

1		
2	オクラトキシン A の評価書 (案) 毒性部分のたたき台	
3		
4	2. 実験動物等における毒性	2
5	(1) 急性毒性	2
6	(2) 亜急性毒性	3
7	① マウス	7
8	② ラット	7
9	③ ニワトリ	10
10	④ ウサギ	11
11	⑤ イヌ	11
12	⑥ ブタ	11
13	(3) 慢性毒性・発がん性	14
14	① マウス	15
15	② ラット	17
16	③ ブタ	21
17	④ 腎毒性のメカニズム	22
18	(4) 生殖発生毒性	22
19	① マウス	24
20	② ラット	25
21	③ ウサギ	27
22	(5) 遺伝毒性	28
23	① 遺伝子突然変異	35
24	② 染色体異常試験及び小核試験	35
25	③ DNA 損傷及び修復	36
26	(6) その他 (神経毒性、免疫毒性)	38
27	① 神経毒性	38
28	② 免疫毒性	39
29	(7) 腫瘍形成の機序	42
30	① OTA の代謝活性化	42
31	② DNA 付加体	43
32	③ 酸化ストレス	47
33	④ 細胞増殖増加、アポトーシス増加等への影響	49
34	⑤ 遺伝子発現及び細胞のシグナル伝達系の変化	50
35	⑥ 細胞有糸分裂阻害等	51
36	⑦ OTA による包括的な遺伝子又はたん白質発現の変化	53
37	(8) 毒性試験のまとめ	55
38		

1 2. 実験動物等における毒性

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

6

7 (1) 急性毒性

8 各生物種と各曝露経路における LD<sub>50</sub> 値の比較を表 1 に示した。イヌ及びブタが、  
9 OTA に感受性の高い種で、ラットやマウスが感受性の低い種であることを示して  
10 いる。

11

12

表 1 各動物種におけるオクラトキシン A の LD<sub>50</sub> 値

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

13 n.d.:データなし

(参照 1(1983)#496)

14

15 Long Evans ラットと Sprague-Dawley ラット (雄、各群 10 匹) に、OTA が 17  
16 及び 22 mg/kg 体重の用量で単回強制投与され、投与 48 時間後まで観察された。  
17 病理組織学的及び電子顕微鏡による観察において、12~24 時間後には、膀胱、胃、  
18 腸管、心内膜下、脾臓及び肝臓に多数の局所出血が観察され、脾臓、脳の脈絡叢、  
19 肝臓、腎臓及び心臓における線維素血栓がみられた。これらの所見は播種性血管内  
20 凝固症 (DIC) であることを示していた。原因は、内因性及び外因性の血液凝固活  
21 性化によるものと推定されている。また、肝臓の肝細胞及びリンパ細胞の壊死、消  
22 化管の絨毛の萎縮を伴う腸炎 (最も重度な影響は空腸にあった) 並びにネフローゼ  
23 がみられた。当該研究では、心筋の変化は、血栓形成とその後の虚血障害に関連す  
24 ると考えられた(参照 2(1987)#51)。また、新生児ラットは、成熟ラットよりも影  
25 響を受けやすいと考えられている(参照 1(1983)#496)。

26 薬物代謝酵素を誘導するフェノバルビタール (80 mg/kg 体重) を 5 日間、又は  
27 3-メチルコラントレン (20 mg/kg 体重) を 2 日間、経口により前投与した結果、  
28 OTA を強制経口投与した場合の LD<sub>50</sub> 値は増加した。フェノバルビタールを用いた  
29 試験で、OTA 投与 144 時間後では、48 時間後より LD<sub>50</sub> を比較したときの差は小  
30 さかった。マイクロソームのモノオキシゲナーゼ阻害剤であるピペロニルブトキシド  
31 を投与した場合、OTA の 144 時間後の LD<sub>50</sub> は 40 mg/kg 体重から 19 mg/kg 体重

1 に減少した。(参照 3(1988)#80)  
2 ホルスタイン (5 か月齢) に OTA を 11、25 mg/kg 体重投与すると 24 時間以内  
3 に死した。牛における致死的な単回投与量は 13 mg/kg を数ミリグラム上回るとさ  
4 れた。(参照 4(1978)#37)

5  
6 **(2) 亜急性毒性**

7 OTA の亜急性毒性試験の結果を表 2 に示した。

8  
9 **表 2 オクラトキシン A の亜急性毒性試験の結果**

動物種等 (動物数/ 一群)	投与 期間	投与量		所見	LOAEL mg/kg 体重	NOAE L mg/kg 体重	備考	参照
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)					
マウス、 Swiss、雌 雄(10)	45 日		0、1.5、 3	・肝臓及び腎臓で濃度依存的な DNA 及び RNA 減少。 ・総タンパク質量、酸性、塩基性、中性タンパク質量の濃度依存的な減少。 ・精巣への生化学的影響。				(参照 5(2008) #410) (参照 6(2008) #402)
ラット、 Wistar、 雄、離乳後 (10)	14 日	0、2.4、 4.8、 9.6、24	0、0.24、 0.48、 0.96、 2.4(*1)	・体重増加抑制。 ・BUN の増加。 ・腎臓重量の増加、尿量の減少、腎臓障害。	0.96	0.24	指標: 腎臓重量の増加	
ラット、 Wistar 雌雄、離乳 後(15)	90 日	0、0.2、 1.0、5	0、 0.015、 0.075、 0.37(*1)	・体重増加抑制、腎臓重量の増加。 ・BUN に変化なし。 ・細胞の表皮落屑、平滑面小胞体(SER)の増加、粗面小胞体(RER)の変化、近位曲尿細管細胞の基底膜肥厚。 ・近位曲尿細管で顆粒状好酸変性細胞及び巨大核細胞の増加。	0.37	0.015	指標:腎臓重量の増加	(参照 7(1974) #179)
ラット、 Wistar 雄	3 日		0、5	・腎臓皮質に PHA が蓄積 ・基底膜肥厚。		<5		(参照 8(1975) #219)
ラット、雄 (4~6)	2 日		0、2	・腎臓皮質におけるピルビン酸塩からの糖新生は 26%減少し、PEPCK 活性は約 55%低下。				(参照 9(1979) #172)
ラット、 Sprague- Dawley、 雄(6)				・腎臓で、PEPCK の mRNA 量の減少。				(参照 10(198 3)#173)
ラット、 Sprague- Dawley、 雄	1~5 日		0、2~2.5	・腎臓の PEPCKmRNA 量が 50~60%減少。				(参照 11(198 6)#171)
ラット、 Wistar 雄(3)	56~84 日		0、0.14、 2	・腎臓における LDH、ALP ロイシンアミノペプチターゼ及びγGTP 酵素活性の減少と共に尿中におけるこれらの酵素活性の増加。		<0.14		(参照 12(198 6)#139)

オクラトキシン A の評価書(案)毒性部分のたたき台  
 平成 25 年 6 月 21 日 第 25 回かび毒・自然毒等専門調査会

ラット、 Alderley、 雄(3~8)	16 日			・ 投与 1 週間後より腎臓の LDH、AP、ロイシンアミ ノペプチターゼ及び γGTP 活性の低下。			(参照 13(198 7)#211)	
ラット、 F344/N、 雌雄、離乳 後(15)	16 日 (12 回 投与)		0、1、4、 16	・ 腎臓、心臓及び脳の相対 重量の増加。 ・ 胸腺の萎縮。 ・ 前胃上皮の壊死。 ・ 副腎における出血。 ・ 骨髄細胞の減少。 ・ 腎障害。		1	(参照 14(198 9)#318 #318)	
ラット、 F344/N、 雌雄、離乳 後(15)	91 日、 週 5 回		0、0.06、 0.12、 0.25、 0.5、1	・ 尿細管の壊死及び近位尿 細管上皮細胞に容量依存 的な巨大核細胞の増加。 ・ 0.5 以上の雄で成育の遅延 及び腎臓相対重量の減少。		0.12(雄)	(参照 14(198 9)#318 #318)	
ラット、 Wista、雄 (数不明)			0、0.5、 1、2	・ 2 mg/kg 投与一群ではコ ントロール群に比べて有 意に腎重量、尿容量の増 加。 ・ 1 mg/kg 投与以上の群で BUN の増加。			(参照 15(197 7)#507)	
ラット、 F344/N、 雄(3)	14 日、 週 5 回		0、0.25、 0.5、1、 2	・ 尿細管におけるアポトー シスの増加、巨大核細胞の 増加。 ・ 腎臓における細胞核抗原 増殖発現の増加。 ・ トリチアルシキサイト <sup>*</sup> の排泄増 加。			近位尿細 管への毒 性とは異 なる変化	(参照 16(200 5)#308)
ラット、 Wistar、 雄(5)	28 日 間	0、0.2		・ 血清中のクレアチニン、 BUN、ALP、ALT、MDA 濃度の有意な増加、血清の 抗酸化作用の有意な低下。 ・ OTA 投与群では、近位尿 細管に変性。 ・ アクチンのリモデリング 遺伝子である advillin の発 現が最も亢進された。			(参照 17(201 1)#630)	
ラット、 Wistar、 雄(10)	30 日 間	0、4		・ OTA 投与群では、チロキ シン、プロラクチンの血中 濃度が、対照群に比べて有 意に減少し、トリヨードサ イロニン、テストステロ ン、インスリン及びコルチ ゾールの血中濃度は有意 に減少した。			(参照 18(201 1)#664)	
ラット、 Sprague- Dawley albino、雄 (10)	4 週間		0、0.2	・ OTA 投与群では肝臓と腎 臓に iNOS が認められた。 ・ 1 g/kg 飼料の cyanidin 3-O-b-D-glucose(C3D)を 同時投与すると、これらの 影響は軽減した。			(参照 19(201 2)#661)	
ニワトリ、 肉用鶏 (10)	60 日	0、4		・ 致死率は 42%。 ・ 飼料に L-フェニルアラ ニンを 0.8 又は 2.4%添加し た場合、致死率はそれぞれ 12%と 15%に減少。		4	(参照 20(199 0)#119)	
ニワトリ、 肉用鶏 (32~52)	14 日 以上	0、2		・ 肝細胞の曇りガラス様腫 大、単核細胞浸潤、クッパ ー細胞の過形成、凝固壊 死、充出血。			(参照 21(200 8)#407)	

オクラトキシシン A の評価書(案)毒性部分のたたき台  
 平成 25 年 6 月 21 日 第 25 回かび毒・自然毒等専門調査会

				<ul style="list-style-type: none"> <li>腎臓では、局所の出血、尿細管上皮変性、尿細管肥大、壊死、間質性腎炎、糸球体の萎縮。</li> <li>ファブリキウス嚢では、軽度の萎縮、髄質リンパ球の減少、間質結合組織の増加。</li> <li>脾臓や胸腺でもリンパ球が減少。</li> </ul>				
ニワトリ、肉用鶏(10)	42 日	0、0.5、1		<ul style="list-style-type: none"> <li>腎臓と肝臓の相対重量増加。</li> <li>LDH、<math>\gamma</math>GTP 及び AST の上昇。</li> <li>腎臓近位尿細管上皮の重度な壊死。</li> </ul>				(参照 22(2008)#396)
ニワトリ。産卵鶏、ハイセックスブラウン、47 週齢(28)	3 週間		0、2	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝臓の相対重量の有意な増加。</li> </ul>				(参照 23(2008)#394)
ウサギ、雌、妊娠 28 日(4、対照群 3)	~19 日間		0、0.8	<ul style="list-style-type: none"> <li>乳中の OTA 濃度と乳児の血漿中濃度との間に直線的相関が認められ、OTA の哺乳子への効率的移行を示唆していた。</li> </ul>				(参照 24(2000)#98)
ウサギ、New Zeal White、6-8 週齢(4)	60 日	0、0.75		<ul style="list-style-type: none"> <li>腎臓近位曲尿細管上皮細胞でミトコンドリアにおける細胞退化及び壊死的変化。</li> <li>刷子縁の消失、微繊毛の退化、細胞小器官の消失を伴う細胞質空洞形成。</li> <li>巨大核及び核小体の消失。</li> </ul>	0.75			(参照 25(2007)#297)
ウサギ、New Zeal White rabbit(8)	30 又は 60 日間	0、1		<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加の抑制及び生存率の低下。</li> <li>30 日及び 60 日投与の腎臓における SOD 活性及びカタラーゼ活性並びに 60 日投与肝臓における MDA 活性が上昇。</li> <li>投与期間依存的に、腎臓に腫大及び退色がみられた。</li> </ul>		1		(参照 26(2011)#622)
イヌ、Beagle、雄(3~6)	14 日		0、0.1、0.2	<ul style="list-style-type: none"> <li>腎機能に変化なし。</li> <li>すべての投与群で尿細管壊死及び近位尿細管上皮細胞における細胞質空洞化及びミエロイド小体の形成。</li> <li>胸腺と扁桃腺のリンパ系組織の壊死。</li> </ul>		>0.2		(参照 27(1977)#145, 28(1977)#146, 29(1977)#147)
ブタ、雌(2~8)	5~6 日		0、1	<ul style="list-style-type: none"> <li>尿量増加、尿比重低下。</li> <li>尿中タンパク増加、LDH、GOT、ICDH の増加。</li> <li>血中タンパク量及び BUN の増加。</li> <li>近位尿細管及び近位曲尿細管上皮細胞の壊死。</li> </ul>				(参照 30(1973)#1020)

オクラトキシン A の評価書(案)毒性部分のたたき台  
平成 25 年 6 月 21 日 第 25 回かび毒・自然毒等専門調査会

ブタ、ランドレース、雌(9)	3~4か月	0、0.2、1、5	0、8、40、160 µg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・0.2 mg/kg 飼料以上で TmPHA の減少及び TmPHA/Cin の減少。</li> <li>・1 mg/kg 飼料以上で尿の濃縮能の減少及び尿タンパク量の増加。</li> <li>・8 µg/kg 体重/日群の 9 匹中 4 匹、40µg/kg 体重/日以上での投与群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。</li> </ul>			自然汚染大麦	(参照 31(1974)#1014)
ブタ、ランドレース、雌、8~10 週齢(3)	5 日	0、5	0、0.04	<ul style="list-style-type: none"> <li>・近位尿細管の形態変化。</li> <li>・近位尿細管上皮細胞の壊死。</li> <li>・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。</li> </ul>				(参照 32(1979)#95)
	3 か月	0、1	0、0.008	<ul style="list-style-type: none"> <li>・近位尿細管上皮細胞に局所的な萎縮及び壊死。</li> <li>・局所的な間質の線維化。</li> <li>・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、AP 活性の減少。</li> </ul>				
ブタ、25 kg、30 kg、50 kg (12)	~8 週間		0、1.38 又は 2.33	<ul style="list-style-type: none"> <li>・若齢のブタでは、老齢のブタに比べ腎臓重量の増加、近位尿細管の構造変化等の毒性に対する感受性が強かった。</li> </ul>			自然汚染大麦	(参照 33(1983)#96)
ブタ、ランドレース、雌、25~38 kg (4)	5 日		0、0.8	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎臓において近位曲尿細管下部における尿細管上皮細胞の脱落。</li> </ul>				(参照 34(1985)#97)
ブタ (6) 種、性差不明	5 週間	0、0.2、1		<ul style="list-style-type: none"> <li>・0.2 mg/kg 飼料投与より、腎皮質の PEPCK 活性が有意に低下。</li> </ul>				(参照 35(1986)#170)
ブタ、ランドレース、雌、8~12 週齢(3)	5 週間	0、0.2、1	0、0.008、0.04(*1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TmPAH、TmPAH/Cln の減少。</li> <li>・糖排出の用量依存的増加</li> <li>・1 mg/kg 飼料投与群において腎臓皮質における PEPCK 活性及びγGTP 活性が有意に減少。</li> </ul>				(参照 36(1988)#152)
ブタ、雌雄	90 日	0、0.09、0.13、0.18(最初 3 か月)、0、0.13、0.305、0.79(続く 2 か月)		<ul style="list-style-type: none"> <li>・すべての用量で、近位尿細管上皮細胞に顆粒状、空胞状変性などの退行性変性が主に認められ、後期には間質増殖変化。</li> </ul>			汚染飼料	(参照 37(2001)#350)

ブタ、 雌雄	1 年	0, 0.8		・軽度の腎症、組織学的には近位尿細管上皮細胞の退行性変性及び間質の増殖性変化。			(参照 38(2002)#351)
-----------	-----	--------	--	---	--	--	----------------------

1 (\*1)JECFA 換算

2 ① マウス

3 Swiss マウス (雄、一群 10 匹) に OTA を 0、50 及び 100 µg/動物/日を 45 日  
 4 間経口投与した結果、50 µg/動物/日以上での投与群で肝臓及び腎臓で濃度依存的に  
 5 DNA 及び RNA が有意に減少した。総タンパク質量、酸性、塩基性、中性タンパ  
 6 ク質量も濃度依存的に有意に減少した (参照 5(2008)#410)。同じ条件で OTA  
 7 を投与した結果、精巣における脂質過酸化反応(LPO)が有意に亢進した。非酵素  
 8 性の抗酸化物質であるグルタチオン及び総アスコルビン酸並びに酵素性の抗酸化  
 9 物質である SOD、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ、グルタチオンレ  
 10 ダクターゼ及びグルタチオントランスフェラーゼの活性は、精巣中で著しく減少  
 11 した(参照 6(2008)#402)。

12  
 13 ② ラット

14 Wistar ラット (雄、一群 10 匹) に 0、2.4、4.8、9.6 又は 24 mg/kg 飼料/日 (0、  
 15 0.24、0.48、0.96 又は 2.4 mg/kg 体重/日に相当 : JECFA 換算) の粗精製 OTA を  
 16 離乳後に 2 週間混餌投与する反復投与毒性試験が実施された。9.6 mg/kg 飼料/日  
 17 以上の投与群で、体重増加抑制及び飼料摂取量の減少が認められた。24 mg/kg  
 18 飼料/日投与群では、腎臓の相対重量が増加した。血清中尿素窒素 (BUN) は、  
 19 投与量依存的に増加した。すべての投与群で尿量が有意に減少し、比重は有意に  
 20 増加した。尿の pH は、コントロール群の pH7.0 に対し、すべての投与群で pH6.5  
 21 であった。組織学的検査では、2.4 mg/kg 飼料/日投与群において近位曲尿細管に  
 22 好酸性の顆粒を有した上皮細胞が認められた。また、核の凝縮も認められた。す  
 23 べての投与群で、ヘンレループ下降脚に細胞肥大が認められた。24 mg/kg 飼料/  
 24 日投与群では近位尿細管、ヘンレループ、遠位尿細管及び集合管に剥離細胞が認  
 25 められた。(参照 7(1974)#179)

26 Wistar ラット (雌雄、一群 15 匹) に 0、0.2、1 又は 5 mg/kg 飼料/日 (0、0.015、  
 27 0.075 又は 0.37 mg/kg 体重/日に相当 : JECFA 換算) の OTA を含む半精製飼料  
 28 を離乳後より 90 日間投与する反復投与毒性試験が実施された。試験終了後に各  
 29 群 8 匹をと殺し、残りのラットには回復期間として引き続き対照飼料を 90 日間  
 30 投与した。5 mg/kg 飼料/日摂取群で雌雄とも体重増加率が減少した。1 mg/kg 飼  
 31 料/日以上での投与群において投与期間後に、腎臓の相対重量は雌雄共に非投与群と  
 32 比較して減少したが、90 日間の回復期間後には、5 mg/kg 飼料/日投与群の雄を除  
 33 いて対照値まで回復した。投与期間後には、0.2 mg/kg 飼料/日以上での投与群にお  
 34 いて近位尿細管上皮細胞における巨大核細胞及び好酸性変性細胞の増加が認めら  
 35 れ、5 mg/kg 飼料/日投与群において近位尿細管上皮細胞の剥離及び尿細管基底膜

1 の肥厚が認められた。90 日間の回復期間後も巨大核と尿細管基底膜肥厚が残存し  
2 た。腎臓の肉眼的観察では投与後及び回復期間後共に正常であった。尿パラメー  
3 タ及び BUN などの血液パラメータは、いずれの投与群においても変化が認めら  
4 れなかった。(参照 7(1974)#179)

5 Wistar ラット (雄) に 3 日間 0、5 又は 15 mg/kg/日の OTA が経口投与され、  
6 最終投与 24 時間後にと殺された。血中パラアミノ馬尿酸 (PHA) 濃度は、非投  
7 与群に比べて OTA 投与群で有意に増加した。腎皮質切片を用いて *in vitro* におけ  
8 る PAH の取り込み能を調べた結果、OTA 投与群では非投与群に比べて腎皮質切  
9 片における PAH の取り込みが有意に減少した。組織学的検査では、OTA 投与群  
10 において曲尿細管基底膜の肥厚及び楕円形に膨張したミトコンドリアが認められ  
11 た。(参照 8(1975)#219)

12 Sprague-Dawley ラット (雄、一群 4~6 匹) に 0 又は 2 mg/kg 体重の OTA が  
13 2 日間経口投与され、腎臓における糖新生への影響が調べられた。腎皮質におけ  
14 るピルビン酸塩からの糖新生は、OTA 非投与群に比べて OTA 投与群では 26%減  
15 少し、糖新生を制御する酵素の一つであるホスホエノールピルビン酸カルボキシ  
16 ナーゼ (PEPCK) 活性は約 55%低下した。ピルビン酸カルボキシラーゼ、リン  
17 ゴ酸脱水素酵素、ヘキソキナーゼ及び $\gamma$ -グルタミルトランスペプチターゼ ( $\gamma$ GTP)  
18 などの他の酵素には影響が認められなかった。肝臓では PEPCK 活性の低下は認  
19 められなかった。PEPCK の mRNA 量は腎臓で減少したが、肝臓では減少しな  
20 かった。(参照 9(1979)#172, 10(1983)#173, 11(1986)#171)

21 Sprague-Dawley ラット (雄、一群 6 匹) に 3~5 日間 OTA を摂取させると  
22 poly(A)<sup>+</sup> RNA の総量は、腎臓で 50%減少したが、肝臓では変化しなかった。(参  
23 照 9(1979)#172, 10(1983)#173, 11(1986)#171)

24 Wistar ラット (雄、一群 3 匹) に 0 又は 2 mg/kg 飼料/日 (0 又は 145  $\mu$ g/kg  
25 体重相当: 文献中) の OTA を 8~12 週間経口投与する反復投与毒性試験が実施  
26 された。投与量は、食品及び飼料中にみられる自然汚染の範囲に設定された。腎  
27 臓における障害部位を調べるために、1 週間毎に腎臓及び尿における酵素活性が  
28 測定された。腎臓における乳酸脱水素酵素 (LDH)、アルカリホスファターゼ (ALP)、  
29 ロイシンアミノペプチターゼ及び $\gamma$ GTP の活性は投与 1 週間後より有意に減少し  
30 た。後者の 3 つの酵素は近位曲尿細管の刷子縁に存在し、その部位に損傷があっ  
31 たことを示していた。腎臓における酵素活性の減少に付随して、尿中にこれらの  
32 酵素が出現した。投与開始 4~5 週間目に OTA 投与群では尿中の酵素活性が最高  
33 値となり、OTA 非投与群に比較して 70%から 100%増加した。酵素活性は 6 週  
34 間目には減少し、8 週間目に再び増加した。本研究では、この結果より尿細管の  
35 損傷と再生が繰り返されていると考えられたとしている。また、PHA クリアラン  
36 スの変化においても近位尿細管の損傷と再生が示唆されたとしている。PHA クリ  
37 アランスは、OTA 投与開始から 2 週間目に OTA 非投与群に比較して 56%減少し  
38 た。12 週間後には、PHA クリアランスは回復し、OTA 非投与群に比べ 8%の減

1 少であった。*N*-アセチルβ-D-グルコシダーゼ活性は2週間後より尿中で増加した。  
2 この酵素はリソゾームに存在する酵素であり、壊死した細胞のリソゾームより放  
3 出されたと考えられた。肝臓における *N*-アセチルβ-D-グルコシダーゼ活性は OTA  
4 の影響を受けなかった。(参照 12(1986)#139)

