細管に腫瘍 210mg/kg体重投与の雄6匹、雌3匹及び70mg/kg体重投与の雄3匹の尿細管に過形成 70mg/kg体重投与以上の雌雄で尿細管上皮細胞に巨大核 210mg/kg体重投与の雌雄で尿量が増加及び比重が低下して、尿の濃縮能に以上がみられた 雄F344/Nラットに対し、腎臓の異常な尿細管腺腫と尿細管細胞癌の投与でもたらされた発生頻度増加により示されたように、OTAの発がん性の明らかな科学的証拠が認められた 雌F344/Nラットに対し、腎臓の異常な尿細管腺腫と尿細管細胞癌、ならびに、乳腺線維腺腫の発生頻度増加と多重度により示されたように、OTAの明らかな発がん性証拠が認められた。 OTAの投与はまた、尿細管細胞過形成、尿細管細胞増殖、腎尿細管上皮の細胞質の変質、細胞核肥大および退化などの、非腫瘍性の腎臓の変化を誘発した。 103週後の腎臓がんの発生率は、雄で0.021、0.7又は0.21mg/kg体重投与群でそれぞれ0/50、16/51及び30/50並びに雌では0/50、1/50及び3/50 	0.07	0.021	1989	NTP発がん試験
				経口投与	1年	0, 0.021, 0.70, 0.21 mg/kg体重、5回/週	<ul style="list-style-type: none"> クレアチニン、BUN及びグルコースの増加は認められなかった 尿を濃縮する能力が減少 	0.07(雄) 0.021(雌)	0.021		
	F344/Nラット、雌雄、7週齢(溶媒:コーン油)	5		経口投与	16日	0, 1, 4, 16mg/kg体重、5回/週	<ul style="list-style-type: none"> 16mg/kg体重投与ではすべて死亡 4mg/kg体重投与で10%以上体重減少 腎臓、心臓及び脳相対重量の増加、前胃におけるネクロシス、胸腺の萎縮、副腎における出血(4 mg/kg以上) すべての投与群で腎臓において細胞障害と尿細管上皮細胞の変性 すべての投与群で骨髄細胞数減少 				
	F344/Nラット、雌雄、7週齢(溶媒:コーン油)	10		経口投与	13週	0, 0.0625, 0.125, 0.25, 0.5, 1mg/kg体重、5回/週	<ul style="list-style-type: none"> 0.25mg/kg体重投与以上で雌雄ともに体重減少 0.25mg/kg体重投与以上で腎臓相対重量の減少 1mg/kg体重以上で近位尿細管細胞の壊死による損傷と再生 すべての投与群で腎臓に巨大核細胞 0.0625~0.5mg/kg体重投与で尿細管萎縮による腎臓の軽度な異常 		0.125		
138	Sprague-Dawleyラット、雄		精製OTA				<ul style="list-style-type: none"> in vitroで尿細管の各部位を15分間OTAと培養した結果、細胞内ATPIは用量依存的に減少 近位尿管の中間(S2)及び末端(S3)セグメントの感受性が高かった 			1989	
58	Wistar系ラット、雄			OTA投与1時間前にSOD及びカタラーゼを各々20 mg/kg体重を皮下注射	3週間	289 mg/kg体重、48時間毎	<ul style="list-style-type: none"> SOD及びカタラーゼを各々20 mg/kg体重を皮下注射によりOTA(体重あたり289 M/kg、48時間毎)の胃管栄養法の1時間前に48時間毎、3週間ラットに投与した SODおよびカタラーゼは、酵素尿、蛋白尿、クレアチン血症およびOTAの尿中排泄の増加として観察される、OTAによって起こる腎毒性の大部分を予防した。要するにこれらの結果は(i)スーパーオキシドラジカルおよび過酸化水素が生体内におけるOTAの損傷過程に関与している可能性、(ii)オクラトキシン中毒の際に腎毒性の予防のためSODとカタラーゼが利用できる可能性を示している。 			1994	

157	Wistarラット、雄	4~8	OTA	i.p.			<ul style="list-style-type: none"> ・腎乳頭における下行性及び上行性の直血管血(VR)のpHを測定した結果、急性、亜慢性投与のいずれの場合も、下行性、上行性VRともに著明なpHの上昇(0.4-0.6)が引き起こされた ・OTA処置したラットの腎動脈血及び大動脈血におけるpHは上昇しなかった ・OTAを3 µmol/kgの用量で投与後、集合管の尿のpH変化を調査した結果、投与後30分の尿pHは著明に上昇し、これは120分間の実験中認められた ・OTAが尿の酸性化を障害するのに加え、腎乳頭間質のpH恒常性を障害することが示唆された 			1997	
507	Wistarラット、雄(経口投与	10日		<ul style="list-style-type: none"> ・2 mg/kg投与1群ではコントロール群に比べて有意に腎重量、尿用量の増加 ・1 mg/kg投与以上の群で血中尿素窒素の増加 			1997	近位尿管の障害を示唆
164	Wistarラット(雌雄不明)	6~9	OTA	i.p.	30日(0.8のみ)90日	0、0.4、0.8 mg/kg 体重、72時毎	<ul style="list-style-type: none"> ・核巨大化は尿細管組織の変化を伴っていた。対照動物では核巨大化細胞は全く検出されなかった ・中毒の初期(30日)に見られる巨大核細胞とともに見られる異常な有糸分裂は、もしOTA傷害が止まるならば、再生の可能性を示唆する ・処置90日後、変性の増加と、核巨大化細胞およびアポトーシスの細胞見られたが、これは再生が起こらず変性が不可逆になったことを示していた 			1999	
326	Wistarラット、雄(240~280g)	8	精製OTA(市販)	胃内投与	10、30、60日間	0、0.12	<ul style="list-style-type: none"> ・腎での毒素濃度は曝露時間に比例しており、腎臓器1 gあたりのOTAは10、30、60日後でそれぞれ 547.2、752.5、930.3 ng となった ・近位および遠位上皮腎細胞でのアポトーシス増加 ・60日間処置したラットにおいて、脂質過酸化濃度は増加(36%)が見られたが、スーパーオキシドディスムターゼ活性は減少した(26%) 			2003	
262	Wistarラット、雄(240~280g)	3		腹腔内投与	単回	1	・1 mg/kg体重投与でアポトーシスが認められた。			2004	
		4~5		腹腔内投与	週3回、4週間	0、0.25、0.5、1	<ul style="list-style-type: none"> ・用量に依存した血清及び腎臓OTA濃度の増加並びに尿細管上皮細胞におけるアポトーシスの増加 ・壊死は認められなかった 				
		4~5		腹腔内投与	~12回	0.5	<ul style="list-style-type: none"> ・血漿及び腎臓OTA濃度の増加並びに尿細管上皮細胞におけるアポトーシスは6回目の反復投与まで徐々に増加 ・腎臓のOTA濃度は12回にj最高値となったが、血漿濃度及びアポトーシスは減少 				
292	F344,雄(160~180g)	5		経口投与	4週間	0、0.03、0.1、0.3	<ul style="list-style-type: none"> ・Fpgを用いたコメットアッセイにより、すべての用量で腎臓及び肝臓に酸化的DNA損傷が認められた ・腎臓及び肝臓におけるタンパク質酸化は認められなかった 			2005	