5 F344/N ラット (雌雄、一群 5 匹) に、0、1、4 又は 16 mg/kg 体重の OTA を  
6 1 週間に 5 日、16 日間で計 12 回強制経口投与する反復投与毒性試験が実施され  
7 た。OTA を 16 mg/kg 体重で投与した全てのラットにおいて下痢と鼻汁が認めら  
8 れ、試験終了前に死亡した。4 mg/kg 体重以上の OTA 投与群で、腎臓、心臓及び  
9 脳の相対重量の増加、胸腺萎縮、前胃上皮の壊死又は過形成並びに副腎の出血が  
10 認められた。骨髄細胞の減少及び腎症は、すべての投与群で認められ、腎臓にお  
11 ける尿細管の変性及び再生の変化を伴っていた。(参照 14(1989)#318)

12 F344/N ラット (雌雄、一群 10 匹) に 0、0.06、0.125、0.25、0.50 又は 1 mg/kg  
13 体重の OTA を週 5 日、13 週間強制経口投与する反復投与毒性試験が実施された。  
14 すべての投与群で、腎臓尿細管の壊死及び近位尿細管上皮細胞において用量依存  
15 的に巨大核細胞が認められた。0.5 mg/kg 体重投与以上の雄で、成長遅延及び腎  
16 臓の相対重量の減少が認められた。0.06 ~0.5 mg/kg 体重投与群で、腎臓の皮質、  
17 髓質の境界部及び髓質において軽度な尿細管萎縮が認められた。(参照  
18 14(1989)#318)

19 Wistar ラット (雄、一群匹数不明) に OTA を 0、0.5、1、2 mg/kg で 10 日間  
20 経口投与する反復投与毒性試験が実施された。OTA 投与群では尿中窒素濃度の減  
21 少とともに、尿容量の増加が認められた。血中総タンパク質濃度と尿中尿素濃度  
22 は OTA 非投与群より高くなったが、総脂質とコレステロール濃度は低下した。  
23 血中グルコース濃度は変化がなかった。(参照 15(1977)#507)

24 F344 ラット(雄、一群 3 匹)に 0、0.25、0.5、1、2 mg/kg 体重/日の OTA を 1  
25 週間に 5 日、2 週間強制経口投与する反復投与毒性試験が実施された。組織学的  
26 検査において全ての投与群の腎臓髓質外層外帯の近位尿細管 (S3 セグメント) に  
27 用量依存的に巨大核及び核異形を有する細胞の増加が認められたことから、著者  
28 は、DNA 合成後の細胞質分裂に異常が生じたことで多核の細胞が増加すると考察  
29 している。また、2 mg/kg 体重/日投与群では非投与群に比べて分裂期にある細胞  
30 数が明らかに多く認められた。また、基底膜上あるいは基底膜から剥離して管腔  
31 内にアポトーシスの細胞が認められた。OTA 投与群の腎臓で、細胞核抗原  
32 (PCNA) が用量に依存して増加し、細胞が増殖していることが示されたが、肝  
33 臓では PCNA は増加しなかった。1 mg/kg 体重/日以上 OTA 投与群では、非投  
34 与群より尿量が明らかに増加し、尿中トリメチルアミン-N-オキサイドが増加した。  
35 尿中グルコース濃度の増加など近位尿細管に毒性を示す物質にみられる典型的な  
36 変化は認められず、この結果から、本研究では OTA による腎毒性には特有のメ  
37 カニズムが関与している可能性を示唆するとしている。(参照 16(2005)#308)

38 Wistar ラット (雄、一群 5 匹) に 0 又は 0.2 mg/kg 体重の OTA を 28 日間経

1 口投与した。OTA 投与群では、近位尿細管に変性が認められ、腎毒性がみられた。  
2 生理学的検査の結果、OTA 投与群では血清中のクレアチニン、BUN、ALP、ALT  
3 及び MDA 濃度が溶媒投与の対照群に比べて有意に高く、血清の抗酸化作用は有  
4 意に低かった。OTA 投与群ではアクチンのリモデリング遺伝子である advillin の  
5 産生が最も亢進されていた。これらの結果は、OTA の作用機序はエピジェネティ  
6 ックなものであることを示唆しており、著者らは OTA の発がん性は、遺伝毒性  
7 によるものではないと考えた。(参照 17(2011)#630)

8 Wistar ラット (雄、一群 10 匹) に 0 又は 4 mg/kg 飼料の OTA を 30 日間混餌  
9 投与した。OTA 投与群では、チロキシン (T4)、プロラクチンの血中濃度が、溶  
10 媒を投与した対照群に比べて有意に減少し、トリヨードサイロニン (T3)、テスト  
11 ステロン、インスリン及びコルチゾールの血中濃度は有意に減少した。(参照  
12 18(2011)#664)

13 Sprague-Dawley albino ラット (雄、一群 10) に 0 又は 0.2 mg/kg 飼料の OTA  
14 を 4 週間混餌投与した。OTA 投与群では肝臓と腎臓に iNOS が認められた。eNOS  
15 及び DDAH-1<sup>1</sup>の過剰発現が認められたのは腎臓のみであった。1 g/kg 飼料の  
16 cyanidin 3-O-b-D-glucose(C3D)を同時投与すると、これらの影響は軽減した。(参  
17 照 19(2012)#661)

### 18 ③ ニワトリ

19 ニワトリ (肉用鶏、雄、一群 10 羽) に 0 又は 4 mg/kg 飼料の OTA を 2 か月間  
20 投与する反復投与毒性試験が実施された。OTA 投与群では、非投与群に比べて体  
21 重が減少し、飼料効率が低下した。肝臓や前胃、砂嚢及び心臓の相対的重量は増  
22 加し、ファブリキウス嚢の相対的重量は減少した。致死率は 42%であった。飼料  
23 に L-フェニルアラニンを 0.8 又は 2.4%添加した場合、致死率はそれぞれ 12%又  
24 は 15%に減少した。(参照 20(1990)#119)

25 ニワトリ (肉用鶏、雌雄、一群 32 羽) に 2 mg/kg 飼料の OTA を 14 日以上混  
26 餌投与した結果、肝臓では肝細胞の硝子様腫大、炎症性単核細胞の浸潤、クッパ  
27 ー細胞の過形成、凝固壊死及び充出血がみられた。腎臓では、局所の出血、尿細  
28 管上皮変性、尿細管腫大、壊死及び間質性腎炎が認められ、糸球体の萎縮もみら  
29 れた。ファブリキウス嚢では、軽度の萎縮、髄質リンパ球の減少及び間質結合組  
30 織の増加がみられ、脾臓や胸腺でもリンパ球が減少した。(参照 21(2008)#407)

31 ニワトリ (肉用鶏、一群 10 羽) に 0、0.5 又は 1 mg/kg 飼料の OTA が 42 日間  
32 混餌投与された。その結果、腎臓と肝臓の相対重量増加は OTA 投与群で認めら  
33 れたが、ファブリキウス嚢と脾臓の相対重量への著しい影響は見られなかった。  
34 血清の LDH、 $\gamma$ -GTP 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の  
35 上昇、腎臓近位尿細管上皮の壊死が認められた。(参照 22(2008)#396)

<sup>1</sup>内因性の NOS 阻害物質である ADMA を分解する。

1 Hisex Brown 産卵鶏 (47 週齢、一群 28 羽) に 0 又は 2 mg /kg 飼料の OTA  
2 が 3 週間混餌投与された。OTA 非投与のコントロール群では肝臓中に OTA は検  
3 出できなかった (<0.05 µg/kg) が、OTA 投与群では肝臓中 OTA 濃度は 15.1 µg/kg  
4 であった。コントロール群と比較して投与群では相対肝重量が有意に増加した。  
5 (参照 23(2008)#394)

#### 6 7 ④ ウサギ

8 ウサギ(雌、妊娠 28 日、投与群 4 及び対照群 3)に OTA を 193.4 mg/kg (0.8mg/kg  
9 体重) 含む人工汚染飼料を 19 日間投与した。投与 5、9、12 及び 19 日目に乳及  
10 び乳児の血液を採取し OTA 濃度を調べた結果、乳中の OTA 濃度と乳児の血清中  
11 OTA 濃度との間に直線的相関が認められた。(参照 24(2000)#98)

12 New Zealand White ウサギ (一群 4 頭) に、OTA を 0 又は 0.75 mg/kg 含む飼  
13 料が 60 日間投与された。腎臓近位尿細管上皮に巨大核細胞及び細胞の基底膜  
14 からの剥離が認められた。また、刷子縁の消失、微絨毛の退化、細胞小器官の消  
15 失を伴う細胞質空胞形成、核小体の消失及びミトコンドリアの内部構造であるク  
16 リステの消滅が認められた。(参照 25(2007)#297)

17 New Zealand White ウサギ (一群 8 頭) に OTA を 0 又は 1 mg/kg 含飼料が  
18 30 又は 60 日間投与された。OTA 投与群では体重増加の抑制及び生存率の低下が  
19 みられた。生理学的検査では、30 日及び 60 日 OTA 投与群の腎臓におけるスー  
20 パーオキシドジスムターゼ活性及びカタラーゼ活性並びに 60 日 OTA 投与群の肝  
21 臓におけるマロンジアルデヒド (MDA) が対照群に比べて上昇した。腎臓は OTA  
22 投与 30 日後にはわずかに腫大し、退色していた。表面全体に白色から無色の丘  
23 疹がみられた。投与 60 日後には、腎臓は更に腫大及び退色していた。電子顕微  
24 鏡による組織学的観察の結果、OTA 投与群ではミトコンドリアの変形及びクリス  
25 テの消失が認められた。(参照 26(2011)#622)

#### 26 27 ⑤ イヌ

28 ビーグル犬 (雄、一群 3~6 匹) に、0.1、0.2 mg/kg 体重/日の OTA がカプセル  
29 を用いて 14 日間経口投与された。腎機能変化は、これらの投与レベルでは認め  
30 られなかった。組織学的検査により、尿細管壊死及び近位尿細管上皮細胞にお  
31 ける細胞質空胞化及びミエロイド小体と呼ばれる層状構造の形成がすべての投与  
32 群で認められた。胸腺と扁桃腺のリンパ系組織の壊死もすべての投与群で認めら  
33 れた。(参照 27(1977)#145, 28(1977)#146, 29(1977)#147)

#### 34 35 ⑥ ブタ

36 ブタは、OTA による腎臓への毒性影響に最も感受性のある種と考えられ、腎臓  
37 近位尿細管に特異的な形態的及び機能的変化が報告されている。(参照  
38 32(1979)#95, 34(1985)#97, 39(1977)#150)

1       ブタ(雌、一群 2~8 匹)に 0 又は 1 mg/kg 体重/日の OTA が 5~6 日経口投与  
2       された結果、尿量の増加、尿比重の低下、尿中タンパク質濃度及び糖濃度の増加  
3       並びに血中タンパク質濃度及び BUN の増加が認められた。尿における LDH、  
4       AST 及びイソクエン酸脱水素酵素 (ICDH) 濃度は増加した。組織学的検査によ  
5       り、曲尿細管及び集合管の上皮に水腫が認められた。近位尿細管、特に近位曲尿  
6       細管の上皮細胞に壊死がみられ、近位曲尿細管腔内には壊死した細胞片及び基底  
7       膜から剥離した細胞が認められた。また、腸管上皮細胞及び粘膜固有層に壊死が  
8       認められ、単球及び好中球の浸潤がみられた。(参照 30(1973)#1020)

9       ブタ(雌、一群 6~11 匹)に OTA で自然汚染された大麦(オクラトキシン B  
10       及び C、オクラトキシンエステル、シトリニン、viridicatumtoxin 並びにアフ  
11       トキシンは不検出)を混じた飼料を用いて、0、0.2、1 又は 4 mg/kg 飼料(0、8、  
12       40 又は 160 µg/kg 相当:文献中)の OTA を毎日給与し、投与 9 日後と 68 日後  
13       に各群のブタを 1 匹ずつと殺し、残余のブタには 20kg から 90kg に増体重する 4  
14       か月間、上記飼料が給与された。その結果、0.2、1、又は 4 mg/kg の OTA 汚  
15       染飼料を給餌した各群における給餌期間中の体重当たり一日 OTA 投与量は、それ  
16       ぞれ 7.2~8.6mg/kg、36.2~43.3mg/kg 又は 145.0~173.6mg/kg であった。また、  
17       OTA の用量に依存して、パラアミノ馬尿酸の尿細管最大排泄量(TmPHA)およ  
18       び TmPHA のイヌリンクリアランスに対する割合が減少し(対照群と 0.2 mg/kg  
19       群との間に有意差あり)、尿濃縮能が低下することが認められた。90 kg 体重時  
20       の腎臓について、0.2 mg/kg 群においては肉眼的病理変化が認められず、顕微鏡  
21       所見として 9 匹中 4 匹に近位尿細管上皮細胞に核濃縮と分裂像を含む障害が認め  
22       られた。1 mg/kg および 4 mg/kg 投与群においては、全てのブタの腎臓に病変が  
23       認められた。(参照 31(1974)#1014)

24       ブタ(25、32 又は 50 kg のブタ、一群 12 頭)に OTA が自然汚染した大麦を  
25       25 kg のブタには 8 週間 0 又は 1.38 mg/kg 飼料その他のブタにはそれぞれ 70  
26       又は 90 kg になるまで 0 又は 2.33 mg/kg 飼料の OTA を混餌投与した。OTA 投  
27       与群には腎臓重量の増加、近位尿細管の構造変化、尿細管の萎縮及び間質の腺維  
28       化並びに尿細管基底膜の肥厚が認められた。若齢のブタでは、老齢のブタに比べ  
29       OTA の毒性に対する感受性が強く、若齢時に引き起こされた腎症は、OTA フリ  
30       ーの餌に変えても治癒しなかった。(参照 33(1983)#96)

31       ブタ(雌、一群 3~6 匹)に、0 又は 5 mg/kg/飼料/日(約 0.4 mg/kg 体重/日:文献  
32       中)の OTA を 5 日間並びに、0 又は 1 mg/kg/飼料/日の OTA を 3 か月間混餌投  
33       与し、腎臓における各種脱水素酵素及びリン酸化酵素の活性が調べられた。5  
34       mg/kg/飼料/日 OTA の 5 日投与群では、いくつかのネフロンにおいて近位尿細管  
35       上皮細胞の脱落及び局所的な壊死がみられた。近位曲尿細管及び近位直尿細管で  
36       NADPH テトラゾリウム還元酵素活性の低下及び近位曲尿細管でコハク酸テトラ  
37       ゾリウム還元酵素活性の低下が認められた。1 mg/kg/飼料/日 OTA の 3 か月投与  
38       群では、いくつかのネフロンにおいて近位尿細管上皮細胞に局所的な萎縮及び壊

1 死並びに間質の線維化が認められた。近位尿細管では NADPH テトラゾリウム還  
2 元酵素、コハク酸テトラゾリウム還元酵素及び ALP の酵素活性が低下したことから、  
3 著者らは呼吸鎖の機能低下が示唆されたとしている(参照 32(1979)#95)。

4 ブタ(ランドレース、雌、一群 4 匹)に 0.8mg/kg 体重/日の OTA が 5 日間経  
5 口投与された結果、近位曲尿細管下部に変化がみられ、尿細管上皮細胞の脱落が  
6 認められた。遠位尿細管及び集合管には変化がみられなかった。(参照  
7 34(1985)#97)

8 ブタ(種及び性差不明、一群 6 匹)に 0、0.2 又は 1 mg/kg 飼料/日(0、0.008  
9 又は 0.04 mg/kg 体重/日: JECFA 換算)の OTA が 5 週間投与された。用量依存  
10 的な  $T_{mPHA}/C_{In}$  の減少及び尿中糖排出量の増加が認められた。腎皮質における  
11 PEPCK 活性が用量依存的に減少した。(参照 35(1986)#170)

12 ブタ(ランドレース、雌、一群 3 匹)に 0、0.2 又は 1 mg/kg 飼料(0、0.008  
13 又は 0.04mg/kg 体重-事務局換算)の OTA が 5 週間経口投与され、腎臓への影響  
14 が調べられた。OTA 投与により  $T_{mPHA}$  の有意な減少、 $T_{mPHA}/C_{In}$  の減少並びに糖  
15 排出の増加及び用量依存的な近位尿細管の機能阻害が認められた。1 mg/kg 飼料  
16 投与群において、腎臓皮質における PEPCK 活性及びミトコンドリアの  $\gamma$ GTP 活  
17 性が OTA 非投与群に比べて有意に減少したが、肝臓の PEPCK 活性は変化しな  
18 かった(参照 36(1988)#152)。

19 ブタ(雌雄、一群各 3 頭)に 0、90、130 又は 180  $\mu$ g/kg 飼料の OTA を 3 か月、  
20 続く 2 か月間には 0、130、305 又は 790  $\mu$ g/kg 飼料の OTA 投与する反復投与毒  
21 性試験が実施された。試験には OTA とペニシリン酸を産生する *Aspergillus*  
22 *ochraceus* 菌を汚染させた大麦が用いられた。組織学的、血液学的及び生化学的  
23 パラメータの変化が全投与群で認められた。投与 3 か月後にはアシドーシスの傾  
24 向が、5 か月後及び試験終了 1 か月後では呼吸性アシドーシスが認められ、尿の  
25 pH は有意に低下していた。投与 3 か月後には主に 790  $\mu$ g/kg 飼料投与群におい  
26 て、更に 5 か月後にはすべての投与群において近位尿細管上皮細胞に顆粒状及び  
27 空胞状変性などの退行性変性が認められ、間質では線維芽細胞の増殖がみられた  
28 (参照 37(2001)#350)。本研究の追加試験で、ランドレース と ブルガリアンホ  
29 ワイトの F<sub>1</sub> ブタ(雌雄、一群各 3 頭)に OTA を 1 年間 800  $\mu$ g/kg の濃度で混餌  
30 投与した結果、軽度の腎症発生が報告された。組織検査の結果、6 か月後のブタ  
31 近位尿細管上皮細胞の退行性変性及び間質には炎症性単球の浸潤と間質線維芽細  
32 胞の異常な増殖が確認された。OTA を投与しない対照群ではこれらの異常は観  
33 察されなかった。(参照 38(2002)#351)

34  
35 OTA の亜急性毒性試験結果を要約すると、腎臓が OTA の主な標的器官であり、  
36 マウス、ラット、イヌ、ブタによる短期毒性試験において、用量依存性、時間依存  
37 性の進行性腎症発生が認められた。  
38

1 (3) 慢性毒性・発がん性

2 OTA の慢性毒性、発がん性試験の結果を表 3 に示した。

3

4

表 3 オクラトキシン A の慢性毒性・発がん性試験の結果

動物種(動物数/群)	投与方法・期間	投与量		所見	LOAEL mg/kg 体重	NOAEL mg/kg 体重	備考	参考文献
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)					
マウス、ddY、雄(10)	混餌、44 週	40	5.6	・生存した 9 匹のうち、5 匹に肝細胞癌、9 匹に腎臓の嚢胞性腺腫、2 匹に結節性腎臓腫瘍形成。	5.6			(参照 40(1978)#140)
マウス、DDD、雄(20)	混餌、70 週	25	3.5	・生存した 20 匹のうち、すべてに腎臓の嚢胞性腺腫、6 匹に腎臓腫瘍、8 匹に肝細胞癌形成。	3.5			(参照 41(1984)#497)
マウス、ddY、雄(16)	混餌、5 ~30 週	50	7	・OTA 投与 10 週間以下のマウスでは腎臓及び肝臓の腫瘍は発生なし。 ・腎細胞腫瘍の発生頻度は、15,20,25,30 週間投与群で、それぞれ 3/15、1/14、2/15、4/17。 ・肝臓腫瘍の投与 25 週間(5/15)と 30 週間(6/17)投与で増加。	7		投与後 40 ~65 週間を正常飼料を給餌。	(参照 41(1984)#497)
マウス、B6C3F1、雌雄(各 50)	混餌、24 か月	1,40		・40mg/kg 飼料投与群の雄マウスにのみに腎臓の良性(発生率 53%)と悪性の腫瘍(29%)発生。	40		OTB を 7%及びベンゼンを 9%含む飼料。	(参照 42(1985)#63)
ラット、F344/N、雌雄(各 80)	強制経口、9 か月、15 か月、2 年		0.021,0.07,0.21	・2 年後の腎細胞癌の発生率は、0、21、70、210 µg/kg 群の雄でそれぞれ 0/50、0/50、16/51、30/50、雌では 0/51、0/51、1/50、3/50。	0.07	0.021	9 及び 15 ヶ月後に各群雌雄各 15 匹をと殺。	(参照 14(1989)#318)
ラット、F344/N、雄(5)	90 日、週 5 回		0、0.021、0.070、0.21	・0.07 mg/kg 体重投与以上で髄質外層外帯の近位直尿細管の単細胞死、顕著な細胞核拡大。		0.021		(参照 43(2007)#331)
Dark Agouti ラット(雄)、8 週	混餌投与、3、6 又は 9 か月投与後 2 年まで観察及び年間投与。	5 (3、6 又は 9 か月投与) 又は 0.4 (2 年間)	0.009~0.25	・5 ppm の OTA 投与群における発がん率は 20%。6 か月投与群の、1 匹に両側の腎臓に癌、9 か月投与群の、20 匹中 4 匹の片側の腎臓に癌が認められた。 ・400 ppb の OTA を 2 年間混餌投与した群に発がんは認められなかった。			人工培養による OTA (OTB が 5~10% 混入)。	(参照 44(2009)#367)
ラット、F344、雄(34)	混餌投与、2 年		0.05 (ラット~333 g)、その後は 100 mg/	・34 匹中 4 匹 (12%) に腎臓がんがみられ、この割合は NTP の同用量の OTA 強制投与結果 (30%) より少なか				(参照 45(2010)#1017)

			ラット/日	った。				
ブタ、ランドレース、雌、8~10週齢(6)	混餌、2年	0、1	0、0.041 mg/kg 体重 <sup>(*)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>細尿管の萎縮と局所的な間質の線維化。</li> <li>損傷を受けた腎臓で萎縮した細尿管に単核細胞の浸潤。</li> <li>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。</li> </ul>				( 参 照 32(1979)#95)

1 <sup>(\*)</sup>JECFA 換算

2 ① マウス

3 ddY マウス (雄、一群 10 匹) に 0 又は 40 mg/kg (約 5.6 mg/kg 体重/日に相当 :  
 4 JECFA 換算) の OTA を含む飼料を 44 週間投与する反復投与毒性試験が実施さ  
 5 れた。試験終了後 5 週間は回復期間として観察された。OTA 投与群では 9 匹が生  
 6 存し、そのうちの 5 匹に肝細胞腫瘍、9 匹に腎臓で嚢胞性の腺腫及び 2 匹には結  
 7 節性の腎臓腫瘍が認められた。肝臓や腎臓の腫瘍は OTA 非投与の対照群では認  
 8 められず、また、この種のマウス対照群に関してのこれら腫瘍の自然発生頻度  
 9 に関するデータは示されていない。観察された肝臓腫瘍が良性か悪性かは、明  
 10 確に示されていない。(参照 40(1978)#140)

11 同じ研究室で更に 2 種類の反復投与毒性試験が実施された。DDD マウス (6 週  
 12 齢雄、一群 20 匹) に 25 mg/kg の OTA を含む飼料 (約 3.5 mg/kg 体重/日相当  
 13 JECFA 換算) が 70 週間投与された結果、生存した 20 匹の OTA 投与マウス全て  
 14 に腎臓の腎細胞癌が認められた。6 匹には、結節性の腎臓癌が、8 匹には肝細胞  
 15 癌が認められた。17 匹の対照マウスの 1 匹に、肝細胞癌が認められた。毒性所見  
 16 として、腎臓に複数の嚢胞形成、リンパ球の浸潤を伴うネフロンの変形及び線維  
 17 化又は尿細管上皮細胞の変性が認められた。ddY マウス (雄、一群 16 匹) を用  
 18 いた 70 週間の試験では、50 mg/kg の OTA (約 7 mg/kg 体重/日に相当 : JECFA  
 19 換算) を含む飼料が 0、5、10、15、20、25 又は 30 週間投与され、いずれの群  
 20 も 70 週目まで OTA 無添加の飼料で飼育され、回復期間とされた。腎臓及び肝臓  
 21 の腫瘍は、OTA 非投与の対照群及び OTA 投与 10 週間以下のマウスでは認めら  
 22 れなかった。肺がんは非投与群でも発生し、OTA 投与群において用量依存性が認  
 23 められないことより OTA 特異的に発生する腫瘍とは考えられなかった。腎細胞  
 24 癌の発生頻度は、OTA を 15、20、25 及び 30 週間投与した場合、それぞれ 3/15、  
 25 1/14、2/15、4/17 であった。腎臓における嚢胞性腺腫の発生頻度は示されてい  
 26 なかった。肝臓癌の発生頻度の有意な増加が、OTA 投与 25 週間(5/15)と 30 週間  
 27 (6/17)投与群に認められた。(参照 41(1984)#497)

28 腫瘍発生率の結果を表 4 に示す。

1

**表 4 オクラトキシシン A を摂取した ddy 雄マウスの腫瘍発生率**

投与期間 (週)	一群匹数	肝臓癌(%)	腎臓癌(%)	肺癌(%)
0	15	0	0	4 (26.7)
5	16	0	0	8 (50.0)
10	15	0	0	3 (20.0)
15	15	0	3 (20.0)	11 (73.3)
20	14	2 (14.3)	1 (7.1)	6 (42.9)
25	15	5 (33.3)	2 (13.3)	4 (26.7)
30	17	6 (35.3)	4 (23.5)	8 (47.1)

2

3 これらの試験において、OTA 投与により、乳頭状の嚢胞腺腫(良性)及び結節性  
 4 の腎細胞癌といった 2 つのタイプの腎臓腫瘍が識別された。これらは、異型の細  
 5 胞を含み浸潤性の増殖が認められるため、JECFA では悪性であると評価された。  
 6 腎臓又は肝臓腫瘍に起因した転移は認められなかった。(参照 41(1984)#497,  
 7 46(1990)#1030)

8 B6C3F1 マウス(離乳後、一群雌雄各々 45~50 匹)に 0、1 又は 40 mg/kg の OTA  
 9 を含む飼料を 24 か月間投与する反復投与毒性試験が実施された。試験に使用さ  
 10 れた粗精製 OTA は約 84%の OTA、7%の OTB 及び 9%のベンゼンを含むもので  
 11 あった。40 mg/kg 飼料の OTA 投与群において、体重が雌 25%及び雄で 33%減少  
 12 し、雄では、上皮の過形成を伴う腎臓尿細管の嚢胞性拡張によって特徴づけられ  
 13 る腎症が認められた。OTA 無添加飼料を摂取させた対照群又は 1 mg/kg 飼料の  
 14 OTA 投与群では、雄雌ともに腎臓にがんは認められなかった。40 mg/kg 飼料の  
 15 OTA 投与群の雄マウスで、21 か月目以降に腎臓に良性の腺腫と主に尿細管上皮  
 16 細胞に悪性のがんが認められ、それらの発生頻度は、それぞれ 53%と 29%であっ  
 17 た。両者が同時に発生した頻度は 63%であった。転移は認められなかった(参照  
 18 42(1985)#63)。肝細胞腺腫と肝細胞癌の発生頻度を合わせると、対照群と比較し  
 19 て 40 mg/kg 飼料 OTA 投与群の雄雌両方のマウスに統計的に有意な増加があっ  
 20 たが、雄の 20%の発生頻度は、B6C3F1 マウスにおける自然発生の肝細胞癌発生率  
 21 である 0~22%(参照 42(1985)#63, 47(1979)#230)の範囲内であった。雌では、  
 22 自然発生率の 0~3.9%より高い 14%であったが、著者らは、試験に使用した OTA  
 23 には、既知の発がん物質であるベンゼンを不純物として 9%含んでいることを考  
 24 慮すると、その相乗作用の可能性は否定できないとしている。

25 当該研究結果における腫瘍発生率を表 5 に示す。(参照 42(1985)#63)

26

27

**表 5 オクラトキシシン A を摂取した B6C3F1 マウスの腫瘍発生率**

投与群 (mg/kg 飼料)	一群匹数	腎腺腫	腎臓癌	肝細胞腺腫	肝細胞癌
雄					
0	50	0	0	1	0
1	47	0	0	5	3
40	50	26	14	6	4

雌					
0	47	0	0	0	0
1	45	0	0	1	1
40	49	0	0	2	5

1  
 2 この試験において試験開始 18 か月後の生存率は、対照群、1 mg/kg 飼料及び  
 3 40 mg/kg 飼料の OTA 投与群においてそれぞれ 65%、75%及び 98%であり、腎  
 4 細胞癌による生存率の低下は認められなかった。対照群及び 1 mg/kg 飼料の OTA  
 5 投与群では 4 か月目より致命的な閉塞性の泌尿器疾患の発生がみられた(参照  
 6 42(1985)#63)。40 mg/kg 飼料の OTA 投与群で生存率が高くなった原因は、OTA  
 7 によるグラム陽性細菌の生育阻害効果及び OTA が誘発した近位腎臓尿細管損傷  
 8 の結果としての多尿症によると推定されている(参照 48(1986)#62)。本結果につ  
 9 いては、ケージ内におけるマウス同士の喧嘩による障害が、慢性の尿路疾患に関  
 10 与した可能性も指摘されている(参照 49(1987)#198)。

## 11 12 ② ラット

13 F344/N ラット(雌雄、一群各 80 匹)に、0、21、70 又は 210 µg/kg 体重/日の  
 14 OTA (純度 98%) を 9 か月、15 か月又は 2 年間強制投与する毒性及び発がん試  
 15 験が米国国家毒性プログラム (NTP) において実施された。2 年間の投与試験の  
 16 結果、以下に記したように、OTA は F344/N 雄及び雌ラットにおいて明らかな発  
 17 がん性を示した。(参照 14(1989)#318)

18 ラットは毎日 2 回観察され、最初の 13 週間は毎週、その後は毎月体重と摂餌  
 19 量が記録された。飼料及び水は自由摂取とされた。各群雌雄各 15 匹のラットが、  
 20 9 及び 15 か月後にと殺された。210 µg/kg 体重/日の OTA 投与群において、雄ラ  
 21 ットでは 18~77 週間間に、雌のラットでは 6~89 週間間に体重が 4~7%減  
 22 少した。一般所見上の変化はみられなかった。血液学的検査と血清の化学分析の  
 23 結果、生物学的に有意な影響は認められなかった。OTA 投与により尿量の増加と  
 24 比重の低下が認められ、尿を濃縮する能力にわずかな変化がみられたが、腎臓機  
 25 能の変化は伴わなかった。雄における腎臓腺腫及び腎細胞癌の発生頻度は、0、  
 26 21、70 又は 210 µg/kg 体重/日の OTA 投与群で 1/50 (2%)、1/51 (2%)、6/51 (12%)  
 27 及び 10/50(20%) 並びに 0/50 (0%)、0/51 (0%)、16/51 (31%) 及び 30/50 (60%)  
 28 であった。70 及び 210 µg/kg 体重/日の OTA 投与群で、腎尿細管細胞の腺腫と細  
 29 胞癌を合わせた発生頻度は、それぞれ 36/50 (72%) 及び 20/51 (39%) であった。  
 30 210 µg/kg 体重/日の OTA 投与群では、腎臓腺腫及び腎細胞癌が、複数個又は両  
 31 側の腎臓に認められた。最終と殺の前に死亡又は瀕死の状態の雄の数は、投与量  
 32 に依存して増加し、210 µg/kg 体重投与群では有意に増加した (0、21、70 又は  
 33 210 µg/kg 体重の OTA 投与群で、それぞれ 7、19、23 又は 26 匹)。70 及び 210 µg/kg  
 34 体重/日の OTA 投与群において、生存数の減少が腎臓がんの存在に起因している  
 35 と考えられ、死亡したラットのうち腎細胞癌が認められた割合はそれぞれの投与

1 群で 15/23 (65%) 及び 18/26 (69%) であった。転移性のがんを有していたラッ  
2 トは、と殺前に死亡する例が多かった。転移性のがんを有していた割合は、と殺  
3 前に死亡したラットでは 70 及び 210  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重投与でそれぞれ 3/8 (38%) 及び  
4 11/15 (73%) であったが、最終日にと殺されたラットでは、それぞれ 0/7 (0%)  
5 及び 3/15 (20%) であった。一方で、OTA を 21  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重投与した群の雄ラッ  
6 トでは、生存率の減少が OTA を 70 又は 210  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重投与した群と同様であ  
7 ったにもかかわらず、腎臓にがんは認められなかった。雌では、腎臓腺腫と腎細胞  
8 癌の合計頻度は、0、21、70 又は 210  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重の OTA 投与群で、それぞれ 0/51  
9 (0%)、0/51 (0%)、2/50 (4%) 又は 8/50 (16%) であった。ラットにおいて  
10 OTA により誘発された細胞癌は、主に肺及びリンパ節に転移した。OTA を 210  
11  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日投与した雌ラットでは、多発性の乳腺線維腺腫が認められた。乳腺  
12 線維腺腫の発生頻度は、対照及び低用量投与群の 4~5/50 (8~10%) と比較し、14/50  
13 (28%) であった。非腫瘍性の毒性は主として腎臓に関係するものであった。老  
14 齢のラットに共通する慢性のびまん性腎症は、全ての群で雄雌とも同じ発生頻度  
15 であったが、傷害の程度は報告されていなかった。13 週間の予備試験ラット並び  
16 に 9、15 及び 24 か月の毒性試験ラットにおいて、70 及び 210  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の  
17 OTA 投与群の雌雄に、巨大核又は 倍数体の核と突起状の核小体を持つ大きな腎  
18 臓上皮細胞(有核細胞肥大)が認められた。有核細胞肥大は尿細管上皮細胞に広  
19 く分布し、特に皮髄境界上部の近位直尿細管に多くみられ、投与量の増加に伴っ  
20 て増加した。(参照 14(1989)#318)

21 第 44 回 JECFA において、この NTP 試験結果について検討された。雄ラット  
22 における細胞癌発生頻度が、70 及び 210  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重 OTA 投与群でそれぞれ  
23 16/51(31%)及び 30/50 (60%) であり、それ以下の低用量投与群ではがんが認め  
24 られなかったことが着目された。雌ラットの腎臓細胞癌発生頻度は低く、21、70  
25 又は 210  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重の OTA 投与群でそれぞれ 0/50、1/50、3/50 であった。腎臓  
26 腺腫は、全ての投与群の雄で認められ、投与量に応じて発生頻度が増加した。雌  
27 ラットにおける腎臓腺腫は 70 及び 210  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重投与群でのみ認められた。乳腺線  
28 維腺腫は、すべての用量の OTA 投与ラットの 45~46%で認められ、OTA 非投与  
29 の対照群より有意に高い発生頻度であった(参照 50(2001)#1031)。

30 NTP の試験における腎臓標本が、その後レビューされ JECFA において検討さ  
31 れた。傷害部位は、髄質外層の外帯にある近位直尿細管 S3 分節であることが確  
32 認された。2 年間慢性・発がん試験における組織学的所見は、巨大核細胞及び肥  
33 大した有核細胞の増加による S3 尿細管の萎縮と組織破壊が認められた。この変  
34 化は、雌雄ともに明らかな用量反応関係を示した。16 日間及び 13 週間試験にお  
35 いて髄質外層の外帯を含む尿細管における局所的な細胞死、細胞分裂の活性化及  
36 び尿細管過形成を伴った好塩基性細胞の増加が認められた。これらの損傷部位  
37 と 2 年間試験の発がん部位に相関が認められ、発がんのメカニズムに関与する可  
38 能性も考えられたが、組織化学的な所見のみでは不十分とされた。髄質外層の外

1 帯に関わるこの他の非腫瘍性の傷害は、拡張した異型尿細管、色素嫌性尿細管、  
2 嚢胞性尿細管であり、嚢胞性尿細管は雄より雌ラットに顕著に認められた。マイ  
3 クログラムオーダーの OTA が、腎尿細管細胞癌を高頻度で誘発し（高用量群雄  
4 の 74%）、腺腫より多く認められた。腎尿細管細胞癌は比較的迅速に発症し、悪  
5 性で急速に進行した。通常とは異なって、未分化の表現型を示す傾向が認められ、  
6 比較的高頻度で転移し、明らかに死亡の原因と考えられるケースもあった。これ  
7 ら OTA で誘発されるがんの各特徴は、非遺伝毒性物質である d-リモネンやクロ  
8 ロホルムなどに誘発される腎臓がんに見られる特徴とは異なっている。未分化で  
9 活発な性質を持つ傾向は、フモニシン B<sub>1</sub> で誘発される腎尿細管癌と類似性があっ  
10 た。フモニシン誘発の腫瘍は、スフィンゴ脂質代謝の変化を介した間接的なもの  
11 と推定されている。OTA が DNA に作用している可能性も考えられたが、JECFA  
12 では OTA の腫瘍の誘発メカニズムが、DNA との反応によるかどうかは不明であ  
13 るとされた。(参照 50(2001)#1031)

14 NTP の試験結果をまとめ、表 6～表 8 に示した。

15 **表 6 雄のマウスとラットにおけるオクラトキシン A による巨大核及び発がん性**  
16 **の LOAEL 及び NOAEL**  
17

動物種	影響	試験期間	LOAEL ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	NOAEL ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
マウス(雄) <sup>a</sup>	腎臓腫瘍	2 年間	4400	130
ラット(雄) <sup>b</sup>	近位尿細管細胞	90 日間	62.5	設定せず
	の核肥大	9 及び 15 か月間	70	21
	腎臓腫瘍	2 年間	70	21

18 a : OTA 混餌投与

19 b : OTA 5 日/週強制投与 (参照 14(1989)#318)

20 **表 7 オクラトキシン A に曝露した雄ラットにおける巨大核の発生頻度**  
21

OTA 投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) <sup>a</sup>	0	21	70	210
巨大核(%)	0/50	1/51(2)	51/51(100)	50/50(100)

22 a : 5 日/週で 2 年間強制経口投与 NTP(1989)より (参照 14(1989)#318)

23 **表 8 OTA に曝露した雄ラットにおける腎臓腫瘍と巨大核の発生頻度**  
24

OTA 投与量( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) <sup>a</sup>	0	21	70	210
腺腫(%)	1/50(2)	1/51(2)	6/51(12)	10/50(20)
生命表検定	$P<0.001$	$P=0.669$	$P=0.023$	$P<0.001$
ロジスティック 回帰テスト	$P<0.001$	$P=0.669$	$P=0.053$	$P=0.004$
がん(%)	0/50	0/51	16/51(31)	30/50(60)
生命表検定	$P<0.001$	-	$P<0.001$	$P<0.001$
ロジスティック 回帰テスト	$P<0.001$	-	$P<0.001$	$P<0.001$
腺腫 及びがん(%)	1/50(2)	1/51(2)	20/51(39)	36/50(72)

生命表検定	$P<0.001$	$P=0.669$	$P<0.001$	$P<0.001$
ロジスティック 回帰テスト	$P<0.001$	$P=0.669$	$P<0.001$	$P<0.001$

1 a: 5 日/週で 2 年間強制経口投与 NTP(1989)より (参照 14(1989)#318)

2  
3 リスク評価のための追加情報を得るために JECFA では、NTP のラット OTA  
4 発がん性試験データ(参照 14(1989)#318)を用いてベンチマークドーズ (BMD)  
5 <sup>2</sup>法により、定量的な評価が実施された。腎臓を標的とした発がんに対する性及び  
6 種感受性として、雄ラット腎臓における腫瘍とがんの組合せ発生頻度 (表 6) が  
7 用量-反応モデリングの最も適当なデータとされた。

8 シミュレーションには米国環境保護局の BMD ソフトウェア ver.1.4.1(参照  
9 51(2007)#956)が用いられた。対照群のバックグラウンド発生頻度と比較した腫瘍  
10 及びがんの発生頻度の 10%増加に対しての BMD<sub>10</sub> と BMDL<sub>10</sub> の値が、250 回の  
11 繰り返し計算 (イテレーション) を行うことにより推定された。使用したモデル  
12 の BMD<sub>10</sub> と BMDL<sub>10</sub> の値を、関係する統計量とともに表 9 示した。

13 算出された OTA の BMD<sub>10</sub> 値は 18~33 µg/kg 体重/日で、最も信頼できる  
14 BMD<sub>10</sub> 値は 30 µg/kg 体重/日付近にあった。BMDL<sub>10</sub> 値は、15~ 25 µg/kg 体重/  
15 日の範囲で、最も信頼できる BMDL<sub>10</sub> 値は 25 µg/kg 体重/日であった。従って、  
16 BMDL<sub>10</sub> 値は、PTWI の設定の根拠となっているブタにおける腎臓毒性を指標と  
17 した LOAEL 8 µg/kg 体重/日と比較し、より高い値であることが確認された(参照  
18 52(2008)#1032)。

20 表 9 NTP の試験からの雄 F344 ラットにおける腎臓腫瘍発生頻度に基づく  
21 BMD<sub>10</sub> 及び BMDL<sub>10</sub> 算出

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

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

23 NTP(1989)のデータより。OTA を 5 日/週で 2 年間強制経口投与(参照 52(2008)#1032)

24

<sup>2</sup> BMD 手法は、対照群に対し 5%又は 10%で代表的に選ばれた軽度であるが確認可能な反応(ベンチマーク反応)を引き起こすことが感知できる範囲及び推定量を含む実験データに適合する数学モデルに基づいている。用量-反応評価において、定量的な低濃度の分析が可能なことより、健康影響のため NOAEL と LOAEL 手法の代案として提唱された(国際化学物質安全性プログラム)。BMD の下限値(BMDL)は、BMD の 95%信頼区間片側に相当する下限を意味している。下限値を用いることは、その試験の持つ不確かさを考慮に入れ、選択したベンチマーク反応が限度を超えないことを保証(95%信頼水準)することになる。

1 低用量 OTA 投与がラット腎臓における発がんに与える影響を検証する目的で、  
2 F344/N ラット (雄、一群 5 匹) に OTA が 0、21、70 又は 210  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の  
3 濃度 (NTP による 2 年間試験で用いられた投与量) で、14、28 又は 90 日間、5  
4 日/週で強制経口投与された。血液検査及び尿検査の結果は、高用量で血中クレア  
5 チニンの上昇及び尿中のリソソーム N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) 活性  
6 がわずかであるが有意に上昇したことを除いては腎毒性を示す指標はみられなか  
7 った。組織検査において、70  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重以上の投与群で、OTA 誘発腫瘍の発生部  
8 位である腎臓髄質外層外帯の近位直尿細管に巨大核細胞及び細胞死などの変化が  
9 認められた。また、70  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重以上の投与群において用量及び時間依存的に異  
10 常な細胞増殖が認められ、その範囲は髄放線から髄質外層の外帯まで認められた。  
11 21  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日投与群の腎臓と肝臓には影響がみられなかった。この試験の  
12 NOAEL は 21  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日であった。OTA で誘発される細胞増殖の促進と腫瘍  
13 形成との間に明らかな相関がみられたことから、本研究では細胞増殖を刺激する  
14 ことが OTA の発がん性に主要な役割 を果たしていると考えられたとされてい  
15 る。(参照 43(2007)#331)

16 Dark Agouti ラット (雄、一群 5 匹) に 5  $\text{mg}/\text{kg}$  飼料の用量で OTA を 3、6 又  
17 は 9 か月投与し、2 年間観察すると共に 0.4  $\text{mg}/\text{kg}$  飼料の用量で OTA を 2 年間す  
18 る慢性毒性試験が実施された。後者の用量は、NTP 試験の結果無毒性用量であっ  
19 た投与群の約 2 倍に設定した。試験には人工培養物 (OTB を 5-10% 含む。ペニ  
20 シリン酸とシトリニンは含まず。) が用いられた。5  $\text{mg}/\text{kg}$  飼料の OTA 投与群に  
21 おける発がん率は 20% であった。6 か月投与群では 1 匹の両側の腎臓にがんが、  
22 9 ヶ月投与群では 20 匹中 4 匹の片側の腎臓にがんが認められた。OTA 投与終了  
23 後腫瘍発生までの潜伏期間は、35~97 週であった。0.4  $\text{mg}/\text{kg}$  飼料の OTA を 2  
24 年間混餌投与した群に発がんは認められなかった。この用量は、毎日~7  $\mu\text{g}$  の  
25 OTA を与えるのと同様であり、平均用量は 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  から始まるが、成体後期  
26 では 30~20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  であった。(参照 44(2009)#367)

27 F344 ラット (一群 34 匹) にラットが 333 g になるまでは 0.05  $\text{mg}/\text{ラット}/\text{日}$ 、  
28 その後は 100  $\text{mg}/\text{ラット}/\text{日}$  で 2 年間 OTA を混餌投与した。腎臓にがんがみられ  
29 たのは 34 匹中 4 匹 (12%) であり、NTP における同じ用量の OTA 強制投与に  
30 よる発がん試験結果 (30%) より少なかった。(参照 45(2010)#1017)

### 31 32 ③ ブタ

33 ブタ (雌、一群 3 匹又は 6 匹) に 1  $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$  の OTA が 2 年間混餌投与された。  
34 3 か月後には、いくつかのネフロンにおいて近位尿細管上皮細胞に局所的に尿細  
35 管の萎縮及び間質の線維化が認められた。この所見は 2 年後には更に広範囲に認  
36 められ、近位尿細管に構造変化及び壊死が生じ、萎縮した尿細管の上皮細胞間に  
37 単球の浸潤が認められた。近位尿細管では NADPH テトラゾリウム還元酵素、コ  
38 ハク酸テトラゾリウム還元酵素及びアルカリホスファターゼの酵素活性が低下し

1 たことから、当該研究では TCA 回路及び呼吸鎖の機能が低下したと考えられた  
2 とされている。(参照 32(1979)#95)

3

4 **④腎毒性のメカニズム**

5 OTA を投与した亜急性毒性試験及び慢性毒性試験においてすべての実験動物  
6 種に尿流量の増加、尿中タンパク質量の増加、尿中グルコースの増加、尿中の有  
7 機物の輸送障害等の腎毒性が認められている。これらの腎障害は、近位曲尿細管  
8 損傷による再吸収の障害によると考えられた(参照 53(1979)#64)。

9 本評価書の (1) ⑤排泄に記載してあるように、OTA が腎臓において有機アニ  
10 オン輸送を通して膜輸送されることが示されており、近位尿細管に選択的な OTA  
11 の毒性作用は、OTA が近位尿細管細胞の刷子縁又は側底膜にある有機アニオン輸  
12 送システムにより細胞内外に移行することと関連するという仮説が提唱されてい  
13 る(参照 54(1988)#101) (参照 55(1988)#207, 56(1986)#508)。

14 Sprague-Dawley ラットの尿細管を部位別に OTA と *in vitro* で培養すると、細  
15 胞内 ATP が用量依存的に減少した。近位尿細管の中間 (S2) 及び末端 (S3) セ  
16 グメントが、OTA の毒性影響に対し最も感受性が高かった。OTA のこの作用が  
17 有機アニオン輸送 (Oat1 及び Oat3) 阻害剤であるプロベネシドによって抑制さ  
18 れたことより、OTA は近位尿細管側底膜の有機アニオン輸送経路を通して細胞内  
19 に入ると考えられた(参照 56(1986)#508, 57(1989)#138)。

20

21 **(4) 生殖発生毒性**

22 いくつかの発生毒性影響についての試験では、OTA が胎盤を通過し、ラット及  
23 びマウスに対する胎児毒性及び催奇形性が示されている。OTA の発生毒性試験の  
24 主なものを表 10 にまとめた。

25

26

表 10 オクラトキシン A の生殖発生毒性試験の結果

動物種、系 統、性、齢	試験	用量		投 与 経 路	作用	LOAE L(mg/k g 体重/ 日)	NOAE L (mg/kg 体重/ 日)	参照文献
		飼料中の 含有率 (mg/kg)	1日あたり の摂取量 (mg/kg 体 重/日)					
マウス、 CBA、 妊娠(10)	発生毒性、 妊娠 8、9 日 妊娠 -2 日、妊娠 2 ~14 日		0、1、2、 4 (コーン油)	強 制 経 口	・すべての投与 群で胎児に影 響。 ・妊娠 8 又は 9 日目投与群で胎 児の顔面上部構 造の無形成と形 成異常。	4<		(参照 58(1981)#57)
マウス、 CD-1、 妊 娠 (10~13)	発生毒性、 妊娠 8 日 目に投与 し、18 日 目に検査		0、2、3 [タンパク 質(カゼイ ン)量を調 整]	飼 料	・胎児頭蓋顔面 の奇形。	2		(参 照 59(1985)#205)