308	F344,雄 (170~ 190g)	3	精製 OTA(市販)	胃内投与	5回/週で 2週間		0、0.25、0.5、1、2	<ul style="list-style-type: none"> ・血漿、肝及び腎のOTA濃度が濃度依存的上昇 ・酸化ストレスはOTAの発癌性に関係しているが、OTAによる処置は、明確な脂質過酸化も、腎臓での8-オキソ-7,8ジヒドロ-2'デオキシグアノシン(8-OH-dG)の増加も誘導しなかった ・髄質の外帯に、尿細管配列の組織崩壊 ・用量依存的に髄質の外帯に多くのアポトーシスの細胞及びS3細管に点在する異常に拡大した核を有する細胞 ・組織変化と一致して、細胞増殖を示す核内増殖抗原(PCNA)の発現の用量依存的増加は、処置動物の腎では観察されたが、肝臓においては観察されなかった ・OTA摂取群の尿は、1H NMRと、トリメチルアミン N-オキシドの排泄が増加したが、グルコース排泄の増加といった他の近位尿細管毒で見られる典型的な変化はみられなかった ・ALAT、ASAT及びALPIはすべての用量で変化がなかった 	組織壊死を招く酸化ストレスはOTAの毒性メカニズムの主要因ではないようだ		2005	
316	Fisherラット (雄)				2年		300 mg/kg/日、体重が333 kg以降は100 mg/kg/日	<ul style="list-style-type: none"> ・研究の最後の6か月で、腎臓がんを発見した。研究の終わりまでに、腫瘍の発現率は25% ・7日から12か月の期間でとられた動物群の遺伝子発現プロファイルを分析した結果、肝臓に対し腎臓で、組織特異的な反応がみられた ・腎臓では、OTAにより腎臓障害のマーカースとして知られているいくつかの遺伝子と細胞の再生が調節されていた ・DNA合成や修復に関わっていることが知られている遺伝子の発現、あるいはDNA傷害の結果として誘導される遺伝子の発現がわずかに調節されていたがアポトーシスに関わる遺伝子は、ごくわずかあるいはほとんど影響がなかった ・カルシウムホメオスタシスに影響していると示されている遺伝子発現の変化や肝細胞核因子4α(HNF4α)や核因子赤血球2関連因子2(Nrf2)に制御されている経路の崩壊が腎臓でみられた ・Nrf2に制御されている多くの遺伝子は、化学的な解毒や酸化防御に関わっている。これら遺伝子の欠乏は、細胞の防御潜在力を損い、腎臓での酸化ストレスの慢性的な増大にならう 			2006	
331	F344/Nラット	5	精製OTA (市販)	経口投与	14、28又は90日		0、21、70、210mg/kg体重、5回/週	<ul style="list-style-type: none"> ・組織病理学的検査では中および高濃度処理された動物で近位尿細管直部での単核細胞死および顕著な核肥大を含む腎の異常が認められた ・70および210 mg/kg体重投与では腎細胞増殖が顕著に用量及び時間依存的に増加。髓放線から髄質外層の外帯に向けて拡大した ・低濃度処理された動物の腎臓もしくは肝臓では影響がなかった ・無影響量は、21mg/kg体重であった。これは腎腫瘍が発生しなかったNTPの2年間の試験結果と関連していた ・OTAにより増大した細胞増殖と腫瘍形成の間には明白な関連があり、細胞増殖の刺激はOTAの発癌性に重要な役割を果たした 	21mg/kg体重、5回/週		2007	
458	Sprague-Dawleyラット、雄(150g)	10	精製OTA(市販)	混餌投与	4週間	200mg/kg		<ul style="list-style-type: none"> ・OTA摂取群のラットは対照群に比較して、腎臓および肝臓のRSH含量が有意に減少し、すべての組織のLOOHが有意に増加 ・OTA摂取群で、腎臓および肝臓でのHO-1の有意な誘導 ・OTA摂取群のすべての組織でDNA損傷が起きた ・OTAの影響は酸化ストレスによって介在されると考えられた 			2007	
452	Wistarラット、雄(190g)	6	精製OTA(市販)	経口投与	15日		5ng/kg体重、50mg/kg体重	<ul style="list-style-type: none"> ・OTAとFusは酸化的障害を生じさせる可能性 	0.000005		2007	

416	Wistarラット、雄	10	OTA(市販品)	経口投与	7又は14日間		0、0.5	<ul style="list-style-type: none"> 腎臓において単細胞壊死及び巨大核が認められた 酸化ストレス反応経路並びに代謝及び輸送に関係する遺伝子の発現が阻害された カルシウムの恒常性に係わる遺伝子であるRGN1は阻害された 生存と増殖に係わる遺伝子は21日で発現が上昇 				2008	
421	F344ラット、雄	5	精製OTA	経口投与	14、28又は90日間、1週間5回		0、0.021、0.7、0.2	<ul style="list-style-type: none"> 0.7 mg/kg投与群で28日目よりすべてのラットに尿細管の変性、巨大核細胞及び細胞増殖が認められた 腎臓において腎障害の指標とされる腎臓障害因子-1(Kim-1)、組織メタプロテアーゼ阻害因子-1(Timp-1)、リポカリン-2、オステオポンチン、クラスレリン、ヴィメンチンのmRNA発現が用量と時間に依存して増加、これらはOTA投与により腎臓に発現した 	0.7	0.021	2008	指標:腎尿細管変性(文献)	
367	Dark Agoutiラット(雄)、8週	20	人工培養(OTBが5~10%混入)	混餌投与	2年	5	0.009~0.25	<ul style="list-style-type: none"> 両側の腎の癌種が6ヶ月間処置群の1匹に発生 9ヶ月間処置群の4匹のラットでは、片側の腎の癌種が発現 毒素への曝露をやめてから腫瘍を発見するまでの全般的な潜在期間は、35~97週であった 無毒性量を実験で確認したところ400 ppb濃度の飼料であった。これはDark Agouti系ラットに2年間まで毎日~7 µgのオクラトキシンAを与えるのと同等であり、この期間での一日あたりの平均用量は50 µg/kgから始まるが、成体後期では30~20 µg/kgの幅に入った 	0.4mg/kg飼料		2009		
377	F344ラット、雄	2~3	精製OTA(市販品)	経口投与	14及び90日		0、21、70、210 µg/kg体重/5回/週	<ul style="list-style-type: none"> OTA投与により有糸分裂の主要制御因子(PLK1、Aurora B、Cdk1Cdc2、いくつかのサイクリン、CDK阻害因子、トポイソメラーゼIIおよびサバイピンを含む)が過剰に発現 免疫組織学的分析では、ラットでのOTAによる腫瘍が発生する近位尿細管終末部(S3)細胞においてCdk1、p21WAF1/CIP1、トポイソメラーゼIIおよびサバイピンの発現上昇が確認され、Aurora Bの標的であるヒストンH3のリン酸化の上昇が示された 			2009		
368	Wistarラット、雄、12~14週	不明	精製OTA	経口投与	1日おきに10日間		0、0.05、0.125、0.25、0.5	<ul style="list-style-type: none"> 髄質のS3部分において用量依存的に細胞ヘタメーンを与えた PTIにおけるrOatへの2つの影響:低用量(0.05~0.25 mg OTA/kg)はすべてのrOatの量を増加させ、一方高用量(0.5 mg OTA/kg)はrOat1の量を減少させた 低OTA用量では、すべてのrOatのmRNA発現は変化せず、高用量では減少した。腎臓のrOatの発現変化は組織や尿の排出におけるOTA蓄積量に関連しているが、酸化ストレスの指標は変化させず(マロンジアルデヒド、グルタチオン、8-ヒドロキシデオキシグアノシン)、もしくは乱れた(微小管) 腎臓におけるOTA蓄積とrOatの減少は、高用量のOTAによるげっ歯類における腎臓PAH分泌障害という以前の報告と一致するが、低用量OTAにおいて転写後のrOatの上昇はOTAの蓄積と腎毒性の一因となる可能性がある 腎皮質におけるOAT1の発現は0.25 mg/kg体重投与以下で増加し、0.5 mg/kg体重投与で非投与群の発現に比べ約70%減少した。0.5 mg/kg体重投与ではOAT1mRNAの発現も約90%減少した。 rOatの発現上昇は組織や尿の排出におけるOTAの蓄積に関連している 			2009		

474	F344ラット、雄	5	OTA(市販品)	経口投与	14、28及び90日		0、21、70、210 µg/kg体重/5回/週	<ul style="list-style-type: none"> ・投与後28日の70 µg/kg体重を投与された動物と14日間OTAを210 µg/kg体重を投与された動物はOTAを投与しない対照と比べて有意に差が認められ、これは腎の軽度な病理組織学的変化と関連していた ・尿では2-オキソグルタレートとクエン酸の排泄が減少し、グルコース、クレアチニン、プソイドウリジン(細胞増殖の指標)、5-オキソプロリン(酸化ストレスの指標)およびmyo-イノシトール排泄が増加 			2009	
146	ビーグル犬、雄、2.26~4.32kg	3~11	精製OTA(市販)	経口投与	14日		0、0.1、0.2	<ul style="list-style-type: none"> ・尿中の乳酸脱水素酵素が増加 ・臨床的疾患の重症度および死亡率は OTAとシトリニン(5及び10mg/kg)の併用で増加し、相乗作用を示した 			1977	
147	ビーグル犬、雄、10週	3~11	精製OTA(市販)	経口投与	14日		0、0.1、0.2	<ul style="list-style-type: none"> ・0.1mg/kgOTA投与より尿細管上皮細胞の剥離を伴う変性・壊死(主に近位尿細管直部)が認められた ・0.1mg/kgOTA投与より胸腺リンパ細胞の壊死が見られた ・OTA及びシトリニン(5及び10mg/kg)の併用投与犬では、近位および遠位尿細管、細部、集合管における変性・壊死が見られ、管腔には剥離した細胞と顆粒円柱が認められた ・OTA・シトリニンの併用投与犬(高用量)では、腸管粘膜の潰瘍が認められた ・腎臓機能は変化なし 			1977	
145	ビーグル犬、雄、10週		精製OTA(市販)	腹腔内投与	14日		0、0.1、0.2	<ul style="list-style-type: none"> ・OTA投与群の顕著な変化は、主に近位尿細管上皮細胞の細胞質空胞化、myelin figureの形成並びにミトコンドリアの膨潤及び破損であり、上皮細胞の剥離が認められた。 			1977	
119	ニワトリ、雄、1日	10	精製OTA		3週間		0、4	<ul style="list-style-type: none"> ・OAを摂取したブロイラーは、摂取していないものよりも体重が減少し、飼料効率が低下した。OAを摂取したブロイラーは、肝臓や前胃、砂嚢、心臓の相対的体重は増加し、嚢の相対的体重は減少した ・4 mgのOA/kg食餌でのPheの回帰勾配は、体重および腎臓や脾臓、膵臓の相対的重でPheなしの食餌と有意な差があり、また死亡率で有意な値に近づいた(P=0.65) ・4 mgのOA/kgの食餌を与えたところ、Phe補給なしでは試験中に42.5 %のブロイラーが死んだ。しかしながら、0.8 %および2.4 %のPheを補充すると、それぞれブロイラーは12.5 %および15.0 %だけしか死ななかった。Pheの補充は明白に体重を改善しなかったが、Pheの補充はOAを含んだ低タンパクの食餌を与えられたブロイラーにおいて、死亡率を低下させるかもしれない 			1990	
407	ニワトリ、雌雄、1日	32、52	精製OTA	経口投与	14日	2		<ul style="list-style-type: none"> ・腎およびファブリキウス嚢に所見 ・腎における退行性変化および間質性腎炎、ならびに濾胞のリンパ球枯渇がみられた 			2008	
396	ニワトリ、1日	10	精製OTA				0、0.5、1	<ul style="list-style-type: none"> ・42日後の腎臓の病理組織学的検査では、用量依存的に近位尿細管曲部の上皮細胞および近位尿細管の上皮細胞の重篤な壊死の退行性変化がみられた 			2008	
297	New Zealand Whiteウサギ(6~8週)	4	精製OTA	混餌投与	60日間	0.75		<ul style="list-style-type: none"> ・近位尿細管上皮細胞の構造が不規則となり、巨大核が認められた ・糸球体上部に膨張 ・近位尿細管(PCT)細胞ミトコンドリアの分解、ゆがみ、多形成、クラスター形成、印環型、ダンベル型、カップ型、U字型といった変形が含まれた。退行するミトコンドリアの大槽内の隔離および部分的剥離を伴うPCT上皮細胞の基底層の肥大化は、OTAおよびCIT併用でみられた 			2007	

1020	ブタ、雄	2~8	精製OTA	経口投与	5~6日			<ul style="list-style-type: none"> ・尿量増加、尿比重低下 ・尿中及び血中のタンパク質濃度及び糖濃度増加 ・LDH、AST及びICDHの増加 ・近位尿細管に障害 ・消化管上皮細胞及び粘膜固有層に壊死及び単核、好中球の浸潤 			1973	
1014	ブタ、 Danish Landrace、 雌	9		混餌投与	3~4か月	0、8、40、160 µg/kg体重/日相当 (文献中)		<ul style="list-style-type: none"> ・0.2 mg/kg飼料以上で尿細管上皮の損傷：TmPHAの減少及びTmPHA/Cinの減少 ・1 mg/kg飼料以上で尿の濃縮能の減少、尿中にグルコース排泄量の有意な増加 ・尿タンパクの増加 ・肉眼所見では40以上に変化 ・4 mg/kg飼料投与群で2週間で尿にロイシンアミノペプチダーゼ(LAP)が認められた ・顕微鏡所見では8µg/kg体重/日群の9匹中4匹、40以上ではすべてに近位尿細管細胞の刷子縁縮小、核凝縮及び核分裂像がみられ、尿細管内には剥離した尿細管上皮細胞が認められた 	0.008 (JECFA)		1974	
95	Danish Landraceブ タ、雌、8~ 10週齢	3	精製OTA	混餌投与	5日	0、0、400 µg/kg体 重/日(文献中)		<ul style="list-style-type: none"> ・近位尿細管の形態変化 ・近位尿細管上皮細胞の壊死 ・近位尿細管でNADH-テトラゾリウム還元酵素、コハク酸脱水素酵素、ALP活性の減少 			1979	0.04ug/k g体重/日 (EFSA)
		3		混餌投与	3ヶ月	0、1		<ul style="list-style-type: none"> ・局所の変性及び尿細管細胞の壊死による尿細管の萎縮 ・局所的な間質の繊維化 ・近位尿細管でNADH-テトラゾリウム還元酵素、コハク酸脱水素酵素、ALP活性の減少 				
		6		混餌投与	2年	0、1	0、0.041 mg/kg体 重(JECFA換算)	<ul style="list-style-type: none"> ・3ヶ月の暴露より広範囲な細尿管の萎縮と局所的な間質の繊維化 ・損傷を受けた腎臓では萎縮した細尿管への単核細胞の浸潤が認められた ・近位尿細管でNADH-テトラゾリウム還元酵素、コハク酸脱水素酵素活性の減少 				
96	ブタ、25kg	12	自然汚染大 麦(デンマ ーク)	混餌投与	8週間	0、1.38		<ul style="list-style-type: none"> ・腎重量の増加 ・近位尿細管に局所的な構造変化 ・尿細管の萎縮及び間質の腺維化 ・尿細管基底膜の肥厚 			1983	コントロ ールなし
	32kg、50kg	12			70 kg、 90 kgま で	0、2.33		<ul style="list-style-type: none"> ・若齢のブタは老齢のブタより毒素による感受性が高かった。若齢時に引き起こされた腎症は、OTAフリーの餌に変えても治癒しなかった。 				
97	Danish- Landraceブ タ、雌、25~ 38kg	4	精製OTA	強制経口投 与	5日	0、0.8		<ul style="list-style-type: none"> ・OTAおよびOtaが尿中に検出された ・肝臓(189 µg/g)と比較した際の腎臓(283 µg/g)の毒素蓄積の亢進および腎臓におけるタンパク合成と酵素活性の毒素を介した低下 ・腎臓の微細構造観察により、膜の消失に伴う細胞質の凝集、近位尿細管の下部における持続的な剥離が確認された。 ・標的細胞では、ペルオキシソームの膜の完全性が失われ、細胞内小器官は内容を細胞質に漏出 			1985	
170	ブタ	6		混餌投与	5週間	0、0.2、1 mg/kg 飼料	0、0.008、 0.041mg/kg体重/ 日相当	<ul style="list-style-type: none"> ・用量依存的なPEPCK及びγTG活性減少 ・用量依存的なイヌリンの単位排泄あたりのp-アミノ馬尿酸の最大尿細管排泄量の減少及びブドウ糖排泄量の増加(=腎機能の低下) ・OTAによるPEPCK活性の低下はサイトソル内でのみ認められ、ミトコンドリアのPEPCK活性は変化しなかった 	0.008		1986	JECFA換 算