オクラトキシン A の評価書(案)毒性部分のたたき台  
平成 25 年 6 月 21 日 第 25 回かび毒・自然毒等専門調査会

マウス、ICR、妊娠	発生毒性、発生毒性、妊娠 10 日目に投与		0、3	腹腔内	・小脳症。	3		(参照 60(1992)#106)
マウス、遺伝的多指症/無嗅脳症マウス、妊娠	発生毒性、妊娠 7.5 日目に投与		2 (NaHCO <sub>3</sub> 溶液)	腹腔内	・神経管欠損。	2		(参照 61(2007)#451)
ラット、Wistar、妊娠(12~20)	発生毒性、妊娠 8 日目から投与		8 及び 9 日目に 2.5、8~11 日目に 1.2、8~13 日目に 0.83 又は 8~15 日目に 0.63	腹腔内	・数回の投与及び妊娠初期に分けて投与された。雌親に最も影響。 ・胎児の吸収胚の増加、平均胎児数、平均胎児体重、胎盤の平均重量減少。	4		(参照 62(1974)#498)
ラット、Wistar、妊娠	発生毒性、妊娠 8 ~ 15 日		8 及び 9 日目に 2.5、8~11 日目に 1.2、8~13 日目に 0.83 又は 8~15 日目に 0.63	強制経口	・催奇形性、胎児数、胎児重量減少。	N/A		(参照 63(1975)#499)
ラット、Sprague-Dawley、妊娠(10)	発生毒性、妊娠 6 ~ 15 日		0.25、0.50、0.75、1、2、4 又は 8	強制経口	・急性毒性では腎不全。 ・すべての投与群で腹の子の吸収又は体重減少。	0.25		(参照 64(1976)#3)
ラット、Wistar ラ、雄(5)			2、4、6 又は 8 週間、289 mg/kg 体重、48 時間毎	胃内投与	・精巣の α-アミラーゼ、アルカリフォスファターゼ及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γGT) 活性の増加。 ・精子形成不全	2		(参照 65(1993)#118)
ラット、Sprague-Dawley、妊娠(6~9)	発生毒性、妊娠 6~15 日		0、1	強制経口	・胎児の骨格、肺、腎臓奇形。	1		(参照 66(1999)#50)
ラット、Wistar、妊娠(10)	発生毒性、妊娠 6~15 日		0、0.125、0.25、0.50、0.75	強制経口	・0.5 mg/kg 投与以上で有意な催奇形性、胚吸収の増加。 ・0.25 mg/kg 投与以上で有意な胎児数減少。	0.25		(参照 67(2004)#361), (参照 68(2004)#362)
ラット、Wistar、妊娠(10)	発生毒性、妊娠 6~15 日		0、2.0、2.5、2.75、3.0、3.5、4.0	強制経口	・外水頭症、頭蓋骨不完全閉鎖、臍帯ヘルニア、内水頭症、小眼症、腎盂拡張、腎臓形成不全。	2.75		(参照 69(2006)#325)

ウサギ New Zeal White、妊娠 (5)	発生毒性、 妊娠 6~18 日		0、0.025、 0.05、0.10	強 制 経 口	・胎児体重と生 存胎児数減少、 催奇形性。	0.10		(参 照 70(2005)#500)
Holstein、 妊娠 3-6 か 月目 (1)			0.2、0.75、 1.66	胃 内 投 与	・流産もしくは 胎児死亡は認め られなかった。		1.66	(参照 4(1978)#37)

① マウス

妊娠 8 又は 9 日目（膈栓形成を 1 日目とする）の CBA マウス（一群 10 匹）にコーン油に溶解した OTA が 0、1、2 又は 4 mg/kg 体重で投与される発生毒性試験が実施された。妊娠 19 日目にと殺し、母体及び胎児の生死、生存胎児の体重、肉眼的観察及び骨格が検査された。4 mg/kg 体重 OTA を妊娠 8 又は 9 日目に投与した群における胎児の死亡率はそれぞれ 17.3 又は 22.2%であった。生存胎児の体重は、用量依存的に減少し、対照群として溶媒を妊娠 8 又は 9 日目に投与した群ではそれぞれ 1.04±0.024 g 又は 1.09±0.02 g であったが、4 mg/kg 体重 OTA を妊娠 8 又は 9 日目に投与した群ではそれぞれ 0.93±0.02 g 又は 0.62±0.02 g であった。4 mg/kg 体重の OTA 投与により認められた主な異常は、妊娠 8 又は 9 日目投与群で脳ヘルニアがそれぞれ 10.4%(7/67;67 匹中 7 匹)又は 89.3%(50/56)、小眼球症が 6% (4/67) 又は 26.8% (15/56)、眼瞼開存が 6% (4/67) 又は 16.1%(9/56)並びに奇形のあご及び舌突出が 1.5% (1/67) 又は 41.1% (23/56) であった。半数の胎児について更に骨格を調べた結果、椎骨及び胸骨における癒合が認められた。これらの胎児の異常は、頭蓋骨の骨格と側部壁の骨の位置及び大きさの配置異常による脳頭蓋の閉鎖の不具合から起こると考察された。さらに、交尾 1 日前、妊娠 2、4、6、7、10、11、12、13、14 又は 16 日目に 4 mg/kg 体重を強制経口投与し、妊娠 19 日目に母体及び胎児が観察された結果、胎児への影響はすべての投与群で認められた。妊娠 7 日目投与群で胚致死数の有意な増加が、妊娠 10、11、13 及び 14 日目投与群で有意な胎児体重の減少が認められた。妊娠 9 日目投与群では、形成阻害への影響が明らかに認められた。これらの結果から、本研究では母体への毒性はなかったとしている。(参照 58(1981)#57)

CD-1 マウス(雌、一群 10~13 匹)に精製タンパク質食としてカゼインを 26%、16%、8%又は 4%を含有する飼料を交配中及び妊娠中に摂取させて、OTA の催奇形性作用におけるタンパク質欠乏の影響が調べられた。妊娠（膈栓形成を 1 日目とする）8 日目に、0、2、3 mg/kg 体重の OTA を単回強制経口投与し、母動物は妊娠 18 日目にと殺された。OTA 投与は、母動物の摂餌量に影響しなかった。OTA 非投与群の母動物は、いずれのタンパク質食でも死亡例はなかったが、3 mg/kg 体重の OTA 投与群において、26%、16%、8%及び 4%のタンパク質食を含有する飼料を摂取させた群の OTA 投与後 48 時間以内の母動物の死亡数は、それぞれ 5、4、1 及び 14 匹であった。胎児の生存率は、8%及び 4%のタンパク質食摂取群において OTA 投与により有意に減少した。OTA を投与しない 26%タンパク質食摂

1 取群(対照群)及び 16%タンパク質食摂取群に胎児の外表奇形はみられなかった。  
 2 OTA の用量依存的に外表奇形の増加が認められ、その発生率はタンパク含有量が  
 3 少ないほど増加した(表 11 オクラトキシシン A と摂餌タンパク質含量が  
 4 )。OTA 投与により主に唇顎口蓋裂及び骨格異常がみられ、4%のタンパク質食  
 5 摂取群では四肢及び尾に外見の奇形が認められた。(参照 59(1985)#205)

6  
 7 **表 11 オクラトキシシン A と摂餌タンパク質含量が**  
 8 **奇形形成に及ぼす影響**

OTA 投与量mg/kg 体重	奇形胎字数/全胎字数 (%)			
	タンパク質含有率 (%)			
	26	16	8	4
0	0/120 (0)	0/142 (0)	3/119 (3.0)	14/141 (9.8)
2	6/127 (4.7)	30/131 (21.3)	10/79 (12.6)	35/48 (77.7)
3	23/91 (25.2)	23/133 (17.0)	50/111 (45.0)	48/60 (81.3)

10  
 11 妊娠 10 日目の ICR マウスに 0 又は 3 mg/kg 体重の OTA を腹腔内投与した結  
 12 果生まれた雄マウス(一群 6 匹)の脳重量は OTA を投与しない母動物から生ま  
 13 れた雄マウスより有意に少なく、大脳皮質の厚さは有意に薄かった。発生した小  
 14 脳症について、6 週齢でニューロンとシナプスの定量的評価を行ったところ、体  
 15 性感覚皮質において、OTA に暴露された群では、OTA の暴露のない対照群より  
 16 ニューロンあたりシナプス数が少なく、神経細胞樹状突起の発育不良を示してい  
 17 た。(参照 60(1992)#106)

18 多指症/無嗅脳症 (*Pdn/Pdn*) マウスには神経管欠損 (NTD) が 13.2%の割合  
 19 で認められた。*Pdn/+*の雌雄を交雑した後、妊娠 7.5 日に 2 mg/kg 体重の OTA  
 20 を腹腔内投与した結果、神経管欠損の発生率は 51.6%に増加した。(参照  
 21 61(2007)#451)

22  
 23 **② ラット**

24 妊娠ラット Sprague-Dawley、妊娠(一群 10 匹)に 0.25、0.50、0.75、1、  
 25 2、4 又は 8 mg/kg の用量で OTA が強制経口投与された。OTA による急性毒性  
 26 では腎不全が特徴的であり、4 又は 8 mg/kg 投与群では、それぞれ 1 匹又は 10  
 27 匹が死亡した。腹の子は吸収された。1 又は 2 mg/kg 投与では、母親に毒性兆候  
 28 は見られなかったが、腹の子は吸収された。0.25、0.75 又は 0.75 mg/kg 投与で  
 29 は、妊娠 20 日目に 0.75 mg/kg 投与の母親で胎児の吸収率が増加した。0.25、0.50  
 30 または 0.75 mg/kg 投与の母親から得た妊娠 20 日目の胎児はすべてコントロール  
 31 より体重が軽かった。0.75 または 1.0 mg/kg 投与の母親から得た胎児は発育不良で、  
 32 鼻の変形は、れぞれ 96 匹中 5 匹又は 28 匹中 16 匹に認められた。1.0 mg/kg 投  
 33 与ではすべてが開眼していた。その他の主な変化としては、0.25 mg/kg 以上の投  
 34 与量で用量依存的な肋骨の彎曲及び胸骨文節の形成不全がみられた。(参照

1 64(1976)#3)

2 Wistar ラット (雄、一群 5 匹) に 289 mg/kg 体重の用量で 2, 4, 6 又は 8 週間  
3 OTA が 48 時間毎に胃内投与された。精巣中の  $\alpha$ -アミラーゼ、アルカリフォスフ  
4 アターゼ及び  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ ( $\gamma$  GT) 活性が増加し、精子形成不  
5 全が認められた(参照 65(1993)#118)。

6 妊娠 6~15 日目の Wistar ラット (一群 12~20 匹) の 5 群に、0.16 mol/L 炭  
7 酸水素ナトリウム溶液として、総量 5 mg/kg 体重の OTA が強制投与された。各  
8 群の詳細は、妊娠 (膣栓形成を 1 日目とする) 8 及び 9 日目に 2.5 mg/kg 体重/日  
9 の投与群、妊娠 8~11 日目に 1.2 mg/kg/日体重投与群、妊娠 8~13 日目に 0.83  
10 mg/kg 体重/日投与群、妊娠 8~15 日目に 0.63 mg/kg 体重/日投与群並びに非投与  
11 の対照群であった。同様の方法で、ラット (各群 20 匹) に妊娠 8 及び 9 日目に  
12 2.5 mg/kg 体重の OTA を単回投与並びに妊娠 8~10 日目に 1.67 mg/kg 体重単回  
13 投与する発生毒性試験が実施された。ラットは妊娠 20 日目にと殺された。各群  
14 の雌 1 匹あたりの着床数に有意差はなかった。総量が同じ OTA であっても、数  
15 回の投与及び妊娠初期に分けて投与された雌が、最も影響を受けた。雌 1 匹あた  
16 り胚吸収の数は、用量に依存する増加があり、雌 1 匹あたりの平均胎児数、平均  
17 胎児体重及び胎盤の平均重量の減少に用量依存性が認められた。高用量投与に関  
18 係する胎児の出血の発生頻度 (1.2 mg/kg/日投与の 2、2.5、4 倍認められた) 及  
19 び体腔に水腫があるものとなないものがみられ、著者らは、奇形反応の影響と考察  
20 している。(参照 62(1974)#498, 71(1993)#136)

21 同じグループで、同様に OTA を 1.25 又は 5 mg/kg/日の用量で計 5mg/kg/日投与  
22 し、生後 82 日後まで子ラットを観察する発生毒性試験が実施された。新生ラッ  
23 トの平均数、4 日後に生存していたラットの平均数及び生存率に、用量に依存し  
24 た減少が認められたが、離乳時生存率には認められなかった。OTA を 2.5 mg/kg  
25 体重で 2 回投与した群では、82 日目の雄と雌の子の平均体重が、それぞれ 12 又  
26 は 8%減少した。同じ群で、出生 15 日後に雄児動物の 26%に水頭症が観察され、  
27 これらのラットの 40%は生後 20 日までに死亡した。(参照 63(1975)#499)

28 妊娠 6~15 日目の Sprague-Dawley ラット (一群 6~9 匹、膣栓形成を 1 日目)  
29 に OTA を 0 又は 1 mg/kg 体重で経口投与し、妊娠 20 日目にと殺して母動物と胎  
30 児が観察された。胎児体重の減少と吸収胚数の増加が認められたが、母動物に明  
31 らかな悪影響は見られなかった。OTA の暴露を受けた胎児には、骨格の骨化不全、  
32 胸骨欠損又は尾椎欠損が 30 匹中 6 匹 (20%)、3 匹 (10%) 又は 2 匹 (6.7%) 認  
33 められた。腎臓及び胚の奇形が 15 匹中 6 匹 (40%) 又は 3 匹 (20%) 認められ  
34 た。抗酸化作用のある L-メチオニンを 43.0mg/kg 体重の用量で OTA と同時に投  
35 与すると、OTA を投与していない対照群とほぼ同様の結果となった。(参照  
36 66(1999)#50)

37 妊娠 6~15 日目の Wistar ラット (一群 10 匹) に OTA を、0、0.125、0.25、  
38 0.50 又は 0.75 mg/kg 体重/日で OTA を強制経口投与する発生毒性試験が実施さ

1 された。OTA は、0.25 mg/kg 体重/日以上 の OTA 投与群で、用量に依存して生存胎  
2 児数が減少し、0.75 mg/kg 体重/日の OTA 投与群では有意に減少した。胎児体重  
3 と頭殿長も用量に依存して減少し、胎児の体重増加は 0.50 mg/kg 体重/日以上 の  
4 OTA 投与群で有意に減少した。外表奇形、骨格及び臓器の異常が、全ての OTA  
5 投与群において用量に依存して増加し、OTA 0.5 mg/kg 体重/日の用量以上で統計  
6 的に有意な増加であった。外表奇形には、脳ヘルニア、頭蓋骨の閉鎖不全、小顎  
7 症、小肢症、尾の湾曲、脊柱側湾症及び後部矮小などが認められた。骨格異常に  
8 は、多数の骨の不完全骨化並びに融合又は分岐肋骨が認められた。臓器の異常に  
9 は、水頭症、小眼症、腎盂拡張、水腎症及び停留睾丸などが認められた。胎児の  
10 肝臓、腎臓、脳及び眼の組織学的検査において、0.25 mg/kg 体重/日以上 の OTA  
11 投与群の母動物からの胎児に、水腫、腎臓の線維化及び尿細管上皮細胞の変性、  
12 肝細胞変性、胆管増殖、小脳の不完全形成並びに水晶体及び網膜の欠陥などの発  
13 生頻度の増加が認められた。(参照 67(2004)#361, 68(2004)#362)

14 妊娠 6~15 日の Wistar ラット(一群 10 匹)に 0、2.0、2.5、2.75、3.0、3.5 又  
15 は 4.0 mg/kg 体重/日の OTA が単回経口投与された。催奇形性を指標とした OTA  
16 の最小投与量は、2.75 mg/kg 体重/日であった。催奇形性に対し最も感受性の高  
17 い時期は、妊娠 6 日目と 7 日目であった。(参照 69(2006)#325)

### 18 19 ③ ウサギ

20 New Zealand White ウサギ(一群 5 匹)に OTA を妊娠 6~18 日目に、0.025、  
21 0.05 又は 0.10 mg/kg 体重/日で OTA を経口投与する発生毒性試験が実施された。  
22 0.10 mg/kg 体重/日投与群で、胎児体重及び生存胎児数に有意な減少があった。  
23 胎児には、水頭症、小眼症、球節の突き出し、尾の未発達又は無発育、波状肋骨、  
24 腎臓の無形成並びに頭蓋骨及び背骨の骨化不良の発生頻度が増加した。肝臓、腎  
25 臓、脳、眼の組織学的検査により、胎児の肝臓及び腎臓に用量依存的な障害の増  
26 加が認められた。(参照 70(2005)#500)

27 Holstein、妊娠 3-6 か月目(1 頭)に 0.2、0.75 又は 1.66 mg/kg 体重の OTA が  
28 胃内投与された。1.66 mg/kg 投与で、投与 1 日後から 6 日後まで乳に OT $\alpha$  が認  
29 められた。OTA は投与 3、4、5 日後にわずかに検出された。それ以下の投与量  
30 では、乳と尿にわずかに OT $\alpha$  が検出されたが、OTA は検出されなかった。流産  
31 もしくは胎児死亡はみられなかった。(参照 4(1978)#37)

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7

(5) 遺伝毒性

遺伝毒性試験の結果を  
(*in vitro*) 及び表 (*in vivo*) にまとめた。

表12 オクラトキシン A の *in vitro* 遺伝毒性試験結果

表 1 2-1 細菌を用いた突然変異試験 (*in vitro*)

試験	生物種	OTA 濃度	代謝活性化			年	参考文献
			活性化に用いた物質	無	有		
復帰突然変異	TA1535	0.1、1、10、100 µg/プレート	ラット肝臓 S9-mix	—	—	1978	(参照 72(1978)#41)
	TA100			—	—		
	TA1538			—	—		
	TA1537			—	—		
	TA98			—	—		
復帰突然変異	TA1535	0.5、5、50、500 µg/プレート	ラット肝臓 S9-mix	—	—	1980	(参照 73(1978)#296)
	TA100			—	—		
	TA1537			—	—		
	TA98			—	—		
復帰突然変異	TA1535	50、100、200、 400、600 µg/ プレート	ラット肝臓 S9-mix	—	—	1985	(参照 74(1985)#244)
	TA100			—	—		
	TA1538			—	—		
	TA1537			—	—		
	TA98			—	—		
復帰突然変異	TA1535、 TA100	1、3.3、10、 33、100µg/プ レート	ハムスター及びラットの肝臓 S9-mix	—	—	1989	(参照 14(1989)#318)
	TA98			—	—		
	TA97			—	—		
				—	—		
復帰突然変異	TA102、	37、111.1、 333.3、991.2 µg/プレート	ラット肝臓 S9-mix	—	—	1991	(参照 75(1991)#234)
復帰突然変異	TA1535、	0.2 µM/2ml	OTA をラット初代肝細胞と培養 した調整培地、2 時間	n.d.	+	1991	(参照 76(1991)#502)
	TA100			n.d.	+		
	TA1538			n.d.	+		
	TA1537			n.d.	—		
	TA98			n.d.	—		
復帰突然変異	TA1535	0、121、403、 1210 µg/プレ ート(0、0.3、 1、3 mM/プレ ート)	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	(参照 77(1999)#321)
	TA1538			—	+		
	TA98			—	+		
復帰突然変異	TA100	10~200 mg/ プレート	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	(参照 78(2001)#364)
	TA2638			—	—		
復帰突然変異	TA100	2.5、5、10、 25、50 mM/L	HepG2 由来 S9-mix	—	—	2002	(参照 79(2002)#267)
	TA98			—	—		
復帰突然変異	TA100	0.01、0.04、 0.05、0.1、0.2、 0.25、0.5 mM/ プレート	ラット肝臓 S9-mix (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	(参照 80(2003)#278)
	TA102			—	—		
	TA104			—	—		
	TA1538			—	—		
	TA1537			—	—		
	TA98			—	—		

オクラトキシン A の評価書(案)毒性部分のたたき台  
平成 25 年 6 月 21 日 第 25 回かび毒・自然毒等専門調査会

復帰突然変異	<i>Escherichia coli</i> WP2	0.1~1000 mg/ml	ラット肝臓 S9-mix	-	-	1985	(参照 74(1985)#244)
	WP2uvrA-	0.1~1000 mg/ml	ラット肝臓 S9-mix	-	-		
復帰突然変異	<i>S.cerevisiae</i> D3	0.1~100 mg/plate	ラット肝臓 S9-mix	-	-	1978	(参照 72(1978)#41)

1 n.d.:データ無し

2

3 表 1 2-2 ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (*in vitro*)

試験	生物種	OTA 濃度	代謝活性化			コメント	年	参照文献
			活性化に用いた物質	無	有			
復帰突然変異	C3H マウス 乳腺細胞	5、10 mg/ml		-	n.d.	・ pSV.SPORTlacZ を用いた復帰突然変異試験。	1977	(参照 81(1977) #358)
前方突然変異	マウス L5178Y TK+/-	0.1、0.5、1、2.5、5、7.5、10、12.5 mg/ml	ラット肝臓 S9-mix	-	-	・ 25 mg/ml 以上は細胞毒性。	1985	(参照 74(1985) #244)
遺伝子変異	マウス胎児線維芽細胞由来 NIH/3T3(ヒトシトクローム P450 発現)	2、10、50、100 mg/ml	ヒトシトクローム 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	(参照 82(1996) #258)
前方突然変異 (HP RT 突然変異アッセイ)	チャイニーズハムスター V78 細胞	0.1、0.25、0.5、1、2.5、5、10、50、100 mM	ラット肝臓 S9-mix	-	-		2003	(参照 80(2003) #278)
前方突然変異 (HP RT 突然変異アッセイ)	チャイニーズハムスター V78 細胞	35、80、187、483 mM(3h)	ラット肝臓及び腎臓 S9-mix	(+)	(+)	・ 弱い染色体異常、用量相関性はない ・ 代謝は関係なし。	2007	(参照 83(2007) #457)
前方突然変異 (マイクロタイター法)	マウスリンフォーマ LY5178/TK+	3、81、188、438 mM(3h)	ラット腎臓 S9-mix	(+)	(+)	・ 81 mM 以上 (-S9) 又は 3~188 mM (+S9) で弱い染色体異常。		

4 n.d.:データ無し

5

6 表 1 2-3 哺乳類由来細胞を用いた染色体異常試験 (*in vitro*)

試験	生物種	OTA 濃度	代謝活性化			コメント	年	参照文献
			活性化に用い	無	有			

オクラトキシン A の評価書(案)毒性部分のたたき台  
平成 25 年 6 月 21 日 第 25 回かび毒・自然毒等専門調査会

		た物質					
<i>in vitro</i> 小核試験	ヒツジ精囊 小胞細胞由 来 OSV 細胞	12、18、24、30 μM/L		+		・12 μM/L 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  (参照 84(1997)#257)
<i>in vitro</i> 小核試験	ハムスター 胚由来 SHE 細胞	5、10、15、20 μM/L		+	n.d.	・5~15 μM/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  (参照 85(1999)#263)
<i>in vitro</i> 小核試験	ヒト肝臓癌 由来 HepG2 細胞	25 μg/ml(1 時間 又は 2 時間培 養)				・時間依存的な小核 を有する細胞数の 増加。	2002  (参照 79(2002)#267)
		5、10、25、50 μg/ml (24 時間培 養)		+	n.d.	・5~25ug/ml で小核 を有する細胞数の 用量依存的増加。	
染色体 異常	CHO 細胞	30、50、100、 160、300 μg/ml		-	-		1989  (参照 14(1989)#318)
染色体 異常	ヒトリンパ 細胞 (6 人健 常女性)	0.015 μM/L	ラット肝臓 S9-mix	+	+	・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。)	1990  (参照 86(1990)#313)
染色体 異常	ウシリンパ 球	0.1、0.5、1、2 μM/L		+	n.d.	・0.1 μM/L 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。 ・0.1 μM/L で 2~3 倍、2 uM/L で 4~5 倍。	2004  (参照 87(2004)#305)
染色体 異常	チャイニー ズハムスタ ーV78 細胞	24.8、53.2、 114.9、247.6、	ラット肝臓又 は腎臓 S9- mix	-	-	・2476.4 μM は細胞 毒性。	2008  (参照 88(2008)#411)
	ヒトリンパ 細胞 (健常男 性 1 名)	532.4、1149.0、 2476.4 μM/L	ラット肝臓 S9-mix	-	-	・532.4 以上で細胞 毒性。	

1 n.d.:データ無し

2

3 表 1 2-4 インディケーター試験 (*in vitro*)

試験	生物種	OTA 濃度	代謝活性化		コメント	年	参照文献
			活性化に用い た物質	無 有			
SOS 試 験	<i>B.subtilis rec</i>	20~100 mg/disc		-		1975	(参照 89(1976)#357)
SOS 試 験	<i>E.coli</i>			-	n.d.	1986	(参照 90(1986)#242)

オクラトキシン A の評価書(案)毒性部分のたたき台  
平成 25 年 6 月 21 日 第 25 回かび毒・自然毒等専門調査会

SOS 試験	<i>Escherichia coli</i> PQ37	1、2、4mM		+		・ビタミン E の水溶性型であるトロロックス C(Trolox C は、OTA の遺伝毒性を完全に消失させた。	1994	(参照 91(1994)#167)
<i>in vitro</i> DNA 一本鎖切断	BALB/c 雄マウス脾臓初代培養細胞	10 µg/ml		+	n.d.	・48 時間培養で DNA 一本鎖切断。	1985	(参照 92(1985)#254)
<i>in vitro</i> DNA 一本鎖切断	チャイニーズハムスター卵巣細胞、	25、50、100、200 µg/ml		+	n.d.	・200 µg/ml で陽性。	1986	(参照 93(1986)#349)
	ラット線維芽細胞			-	n.d.			
DNA 損傷 (コメットアッセイ)	ヒト肝臓癌由来 HepG2	5、10、15、20、25、30 µM/L		+	n.d.	・用量依存的に陽性。	2002	(参照 79(2002)#267)
DNA 損傷 (コメットアッセイ)	イヌ腎臓 MDCK 細胞	0.001、0.01、0.1、10、100、500 µM	ラット肝臓 S9-mix	+	+	・S9-mix は DNA 損傷を増強。 ・濃度依存的に一本鎖切断を誘導。	2003	(参照 94(2002)#300)
DNA 損傷 (コメットアッセイ)	チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞	500、1000、2000 µM/L(1 時間) 0.25、0.5、1、2.5 µM/L(24 時間)		+	n.d.	・2.5 µM 以上 24 時間で生存率低下、アポトーシス増加。 ・1 時間の OTA 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。 ・24 時間の 0.5 mM/L 以上の OTA 濃度で有意に DNA 損傷増加し、Fpg 処理によりすべての用量で増加。	2005	(参照 95(2005)#291)
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			+	n.d.	・生存率の明らかな低下なし。 ・1mM/L 以上でアポトーシス増加。 ・1 時間の OTA 処理で 1000µM/L で有意に DNA 損傷の増加、Fpg 及び EndoIII 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が、Fpg 処理によりすべての用量で増加。		

オクラトキシン A の評価書(案)毒性部分のたたき台  
平成 25 年 6 月 21 日 第 25 回かび毒・自然毒等専門調査会

DNA 損傷 (コメントアッセイ)	雄ラット腎臓初代培養細胞	25、50、100 μM/L		+	n.d.	・ OTA による DNA 損傷の増加は認められなかった。 ・ Fpg 及び EndoIII 存在下では DNA 損傷増加。		
DNA 損傷 (コメントアッセイ)	ヒト CYP2C9 あるいは CYP3A4 を発現させた NIH/3T3 細胞	10、25、50、100、150、200 mM (8h)	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 発現により 200 μM で陽性。	2006	(参照 96(2006)#345)
DNA 損傷 (コメントアッセイ)	ヒト尿路上皮細胞初代培養	100 μM/L	OTA 3h	±	n.d.	・ 個人差あり。	2006	(参照 97(2006)#301)
DNA 損傷 (コメントアッセイ)	ヒト腎臓由来 HK-2 細胞	50 μM (6 及び 24 時間)		+	n.d.	・ 6 時間では陰性。24 時間で陽性；細胞毒性の影響あり。 ・ FpgEndoIII 処理の結果は陽性。DNA の酸化的ダメージを示唆。	2007	(参照 98(2007)#241)
DNA 損傷 (コメントアッセイ)	ヒト腎臓由来 HK-2 細胞	50、100、200、400、600 mM (6 時間)	ラット肝臓 S9-mix	-	±	・ 3 時間では S9 の有無にかかわらず陰性。 ・ EndoIII 及び Fpg により酸化的 DNA 損傷、S9 存在下の Fpg では有意に増加。	2007	(参照 99(2007)#240)
DNA 損傷	CHO 細胞	0.2、0.8、1 mM、3h		+	n.d.	・ 用量依存的に陽性。	2009	(参照 100(2009)#369)
不定期 DNA 合成試験	ACI ラット初代培養肝細胞	0.1、1 mM (0.4、4)		+	n.d.	・ 1 mM で細胞毒性。	1984	(参照 101(1984)#175)
	C3H マウス初代培養肝細胞	1、10 mM (4、40)		+	n.d.	・ 10 mM で細胞毒性。	1984	
不定期 DNA 合成試験	F344 雄ラット初代培養肝細胞	0.000025、0.00005、0.00025、0.0005、0.0025、0.005、0.025、0.05 μg/ml		-	n.d.	・ 0.025 μM 以上で細胞毒性。	1985	(参照 74(1985)#244)
不定期 DNA 合成試験	F344 ラット肝細胞	0.01、0.1、0.5、0.75、1 μM		+	n.d.	・ 1 μM 以上は細胞毒性。 ・ 0.75~1 μM で弱い陽性。	1997	(参照 102(1997)#264)
	ブタ膀胱上皮細胞	0.25、0.5、0.75、1、1.5、3 μM	0.5~1 μM で用量依存的に増加	+	n.d.	・ 1 μM 以上は細胞毒性。		
不定期 DNA 合成試験	ヒト尿路上皮細胞	0.05、0.1、0.25、0.5、0.75、1、1.52 μM/L(24 時間)		+	n.d.		1998	(参照 103(1998)#503)

オクラトキシン A の評価書(案)毒性部分のたたき台  
平成 25 年 6 月 21 日 第 25 回かび毒・自然毒等専門調査会

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)	0.05、0.1、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2 μM/L(24 時間)		+	n.d.	・ 0.5 μM/L 以上ではすべての細胞で細胞毒性・ 0.05 μM/L で DNA の修復率は最大・ 成人由来培養細胞で 0.05~0.5 μM/L の OTA 濃度範囲において陽性。	2000	(参照 104(2000)#265)
姉妹染色分体交換	ヒト末梢血リンパ細胞 (PHA 刺激)	5~10 μg/ml		-	n.d.	・ 10 μg/L で有糸分裂阻害。	1984	(参照 105(1984)#83)
姉妹染色分体交換	CHO 細胞	5、16、50、160、500 μg/ml(2 時間)	ラット肝臓 S9-mix	-	+	・ S9 存在下で弱い陽性、用量依存性 ・ 500 μg/ml は細胞毒性。	1989	(参照 14(1989)#318)
姉妹染色分体交換	ヒトリンパ細胞	0.001、0.01、0.1、1、10 μM/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 μM/L で陽性 ・ 10 μM/L で細胞毒性。	1991	(参照 76(1991)#502)
姉妹染色分体交換	ウシリンパ球	0.1~2 μM/L	マイトジェンで刺激後、7 2 h	+	n.d.	・ 細胞生存率の減少、アポトーシスの増加	2004	(参照 87(2004)#305)
姉妹染色分体交換	チャイニーズハムスター V79 細胞	24.8、53.2、114.9、247.6、532.4、1149.0、2476.4 μM	ラット肝臓及び腎臓 S9-mix	-	-	・ 2476.4 μM は細胞毒性。	2008	(参照 88(2008)#411)
	ヒトリンパ細胞		ラット肝臓及び腎臓 S9-mix	-	-	・ 532.4 μM は細胞毒性。		

+ : 陽性、- : 陰性、n.d. : データなし

1  
2  
3

表13 オクラトキシン A の *in vivo* 遺伝毒性試験結果

試験	生物種	OTA 濃度	結果	コメント	年	参考文献
<i>in vivo</i> 小核試験	Swiss マウス	1 μg/kg 体重、14 日、混餌投与	+	・ 有糸分裂及び減数分裂における染色体異常。 ・ ビタミン A 投与は OTA の影響を有意に抑えた。	1994	(参照 106(1994)#298)
<i>in vivo</i> 染色体異常試験	マウス 骨髄細胞、精子細胞	1 μg/kg 体重/日、45 日混餌投与	+	・ 有糸分裂及び減数分裂における染色体異常。 ・ ビタミン C 投与(10 mg/kg 体重/日) は OTA の影響を有意に抑えた。	1994	(参照 107(1994)#246)
<i>in vivo</i> 染色体異常試験	F344 ラット、雄	0、250、500、1000、2000 μg/kg 体重、5 回/週、2 週間経口投与	-	・ 脾臓細胞において染色分体と染色体型欠失の染色体異常のわずかな増加、統計的な有意差なし (DNA に直接結合しない物質でみられる異常)。	2005	(参照 108(2005)#309)
<i>in vivo</i> 染色体異常試験	BALB/c 雄マウス	腹腔内投与 0.6、1.2、2.4 mg/kg 体重、24 時間後にと殺		・ 骨髄細胞において用量依存的に構造的染色体異常(癒合、切断、リング形成、欠失)。	2008	(参照 109(2008)#405)
<i>in vivo</i> 姉妹染色分体交換	チャイニーズハムスター、雄、一匹 3 匹	0、25、50、100、200、400 mg/kg 体重	-	・ 100 mg/kg 以上で細胞毒性。	1985	(参照 74(1985)#244)
<i>in vivo</i> DNA 損傷、一本鎖切断、アルカリ溶出法	BALB/c マウス、脾臓細胞	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	(参照 92(1985)#254)

オクラトキシン A の評価書(案)毒性部分のたたき台  
平成 25 年 6 月 21 日 第 25 回かび毒・自然毒等専門調査会

<i>in vivo</i> DNA 損傷、一本鎖切断、アルカリ溶出法	Wistar ラット、雄、一群 10 匹	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	(参照 110(1986)#293)
<i>in vivo</i> コメットアッセイ	F344 ラット、雄	0、250、500、1000、2000 µg/kg 体重、1 週間に 5 回、2 週間強制投与	+	・肝臓及び脾臓で 500 µg/kg 以上で用量依存的な DNA 損傷。 ・腎臓では 250 µg/kg 以上で DNA 損傷、用量依存性なし。 ・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 ・骨髄では 500 µg/kg 以上で DNA 損傷が増加し、末梢血では陰性。	2005	(参照 108(2005)#309)
<i>in vivo</i> コメットアッセイ	F344 ラット、雄	0、0.03、0.1、0.3 mg/kg 体重/日 4 週間経口投与、5 匹/群	+	・Fpg 処理によりすべての投与群で腎臓及び肝臓に DNA 損傷がみられた。 ・タンパク質の酸化は認められなかった。	2005	(参照 111(2005)#292)
<i>in vivo</i> コメットアッセイ	Wistar ラット、雌、一群 5 匹	0.5 mg/kg 体重、7、14、21 日間、腹腔内投与、5 匹/群	+	・腎臓、7 日から陽性。 ・腎臓組織では OTA 濃度に依存した。 ・DNA 損傷。	2006	(参照 112(2006)#363)
<i>in vivo</i> 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	(参照 74(1985)#244)
<i>in vivo</i> レポーター遺伝子アッセイ	F344 gpt delta ラット、雌雄、	5 mg/kg 飼料(事務局換算：0.5 mg/kg 体重) 4 週・13 週経口投与	+	・腎臓全体では gpt 試験及び Spi 試験共に変異体頻度 (MF) は非投与対照群に比して増加しなかったが、腎臓髄質外帯では Spi 試験において MF の有意な増加がみられ、腎臓髄質外帯特異的に DNA の欠失が誘発されていることを示していた。	2011	(参照 113(2011)#649)

- 1 CYP: シトクローム P450、Endo III : エンドヌクレアーゼ III、Fpg : ホルムアミド-ピリミジン-DNA-グリコ  
2 シラーゼ、GST : グルタチオントランスフェラーゼ、S9 : 肝臓 9000×g 上清

## 1 ① 遺伝子突然変異

2 バクテリアを用いたほとんどの復帰突然変異試験では、代謝活性化の有無にかかわらず  
3 OTA 曝露の影響は認められなかった(表 1 2-1)。

4 Wistar ラット初代培養肝細胞を 100  $\mu$ M/L の OTA と 24 時間培養後の培地をバクテリ  
5 アのプレインキュベーション (200 nM OTA/2ml) に用いた復帰突然変異試験で、サルモ  
6 ネラ菌株 *S. typhimurium* TA1535、TA1538 及び TA100 株 において陽性の結果であった  
7 (参照 76(1991)#502)が、同じ条件を用いて実施された試験では、*S. typhimurium* TA100、  
8 TA1535、TA97a、TA102、TA1537、TA1538 株において陰性であった(参照 80(2003)#278)。  
9 また、アラキドン酸を添加したマウス腎臓ミクロソーム存在下で代謝活性化された *S.*  
10 *typhimurium* TA98 (403~1210  $\mu$ g OTA/プレート) 及び TA1538 株 (121~1210  $\mu$ g OTA/  
11 プレート) は陽性であったが、アラキドン酸を添加したマウス肝臓ミクロソーム存在下で  
12 は陰性であった(参照 77(1999)#321)。酸化ストレスに対し感受性がある *S. typhimurium*  
13 TA102 株(参照 75(1991)#234)、*S. typhimurium* TA2638 株(参照 78(2001)#364)を用  
14 いた OTA の復帰突然変異試験において、ラットの肝臓又は腎臓ミクロソームあるいはラ  
15 ット GST 又はヒト CYP3A4 を用いた代謝活性化の有無にかかわらず、結果は陰性であ  
16 った。

17 大腸菌株 *E. coli* WP2 及び *E. coli* WP2uvrA 株を用いた OTA の遺伝子突然変異試験  
18 の結果、S9 による代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった。(参照 74(1985)#244)

19 哺乳細胞を用いた *in vitro* の OTA の遺伝子突然変異試験(表 1 2-2)では、L5178Y  
20 細胞 (マウスリンパ由来株化細胞) を用いたマウスリンフォーマ tk 試験、V 78 細胞  
21 (チャイニーズハムスター肺由来株化細胞) 及び C3H 細胞 (マウス乳腺由来株化細胞)  
22 を用いたヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ (HPRT) 突然変異試験  
23 の 3 試験において代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった(参照 74(1985)#244,  
24 80(2003)#278, 81(1977)#358)。一方、ヒト CYP450 を導入した NHI/3T3 細胞 (マウ  
25 ス胎児線維芽由来株化細胞) では陽性結果が認められた(参照 82(1996)#258)。また、  
26 L5178Y 細胞を用いたマウスリンフォーマ tk 試験、V 7 細胞を用いた HPRT 突然変異  
27 試験で弱い陽性が認められたが、当該結果について著者は、これらの細胞で自然発生  
28 する突然変異を増強している結果であると考察している。(参照 83(2007)#457)

## 30 ② 染色体異常試験及び小核試験

### 31 ・ *In vitro* 試験 (表 1 2-3)

32 ヒトリンパ細胞 (健常女性 6 人由来) を用いた染色体異常試験において、染色体数  
33 の異常及び染色体の構造異常が観察された(参照 86(1990)#313)。また、ウシリンパ  
34 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験において OTA は陽性であった。(参照  
35 87(2004)#305)。V78 細胞及びヒトリンパ細胞(健常男性 1 名由来)を用いた染色体異  
36 常試験では陰性であった。いずれの染色体異常試験においてもラット肝臓及び腎臓 S9  
37 による代謝活性化の影響は認められなかった(参照 86(1990)#313, 88(2008)#411)。

38 *in vitro* の小核試験では、OSV 細胞 (ヒツジ精嚢小胞細胞由来株化細胞)、SHE 細

1 胞 (ハムスター胚由来株化細胞) 及び Hep2 細胞 (ヒト肝細胞癌由来株化細胞) を用  
2 いた試験で陽性であった(参照 79(2002)#267, 84(1997)#257, 85(1999)#263)。(参  
3 照 106(1994)#298, 107(1994)#246)。

4 *in vitro* の姉妹染色分体交換試験において、肝臓及び腎臓由来の S9 mix により活性  
5 化された CHO 細胞 (チャイニーズハムスター卵巣由来株化細胞)、ヒトリンパ細胞及  
6 びウシリンパ細胞において OTA は陽性の結果であった(参照 14(1989)#318,  
7 76(1991)#502, 87(2004)#305)。一方、CHO 細胞及びヒトのリンパ球を用いた *in vitro*  
8 の姉妹染色分体交換試験では S9 mix の有無にかかわらず結果は陰性であった。(参照  
9 74(1985)#244)。

#### 10 11 • *In vivo* 試験 (表 1 3)

12 チャイニーズハムスターに OTA を強制投与した *in vivo* 姉妹染色分体交換試験の結  
13 果は陰性であった(参照 74(1985)#244)。

14 1 µg/kg 体重/日の用量で 14 日間 OTA を投与したマウスの骨髄細胞及び同じ用量で  
15 45 日間投与したマウスの骨髄細胞及び精子細胞を用いた染色体異常試験の結果、OTA  
16 は染色体異常を誘発した。マウスに OTA と同時に抗酸化剤であるアスコルビン酸又は  
17 ビタミン A を投与するとこれらの OTA の影響は、軽減された(参照 106(1994)#298,  
18 107(1994)#246)。

19 BALB/c マウスに 0.6 、 1.2 又は 2.4 mg/kg 体重の用量で腹腔内投与し、24 時間後  
20 にと殺して分離した骨髄細胞に、用量依存的に癒合、切断、リング形成及び欠失とい  
21 った構造異常が認められた。(参照 109(2008)#405)

### 22 23 ③ DNA 損傷及び修復

#### 24 • *In vitro* 試験 (表 1 2-4)

25 バクテリアを用いた SOS 試験において、DNA 損傷が起こった結果としての DNA  
26 修復の証拠はみられなかったが、BALB/c マウス脾臓初代培養細胞及び CHO 細胞を用  
27 いたほ乳細胞の *in vitro* 試験の結果、DNA 一本鎖切断が認められた(参照  
28 89(1976)#357, 90(1986)#242, 92(1985)#254, 114(1986)#545) (参  
29 照 93(1986)#349)。

30 *in vitro* 不定期 DNA 合成試験により、損傷した DNA の修復がラット及びマウスの  
31 初代培養肝細胞、ブタ膀胱上皮細胞並びにヒト尿路上皮細胞に認められた。(参照  
32 74(1985)#244, 101(1984)#175, 102(1997)#264, 103(1998)#503, 104(2000)#265)

33 *in vitro* コメットアッセイは、マウス線維芽細胞、CHO 細胞、MDCK 細胞 (イヌ  
34 腎臓由来株化細胞)、HepG2 細胞において陽性であった(参照 79(2002)#267,  
35 94(2002)#300, 96(2006)#345, 100(2009)#369)。ホルムアミドピリミジン DNA グリコ  
36 シラーゼ (Fpg) 又はエンドヌクレアーゼ III (EndoIII) 処理により、V79 細胞 (チ  
37 ャイニーズハムスター肺由来株化細胞)、CV-1 細胞 (アメリカモンキー腎臓由来株化  
38 細胞)、HK-2 細胞 (ヒト腎臓由来株化細胞) において OTA 曝露による DNA の損傷

1 が有意に増加した。Fpg 又は EndoIII は、それぞれ DNA の酸化されたプリン塩基又  
2 は酸化されたピリミジン塩基を認識して除去する。これがコメットアッセイにより  
3 DNA 損傷として観察される。これらの結果は、OTA が DNA 塩基の酸化修飾を誘発  
4 していることを示唆していると考えられた(参照 95(2005)#291, 98(2007)#241,  
5 99(2007)#240)。

6 NIH/3T3 細胞において、コメットアッセイにより示された OTA 依存的な DNA 損  
7 傷の増加が活性酸素種 (ROS) の増加と相関を示した(参照 96(2006)#345)。また、  
8 HK-2 細胞を ROS のスカベンジャーである抗酸化剤の N-アセチル-L-システインで処  
9 理すると DNA 損傷が低減した(参照 95(2005)#291)。

10 ヒト初代培養尿路上皮細胞を 100 µM の OTA と共に 3 時間培養する *in vitro* コメッ  
11 トアッセイの結果、22 サンプルで陰性、28 サンプルで陽性であり、OTA がヒト DNA  
12 に及ぼす影響には個体差が認められた。(参照 97(2006)#301)

### 13 14 • *In vivo* 試験 (表 1 3)

15 BALB/c マウスに 2.5 µg/kg 体重の OTA を腹腔内注射した *in vivo* 試験では、脾臓、  
16 肝臓及び腎臓細胞を用いたアルカリ溶出法による解析の結果、投与 24 時間後に DNA  
17 一本鎖切断が認められた。腎臓では 48 時間後及び肝臓では 72 時間後に DNA 一本  
18 鎖切断は修復された。(参照 92(1985)#254)

19 Wistar ラットに 0.29 µg/kg 体重の OTA を 48 時間毎に 12 週経口投与し、最終投与  
20 直後に摘出された肝臓及び腎臓に DNA 一本鎖切断が認められた。(参照  
21 110(1986)#293)

22 F344 ラット (雄) に、0、0.25、0.5、1 又は 2 mg/kg 体重の OTA が 1 週間に 5 回、  
23 2 週間投与され、最終投与 72 時間後にと殺された。*in vivo* コメットアッセイにより、  
24 肝臓、脾臓、腎臓及び骨髄細胞において、それぞれ 0.5、0.5、0.25 及び 0.5 mg/kg 体  
25 重以上で用量依存的な DNA 損傷の増加が認められた。Fpg 処理により、腎臓細胞で  
26 DNA 損傷の増加が認められた。(参照 108(2005)#309)

27 F344 ラット (雄) に 0、0.03、0.1 又は 0.3 mg/kg 体重の OTA が 4 週間経口投与  
28 投与され、最終投与 24 時間後にと殺された。*in vivo* コメットアッセイの結果、Fpg  
29 で処理した肝臓及び腎臓の細胞においてすべての用量で DNA 損傷の促進が認められ  
30 た(参照 111(2005)#292)。Wistar ラット (雌) に 0.5 mg/kg 体重の OTA が 7、14 又  
31 は 21 日間腹腔内投与され、最終投与 24 時間後にと殺された。肝臓、腎臓、脾臓の細  
32 胞を用いた *in vivo* コメットアッセイの結果はすべて陽性であった。(参照  
33 112(2006)#363)

34 F344/NS1c-Tg (*gpt delta*)<sup>3</sup>ラット (雌雄各 5 匹/群) に 0、又は 5 mg/kg 飼料(雄 :

---

<sup>3</sup> 生体内における遺伝子突然変異誘発性を調べる目的で、*gpt* 遺伝子及び *red/gam* (*Spi*<sup>-</sup>) を持つラムダファージが体細胞染色体上に挿入されているラット。*gpt* 遺伝子をレポーターとして、部位特異的な点突然変異 (塩基置換変異とフレームシフト) が検出でき、*Spi*-セレクションでは約 10 kb 以下の欠失変異が検出できる。