152	Landrace-Durocブタ、雌、8~12週齢	3	精製OTA	経口投与	5週間	0、0.20、1	(0、0.0080、0.04)事務局換算	<ul style="list-style-type: none"> ・血中OTA濃度は、それぞれ77±31ng/m、1309±100ng/ml ・腎臓機能の用量依存的な減少 ・TmPAH、TmPAH/Clnの減少 ・糖排出の用量依存的増加 ・1mg/kg飼料投与群において腎臓皮質細胞では細胞質のホスホエノールピルビン酸カルボキシナーゼ(PEPCK)活性及びγグルタミルトランスペプチターゼが有意に減少したが、ミトコンドリアのPEPCK活性には影響はなかった 	0.008 (JECFA)		1988	
101	ブタ、雌、14~27kg	6		in vitro				<ul style="list-style-type: none"> ・腎皮質スライスを5X10⁻⁴ ~5X10⁻¹ mM OTAと培養すると濃度依存的に腎臓に蓄積 ・OTAは有機アニオン輸送システムにより近位尿細管に入ると考えられた 			1988	
207								<ul style="list-style-type: none"> ・腎臓のOTA輸送が腎臓の有機陰イオンアニオン輸送システムで仲介された 			1988	
350	ブタ(雌雄)	各3頭	大麦で培養(OTAとベニシリン酸)	混餌投与	3ヶ月、5ヶ月	0、90、130、180mg/kg飼料 3ヶ月、更に130、305、790 mg/kgで2ヶ月		<ul style="list-style-type: none"> ・3ヶ月後にはすべての群で血中クレアチニン、グルコース、尿素窒素及びたんぱく量が有意に増加 ・3ヶ月後、180 ug/kg飼料投与群で近位尿細管に巨大核細胞、組織学的生化学的パラメータの変化 ・尿の濃度低下、 ・尿細管上皮細胞の顆粒状、空胞状変性などの退行性変性が主に認められた ・間質における変化: 初期は細胞増殖、後期は変生 			2001	
351	Landrace X Bulgarian whiteブタ、雌雄(12~14kg)	各3頭	小麦で培養	混餌投与	6ヶ月、1年	0、0.8		<ul style="list-style-type: none"> ・1年摂取で体重が非摂取群に比べ僅かに減少、腎重量が1年で有意に減少、その他の一般(?)所見なし ・6ヶ月で近位尿細管上皮細胞に空胞、巨大核、核凝集、原形質分離などがみられ、間質に炎症性単核細胞が局所的浸潤 ・1年で間質に局所的な繊維化、糸球体の硬化症及び近位尿細管の萎縮 			2002	「穏やかな腎症」(EFSA)
351	Landrace X Bulgarian whiteブタ、雌雄(12~14kg)	各3頭	小麦で培養	混餌投与	6ヶ月、1年	0、0.8		<ul style="list-style-type: none"> ・1年摂取で体重が非摂取群に比べわずかに減少、腎重量が1年で有意に減少、その他の一般(?)所見なし ・6ヶ月で近位尿細管上皮細胞に空胞、巨大核、核凝集、原形質分離などがみられ、間質に炎症性単核細胞が局所的浸潤 ・1年で間質に局所的な繊維化、糸球体の硬化症及び近位尿細管の萎縮 			2002	「穏やかな腎症」(EFSA)
140	ddYマウス(26g)	10	精製OTA	混餌投与	45週	0、40	0、5.6	<ul style="list-style-type: none"> ・生存した9匹のうち、5匹に肝臓がん、9匹に腎臓の嚢胞性線種、2匹に結節性腎臓腫瘍 	5.6		1978	
497	DDDマウス、雄(6週齢)	20	精製OTA	混餌投与	~70週	0、25	0、3.5	<ul style="list-style-type: none"> ・腎臓にのう胞、ネフロンの変形並びに尿細管上皮細胞にリンパ球の浸潤又は変性 ・生存した20匹のうち、すべてに腎臓の嚢胞性腺腫、6匹に腎臓腫瘍、8匹に肝細胞癌形成 ・OTAの25 ppmとシトリニン(CTN)の200 ppmの同時投与は、顕著に腎細胞腫瘍の発生頻度を増加させたが、肝細胞癌の発生頻度を増加させなかった 	3.5		1984	
	ddYマウス、雄	16	精製OTA	混餌投与	~30週	0、50	0、7	<ul style="list-style-type: none"> ・総量約26 mg/マウスのOTA混餌投与または50 ppmの20週間投与により、肝細胞癌が誘発 ・10週以下では腫瘍の発生なし ・腎細胞腫瘍の発生頻度は、15、20、25、30週間投与群で、それぞれ3/15、1/14、2/15、4/17 ・肝臓腫瘍の投与25週間(5/15)と30週間(6/17)投与で増加 	7			

63	B6C3F1マウス、雌雄(3週齢)	雌雄各々50	粗精製 OTA(84% OTA; 7% OTB; 9% ベンゼン)	混餌投与	24ヶ月	0、1、は40		・40mg/kg飼料投与群の雄マウスに腎臓の良性(発生率53%)と悪性の腫瘍(29%)発生 ・40mg/kg飼料投与群の雌マウス5匹に肝細胞腫瘍			1985	ベンゼン9%含有
	B6C3F1マウス、雌雄(3週齢)	雌雄各々50	粗精製 OTA(84% OTA; 7% OTB; 9% ベンゼン)	混餌投与	20ヶ月	0、1、40		・40mg/kg飼料投与群の雄マウスに腎臓の良性(26/50)と悪性の腫瘍(14/50)発生 ・40mg/kg飼料投与群の雌マウスに肝細胞腫瘍(5/49)			1985	
387	Review							・多くの最近の調査が有糸分裂を阻害し、細胞分裂阻害が非対称性細胞分裂を引き起こすという仮説を支持している。これは、染色体異数性獲得が増加する危険を提示して、OTA-人工癌構成における重要な役割を果たすかもしれない。OTAのDNA付加体が見られないことは、MoA閾値を支持する ・120 ng OTA/kg体重の週間耐容摂取量(TWI)は欧州食品安全機関に由来する。ヨーロッパのOTAの推定摂取量は人口の大部分がこのTWIの下にある			2009	
244?	Wistarラット、雄		精製OTA	経口投与	2日おきに5回	0.05、0.125、0.25又は0.5 mg/kg体重		・0.25 mg/kg体重以下の投与群では有機アニオン輸送体の量が増加 ・0.5 mg/kg体重投与群ではrOat1の量が減少				番号違い?

オクラトキシンA遺伝毒性表

オクラトキシンA遺伝毒性表		in vitro試験		細菌を用いた復帰突然変異試験		代謝活性化			年	備考				
文献番号 #	試験	生物種	被検物質	OTA濃度	活性化に用いた物質	無	有							
296	復帰突然変異	TA1535	精製OTA (gifts)	0.1、1、10、100 μg/plate	ラット肝臓 S-9	—	—	1978						
		TA100				—	—							
		TA1538				—	—							
		TA1537				—	—							
		TA98				—	—							
41	復帰突然変異	TA1535	精製OTA (gifts)	0.5、5、50、500 μg/plate	ラット S-9	—	—	1980						
		TA100				—	—							
		TA1537				—	—							
		TA98				—	—							
		TA1535				精製OTA (gifts)	50、100、200 400、600 μg/plate			ラット S-9	—	—	1985	
TA100	—	—												
TA1538	—	—												
TA1537	—	—												
TA98	—	—												
318	復帰突然変異	TA1535,	精製OTA	1、3.3、10、33、100	ハムスター及びラットの肝臓由来S9	—	—	1989	NTP					
		TA100				—	—							
		TA98				—	—							
		TA97				—	—							
		TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538、G46、C3076、 D3052				精製OTA (gifts)	0.1~100				—	—	1985	
TA102,	精製OTA (gifts)	37、111.1、333.3、 991.2 μg/plate	ラット S9	—	—			1991						
TA1535,				OTA (Sigma)	0.2 μM/2ml						—	+		
TA100				—	0.2 μM/2ml						n.d.	+		
TA1538				—	0.2 μM/2ml						n.d.	+		
TA1537				—	0.2 μM/2ml	n.d.	—							
TA98	—	0.2 μM/2ml	n.d.	—										
321	復帰突然変異	TA1535		0、121、403、1210 ug/plate (0、0.3、 1、3 μM/plate)	マウス肝臓S9+NADP、ラット肝臓S9+NADP、マウス腎臓S9+NADP、マウス腎臓S9+アラキドン酸	—	+	1999	マウス腎臓S9+NADPで403μg ラット肝臓S9mix又はマウス腎臓 S9mixで陽性、マウス肝臓S9mix では陰性 マウス腎臓S9mixで陽性マウス又 はラットの肝臓S9mixでは陰性					
		TA1538				—	+							
		TA98				—	+							
364	復帰突然変異	TA100	OTA(Merk)	10~200 μg/plate	ラット腎臓ミクロソーム/細胞質+NADPH+ GSH、ラット肝臓細胞質、ラット肝臓GSH S-転 換酵素粗抽出物、ラット肝臓S-9+NADPH+ GSH、ヒトCYP3A4、HRP+過酸化水素	—	—	2001						
		TA2638				—	—							
267	復帰突然変異	TA100	OTA(Sigma)	2.5、5、10、25、50 μM/L	HepG2由来S9mix	—	—	2002						
		TA98				—	—							
278	復帰突然変異	TA100	OTA(Sigma)	0.01、0.04、0.05、 0.1、0.2、0.25、0.5 μM/plate	ラットS9mix(市販)又はラット初代培養肝細胞と OTAを共培養した上清(#502と同じ条件)	—	—	2003	500以上は細胞毒性					
		TA102				—	—							
		TA104				—	—							
		TA1538				—	—							
		TA1537				—	—							
		TA98				—	—							
未入手	復帰突然変異	TA98、TA100			HepG2由来S9mix	—	—	2004	PMID: 15623466					
296	復帰突然変異	<i>S.cerevisiae</i> D3		0.1~100 μg/plate	ラット肝臓 S-9 酵素	—	—	1978	check again!					
244	復帰突然変異	<i>Escherichia coli</i> WP2	精製OTA (gifts)	0.1~1000 μg/ml	ラットS9	—	—	1985	グラジエントプレート					
		WP2uvrA-	精製OTA (gifts)	0.1~1000 μg/ml	ラットS9	—	—							

ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験										
257	in vitro小核試験	ヒツジ精囊小胞細胞由来OSV細胞	OTA(市販)、6時間	12、18、24、30 μM/L		+		・12から用量依存的に陽性 ・キネトコア染色によりOTAの作用は主に構造異常	1997	プロスタグランジンの阻害剤であるインドメタシンにより活性は低下し、プロスタグランジンはOTAの毒性に関与していない可能性
358	復帰突然変異	C3Hマウス乳腺細胞	精製OTA (gifts)	5、10 μg/ml		-	n.d.	・pSV.SPORTlacZを用いた復帰突然変異試験	1977	
244	前方突然変異	マウスL5178Y TK+/-	精製OTA (gifts)	0.1、0.5、1、2.5、5、7.5、10、12.5 μg/ml	ラットS9	-	-	・25 μg/ml以上は細胞毒性	1985	
258	遺伝子変異	マウス胎児繊維芽細胞由来 NIH/3T3(ヒトチトクロームP450発現)	OTA(Sigma)	2、10、50、100 μg/ml	ヒトチトクロームP450を発現させた細胞	-	+	・CYP1A1、CYP1A2、CYP2C10、CYP3A4はOTAによる変異を誘導 ・CYP2D6及びCYP2E1は変異を誘導しなかった	1996	
278	前方突然変異	V79 (雄チャイニーズハムスター肺繊維芽細胞)HPRT	OTA(Sigma)	0.1、0.25、0.5、1、2.5、5、10、50、100 μM	ラットS9mix(市販)	-	-	・HPRT突然変異アッセイ	2003	
457	前方突然変異	チャイニーズハムスターV 78細胞	OTA(Sigma-Aldrich)	35、80、187、483 μM(3時間)	ラット肝臓及び腎臓 S9	(+)	(+)	・HPRT突然変異アッセイ ・弱い染色体異常、用量相関性は無い ・代謝は関係なし	2007	・G2/Mアレストを誘導し、細胞死 ・DNA合成阻害作用なし ・±ラット腎臓S9、代謝の影響なし ・用量相関性なし ・点突然変異、ヌクレオチドの欠失などの自然発生的変異の割合が増加 ・逆転写ポリメラーゼ連鎖反応産物の欠乏
	前方突然変異	マウスリンフォーマLY5178/TK+	OTA(Sigma-Aldrich)	3、81、188、438 μM(3時間)	ラット腎臓 S9	(+)	(+)	・マイクロタイター法 ・81 μM以上(-S9)又は3~188 μM(+S9)で弱い染色体異常、代謝は関係なし	2007	
ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験										
318	染色体異常	CHO細胞	精製OTA	30、50、100、160、300 μg/ml		-	-		1989	NTP
313	染色体異常	ヒトリンパ細胞(6人健常女性)	OTA(市販)、2時間	0.015 μM/L	S9mix(ラット腎臓)	+	+	・数的異常及び構造異常 ・数的異常ではX染色体のトリソミーが多い(バルカン腎症によくみられる) ・S9の影響なし	1990	・3.9%の細胞に染色体異常:数の以上と構造異常が4:1の割合。コントロールの5倍 ・異数体ではX染色体のトリソミーが多い(バルカン腎症によくみられる) ・S9の影響なし
305	染色体異常	ウシリンパ球	OTA(Sigma)、72時間	0.1、0.5、1、2 μM/L		+	n.d.	・0.1 μM/Lで2~3倍、2 μM/Lで4~5倍	2004	0.1から用量依存的な染色体切断、染色分体切断、フラグメンテーション、ギャップの増加。
411	染色体異常	チャイニーズハムスターV 78細胞	OTA(市販)、	24.8、53.2、114.9、247.6、532.4、1149.0、2476.4 μM/L	ラット肝臓または腎臓由来S9 mix	-	-	・2476.4 μMは細胞毒性 ・代謝は関与していない	2008	・DNAへの直接結合の証拠は認められず、OTAは染色体の構造異常をひきおこすことにより細胞分裂を阻害
		ヒトリンパ細胞(健常男性1名)			ラット肝臓由来S9 mix	-	-	・532.4 μM以上で細胞毒性		

263	in vitro小核試験	ハムスター胚由来SHE細胞	OTA(市販)、18、36、54、72 時間	5、10、15、20 μ M/L		+	n.d.	・5~15 μ M/Lで用量依存性あり。20は細胞毒性 ・OTA培養36時間で影響が最も強く認められた ・キネトコア染色によりOTAの作用は構造異常 ・細胞内カルシウムの変化による誘発効果、アクチンフィラメントに作用	1999	
267	in vitro 小核試験	ヒト肝臓がん由来HepG2	OTA(市販)	25 μ g/ml	OTAと1時間又は24時間培養			・時間依存的な小核を有する細胞数の増加	2002	
				5、10、25、50 μ g/ml	OTAと24時間培養	+	n.d.	・5~25 μ g/mlで小核を有する細胞数の用量依存的増加		
インディケーター試験										
in vitro										
357	SOS試験	<i>B.subtilis rec</i>	精製OTA (gifts)	20~100 mg/disc		-			1976	
242	SOS試験	<i>E.coli</i>	OTA(不明))			-	n.d.		1986	
545	SOS試験	<i>Escherichia coli</i> K12	OTA(不明))			-	-		1986	
167	SOS試験	<i>Escherichia coli</i> PQ37	OTA(Sigma)	1、2、4 mM		+		・ビタミンEの水溶性型であるトロロックスC(Trolox C)の存在の有無により測定した。トロロックスCは、OTAの遺伝毒性を完全に消失させ、その作用は変異株と野生株で同様であった。これらの結果は、バクテリアにおける遺伝毒性中間産物として、還元された酸素種よりはむしろOTA由来のフリーラジカルであることを示唆している ・OTBは活性なし	1994	
254	DNA損傷	Balb/c雄マウス脾臓初代培養細胞	精製OTA	10 μ g/ml	48時間培養によるDNA1本鎖切断	+	n.d.		1985	serum不明
349	DNA損傷	チャイニーズハムスター卵巣細胞、		25、50、100、200 μ g/ml	in vitro DNA一本鎖切断	+		・200で陽性	1986	
		ラット繊維芽細胞		25、50、100、200 μ g/ml		-				
267	DNA損傷 コメットアッセイ	ヒト肝臓がん由来HepG2	OTA(市販)	5、10、15、20、25、30 μ M/L	用量依存的に陽性	+	n.d.		2002	
300	DNA損傷 コメットアッセイ	イヌ腎臓MDCK細胞	OTA(Sigma)、3h	0.001、0.01、0.1、10、100、500 μ M	ラット肝臓 S9-mix	+	+	・S9-mixなしでは100が最高値 ・S9-mixはDNA損傷を増強 ・濃度依存的に1本鎖切断を誘導 S9 肝臓由来はDNA損傷を促進した	2003	・無血清下でOTA3時間

291	DNA損傷 コメットアッセイ	チャイニズハムスター肺V79	OTA(市販)	1h:500、1000、 2000 μmol/L 24h:0.25、0.5、1、 2.5		+	+	・1hOTA処理で500 mM/L以上で増加傾向、2000 mM/LでFpg存在下で有意にDNA損傷の増加 ・0.5 mM/L24時間で有意にDNA損傷増加、Fpg処理によりすべての用量で増加 ・2.5μM以上24時間で生存率低下、アポトーシス増加 ・酸化的ダメージ	2005	酸化的DNA損傷		
	DNA損傷 コメットアッセイ	アフリカンモンキー腎臓由来CV-1細胞								+	・1hOTA処理で1000 mM/Lで有意にDNA損傷の増加、Fpg及びEndIII処理によりすべての用量で増加 ・24時間ではOTAによるDNA損傷の増加は認められなかった。Fpg処理によりすべての用量・1以上?で増加 ・生存率の明らかな低下はなし ・1以上でアポトーシスの増加	EndIII
	DNA損傷 コメットアッセイ	雄ラット腎臓初代培養細胞						25、50、100 μM/L		+	・OTAによるDNA損傷の増加は認められなかった。Fpg及びEndIII存在下では増加1以上?	
345	DNA損傷 コメットアッセイ	ヒトCYP2C9あるいはCYP3A4を発現させたNIH/3T3細胞		10、25、50、100、 150、200 μM、8時間	ヒトCYP2C9あるいはCYP3A4	-	+	・非発現細胞ではOTAの影響ほとんどなし ・CYP2C9発現、200で増加	2006			
301	DNA損傷 コメットアッセイ	ヒト尿路上皮細胞初代培養(50 samples)	OTA(Sigma)	100 μM/L			±	・OTA 3h ・個人差あり。GSTsの遺伝子型が影響している可能性	2006			
240	DNA損傷 コメットアッセイ	ヒト腎臓近位細尿管細胞系、HK-2	OTA(Sigma)	50、100、200、 400、600 μM、6時間			+	・3時間ではS9の有無にかかわらず陰性 ・EndIII及びEpgにより酸化的DNA損傷を確認 ・S9の影響なし	2007			
241	DNA損傷 コメットアッセイ	ヒト腎臓由来HK-2細胞	OTA(Sigma)	50 μM		+	n.d.	・6時間では陰性。24時間で陽性。細胞毒性の影響あり ・Fpg及びEndIII処理の結果は陽性。DNAの酸化的ダメージを示唆	2007			
369	DNA損傷 コメットアッセイ	チャイニズハムスターCHO細胞	OTA(Sigma)	0.2、0.8、1 mM、3時間		+	n.d.	・用量依存的に陽性	2009	15μM以上、48時間で細胞毒性		
175	不定期DNA合成試験	ACIラット初代培養肝細胞		0.1、1 μM (0.4、4)		+		・1で細胞毒性	1984			
		C3Hマウス初代培養肝細胞		1、10 mM (4、40)		+		・10で細胞毒性	1984	ポジティブコントロールは陽性		
244	不定期DNA合成試験	F344雄ラット初代培養肝細胞	精製OTA (gifts)	0.0000025、 0.000005、 0.00025、0.0005、 0.0025、0.005、 0.025、0.05 μg/ml		-		・0.025以上で細胞毒性	1985			
264	不定期DNA合成試験	Fisherラット肝細胞	OTA(Sigma)	0.01、0.1、0.5、 0.75、1 uM		+		・0.75~1 mMで弱い陽性 ・1 μM以上は細胞毒性	1997			
		ブタ膀胱上皮細胞	OTA(Sigma)	0.25、0.5、0.75、 1、1.5、3 uM		+		・0.5~1 mMで用量依存的に増加 ・1 μM以上は細胞毒性				

503	不定期DNA合成試験	ヒト尿路上皮細胞	OTA(Sigma)	0.05、0.1、0.25、 0.5、0.75、1、1.52 μM/L		+	n.d.	・OTAと24時間	1998	
265	不定期DNA合成試験	ヒト初代培養尿路上皮細胞(胎児から66歳まで4例)	OTA(Sigma Aldrich)	0.05、0.1、0.25、 0.5、0.75、1、1.5、 2 μM/L		+	n.d.	・OTAと24時間 ・500以上ではすべての細胞で細胞毒性 ・50nM/LでDNAの修復率は最大 ・成人由来HUC培養で50~500 nMのOTA濃度範囲において有意なUDS誘導	2000	
83	姉妹染色分体交換	ヒト末梢血リンパ細胞	OTA(市販)	5~10 μg/ml		-		・PHA刺激 ・10 μg/Lで有糸分裂阻害	1984	
318	姉妹染色分体交換	CHO細胞	2h	5、16、50、160、 500 μg/ml	S9(ラット肝臓)	-	+	・S9存在下で弱い陽性、用量依存性	1989	2時間
502	姉妹染色分体交換	ヒトリンパ細胞	OTA(Sigma)、52h	0.001、0.01、0.1、 1、10 uM/L	OTAをラット初代肝細胞と培養した調整培地	+	+	OTA 0.01~0.1で陽性(10で細胞毒性)	1991	
305	姉妹染色分体交換	ウシリンパ球	OTA(Sigma)、72h	0.1~2 μM/L	マイトジェンで刺激後、72h	+		・マイトジェンで刺激後、72h ・1で2倍、細胞生存率の減少、アポトーシスの増加	2004	OTAをラット初代肝細胞と培養した調整培地では0.1でOTAの影響が増強(2倍弱)された。同じく1では分裂阻害を誘導
411	姉妹染色分体交換	チャイニーズハムスターV79細胞	OTA(Sigma)	24.8、53.2、 114.9、247.6、	S 9mix(ラット肝臓+腎臓)	-	-	・2476.4 μMは細胞毒性	2008	
		ヒトリンパ細胞			S 9mix(ラット肝臓+腎臓)	-	-	・532.4以上は細胞毒性		
in vivo 試験										
244	in vivo 姉妹染色分体交換	チャイニーズハムスター骨髄細胞		経口投与 25、50、 100、200、400 mg/kg体重		-			1985	
298	in vivo 小核試験	Swissマウス	精度不明OTA	1 μg/kg体重、14日 間、経口投与、15 日目にとさつ		+		・有糸分裂および減数分裂の中期染色体異常 ・レチノールの投与により異常は軽減	1994	
254	in vivo DNA損傷、一本鎖切断	Balb/cマウス	精製OTA	2.5 mg/kg体重 OTA、単回、腹腔 内投与		+		・24時間後に脾臓、腎臓、肝臓でDNA損傷が認められた ・48時間後には腎臓では回復したが肝臓ではより強い影響が認められた	1985	アルカリ溶出法
293	in vivo DNA損傷、一本鎖切断	Wistarラット、雄、一群10頭	精製OTA	0.29 mg/kg体重、 48時間毎に12週強 制投与		+		・腎臓と肝臓で一本鎖切断	1986	アルカリ溶出法
309	in vivo コメットアッセイ	F344ラット、雄	OTA(市販)、	0、250、500、 1000、2000 μg/kg 体重、1週間に5 回、2週間		±		・コメットアッセイでは肝臓で0.5mg/kg以上、脾臓では0.5以上でDNA損傷が用量依存的に認められた。腎臓では0.25以上、用量依存性なし。 ・骨髄では500以上で増加し、末梢血では陰性であった ・DNAの酸化塩基を除去するホルムアミドピリミジングリコシラーゼ(Fpg)処理により腎臓におけるDNA損傷が増加したが、脾臓及び骨髄細胞ではFpgの影響は認められなかったことは、標的器官である腎臓ではOTAによりDNAの酸化が誘導されていることを示している	2005	腎臓にはもっと低い用量で毒性が認められている。DNAに直接結合しない物質でみられる異常。何時間後にとさつ？

292	in vivo コメットアッセイ	F344ラット、雄	OTA(贈与)	0、0.03、0.1、0.3 mg/kg体重/日 4週間経口投与、5匹/群、NTPでがんが認められた用量内		+	<ul style="list-style-type: none"> ・Fpg未処理ではOTAの影響は測ったが、処理によりすべての投与群で腎臓および肝臓にDNA損傷がみられた ・腎臓での選択的な癌誘導に対して、重篤な細胞毒性に関連した酸化ストレスが増加することおよび細胞分裂が増加することが推定要因であることを意味する可能性がある 	2005	
363	in vivo コメットアッセイ	Wistarラット、雌、一群5匹	OTA(市販)	0.5 mg/kg体重、7、14、21日間、腹腔内投与		+	<ul style="list-style-type: none"> ・腎臓、7日から陽性 ・腎臓組織のOTA濃度はtail intensity値およびtail moment値と強い相関があった。 	2006	
246	in vivo 染色体異常試験	マウス	OTA(市販)	1 µg/kg/日、45日		+	<ul style="list-style-type: none"> ・経口投与、ビタミンC 10 mg/kg体重(日)は骨髄細胞、精子細胞におけるOTAの影響を有意に抑えた 	1994	有糸分裂及び減数分裂における染色体異常
298	in vivo 染色体異常試験	マウス	OTA(市販)	1 µg/kg/日y、14日		+	<ul style="list-style-type: none"> ・経口投与、ビタミンAはOTAの影響を有意に抑えた 	1994	有糸分裂及び減数分裂における染色体異常
309	in vivo 染色体異常試験	F344ラット、雄	OTA(市販)、	0、250、500、1000、2000 µg/kg体重、1週間に5回強制投与、2週間		-	<ul style="list-style-type: none"> ・2 mg/kg体重で脾臓リンパ球で主に染色分体欠損異常が増加したが、統計的有意差なし 	2005	少しの、有意ではない染色体異常の増加(特に染色分体と染色体型欠失)がin vivoでOTAを与えたラットから得た脾細胞と、in vitroでその後培養した脾細胞から認められ、染色体異常を示した。これらの異常は通常、共有結合性DNA付加物を形成する化学発がん性物質により引き起こされないもので、酸化DNA損傷と矛盾しない。
405	in vivo 染色体異常試験	Balb/c雄マウス	OTA(Sigma)、	腹腔内投与 0.6、1.2、2.4 mg/kg体重、24時間後にと殺		+	<ul style="list-style-type: none"> ・骨髄細胞、用量依存的に構造的染色体異常(癒合、切断、リング形成、ギャップ) 	2008	gap:染色体の2部分以上の切断部分で結合し、一部が欠損?したりして光学顕微鏡下で異なるパターン
	in vivo レポーター遺伝子アッセイ	F344 gpt deltaラット、雄、雌	OTA	5 mg/kg飼料(事務局換算:0.5 mg/kg体重)4週、13週、経口投与		+	<ul style="list-style-type: none"> ・腎臓全体のDNAを用いた突然変異を検出するgpt試験、欠変異を検出するSpi試験では共に陰性 ・腎臓髄外帯のDNAではSpi試験で陽性、 	2011(?)	