0.36 mg/kg 体重/日、雌 : 0.38 mg/kg 体重/日) の OTA を 13 週間混餌投与し、腎臓における遺伝毒性が調べられた。in vivo における遺伝毒性を調べた結果、投与 4 週間目に発がん部位である髄質外層外帯特異的に対照群と比べて、Spi-変異体頻度の有意な増加がみられ、DNA の欠失が誘発されていることが示された。点突然変異体頻度の有意な増加は認められなかった。腎臓から抽出した DNA 中の 8-OHdG は、対照群と OTA 投与群で有意な差がなかったが、著者らは、ラットにおける OTA の発がん作用には DNA 損傷が関与していると考えた。(参照 113(2011)#649)

## (6) その他 (神経毒性、免疫毒性)

### ① 神経毒性

#### マウス

Swiss ICR マウス (雄、一群 4~6 匹) に、OTA を 3~6 mg/kg 体重で腹腔内単回投与後 24 時間後に線条体のドーパミンを測定した結果、ドーパミンが OTA の用量に依存して減少した。酸化ストレス、酸化的 DNA 損傷及び酸化的 DNA 修復の一過性阻害も、小脳、大脳皮質、海馬、中脳、尾状核/被殻及び脳橋/髄質に認められた。(参照 115(2006)#339)

#### ラット

Wistar ラット (雄、一群 4 匹) に 0 又は 290 µg/kg 体重の OTA が 48 時間毎に 1~6 週間、経口投与された。4 週間後に OTA 摂取ラットの体重がわずかに減少したが、飼料及び水の消費量は、OTA 非投与の対照群と有意差はなかった。脳中の OTA は時間依存的に蓄積され、6 週間後の OTA 濃度はおよそ 100 ng/g となった。摂取 4 週間後には脳内の遊離チロシンが有意に減少し、遊離フェニルアラニンが有意に増加し、タンパク質合成阻害が生じていると考えられた。組織学的観察の結果、海馬組織の損傷が認められた。(参照 116(1998)#61)

Fischer ラット(雌、一群 10 匹)に 0 又は 120 µg/kg 体重/日の OTA が 10、20 又は 35 日間強制経口投与され、脳における OTA の作用が調べられた。10 日間及び 20 日間の OTA 投与により、大脳皮質、小脳及び海馬の 3 つの脳領域において可溶性画分及び膜結合画分の乳酸脱水素酵素及び N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼの活性並びにエクト-5'-ヌクレオチダーゼ、エクト-Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>ATPase、アラニンアミノペプチダーゼ及びγGTP の活性が変化した。10 日間又は 20 日間の OTA 投与でγGTP 活性は、3 つの脳領域において対照群に比べ有意に増加した。投与 35 日目には、ほとんどの活性が OTA が投与されない対照群と同じレベルとなった。(参照 117(1996)#236)

SPF Wag ラット (雌、一群 10 匹) の若年 (12 週齢) 及び高齢 (27~30 か月齢) ラットに、0、70、340 又は 1680 µg/kg 体重の OTA が 4 週間強制経口投与された。両者の 1680 µg/kg 体重の OTA 投与群で、OTA を投与しない対照群に比べ有意な死亡率増加が起こった。OTA 摂取群で脳白質 (小脳髄質及び脳幹の腹側部) の空胞形成が認められ、若年ラットの 340 µg/kg 体重/日以上、高齢ラットの 70 µg/kg

1 体重/日以上 OTA 投与群において、対照群と比べ統計的に有意な増加がみられた。  
2 (参照 118(2001)#266)

3 Wistar ラット (雄、一群 8 匹) に 289  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の OTA 又は OTA 及び活性酸  
4 素のスカベンジャーであるメラトニン (10  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日) が飲水により 1 週間経口  
5 投与され、海馬の N-メチル-D-アスパルテート受容体サブユニット 2A (NR2A) 及び  
6 2B(NR2B)タンパク質の発現が調べられた。溶媒のみを投与された対照群と比較して  
7 OTA 投与ラットでは、NR2A 及び NR2B に有意な減少が認められた。海馬の NMDA  
8 レセプターは記憶や学習過程に関与するため、認知機能に影響する可能性が考えられ  
9 た。メラトニンは、OTA により引き起こされる NR2A 及び NR2B 減少を阻害した。(参  
10 照 119(2003)#260)

## 11 ② 免疫毒性

### 12 *In vitro*

13 ヒト末梢血から分離した単核球を *n vitro* で OTA と培養した結果、酸化ストレスの  
14 マーカーである ROS 及び 8-OHdG が産生された。 $\gamma$ -H2AX 発現の増加及びコメット  
15 アッセイの結果は、OTA による DNA 損傷が生じていることを示していた。抗酸化剤  
16 である NAC で前処理すると、OTA に誘導される ROS が減少し、DNA 損傷も抑制さ  
17 れた。CDK4 及びサイクリン D1 たん白質の発現が減少し、G1 期遅延の誘導ととも  
18 にアポトーシスが認められた。これらの結果は、OTA のヒト免疫細胞に対する OTA  
19 の毒性に、ROS 産生、酸化的 DNA 損傷及び G1 期遅延及びアポトーシスが関与して  
20 いることを示していた。(参照 120(2012)#616)

### 21 マウス

22 Swiss マウス (雌、30 匹/群) に 0 又は 4  $\text{mg}/\text{kg}$  飼料の用量で OTA が投与され、免  
23 疫毒性が調べられた。体重増加、脾臓重量、脾臓リンパ球数、抗 *Brucella abortus* 抗  
24 体反応及び ConA 刺激による脾臓リンパ球の幼若化反応において有意差は認められな  
25 かった。(参照 121(1982)#193)

26 BALB/c マウス (雌、一群 8 匹) に、0、6、250 又は 2600  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の OTA を含む飼  
27 料が 28 又は 90 日間投与された (0、1、40 又は 400  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日相当/原文中)。250  
28  $\mu\text{g}/\text{kg}$  飼料以上の OTA 投与群で 28 日目及び 2600  $\mu\text{g}/\text{kg}$  飼料 OTA 投与群で 90 日目  
29 に腎臓重量が減少した。腎臓中の OTA 濃度は、用量に相関した。体重及びリンパ器官  
30 重量に OTA の影響はなかった。白血球数に差は認められなかったが、2600  $\mu\text{g}/\text{kg}$  飼  
31 料の OTA 投与群で 90 日目に、OTA 非投与の対照群に比べ脾細胞の数に有意な減少(約  
32 20%)が認められた。28 日目の血中又は胸腺中の T リンパ球に変化はみられなかった。  
33 90 日目に、250  $\mu\text{g}/\text{kg}$  飼料以上の OTA 投与群で対照群に比べて未分化細胞である  
34 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>細胞の有意な増加並びに成熟 CD4<sup>+</sup>及び CD8<sup>+</sup>細胞の割合の減少が認めら  
35 れ、これは OTA が T 細胞の後期の分化へ影響することを示すと考えられた。24 日目  
36 に、各群 10 匹のマウスにヒツジ赤血球細胞(SRBCs)が腹腔内注射し、28 日目に脾細  
37  
38

1 胞を用いてプラーク法により抗 SRBC 抗体産生能が調べられた結果、用量依存的な抗  
2 抗体産生能の低下が認められた。一方、OTA は、ウイルス抗原 PR8 で免役したマウス  
3 の血清中抗体価に影響を及ぼさなかった。これらの結果は、OTA 曝露がマウスの特定  
4 の免疫機能を変化させ、脾臓が OTA に感受性の高い免疫組織であることが示された。  
5 (参照 122(1996)#222)

6 雌の BALB/c マウス (雌、一群) に、交尾前 2 週間にわたり、OTA が 0.18 (対照  
7 群)、30 又は 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  飼料、平均で 5~30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の OTA 摂取量になるように  
8 混餌投与された。出生後の児動物は、すべて対照群の母動物に哺育された。児動物は  
9 生後 14 又は 28 日目にと殺され、免疫毒性試験が実施された。14 日目の児動物におい  
10 て脾臓重量、胸腺重量及び各々の細胞数に差は認められなかった。28 日目では、母動  
11 物に 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  飼料の OTA 投与群の児動物において胸腺重量及び細胞数は対照群の児  
12 動物に比べてそれぞれ 20%及び 67%増加した。200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の OTA 投与群の児動物で  
13 は、脾臓 T 細胞の CD4<sup>+</sup>及び CD8<sup>+</sup>細胞の割合が対照群の児動物に比べて減少傾向にあ  
14 ったが、T 細胞の細胞数及び脾臓の細胞数に変化は認められなかった。児動物の脾臓  
15 又は胸腺リンパ球のマイトジェンに対する増殖反応、コンカナバリン A (Con A) 刺  
16 激培養細胞のインターロイキン-2(IL-2)の生成、ヒツジ赤血細胞及びウイルス抗原 PR8  
17 に対する抗体反応並びにナチュラルキラー(NK)細胞活性への影響は認められなかつ  
18 た。母動物への OTA 投与は、児動物の免疫機能を抑制しなかった。(参照  
19 122(1996)#222)

## 20 ラット

22 授乳期 11 日目の Sprague-Dawley ラット (雌、一群 4~5 匹) に 0、10、50 又は  
23 250  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重の OTA が単回投与され、授乳 14 日目の児動物について免疫毒性試験  
24 が実施された。OTA 非投与の母動物に授乳された児動物を対照群とした。母動物及び  
25 児動物において OTA の血中濃度は OTA の用量に依存して増加し、乳を通して OTA  
26 が児動物に移行したと考えられた。児動物のリンパ器官重量は OTA 投与により変化し  
27 なかった。250  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重 OTA 投与群では、児動物の脾細胞を用いたリポポリサッカ  
28 ライド(LPS)刺激後の増殖反応は、対照群に比べて有意に減少した。一方、10~50  $\mu\text{g}/\text{kg}$   
29 体重/日投与群では、児動物の脾細胞及び胸腺細胞の Con A 刺激後の増殖反応は対照群  
30 に比べて有意に増加した。(参照 123(1996)#223)

31 Sprague-Dawley ラット (雌、一群 4~5 匹) に 1 週間に 5 回、0 又は 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体  
32 重の OTA が交尾前 2 週間及び妊娠中に反復投与された。授乳中は同量の OTA が毎日  
33 投与され、児動物は交差哺育された。OTA に暴露していない対照群、出生前暴露群、  
34 出生後暴露群及び出生前後暴露群の 4 群に分類された。児動物において授乳 14 日目、  
35 22 日目又は 13 週における免疫応答が調べられた。対照群、出生前暴露群、出生後暴  
36 露群及び出生前後暴露群における授乳 14 日目の OTA 血中濃度は、各々  $4.1 \pm 0.8$ 、 $130$   
37  $\pm 14$ 、 $640 \pm 86$  及び  $860 \pm 100 \mu\text{g}/\text{L}$  であった。児動物の体重及びリンパ器官重量に変  
38 化は認められなかった。OTA 出生前曝露群では、Con A の有無に係わらず、脾細胞の

1 増殖反応が対照群に比較して有意に低かった。5 週目にインフルエンザ PR8 ウィルス  
2 抗原で免役し、その 18 日後に ELISA 法により血清中の抗 PR8 抗体価を検査した結  
3 果、対照群の  $10.7 \pm 0.45$  に対し出生前曝露群は  $10.0 \pm 0.36$  と、抗体価の低下が認め  
4 られた。13 週目における脾細胞の NK 細胞活性に、OTA の影響は認められなかった。  
5 本論文では、OTA の出生前曝露は、免疫抑制を誘発し、出生後の曝露はリンパ球のマ  
6 イトジェン刺激による増殖を促進すると結論付けている。(参照 123(1996)#223)。  
7 なお、JECFA では、本試験について、投与した OTA の詳細がなかったことを指摘し  
8 ている(参照 50(2001)#1031)。

9 SPF Wag ラット (雄、一群 10 匹) の若年 (12 週齢) 及び高齢 (27~20 月齢) ラ  
10 ットに、OTA を 70、340 又は 1680  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重で 4 週間強制経口投与し、加齢による  
11 OTA の免疫毒性への影響が調べられた。1680  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重投与群で老若両群に有意な死  
12 亡率増がみられた。高用量の高齢群では、死亡のために免疫パラメータの試験ができ  
13 なかった。両群の 340  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日投与群及び若年の 1680  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日群で、各々  
14 OTA 非投与の対照群に比べて血中イムノグロブリン G 減少が認められた。(参照  
15 118(2001)#266)

16 若年ラットの脾臓 T 細胞の比率では、用量依存性の減少を誘発し、1680  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重  
17 投与群で統計的に有意な減少が認められた。(参照 118(2001)#266)

18 Wistar ラット(雄、一群)に 0、50、150 又は 450  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の OTA を 28 日間経  
19 口投与し、免疫毒性試験が実施された。この試験は、OECD ガイドライン 407 (1995  
20 年)<sup>4</sup>に従って実施された。すべての OTA 投与群でマウスリンパ腫由来株化細胞 Yac-1  
21 細胞に対する NK 細胞活性が用量依存的に有意に減少し、450  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日では、NK  
22 細胞活性は完全に抑制された。と殺 4 日前に HRBC で免疫したラットの脾臓細胞を用  
23 いて HRBC に対する抗体産生能が試験された結果、抗体産生能は用量依存的に減少し  
24 したが、統計的に有意ではなかった。細胞障害性 T-細胞活性は、50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日投与群  
25 でのみ低下した。マクロファージの溶菌活性は、50 及び 450  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日群で OTA  
26 を投与しない対照群に比べ有意に減少したが、150  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の中間用量では減少  
27 はなかった。組織病理観察において、胸腺及び脾臓に変化は認められなかった。(参照  
28 124(2004)#238)

29 Fischer ラット (雌雄、一群 5 匹) に 0、1 又は 4  $\text{mg}/\text{kg}$  体重の OTA が 1 週間に 5  
30 回、16 日間投与された結果、胸腺用量依存的に相対重量の減少及び萎縮が認められた  
31 (参照 14(1989)#318)。また、Wistar ラット (雄、一群 10 匹) に OTA が 5~50  $\text{mg}/\text{kg}$   
32 体重で単回投与され結果、脾臓及びリンパ節内の胚中心に壊死が認められた。(参照  
33 125(1977)#141)

4 OECD (経済協力開発機構) が化学物の安全性確保のために定めた、28 日反復毒性試験のテストガイド  
ライン

## 1 ニワトリ

2 ニワトリ (雌雄、一群 10~22 羽) に 0、2 又は 4 mg/kg 飼料の OTA が 20 日間投与  
3 された。OTA 投与群では、胸腺、脾臓及び腸管パイエル板組織のリンパ球細胞数が減  
4 少した。(参照 126(1984)#91)

5 ニワトリに 0、5 mg/kg 飼料 の OTA が、56 日間混餌投与された結果、OTA 投与群  
6 では、血漿中の $\alpha$ 1、 $\alpha$ 2、 $\beta$ 及び $\gamma$ -グロブリン量が減少した。(参照 127(1978)#546)

7 ニワトリに 0、2、又は 4 mg/kg 飼料の OTA が 20 日間混餌投与された結果、OTA  
8 投与群では用量依存的にリンパ組織及び血清中の IgG、IgA 及び IgM が減少し(参照  
9 128(1984)#92)、OTA が 2 mg/kg 飼料で 5~6 週間投与された結果、補体価がわずかに  
10 に減少した。(参照 129(1983)#78)

11 13 日齢の卵 (一群 15 個) に 2.5  $\mu$ g/卵の OTA が注射され、20 日齢の発育鶏卵のニ  
12 ワトリ胚において免疫試験が実施された。OTA 投与群では、溶媒を注射された対照群  
13 に比べファブリキウス嚢中 IgG が有意に減少し、IgM が有意に増加した。同様に OTA  
14 に暴露された卵から孵化した 1、2 又は 4 週齢のニワトリに $\beta$ 溶血性大腸菌を用いた免  
15 疫応答試験では OTA の影響は認められず、OTA の免疫グロブリンへの影響は一過性  
16 であると考えられた。(参照 130(1987)#127)

17 ニワトリ (一群 10~25 羽) に OTA を 0、0.5、2 mg/kg 飼料で 21 日間混餌投与した  
18 結果、OTA を投与しない対照群と比較し OTA 投与群では、総血清タンパク質、リン  
19 パ球数、胸腺重量、ファブリキウス嚢重量、脾臓重量が減少した。(参照  
20 131(1990)#206)

## 22 ウサギ

23 New Zealand White ウサギ (一群 8 頭) に OTA を 0 又は 1 mg/kg 含飼料が 30 又  
24 は 60 日間投与された。OTA 投与群では液性免疫細胞が抑制された。細胞性免疫への  
25 影響は認められなかった。(参照 26(2011)#622)

## 27 (7) 腫瘍形成の機序

28 げっ歯類に OTA を投与すると腎臓皮質に腎細胞癌が認められる。OTA による発がん  
29 機序として、OTA の代謝物による DNA 損傷、DNA 付加体の形成、酸化ストレスなど  
30 が考えられている。以下にそれらに関する要約を示した。

### 32 ① OTA の代謝活性化

33 各種シトクローム P450 (CYPs)、パーオキシダーゼ、グルタチオントランスフェラ  
34 ーゼが、OTA の活性中間体への生体代謝を触媒することが *n vitro* で示唆されている  
35 が、その代謝率は低い(参照 91(1994)#167, 132(1997)#284, 133(1998)#328,  
36 134(1991)#509, 135(1995)#100, 136(2000)#94)。

37 OTA の酸化的脱塩素反応により OTA 由来のフリーラジカル、フェノキシラジカル  
38 及びキノン (OTQ) /ハイドロキノン (OTHQ) 酸化還元対が生成することが理論的に

1 考えられる(参照 137(1996)#130, 138(1997)#131, 139(1999)#120,  
2 140(2002)#329{Dai, 2004 #132}(参照 141(2005)#312)}。

3 OTA の紫外線による光化学反応により、OTA から OTQ/ OTHQ 酸化還元対が生成  
4 した。OTQ は、NADPH により還元されると OTHQ となり、OTHQ は GSTs により  
5 酸化されて OTQ となる。また、この過程で ROS が産生され、DNA 損傷及び LPO 産  
6 生に参与している可能性が考えられた。OTB とパーオキシダーゼを *in vitro* で反応さ  
7 せると OTHQ が検出された報告もある。(参照 142(2004)#256, 143(2003)#1018)

8 ラット肝ミロソームを用いた *n vitro* 試験の結果、CPY の誘導剤により OTA の生体  
9 代謝率が増加し腎臓毒性が軽減されることが報告されている(参照 144(1996)#183)。  
10 しかし、CYP 活性が非常に少ないか又は活性がない細胞系において、OTA の典型的  
11 毒性作用が認められていることから、代謝活性化による毒性発現の可能性は低いと考  
12 えられた(参照 85(1999)#263, 137(1996)#130, 145(1994)#204, 146(1996)#235)。当  
13 該研究では OTHQ の生成について、*in vivo* で高分子化合物と相互作用する OTA 由来  
14 のラジカル生成の証拠はないとしている。(参照 137(1996)#130, 138(1997)#131)

15 高い活性を持つ CYPs 単離酵素及び各種ミクロソームを用いた代謝活性系を用いた  
16 *n vitro* 試験では OTA 由来の活性キノン OTQ/OTHQ は検出されず、4R-及び 4S-ヒド  
17 ロキシ OTA のみ極めて少量認められた(参照 78(2001)#364, 147(2001)#281)。また、  
18 腎臓に多いプロスタグランジン合成酵素活性又は精製した CYP 酵素の多い細胞画分  
19 を用いた試験でも、OTA のグルタチオン抱合物及び酸化物の生成は認められなかった  
20 (参照 147(2001)#281)。

## 21 22 ② DNA 付加体

23 DNA 付加体は、生体異物や内因生成物質が共有結合により直接 DNA に結合して生  
24 じる。付加体形成により DNA の合成が阻害されて細胞死又は突然変異が誘発される  
25 ため、DNA 付加体の形成は、発がんのリスク要因とされている。OTA の DNA 付加  
26 体形成について <sup>32</sup>P-ポストラベル化法により、DNA 付加体ができることが報告されて  
27 いるが、*in vivo* における付加体形成は高速液体クロマトグラフィー (HPCL) 及び液  
28 体クロマトグラフ/タンデム質量分析装置 (LC-MS/MS) では確認されていない。OTA  
29 の付加体形成について以下にまとめた。(参照 141(2005)#312, 148(1996)#201,  
30 149(2007)#467, 150(2005)#356)

### 31 32 a. <sup>32</sup>P-ポストラベル化法による DNA 付加体検出

33 <sup>32</sup>P-ポストラベル化法を用いた *in vitro* 及び *in vivo* 試験で、OTA が DNA 付加  
34 体を形成すると報告されている(参照 133(1998)#328, 151(2000)#320,  
35 152(2005)#327, 153(1995)#283, 154(2004)#274)。一方、同じ方法を用いた *in vitro*  
36 及び *in vivo* 試験でスポットが認められなかった結果も報告されている(参照  
37 108(2005)#309, 155(2004)#307, 156(2008)#259)(参照 150(2005)#356)。<sup>32</sup>P-ポス  
38 トラベル化法は、非特異的試験法であるため、TLC クロマトグラム上に観察される

1 付加体には OTA 分子又はその代謝物分子が含まれない可能性があり、付加体スポ  
2 ットのいくつかは、OTA で誘発された 酸化ストレスによる細胞毒性の影響とも考  
3 えられている(参照 157(2005)#306)。以下に報告を整理した。

4  
5  $^{32}\text{P}$ -ポストラベル化法を用いた *in vitro* 試験で、OTA が P450、GST、プロスタ  
6 グランジン H 合成酵素 (PGHS)、HRP 等の酵素により代謝活性化されて DNA 付  
7 加体を形成すると報告されている。マウス、ウサギ又はブタの腎臓ミクロソーム中  
8 で OTA と DNA を *in vitro* で共培養した  $^{32}\text{P}$ -ポストラベル化法試験の結果では、 $10^9$   
9 塩基対中 126 以上の DNA 付加体が検出された。4 種のモノヌクレオチドを用いた  
10 試験の結果、OTA は DNA のグアニン残基と結合すると考えられた。(参照  
11 151(2000)#320, 158(2006)#506)

12 Swiss マウス (雄) に 0.6、1.2 又は 2.5 mg/kg 体重の用量で OTA が単回投与さ  
13 れ、投与後 24、48 又は 72 時間後の脾臓、肝臓及び腎臓における付加体形成が  $^{32}\text{P}$ -  
14 ポストラベル化法を用いて調べられた。OTA 投与 24 時間後から TLC クロマトグ  
15 ラム上に付加体スポットが認められた。2.5 mg/kg 体重投与群では、多くの DNA  
16 付加体スポットについて 72 時間後まで腎臓及び肝臓で時間依存的にシグナルの増  
17 強がみられ、腎臓では 72 時間後のスポットの数は肝臓の 5.2 倍であった。0.6、1.2  
18 mg/kg 体重投与群ではスポットの数は腎臓で多く、48 時間後にピークとなった。腎  
19 臓のほとんどの付加体スポットが 72 時間後には消失し、DNA 付加体が修復された  
20 と考えられた。DNA 付加体スポットの頻度は、7~40 付加体/ $10^9$  塩基対と推計され  
21 た。光化学反応により得られた C-C8-dG-OTA を標準品として TCL 上のスポット  
22 の位置を比較した結果、OTA のスポットの位置と同じであったことより、OTA は  
23 DNA のグアニン残基に付加すると推察された。(参照 132(1997)#284,  
24 152(2005)#327, 159(1991)#504, 160(1993)#1015)

25 BALB/c マウス(雄、一群 3 匹)に 0、3.5、7、35、70、289 又は 1056  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重  
26 の OTA が単回投与され、48 時間後にと殺された。腎臓では 3.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重より、  
27 精巣では 70  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重より投与量依存的に OTA が認められた。 $^{32}\text{P}$  ポストラベル  
28 法による解析の結果、35  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重より用量依存的に、腎臓及び精巣に 2~8/ $10^9$   
29 塩基対の付加体がみられた。また、妊娠 17 日目の SWR/J マウスに、2.5 mg/kg 体  
30 重の OTA が単回投与された結果、出生 1 日目の子動物(雄)の 精巣及び腎臓にそれ  
31 ぞれ 5.2/ $10^9$  及び 4.2/ $10^9$  塩基対の付加体が認められ、TLC 上のスポットは  
32 C-C8-dG-OTA と推測された。(参照 161(2010)#1016)