DNA付加体										
文献番号	試験	生物種	被検物質	OTA濃度	結果			付加体の有無	年	著者
333	(3H)-放射性同位体でラベルした(550 µCi/kg)OTAと非標識OTA	雌あるいは雄のラットに経口投与(210 µg/kg体重)			<ul style="list-style-type: none"> 腎臓および肝臓DNAは24時間後に分離され、DNAに関連する放射能を分析した。すべてのサンプル中で、DNAに関連する放射能は検出限界未満であった 腎臓および肝臓DNAの検出限界は、それぞれ1.3分子のOTA/1010ヌクレオチドあるいは5.6の分子OTA/1011ヌクレオチドであった 既知の発癌物質および非発癌物質との量的比較のために、共有結合インデックス、CBI=(物質の結合µ mol/DNAヌクレオチドのmol)/(適用した物質のmmol/kg体重)が換算された。ここで示された実験の中で得られたOTAの最大CBIは、腎臓では<0.25、肝臓では<0.1と計算された。肝臓と腎臓でCBIと発がん性関連があるという仮定の下で、ラットの長期試験で見られた腫瘍がOTAのDNAアルキル化特性(遺伝毒性作用)によるものであるとすれば、雄のラット腎におけるOTAのCBIは>1000となる。今回の陰性データは、ラットにおけるOTAの腫瘍を形成能は、DNAへの共有結合ではないことを強く示す 			× Dissertation #281で引用	1995	T. Rasonyi
201	Review	ラット、雄	74 ug/kg体重						1996	
504		マウスに経口投与		・0.6、1.2、2.5 mg/kg・体重	<ul style="list-style-type: none"> ・24時間後、48時間後、72時間後に肝臓、腎臓および脾臓を摘出し、そこからDNAを単離 ・2.5 mg/kg・体重投与72時間後に、腎臓中の40付加体/109ヌクレオチド、肝臓中に7付加体/109ヌクレオチドが認められた。大部分の付加体は24時間から72時間の間増加したが、いくつかは24または48時間後に消失した。脾臓においては、24時間後と48時間後にのみ付加体が検出された 			○	1991	A. Pfohl-Leszkowicz, K. Chakor, E. , G. Dirheimer
505		ヒト			<ul style="list-style-type: none"> ・ブルガリアの癌治療を受けている患者からの3つの腎臓と5つの膀胱、およびフランスの被験者から採取した3つの悪性腫瘍のない腎臓のそれぞれの腫瘍組織について、DNA付加体の分析を行った。OTAで処置した後のマウス腎臓から得られたものと同じRF値を持つ付加体がいくつか(一つが多く、その他は少量)、主としてブルガリアの腎臓や膀胱組織中で検出された。フランス人の腎臓組織中には付加体は認められなかった 			○	1993	Pfohl-Leszkowicz, Y. Grosse, M. Castegnaro, I.G. Nicolov, I.N. Chernozemsky, H. Bartsch, A.M. Betbeder, E.E. Creppy, G. Dirheimer
283		サル腎細胞(Vero細胞)		10、25、50、100 µ M	<ul style="list-style-type: none"> ・タンパク合成に対する50%阻害濃度(IC50)は、5%および10%牛胎児血清存在下でそれぞれ約14 µ M、37 µ Mであった ・10および25 µ MのOTA存在下で24時間培養したところ、細胞ホモジネートの混合物中にいくつかのオクラトキシンA代謝物(OTA(OTα)、4-[S]-hydroxy-OTAおよび4-[R]-hydroxy-OTAの塩化ジハイドロイソクマリンの成分を含む)がHPLCにより検出された ・32P-ポストラベル法により、すべての用量のOTA処置によりマウスの腎で形成される付加体と類似したいくつかのDNA付加体がサル腎細胞中に検出された ・11-26/10(9)DNA 			○	1995	Y. Grosse, I. Baudrimont, M. Castegnaro, A.M. Betbeder, E.E. Creppy, G. Dirheimer, A. Pfohl-Leszkowicz

284		Swissマウス、雄、7週齢		2mg/kg体重、経口投与	<ul style="list-style-type: none"> ・マウスをビタミンEで前処理することにより、腎臓でのDNA付加体は約80%まで減少した。ビタミンAでは腎臓でのDNA付加体は約70%まで、ビタミンCでは約90%まで減少した。同様に、メスマウスにゼアラレノンの投与前にアルファトコフェロールを前処理することで、肝臓や腎臓でのDNA付加体形成は有意に抑制された。ビタミンE処理後のDNA付加体の合計は、肝臓および腎臓でそれぞれ45%、58%まで減少した 				○	1997	Y. Grosse, L. Chekir-Ghedira, A. Huc, S. Obrecht-Pflumio, G. Dirheimer, H. Bacha, A. Pfohl-Leszkowicz
248		DAラット、雌雄 Lewisラット、雌雄		0.4 mg/kg体重、3回/週で死ぬまで	<ul style="list-style-type: none"> ・DAラットおよびLewisラットにおけるOTA誘導性腎癌とDNA付加体を比較した。OTA誘導性腎臓腺癌は、雄性DAラットで最も感受性が強かったが、雌性DAは耐性であった。 ・Lewisラットでは腎臓のがん反応は中程度であった。OTAは雄性DAラットでのみ膀胱の悪性の移行上皮癌も誘導した。 ・腎臓のDNA付加体は、スポットの状態およびOTA処置動物の罹患率により判定したところ、OTAの腎臓の癌原性と有意な相関を示し、雄性DAラットで最も高く、雌性DAラットで最も低かった。核の巨大化と腎臓の癌には類似性が認められた 				○	1998	M. Castegnaro, U. Mohr, A. Pfohl-Leszkowicz, J. Esteve, J. Steinmann, T. Tillmann, J. Michelon, H. Bartsch
328		DAラット、雌雄 Lewisラット、雌雄							○	1998	A. Pfohl-Leszkowicz, E. Pinelli, H. Barsch, U. Mohr, M. Castegnaro
281	in vitro 及び in vivo	3H-OTA <ul style="list-style-type: none"> ・in vitro 3H-OTA ・Fisherラット(雄、3匹) in vivo 3H-OTA 		1 mg/kg体重、経口投与	<ul style="list-style-type: none"> ・OTA代謝およびラット、マウスまたはヒトの腎臓ミクロソームまたはポストミトコンドリア上清(S-9) [<5 pmol/分/(蛋白質mg)]によるグルタチオン抱合形成の証拠はなかった ・組み換えヒトチトクロームP450(P450)1A1および3A4は低率[それぞれ0.08および0.06 pmol/分/(P450 pmol)]で4-(R)-ヒドロキシオクラトキシンAを形成した。組み換えヒトP450 1A2または2E1、またはラットP450 1A2または2C11低率 [<0.02 pmol/分/(P450 pmol)]ではOTAの酸化生成物は検出されなかった ・プロスタグランジンH合成酵素は少量の無極の生成物[33 pmol/分/(蛋白質mg)]を産生し、西洋ワサビペルオキシダーゼではOTA生成物は形成されなかった ・ウシ胸腺DNA(<20 結合/109 DNA塩基)の存在下において、これらの酵素系と共に[3H]OTAをインキュベートすると、DNA結合形成の証拠は見られなかった。しかしながら、これらの酵素は遺伝毒性物質であるアフラトキシンB1、2-アミノ-3-メチルイミダゾ-[4,5-f]キノリン、ベンゾ[a]ピレンおよびペンタクロロフェノールによるDNA結合形成に触媒作用を引き起こす ・液体シンチレーションカウンターに準拠して、[3H]OTA(1 mg/kg, 100 mCi/mmol, 24 h曝露, <2.7 結合/109 DNA塩基)で経口的に処理したラットの腎臓DNAとの生体内における検出可能な[3H]OTA結合は見られなかった ・32P-後標識法では総結合レベルが31~71 結合/109 DNA塩基の範囲でDNA障害の証拠が示され、一方、未処理ラットの腎臓における結合は6~24 結合/109 DNA塩基の範囲で変動した。これらの結果はOTAまたは代謝的活性化した化学種がDNAと共有結合することを支持するものではなく、32P-後標識された障害はOTAが 				×	2001	J.C. Gautier, J. Richoz, D.H. Welti, J. Markovic, E. Gremaud, F.P. Guengerich, R.J. Turesky