33 Lewis ラット及びデブリンソキン代謝の遅い DA ラット(雌雄、一群 10~40 匹)に  
34 1 週間に 3 回、0.4 mg/kg 体重の用量で 2 年間 OTA が経口投与され、腎細胞癌と  
35 DNA 付加体形成について調べられた。雄 DA ラットは、2 年間試験の結果、腎細胞  
36 腺癌が認められ、OTA に対する感受性が高かった。感受性が低いのは雌 DA ラット  
37 であった。 $^{32}\text{P}$ -ポストラベル化法を用いた TLC クロマトグラム上の DNA 付加体形  
38 成スポットは、雌より雄が多かった。(参照 162(1998)#248)

1  $^{32}\text{P}$ -ポストラベル化法を用いて、*in vitro* 及び *in vivo* で、酸化ストレスがスポット  
2 ト形成に及ぼす影響が調べられており、抗酸化剤がスポットの数を減らすことが報  
3 告されている。(参照 132(1997)#284)

4 腎臓には、ペルオキシダーゼが豊富に存在するため、 $^{32}\text{P}$ -ポストラベル化法により  
5 り観察される DNA 付加体形成は OTA そのものではなく、LPO が関与している可  
6 能性も考えられる。LPO による DNA 損傷として、DNA 中の 2'-デオキシグアノシ  
7 ンの 8 位の酸化による 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン (8-OHdG) やエテノ塩  
8 基などの環外 DNA 付加体の生成が報告されている。LPO に関係するもう一つの主  
9 要な DNA 傷害は、脂質の過酸化分解物である MDA とグアニンの反応による付加  
10 体形成である。OTA を 0.25、0.5、1、2 mg/kg 体重で、5 日/週、2 週間経口投与し  
11 た F344 ラット (雄、一群 3 匹) の腎臓において、 $^{32}\text{P}$ -ポストラベル化法により LPO  
12 関連付加体を調査する試験が実施された。ラットは最終投与 72 時間後にと殺され  
13 た。尿中には OTA の代謝物は検出されなかった。酸化ストレスのマーカーである、  
14 MDA 及び 4-ヒドロキシパーオキサイド並びに DNA における 8-OHdG、1,N<sup>6</sup>-エ  
15 テノデオキシアデノシン及び 1,N<sup>2</sup>-プロパノデオキシグアノシン付加体について定  
16 量した結果、OTA 投与による腎臓及び肝臓におけるこれらの付加体の増加は認めら  
17 れなかった。(参照 16(2005)#308)

#### 18 19 **b. その他の方法を用いた付加体検出**

20 ラット又はヒト肝臓ミクロソームの代謝系、NADPH 及び $^3\text{H}$ -OTA を用いて  
21 HPCL 分析の結果、*in vitro* DNA 結合試験において $^3\text{H}$ -OTA と DNA の結合は認  
22 められなかった。代謝系存在下でラット又はヒト初代培養肝細胞を  $^3\text{H}$ -OTA と培  
23 養した結果、 $^3\text{H}$ -OTA と DNA の結合は認められなかった。(参照 147(2001)#281,  
24 163(2002)#285)

25 Fischer344 ラット(雄、一群 4 匹)に $^3\text{H}$ -OTA(1 mg/kg 体重相当)を経口投与する  
26 *in vivo* 試験の結果、投与 24 時間後に腎臓 DNA と $^3\text{H}$ -OTA の結合は検出できな  
27 かった。検出限界は、2.7 分子付加体/ $10^9$ DNA 塩基対であった。同じサンプルを用い  
28 て  $^{32}\text{P}$ -ポストラベル化法により DNA 付加体形成が調べられた。OTA 非投与の対照  
29 群におけるバックグラウンドが 6~24DNA 付加体/ $10^9$ 塩基対に対し、OTA 投与群  
30 では 31~71 DNA 付加体/ $10^9$ 塩基対と試算され、この  $^{32}\text{P}$ -ポストラベル化法で検出  
31 された OTA 投与による DNA 付加体スポットの増加は、OTA が直接 DNA に結合  
32 した結果ではないと考えられた(参照 147(2001)#281)

33  
34 Fischer344 ラット (雄、一群 3 匹) に 0 又は 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重の $^{14}\text{C}$ -OTA が単回  
35 経口投与され、72 時間後にと殺された。肝臓と腎臓から単離された DNA の付加体  
36 形成について液体クロマトグラフ/タンデム質量分析装置 (LC-MS/MS) を用いて分  
37 析した結果、特異的な OTA-DNA 付加体は検出されなかった。検出限界は、3 付加  
38 体/ $10^9$  塩基対であった。(参照文献(参照 155(2004)#307)。なお、EFSA では、こ

1 の試験結果を解析する上での問題点として、他の試験では OTA 曝露の 24 時間後に、  
2 DNA が単離されているのに対し、この試験では $[^{14}\text{C}]$ -OTA を比較的低濃度で単回投  
3 与した 72 時間後に DNA が単離されているため、DNA 付加体が修復された可能性  
4 があることを指摘している(参照 164(2006)#273)。

5 0 又は 210  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重の OTA が 90 日間経口投与された F344 ラット (雄) の腎  
6 臓並びに 0、250、500、1000 又は 2000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重の OTA が 2 週間投与された F344  
7 ラット (雄) の腎臓における DNA 付加体の有無が調べられた。OTA の生体におけ  
8 る排出速度及び単回投与後に  $^{32}\text{P}$ -ポストラベル化法により検出された腎臓における  
9 付加体スポット形成の結果を考慮して(参照 160(1993)#1015, 165(2003)#243)、ラ  
10 ットは OTA 最終投与の 72 時間後にと殺された。安定同位体希釈 LC-MS/MS 法で  
11 解析の結果、腎臓に DNA 付加体は検出されなかった。検出限界は 3.5  
12 dG-OTA/10<sup>9</sup>DNA 塩基対であった(参照 156(2008)#259)。

### 13 14 **c. OTA 由来活性キノン/ヒドロキノンと DNA 付加体**

15 OTA と DNA 塩基を混合して光酸化すると OTHQ、OTB と共にデオキシグアニ  
16 ンの C8 と OTA5 位塩基が脱落して結合した C-C8-dG-OTA 及び 同じくデオキシグ  
17 アニンの C8 と OTA の 8 位水酸基を介して結合した O-C8-dG-OTA が核磁気共鳴  
18 装置 (NMR) により検出された(参照 142(2004)#256, 166(2003)#1035)。同様に  
19 光酸化するとデオキシリボースがリン酸化されている C-C8 OTA3'dGMP が  
20 LC-MS/MS により検出されている(参照 167(2010)#663)。

21 C-C8-dG-OTA は、OTA 及び DNA をホースラディシュパーオキシダーゼ (HRP)  
22 及び  $\text{H}_2\text{O}_2$  又は  $\text{Fe}(\text{II})$  と  $\text{H}_2\text{O}_2$  存在下で培養した系においても認められた(参照  
23 166(2003)#1035)。一方、OTA 及び OTHQ と子牛胸腺 DNA 又は dGMP を培養し、  
24 LC-MS/MS 法並びに  $^{32}\text{P}$ -ポストラベル化法を用いた DNA 付加体を分析した結果、  
25 特異的な付加体は検出されなかった。(参照 155(2004)#307)

26 OTA 又は OTHQ と、サケ精子 DNA を用いた  $^{32}\text{P}$ -ポストラベル化法による DNA  
27 付加体形成試験の結果、ブタ腎臓ミクロソームによる代謝活性化がない条件では  
28 OTA から DNA 付加体スポットは検出されなかったが、OTHQ からは付加体スポ  
29 ットが認められた。この付加体スポットは OTHQ の酸化により生成した OTQ と  
30 DNA の共有結合によるものと考えられた。OTHQ で認められた付加体スポットと  
31 同様のスポットが、ブタ腎臓ミクロソーム及び NADPH とともに培養した OTA に  
32 も認められ、OTA が、シトクローム P450 又はパーオキシダーゼ活性を持つ酵素に  
33 よりキノンへの酸化的活性化を受けたと考えられた。ヒト腎臓及び WI26 細胞(ヒト  
34 胎児肺由来株化細胞)を OTHQ 又は代謝活性系存在下で OTA と培養すると、付加  
35 体形成が認められた。DNA 付加体は、OTA 又は OTHQ の用量及び時間に依存し  
36 て形成されたが、付加体形成速度は OTA より OTHQ が速かった。著者は、本結果  
37 について OTHQ から OTQ が迅速に生成することによると考察している。(参照  
38 158(2006)#506)

1 F344 ラット (雄、一群 3 匹) に 0 又は 2 mg/kg 体重の OTA が週 5 回、2 週間  
2 経口投与される *in vivo* の付加体形成試験が実施された。ラットは OTA 最終投与 72  
3 時間後にと殺された。LC-MS/MS 法を用いて尿を分析した結果、OTHQ が微量検  
4 出されたが、LC-MS/MS 法及び <sup>32</sup>P-ポストラベル化法を用いた解析の結果、腎臓及  
5 び肝臓に OTA 特異的な DNA 付加体は認められなかった。(参照 155(2004)#307)。

6 亜急性曝露 (0.02 mg/kg 体重、3 週間) されたブタ腎臓髄質及び慢性曝露 (週 3  
7 回 2 年間、0.4 mg/kg 体重) されたラット腎臓において付加体検出試験が実施され  
8 た。OTA 及び dGMP にキセノンランプを照射することにより生成した C-C8 及び  
9 O-C8 の C8-dG-OTA が標準品として用いられた。<sup>32</sup>P-ポストラベル化法により検出  
10 された TLC 上のスポットを比較した結果、ブタ腎臓及びラット腎臓のスポットは  
11 主に C-C8-dG-OTA であると考えられた。(参照 154(2004)#274)。なお、当該研究  
12 結果について EFSA では、唯一のクロマトグラフィー条件で実証されたものであり、  
13 確認が必要とされている(参照 164(2006)#273)。

### 14 15 ③ 酸化ストレス

16 OTA が *in vitro* 及び *n vivo* で ROS 産生等を介した DNA、タンパク質及び脂質の  
17 酸化を引き起こすことが報告されており、長期間の腎毒性及び酸化ストレス等による  
18 エピジェネティックなメカニズムが、ラット腎臓における腫瘍誘発に重要な役割を果  
19 たすと考えられた。ROS の産生の原因として、Fe イオン、キノン、酸化ストレス応  
20 答の低下、iNOS 発現の増加等が報告されている。(参照 168(1991)#510,  
21 169(1993)#511, 170(1998)#126, 171(2011)#657, 172(2009)#371)

22  
23 OTA による脂質酸化物の構造活性について、OTA と Fe<sup>3+</sup>複合体による ROS 産生  
24 が関与している報告がある一方、Fe<sup>3+</sup>との複合体を形成しない O-アセチルフェニル  
25 OTA で脂質酸化が認められることより、これらは OTA の作用には関与しないという  
26 報告もある。(参照 138(1997)#131, 146(1996)#235)

27  
28 HK-2 細胞を 50 μM の OTA と 6 時間又は 24 時間培養した結果、細胞生存率は 6 時  
29 間後に 83%、24 時間後に 53%であった。6 時間後に DNA の酸化的損傷の増加と共に  
30 ROS の産生と関連するミトコンドリア電子伝達系に関与する酵素の mRNA 発現上昇  
31 が認められた。24 時間後に、酸化ストレス応答系の遺伝子発現の増加が認められた。  
32 DNA 切断や付加体形成などの DNA 損傷により発現の誘導される細胞周期調節又はア  
33 ポトーシス関連遺伝子の発現上昇は、どの曝露時間にも検出されなかった。(参照  
34 98(2007)#241)

35  
36 マウス (種、雌雄不明、一群 10 匹) に 0、0.05 又は 0.1 mg/匹/日の OTA が 45 日  
37 間経口投与された。過酸化脂質の分解物である MDA が用量依存的にマウス精巢中  
38 において有意に増加した。また、SOD、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ、

1 グルタチオンレダクターゼ及び GST の活性が用量依存的に低下し、0.1 mg/匹/日投与  
2 群では有意に低下した。(参照 6(2008)#402)

3  
4 Wistar ラット (雄、一群 6 匹) に 0 又は 289 µg/kg 体重の OTA が 48 時間毎に 3  
5 週間経口投与された。OTA 投与 1 時間前に活性酸素消去酵素であるスーパーオキシド  
6 ジムターゼ (SOD) 及びカタラーゼを皮下注射すると酵素尿、蛋白尿、クレアチン血  
7 症及び OTA の尿中排泄を指標とした OTA の腎毒性が軽減された。これらの結果は、  
8 *in vivo* の OTA 腎毒性にスーパーオキシドラジカルと過酸化水素が関与していること  
9 を示唆していた。(参照 173(1994)#58)

10 Lewis ラット (雄、一群 20 匹) に 0.4mg/kg 体重の OTA が 1 週間に 3 回の頻度で  
11 2 年間投与された。OTA の腎毒性における酸化ストレスの関与を調べる目的で抗酸化  
12 剤 2-メルカプトエタンスルホン酸 (MESNA) <sup>5)</sup>を前投与すると、腎臓における OTA  
13 誘導性の巨大核細胞が有意に減少すると共に <sup>32</sup>P-ポストラベル化法で検出された  
14 DNA 断片の数と強度が減少した。一方、腎腺癌を発症したラットは、OTA 投与群で  
15 は 6/20 であったが、OTA 及び MESNA 投与群では 8/20 であり、MESNA は腎腺癌  
16 の発生頻度減少には効果を示さなかった。著者らは、OTA の巨大核細胞誘導と発がん  
17 作用は異なるメカニズムによると考えた。(参照 140(2002)#329)Wistar ラット(雄、  
18 一群 8 匹) に OTA が 289 µg/kg 体重の用量で、活性酸素のスカベンジャーであるメラ  
19 トニンが 10 mg/kg 体重/日の用量で共投与された。組織病理検査の結果、メラトニン  
20 の投与群では OTA で誘発される肝臓及び腎臓毒性が軽減された。(参照  
21 165(2003)#243)

22 Wistar ラット (雄、一群 6 匹) に OTA が 1 日おきに 289 µg/kg 体重の用量で 14  
23 日間投与された。OTA により増加した腎臓の過酸化脂質 (LOOH) の増加、還元型グ  
24 ルタチオン (GSH) /酸化型グルタチオン (GSSG) の減少及びスーパーオキサイドジ  
25 ムスターゼ活性の減少は、OTA と共に 0.5 ml の赤ワインを投与することによって予  
26 防された。赤ワイン中の抗酸化性フラボノイドの作用と考えられた(参照  
27 174(2005)#245)。初期発育段階のラットにおいて線維症において間質細胞外マトリッ  
28 クスの沈着に関与する主要作用細胞である尿細管細胞の上皮表現型から筋線維芽細胞  
29 への転換の分子メカニズムを阻害することにより、一方、赤ワインは、長期間の OTA  
30 処置により主として後期に誘発される線維症に関与するメカニズムには影響しなかつ  
31 た(参照 175(2005)#280)。

32 Sprague-Dawley (雄、一群 10 匹) ラットに 0.2 mg/kg 飼料の OTA と抗酸化剤で  
33 あるシアニジン 3-O-β-D-グルコシド (C3G) が 4 週間混餌投与され、腎臓、肝臓及び  
34 脳における非タンパク質チオール基 (RSH)、LOOH レベル、ヘムオキシゲナーゼ-1  
35 (HO-1) 発現及び DNA 断片化が調べられた。OTA 投与群のラットは非投与の対照  
36 群に比較して、腎臓及び肝臓の非タンパク質チオール基 (RSH) 含量が有意に減少し、

<sup>5</sup> MESNA は腎臓で遊離チオール基を増加させることで酸化ストレスを防ぎ、LPO 産生物を減少させる。

1 すべての組織の LOOH が有意に増加した。腎臓及び肝臓において活性酸素の解毒  
2 作用を有する HO-1 が有意に誘導された。また、腎臓、肝臓及び脳より抽出された  
3 DNA を電気泳動した結果、スミアが認められ、これらの結果は、DNA 損傷が生じて  
4 いることを示唆していた。(参照 176(2007)#458)

5 Fischer 344 ラット (雄、一群 5 匹) に OTA を 21 日又は 12 か月混餌投与する毒性  
6 試験が実施された。開始時摂取量として 300 µg/kg 体重/日の OTA を投与し、体重が  
7 333 g となった後は 100 µg/kg 体重/日の OTA を投与した。酸化ストレス応答による  
8 GSH の合成に係るたん白質である GCLC、GSTP1、GSTA5 及び GSTM1 が OTA 投与  
9 群のラット腎臓で減少し、これらの遺伝子発現を制御している転写因子 Nrf2 の転写活  
10 性が OTA により低下することが *in vitro* で示された。また、12 か月間 OTA を投与し  
11 た群のラット腎臓では、OTA を投与しない対照群に比べて塩基脱落部位が有意に増加  
12 した。著者らは、OTA を媒介とした Nrf2 制御タンパク質の抑制は、酸化ストレスに  
13 対する細胞の防御作用の低下を招き、OTA による腎毒性及び発癌に関与していると考え  
14 えた。(参照 177(2007)#250)

15 Wistar ラット(雄、一群 6 匹)に 0、5 ng/kg 又は 50 mg/kg 体重の OTA が 15 日間強  
16 制経口投与された。肝臓においては 50 mg/kg 体重投与群で酸化ストレスの指標とな  
17 る MDA 及びカルボニル化タンパク質 (PC<sub>s</sub>) の濃度が OTA 非投与の対照群に比べて  
18 有意に高く、腎臓における MDA 及び PC<sub>s</sub> 濃度は、5 ng/kg 体重投与群で有意に増加  
19 した。カタラーゼ及び SOD 活性には変化は認められなかった。(参照 178(2007)#452)

20 Sprague-Dawley ラット (雄、一群 6 匹) に 0 又は 0.5 mg/kg 体重/日の OTA を 14  
21 日間胃内投与し、腎臓における病理組織検査が実施された。OTA 投与群の腎臓におい  
22 てカタラーゼ活性の低下、SOD 活性の上昇及び GST の増加がみられ、酸化ストレス  
23 が誘導されたことを示していた。OTA 投与群では対照群に比べ、腎臓皮質及び髄質に  
24 おけるアポトーシス細胞がそれぞれ 10 倍及び 3 倍と増加した。OTA と共に抗酸化剤  
25 のリコペンを 5 mg/kg 体重/日の用量で胃内投与すると OTA の GST 及びアポトーシス  
26 への影響が緩和された。(参照 179(2013)#673)

#### 27 28 ④ 細胞増殖増加、アポトーシス増加等への影響

29 MDCK 細胞 C-7 クローンを 100 nM/L の OTA と培養すると、c-jun N-末端キナー  
30 ゼ (JNK) の活性化と共にカスパーゼ活性化及びアポトーシスが検出された。細胞壊  
31 死は認められなかった。一方同じ細胞株の C-11 クローンでは、JNK の活性化及びア  
32 ポトーシスはみられず、300 nM/L の OTA と培養すると壊死が誘導された。(参照  
33 180(2000)#116)

34 Caco-2/TC7 細胞 (ヒト腸管上皮由来培養細胞) を用いた *in vitro* の試験では、培地  
35 で 10 倍希釈した脱アルコール赤ワインが、OTA と相乗作用し、細胞におけるアポト  
36 ーシスカスケードのきっかけになることが示された。(参照 181(2007)#332)

37 Wistar ラット (雄、一群 4~5 匹) に 0、0.25、0.50、1.00 mg/kg 体重の OTA が  
38 週 3 回、4 週間腹腔内投与された結果、血中及び腎臓における OTA 濃度が用量依存的

1 に増加し、尿細管上皮細胞に用量依存的なアポトーシスの増加が認められた。(参照  
2 182(2004)#262)

3 F344 ラット (雄、一群 3 匹) に、0、0.25、0.5、1 又は 2 mg/kg 体重の OTA が、  
4 1 週間に 5 回の頻度で 2 週間経口投与された。組織学的検査の結果、腎臓髄質外帯に  
5 組織障害が観察された。髄質外帯には用量依存的にアポトーシス性の細胞及び S3 細管  
6 に点在する巨大核細胞がみられ、組織変化と一致して、腎臓に細胞増殖を示す核内増  
7 殖抗原(PCNA)の発現の用量依存的増加が認められた。(参照 16(2005)#308)

8  
9 NRK-52E 細胞 (ラット腎臓近位尿細管由来株化細胞) に 100、1000 nmol/L 濃度  
10 の OTA を曝露すると、上皮堅牢性の喪失、壊死による細胞数減少及びアポトーシス増  
11 加など、慢性の間質性腎症に特有の変化が確認された。OTA は、炎症活性のマーカー  
12 である NFκB の活性化、線維症のマーカーであるコラーゲン分泌及び上皮間葉転換の  
13 マーカーであるα-平滑筋アクチンの生成を誘発した。また、用量依存的に、細胞外シ  
14 グナル制御キナーゼ 1/2 (ERK 1/2)、JNK 及び細胞外シグナル制御キナーゼ 38(p38)  
15 も誘導した。(参照 183(2005)#337)

16 コラーゲン分泌の誘発が、OTA に曝露した OK 細胞及びヒト腎臓近位尿細管細胞に  
17 において認められた。コラーゲン分泌は時間と用量に依存し、細胞毒性の誘発も同様で  
18 あった(参照 183(2005)#337)。OK 及び NRK-25E 細胞に ERK 1/2 阻害剤の存在下、  
19 OTA を曝露させたところ、OTA 単独曝露に比べて細胞数の減少、タンパク質の低下、  
20 上皮強度の低下、アポトーシス及びネクロシスの増加が認められ、毒性が強まった。  
21 炎症、線維症上皮間葉転換のバイオマーカーも増強された。本研究では、アントシア  
22 ニジンのような天然に存在する ERK 1/2 阻害剤が OTA の作用を強化する可能性があ  
23 ると推測されている。(参照 184(2005)#338)

24 ヒト腎臓尿細管細胞及び肺線維芽細胞の初代培養細胞を用いて OTA の毒性が調べ  
25 られた。細胞と 0.3~10 nmol/L の OTA が 2、5 又は 14 日間培養された。capsase-3  
26 活性及び LDH 活性が、各々アポトーシス及びネクロシス細胞死の指標として測定  
27 された。腎臓尿細管細胞は、capsase-3 と LDH 放出の増加に関して、線維芽細胞より  
28 約 10 倍高い感受性を示し、低濃度 (0.3~10 nmol/L) の OTA に 14 日間曝露するこ  
29 とにより、細胞の肥大化が認められた。腎臓尿細管細胞特異的な線維性の反応が  
30 NF-κB 活性、コラーゲン III 及びフィブロネクチン分泌の増加により確認された。(参  
31 照 185(2007)#342)

### 32 33 ⑤遺伝子発現及び細胞のシグナル伝達系の変化

34 エピジェネティックな OTA による遺伝子発現の変化及びシグナル伝達系の変化が  
35 OTA の発がん性に関与していることを示唆している報告がある。

36 RL-34 細胞 (ラット肝臓由来株化細胞)、ラット初代培養肝細胞又は NRK 細胞ラ  
37 ット (腎臓細胞由来株化細胞) を 1.5~6 μmol/L の OTA と培養する *in vitro* 試験の結  
38 果、解毒及び酸化ストレス応答に関与している転写因子 Nrf2 の転写活性の阻害と共に、