320	32Pポストラベル法	マウス、ウサギの腎臓や肝臓から調製したマイクロソーム(代謝活性剤)を市販のシャケ精巢DNAおよびOTA存在下でインキュベート			<ul style="list-style-type: none"> ・補因子としてNADPHまたはアラキドン酸を用いてマウス腎臓系とインキュベーションしたところ、32P後標識法により109ヌクレオチド中126以上のDNA付加体が検出された。ウサギ腎臓マイクロソームでも同様の結果が得られた。肝臓マイクロソームを用いたところ、検出されたDNA付加体の数は大きく減少した。NADPHを補基質(チトクロームP450代謝経路を調査するため)として使用すると、マウス肝臓マイクロソームでは付加体レベルは、アラキドン酸で得られた値のたった44%であった。これらの結果により、遺伝毒性代謝物となるプロスタグランジン合成酵素またはリボキシゲナーゼのペルオキシダーゼ活性によるOTAの選択的活性化という仮説が支持される ・OTA代謝物により修飾されたDNAのヌクレオチドを確認(特定)するために、DNAと同じ条件下でdAMP、dGMP、dTTPおよびdCMPが基質として使用された。付加体はdGMPでのみ検出された。付加レベルの合計は、109ヌクレオチド中344であり、アラキドン酸の存在下で見られた3つの主な付加体も見られた。NADPH存在下では、109ヌクレオチド中271の付加体が検出された。3つの主な付加体も見られたが、そのうち2つのみが、アラキドン酸存在下で見られた2つと似ていた。 		○	2000	S. Obrecht-Pflumio, G. Dirheimer
285	・3H-OTA	ラットとヒトの初代培養肝細胞			<ul style="list-style-type: none"> ・O10-7から10-5Mの3H-OTAの無細胞毒性濃度でラットとヒトの初代培養肝細胞を培養し、代謝および共有結合性のDNA結合を検索した結果、ラット肝細胞では、OTAは少量の3つの産物に代謝された ・電子スプレーイオン化(ESI)-MS/MS法によって代謝物は、4ヒドロキシOTAに加えて、2つの新規代謝産物が検出され、OTAが共役した六炭糖および五炭糖として、仮に同定された。3-メチルコラントレン(3MC)のin vitroでの誘導が、4ヒドロキシOTAの形成を増加させたが、共役した代謝産物の形成は変化させなかった ・3H-OTAの共有結合もDNAの代謝産物も、109ヌクレオチドあたり2個の付加体の検出限界において、3MCの誘導のあるなしにかかわらずラット肝細胞において観察されなかった ・還元型グルタチオンと酸化型グルタチオンの細胞比は、OTA処置によって有意に減少した ・培養されたヒト肝細胞では、3H-OTAはほとんど代謝されず、共有結合したDNA結合は全く観察されなかった。結論として、この生体外の研究の結果は、OTAにはげっ歯類とヒトで代謝活性化の潜在的な経験および共有結合したDNA付加物の形成を有するという可能性を支持しない 		×	2002	K. Gross-Steinmeyer, J. Weymann, H.G. Hege, M. Metzler

274	32Pポストラベル法、UVおよびエレクトロスプレー陰イオン(ES-)検出法と共にLC/MS	DAラット、雄、12週齢	OTA(市販)、	(ラット)0.4 mg/kg体重/日、週に3回、2年間 (ブタ)20 mg/kg体重、3週間	<ul style="list-style-type: none"> ・ラットは腎臓腫脹が認められた ・OTAの光酸化のための証拠を示しており、インラインUVおよびエレクトロスプレー陰イオン(ES-)検出法と共にLC/MSにより単離され特徴づけられた、炭素(C)-および酸素(O)-が結合したC8-3'-dGMP付加物(C-C8およびO-C8)を生成する ・以前に公になったC8-dG付加物に関する報告との比較はOTAによるC8連結を支持する ・C-C8 OTA-3'-dGMP付加物の基準は、OTAの慢性的曝露に続くラット腎臓に検出される主な損傷および毒素の垂急性曝露に続くブタ腎臓に検出される4つの付加物のうち1つと共に移動する32P後標識により示される。 ・O-C8 OTA-3'-dGMP付加物の基準もまた、ラット腎臓で検出される損傷との共溶出によって示される ・これらの所見は体内のOTA介在性DNA付加物におけるOTAフェノキシラジカルに対する役割を示唆している 			○	2004	V. Faucet, A. Pfohl-Leszkowicz, J. Dai, M. Castegnaro, R.A. Manderville
307	32P-ポストラベル法 14C、LC-MS/MS	F344ラット雄			<ul style="list-style-type: none"> ・OTAの西洋わさびペルオキシダーゼ活性化とそれを脱塩素した類似体オクラトキシンB(OTB)はオクラトキシンA-ヒドロキノ(OTHQ)をもたらしましたが、予想されたOTA-dG付加物は、LC-MS/MSを使用しても検出できなかった。これを支持するように、どんなOTA関連のDNA付加物も32P-ポストラベル法によって観測されなかった。in vivoでは、微量のOTHQだけが大量のOTA(2 mg/kg体重)が2週間投与された雄F344ラットの尿で見つけられたことから、この代謝物が関連した範囲に形成されていないことが示された。in vitroのデータに合致して、OTA-dGは処置動物から抽出された肝臓と腎臓のDNAにおいて、LC-MS/MSにより検出されなかった。さらに、放射性炭素の極低濃度定量の高感度法である加速器質量分析により、14C-OTAか14C-OTBの単回投与後の雄ラットを用いて、OTAとOTBのDNA結合が調べられた。 ・処置動物の肝臓と腎臓のDNAの14C含量はコントロールと有意な差はなかったことから、OTAが高収量で共有結合のDNA付加物を形成しないことを示した 			×	2004	A. Mally, H. Zepnik, P. Wanek, E. Eder, K. Kingley, H. Ihmels, W. Volkel, W. Dekant
312	review								2005	
327	review									
467	review									

259	LC-MS/MS	F344ラット、雄、8～9週齢		<ul style="list-style-type: none"> ・0、210 μg/kg体重、経口投与、2、4、13週間 ・0、250、500、1000、2000 μg/kg体重、2週間 	<ul style="list-style-type: none"> ・OTA処理ラットから分離した腎臓DNAのdGuoOTAを分析するために安定した同位体希釈LC-MS/MS法を開発した ・dGuoまたは窒素15で標識したdGuoの存在下でOTAの照射により、dGuoOTAと窒素15で標識したdGuoOTA(15N5-dGuoOTA)を作製した ・カラム内dGuoOTAの検出限界(シグナル/ノイズ比>3)は10 fmolであった ・腎腫瘍を引き起こすことが知られている濃度で90日間以上OTA処理したオスF344ラットから分離したDNAサンプルではdGuoOTAは検出されなかった ・絶対的検出限界および注入DNAの絶対量に基づいた個々のサンプルから計算された検出限界は3.5 dGuoOTA/109ヌクレオチドと低値だった。これらのデータはOTAによるDNA付加体生成の不足を示した過去の結果と一致しており、dGuoOTAはin vivoにおける生理学的条件下では生物学的に意義のある量は生成されないことが示された。 			×	2008	T. Delatour, A. Mally, J. Richoz, S. Ozden, W. Dekant, H. Ihmels, D. Otto, D. Gasparutto, M. Marin-Kuan, B. Schilter, C. Cavin
52		Sprague-Dawleyラット近位尿細管			<ul style="list-style-type: none"> ・近位尿細管でのミトコンドリア機能の直接的な探索によりミトコンドリアに対するOA毒性を調べた ・OA(1 mM)添加後15および30分に、サイトI(グルタミン酸/リンゴ酸)およびサイトII(コハク酸)呼吸基質を用いたリン酸受容体の存在下および非存在下で呼吸は減少した ・脂質の過酸化はOA(1 mM)およびTBHP(0.25 mM)添加後、細胞死よりも先に起こった ・OA(1 mM)またはOSN(1 mM)添加前にデフェロキサミン(1 mM)を前処理すると、OAによる脂質の過酸化を防げたが、OAによる細胞毒性は防げなかった。一方デフェロキサミン前処理は、TBHP(0.25 mM)添加後の脂質の過酸化やミトコンドリアの機能異常、尿細管の生存率の低下を防いだ ・ミトコンドリア機能異常は、オクラトキシンA毒性の進行過程での初期の現象であると示した。さらに、鉄媒介脂質過酸化はOAやOSNIによる近位尿細管の細胞死には寄与していなかった 				1990	