1 DNA の酸化的損傷による塩基脱落部位の増加が認められた。Nrf2 経路の活性化剤を  
2 用いた前処理によりこれらの OTA の影響は予防された。(参照 177(2007)#250)

3 F344 ラット (雄、一群 4 匹) に 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の OTA を開始時摂取量として投  
4 与し、体重が 333 g となった後は 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の OTA を 7 日間、21 日間又は 12  
5 か月間混餌投与し、腎臓におけるタンパク質キナーゼ (PKC) 及びヒストンデアセチ  
6 ラーゼ (HDAC) のタンパク質の発現が調べられた。対照群と比較して、OTA 摂取群  
7 では、全ての期間において PKC のリン酸化が促進され、21 日目及び 12 か月目には統  
8 計的有意性が認められた。PKC の活性化を介して、下流シグナル因子である MAP キ  
9 ナーゼ (MAPK) 細胞外シグナル制御キナーゼアイソフォーム 1/2 (ERK 1/2)、転写  
10 因子である ETS ファミリータンパク質 1 (ELK 1/2) 及びリボソーム-S6 キナーゼ  
11 (p90RSK) が活性化されると考えられた。インシュリン生育因子-1 受容体 (IGF-1r)  
12 と IGF-1 によって活性化されるイノシトールリン脂質依存性キナーゼ-1 系 (PDK1)  
13 の発現増加が OTA 投与 7 日目及び 21 日目で認められたことから、これらが PKC の  
14 上流で作用している可能性が示されたとしている。OTA 投与群では HDAC3 タンパク  
15 質の発現が促進されて、HDAC 酵素の活性化が認められたことから、著者らは、  
16 HDAC3 を介したヒストン脱アセチル化による遺伝子発現抑制がシグナル伝達を活性  
17 化し、細胞増殖、アポトーシス抑制等を介した発がんに関与していると考えた。(参照  
18 186(2007)#316)

19 野生型ラット及び、結節性硬化症 2 (*Tsc2*) 腫瘍抑制遺伝子中に優性の生殖細胞系  
20 列変異に対し異型接合を持つ Eker ラットに、210  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の OTA が 1、3、7 又  
21 は 14 日間強制経口投与された。腎細胞組織病理、細胞増殖及び遺伝子発現プロファイ  
22 ルが、腎臓の皮質又は髄質外層で調べられた。OTA は、皮質に軽い病的所見 (前腫瘍  
23 性病変) を誘発し、野生型ラットでは 14 日目に、Eker ラットでは 7 日目より有意  
24 に細胞増殖の増加を引き起こした。OTA 投与群では、ラパマイシンシグナル経路の標  
25 的であるフォスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI3K) -AKT-*Tsc2* の多数の遺伝  
26 子の発現が抑制された。Eker ラットは、全ての影響に対し、野生ラットより OTA に  
27 対する感受性が高かった。当該研究では、影響の全体傾向から、*Tsc2* の、OTA の毒性  
28 への関与が示唆されている。(参照 187(2007)#348)

## 30 ⑥ 細胞有糸分裂阻害等

31 IHKE 細胞 (ヒト腎臓上皮細胞由来株化細胞) を 0~50  $\mu\text{M}$  の OTA と 12 時間又は  
32 24 時間培養した結果、1 $\mu\text{M}$  以上の濃度で 24 時間後に有意な細胞数の減少並びに時間  
33 及び用量依存的なアポトーシスの増加が認められた。OTA 処理群では、多倍染色体を  
34 有する巨大核細胞が認められ、染色体の不分離を示す染色分体橋も観察された。巨大  
35 核を含めた染色体異常は 24 時間後に OTA 非処理の対照群では  $1.97 \pm 0.16\%$  であつた  
36 ののに対し、10  $\mu\text{M}$  及び 50  $\mu\text{M}$  OTA 処理で各々  $4.36 \pm 1.15\%$  及び  $7.25 \pm 1.16\%$  と有  
37 意に増加した。10  $\mu\text{M}$  以上の OTA 濃度では、有糸分裂後期及び終期にある細胞の割  
38 合が有意に減少した。これらの結果から、著者らは OTA は有糸分裂の中期から後期へ

1 の移行を阻害すると考えた。(参照 188(2006)#330)

2 V79 細胞を OTA と 24 時間培養した時の IC<sub>50</sub> は、35 μM であった。この濃度にお  
3 いて OTA が細胞周期に及ぼす影響を、フローサイトメトリーを用いて調べた結果、  
4 G<sub>2</sub>/M 期の移行阻害が観察された。DNA の複製阻害は認められなかった。(参照  
5 83(2007)#457)

6 V79 細胞又はヒト末梢血リンパ細胞が各々 114.9~1149.0 μM 又は 24.8~247.6 μM  
7 の OTA 用量で 3 時間培養された。細胞は OTA 除去後、更に 18 時間培養された。OTA  
8 処理により、凝縮して倍加した染色体及び細胞内で部分的に不規則に分離した染色分  
9 体が認められる細胞が明らかに増加することから、DNA 複製後の細胞分裂阻害が考え  
10 られた。(参照 88(2008)#411)

11 CHO 細胞を 0、0.2、0.8 又は 1 mM の OTA と培養すると、多倍染色体を有する細  
12 胞が OTA の用量依存的に増加した。細胞分裂の過程において DNA のもつれを解消し  
13 て染色体分離に必要な酵素である TopoII の活性を測定した結果、0.05 mM~1 mM の  
14 用量で、OTA による用量依存的な活性低下が認められた。(参照 100(2009)#369)

15 OTA は GES-1 細胞 (ヒト胎児消化管粘膜上皮細胞由来細胞株) に G<sub>2</sub> 期遅延を誘導  
16 した。OTA 曝露は、細胞周期を制御する Cdc25c、Cdc2 及びサイクリン B1 のたん  
17 白質発現を抑制し、Cdc25c 及び Cdc2 のリン酸化を促進した。これらの結果 G<sub>2</sub> 期遅延  
18 が誘導されると考えられた。MAPK ファミリーメンバー ERK と p38 の発現を siRNA  
19 により抑制すると G<sub>2</sub> 期遅延にある細胞の割合は有意に減少したことより、OTA の細  
20 胞周期への影響はこれらのシグナルを介していると考えられた。(参照  
21 189(2012)#618)

22 F344 ラット (雄) に 21、70 及び 210 μg/kg 体重の OTA が、週 5 日、90 日間強制  
23 経口投与され、腎臓における細胞周期に関係する遺伝子発現への影響が調べられた。  
24 染色体不安定性や悪性形質転換に関連する有糸分裂の主要制御因子 (PLK1、Aurora B、  
25 Cdk1<sup>Cdc2</sup>、いくつかのサイクリン、CDK 阻害因子、TopoII、サバイビン等) が OTA  
26 により過剰に発現した。14 日後及び 90 日後に、腎臓近位尿細管における Cdk1<sup>cdc2</sup>、  
27 p21<sup>WAF1/CIP1</sup>、TopoII 及びサバイビンの発現の増加並が免疫組織化学的検査により認め  
28 られ、Aurora B のターゲットであるヒストン H3 のリン酸化が亢進されていた。これ  
29 らの結果より、OTA が染色体の不安定性に関与していると考えられた。(参照  
30 190(2009)#377)

31 F344/NSIc ラット (雄、一群 10 匹) に発がん用量である 210 μg/kg 体重/日の OTA  
32 を 24 日間経口投与し、腎臓の発がん部位における細胞周期への影響が調べられた。  
33 OTA 投与群では、OSOM において、DNA 損傷応答に係る Cdc2 及び γH2AX たん  
34 白質の細胞核内における増加並びに G<sub>2</sub>/M 期の移行阻害に関与する Chk-2 たん白質の  
35 リン酸化が認められた。M 期スピンドルチェックポイントの破綻に関与するユビキチ  
36 ン D (Ubd) と G<sub>2</sub>/M 期に発現ピークのあるトポイソメラーゼ IIα の共発現細胞が増加  
37 した。一方、M 期に特異的に発現するリン酸化ヒストン H3 と Ubd の共局在性は無処  
38 置対照動物と同等であった。

1 著者らは OTA の発がん作用には G2 期で Ubd の発現が高い細胞では、続く M 期の  
2 スピンドルチェックポイント監視機構が破綻して、染色体不安定性に陥る可能性が関  
3 与していると考えた。(参照 191(2012)#639)

#### 5 ⑦ OTA による包括的な遺伝子又はたん白質発現の変化

6 OTA の毒性の解明を目的として、cDNA アレイ解析、プロテオーム解析により、*in*  
7 *vitro* 及び *in vivo* で遺伝子発現又はたん白質レベルの変化が調べられている。

8 Wistar ラット (雄、一群 10 匹) に 0、1 又は 10 mg/kg 体重の OTA を経口投与し、  
9 24 時間後又は 72 時間後にと殺し、腎臓の組織化学的検査が実施された。両用量とも  
10 72 時間後にと殺したラットの主に皮質及び髄質外層に変性病変が認められた。ネクロ  
11 ーシスをおこした尿細管上皮細胞が、尿細管内に剥奪していた。腎臓皮質における遺  
12 伝子発現の変化をマイクロアレイにより解析した結果、DNA 損傷 (GADD153 及び  
13 GADD45) アポトーシス (Anexin V)、及び炎症反応 ( $\alpha$ 2 macroglobulin、ceruloplasmin  
14 及び cathepsin S) に関係している遺伝子の発現に OTA 依存的な増加がみられた。(参  
15 照 192(2003)#636)

16 F344 ラット (雄、初期体重 175 g、一群 5 匹) に 300  $\mu$ g/kg 体重/日の OTA を開始  
17 時摂取量として投与し、体重が 333 g となった後は 100  $\mu$ g/kg 体重/日の OTA を投与  
18 した。肝臓及び腎臓の遺伝子発現プロファイルが、OTA 投与開始後 7 日、21 日、4  
19 か月、7 か月及び 12 か月後に調べられた。腎臓では、転写因子である Nrf2 によって  
20 発現が制御される GST、NAD(P)H キノン還元酵素 (NQO1) など解毒及び酸化スト  
21 レス応答に関与している多くの遺伝子、並びに脂肪酸代謝及びシトクローム P450 に  
22 関与する遺伝子の発現が抑制され、これらのタンパク質の発現も抑制された。腎臓に  
23 において Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase などのトランスポーター遺伝子の発現は OTA により抑制され、  
24 腎臓尿細管において細胞外カルシウム恒常性維持を制御するレギュカルシンの発現は  
25 抑制された。本研究では、カルシウム恒常性維持の変化及び転写因子 HNF4 $\alpha$  及び Nrf2  
26 による制御系の阻害などのエピジェネティックな遺伝子機能変化のメカニズムが、酸  
27 化ストレスに対する細胞内防御を損傷し、OTA の発がん性に関与している可能性が考  
28 えられた。(参照 193(2006)#315)

29  
30 F344 ラットに 210  $\mu$ g/kg 体重の用量で OTA を 28 日間経口投与すると、腎臓近位  
31 尿細管に巨大核細胞、細胞増殖及びアポトーシスが認められた。同部位にユビキチン  
32 D 及び Topo II $\alpha$  の共発現が認められ、細胞周期の G<sub>2</sub> 期における異所的なユビキチン D  
33 の発現が染色体の不安定性に関与していると考えられた。(参照 194(2012)#638)

34 がん抑制遺伝子である p53 が OTA の発癌性に及ぼす影響を調べるために、p53 欠  
35 損 *gpt delta* マウス及び正常な p53 遺伝子を有する *gpt delta* マウス (いずれも雄、5  
36 匹/群) に 0、1 又は 5 mg/kg の OTA が 4 週間強制経口投与された。病理学的検査の  
37 結果、5 mg/kg の OTA 投与群で腎臓髄質の外層外帯に巨大核細胞及びアポトーシス細  
38 胞が認められ、p53 欠損マウスの巨大核細胞の発現頻度は p53 遺伝子を正常に有する

1 マウスより高かった。また、p53 欠損マウスでは、髄質内帯の尿細管上皮細胞にも巨  
2 大核細胞及びアポトーシス細胞が認められた。p53 KO マウスで観察されたアポトー  
3 シスの増加は、OTA の誘導するアポトーシスに p53 非依存的な経路が関与している  
4 可能性を示唆している。5 mg/kg の OTA を投与した p53 欠損 *gpt delta* マウスの腎臓  
5 に Sp-変異体頻度の有意な増加がみられ、DNA 上に欠失が生じていることが示された。  
6 著者らは OTA の誘発する DNA の欠失は、二重差切断後の相同組み換え修復が正常に  
7 働かない結果生じると考えた。(参照 195(2013)#643)

8 近位尿細管細胞の *in vitro* モデルとしてヒト腎皮質近位尿細管上皮細胞由来細胞株  
9 である RPTEC/TERT1 細胞及び HK-2 細胞、ラット腎臓尿細管由来細胞株である  
10 NRK-52 細胞並びにヒト及びラットの近位尿細管初代培養細胞を OTA と培養後、遺伝  
11 子発現の変化が cDNA アレイ解析により調べられた。また、ラットに 3 mg/kg 体重/  
12 日の OTA を 1、3 又は 7 日間投与し、OTA による腎臓の遺伝子発現の変化が同様に調  
13 べられた。それぞれのモデルにおける遺伝子発現の変化をクラスター解析した結果、  
14 ヒト初代培養細胞モデルとラット *in vivo* モデルの結果が最も近いクラスターとなっ  
15 た。OTA の作用は、細胞骨格、ヌクレオソーム制御、転写、ユビキチン化及び細胞周  
16 期等に係るシグナル伝達経路に及んでおり、最も影響が大きかったヌクレオソーム制  
17 御に関与する遺伝子の発現は促進及び抑制されていた。同様の変化は転写及びユビキ  
18 チン化に関与する遺伝子発現変化にもみられた。がんの発症に係る遺伝子の多くは発  
19 現が促進されていたが、溶質輸送体ファミリー遺伝子及び Ras 関連遺伝子は発現が抑  
20 制された。酸化ストレスにより活性化される Nrf2 シグナル伝達経路の変化はみられな  
21 かった。単独の遺伝子では、すべてのモデルで細胞骨格系に属するアクチンリモデリ  
22 ング遺伝子である *advillin* の産生が最も亢進されていた。著者らはこれらの結果から、  
23 OTA の発がん作用機序はエピジェネティックであることを示唆していると考えた。(参  
24 照 196(2012)#635)

25 OTA は、HEC293 細胞 (ヒト胎児腎臓由来細胞株) にミトコンドリア膜電位差 ( $\Delta$   
26  $\Psi_m$ )、ROS 及び細胞死を誘導した。プロテオーム解析により、網羅的にたん白質発  
27 現の変化を調べた結果、ミトコンドリア電子伝達系、タンパク合成の阻害、ストレス  
28 応答の誘導及び細胞死等に関与する 66 種類のたんぱく質の発現誘導が認められた。抗  
29 酸化物質である NAC はたん白質レベルでの OTA の毒性のほとんどを防いだ。(参照  
30 197(2013)#644)

31 OTA を 5 mg/kg 飼料の用量で 4 週間投与した *gpt delta* ラットから腎臓皮質 (COR  
32 及び腎臓髄質外層 (OM) を採取し、それぞれの部位における遺伝子発現が cDNA  
33 アレイ解析により調べられた。COR と比較して OM 特異的に有意な増加がみられた  
34 のは、二重鎖切断修復 (*Rad18*, *Brip1*)、細胞周期促進 (*Ccna2*, *Ccnb1*)、DNA 損  
35 傷関連の G<sub>2</sub>/M 期遅延誘導因子 (*Chek1*, *Wee1*) 及び p-53 関連因子 (*Phlda3*, *Ccng1*)  
36 であった。両部位において酸化ストレスに関与する遺伝子の発現の変化は認められな  
37 かった。これらの結果は、p53 KO マウスで観察された巨大核細胞の増加が p53 を介  
38 した細胞周期チェックポイント制御の破たんにより引き起こされるという仮説(参照

1 195(2013)#643)を裏付けており、OTA が誘発する DNA 損傷が起因していると考えら  
2 れた。(参照 198(2013)#665)

3

4

5 **(8) 毒性試験のまとめ**

6

7

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38

(参照文献)

1 J. Harwig, T. Kuiper-Goodman and P. M. Scott. Microbial food toxicants:  
2 Ochratoxins. In: Rechcigl, M., ed., Handbook of Foodborne Diseases of  
3 Biological Origin, Boca Raton, FL: CRC Press. 1983; 193-238 #496  
4  
5  
6 2 M. A. Albassam, S. I. Yong, R. Bhatnagar, A. K. Sharma and M. G. Prior.  
7 Histologic and electron microscopic studies on the acute toxicity of ochratoxin  
8 A in rats. Vet. Pathol. 1987; 424: 427-435 #51  
9  
10 3 K. Chakor, E. E. Creppy and G. Dirheimer. In vitro studies on the relationship  
11 between hepatic metabolism and toxicity of ochratoxin A. Arch.Toxicol.Suppl.  
12 1988; 12: 201-204 #80  
13  
14 4 W. E. Ribelin, K. Fukushima and P. E. Still. The toxicity of ochratoxin to  
15 ruminants. Can. J. Comp. Med. 1978; 42: 172-176 #37  
16  
17 5 R. Verma and D. Chakraborty. Alterations in DNA, RNA and protein contents  
18 in liver and kidney of mice treated with ochratoxin and their amelioration by  
19 Emblica officinalis aqueous extract. Acta Pol. Pharm. 2008; 65: 3-9 #410  
20  
21 6 R. Verma and D. Chakraborty. Emblica officinalis aqueous extract ameliorates  
22 ochratoxin-induced lipid peroxidation in the testis of mice. Acta Pol. Pharm.  
23 2008; 65: 187-194 #402  
24  
25 7 I. C. Munro, C. A. Modie, T. Kuiper-Goodman, P. M. Scott and H. C. Grice.  
26 Toxicologic changes in rats fed graded dietary levels of ochratoxin A.  
27 Toxicol.Appl.Pharmacol. 1974; 28: 180-188 #179  
28  
29 8 S. Suzuki, Y. Kozuka, T. Satoh and M. Yamazaki. Studies on the  
30 nephrotoxicity of ochratoxin A in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol.  
31 Toxicol.Appl.Pharmacol. 1975; 34: 479-490 #219  
32  
33 9 H. Meisner and P. Selanik. Inhibition of renal gluconeogenesis in rats by  
34 ochratoxin. Biochem. J. 1979; 180: 681-684 #172  
35  
36 10 H. Meisner, M. A. Cimbala and R. W. Hanson. Decrease of renal  
37 phospho-enolpyruvate carboxykinase RNA and poly(A) RNA level by  
38 ochratoxin A. Arch. Biochem. Biophys. 1983; 223: 264-270 #173  
39  
40 11 H. Meisner and L. Polsinelli. Changes in renal mRNA species abundance by  
41 ochratoxin A. Biochem.Pharmacol. 1986; 35: 661-665 #171  
42  
43 12 A. Kane, E. E. Creppy, R. Rösenthaller and G. Dirheimer. Changes in  
44 urinary and renal tubular enzymes caused by subchronic administration of  
45 ochratoxin A in rats. Toxicology. 1986; 42: 233-243 #139  
46  
47 13 M. D. Stonard, C. W. Gore, G. J. A. Oliver and I. K. Smith. Urinary enzymes  
48 and protein patterns as indicators of injury to different regions of the kidney.  
Fund. Appl. Toxicol. 1987; 9: 339-351 #211

- 1 14 NTP. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of  
2 ochratoxin A (CAS NO. 303-47-9) in F344/N rats (gavage studies). NIH  
3 Publication No. 88-2813 (G. Boorman, Ed.), Research Triangle Park, NC U.S.  
4 Department of Health and Human Services National Institutes of Health.  
5 1989; #318
- 6 15 F. Hatey and P. Galtier. [Short term toxicity of ochratoxin A in rats; some  
7 biochemical manifestations of intoxication .].[in French]. Ann. Rech. Vet. 1977;  
8 8: 7-12 #507
- 9 16 A. Mally, W. Volkel, A. Amberg, M. Kurtz, P. Wanek, E. Eder, G. Hard and W.  
10 Dekant. Functional, biochemical and pathological effects of repeated oral  
11 administration of ochratoxin A to rats. Chem.Res.Toxicol. 2005; 18: 1242-1252  
12 #308
- 13 17 H. Malekinejad, A. A. Farshid and N. Mirzakhani. Liquorice plant extract  
14 reduces ochratoxin A-induced nephrotoxicity in rats. Exp Toxicol Pathol. 2011;  
15 63: 125-30 #630
- 16 18 T. A. Kumar SN , Singh KP, Jain AK, Afroz M and Patil RD. Experimentally  
17 Induced Toxicity of Ochratoxin A and Endosulfan in Male Wistar Rats: A  
18 Hormonal Disorder. J. Animal and Veterinary Advances. 2011; 10(13)::  
19 1750-1755 #664
- 20 19 V. Sorrenti, C. Di Giacomo, R. Acquaviva, M. Bognanno, E. Grilli, N. D'Orazio  
21 and F. Galvano. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase/nitric oxide  
22 synthase pathway in liver and kidney: protective effect of cyanidin  
23 3-O-beta-D-glucoside on ochratoxin-A toxicity. Toxins (Basel). 2012; 4: 353-63  
24 #661
- 25 20 R. Gibson, C. Bailey, L. Kuenta, W. Huff and R. Harvey. Impact of  
26 L-phenylalanine supplementation on the performance of three-week-old  
27 broilers fed diets containing ochratoxin A. 1. Effects on body weight, feed  
28 conversion, relative organ weight, and mortality. Poult. Sci. 1990; 69: 414-419  
29 #119
- 30 21 S. Gupta, N. Jindal, R. S. Khokhar, R. K. Asrani, D. R. Ledoux and G. E.  
31 Rottinghaus. Individual and combined effects of ochratoxin A and Salmonella  
32 enterica serovar Gallinarum infection on pathological changes in broiler  
33 chickens. Avian Pathol. 2008; 37: 265-272 #407
- 34 22 N. Q. Hanif, G. Muhammad, M. Siddique, A. Khanum, T. Ahmed, J. A.  
35 Gadahai and G. Kaukab. Clinico-pathomorphological, serum biochemical and  
36 histological studies in broilers fed ochratoxin A and a toxin deactivator  
37 (Mycifix Plus). Br. Poult. Sci. 2008; 49: 632-642 #396
- 38 23 M. Denli, J. C. Blandon, M. E. Guynot, S. Salado and J. F. Perez. Efficacy of a

- 1 new ochratoxin-binding agent (Ocratox) to counteract the deleterious effects  
2 of ochratoxin A in laying hens. *Poult. Sci.* 2008; 87: 2266-2272 #394
- 3 24 E. V. Ferrufino-Guardia, E. K. Tangni, Y. Larondelle and S. Ponchaut.  
4 Transfer of ochratoxin A during lactation: exposure of suckling via the milk of  
5 rabbit does fed a naturally-contaminated feed. *Food Addit Contam.* 2000; 17:  
6 167-75 #98
- 7 25 M. Kumar, P. M. Dwivedi, A. K. Sharma, N. D. Singh and R. J. Patil.  
8 Ochratoxin A and citrinin nephrotoxicity in New Zealand White rabbits: an  
9 ultrastructural assessment. *Mycopathologia.* 2007; 163: 21-30 #297
- 10 26 P. C. Prabu, P. Dwivedi and A. K. Sharma. Toxicopathological studies on the  
11 effects of aflatoxin B(1), ochratoxin A and their interaction in New Zealand  
12 White rabbits. *Exp Toxicol Pathol.* 2011; 65: 277-86 #622
- 13 27 D. N. Kitchen, W. W. Carlton and E. J. Hinsman. Ochratoxin A and citrinin  
14 induced nephrosis in beagle dogs III. Terminal renal ultrastructural  
15 alterations. *Vet. Pathol.* 1977; 14: 392-406 #145
- 16 28 D. N. Kitchen, W. W. Carlton and J. Tuite. Ochratoxin A and citrinin induced  
17 nephrosis in beagle dogs. I. Clinical and clinicopathological features. *Vet.*  
18 *Pathol.* 1977; 14: 154-172 #146
- 19 29 D. N. Kitchen, W. W. Carlton and J. Tuite. Ochratoxin A and citrinin induced  
20 nephrosis in beagle dogs. II. Pathology. *Vet. Pathol.* 1977; 14: 261-272 #147
- 21 30 G. M. Szczech, W. W. Carlton, J. Tuite and R. Caldwell. Ochratoxin A toxicosis  
22 in swine. *Vet Pathol.* 1973; 10: 347-64 #1020
- 23 31 P. Krogh, N. H. Axelsen, F. Elling, N. Gyrd-Hansen, B. Hald, J.  
24 Hyldgaard-Jensen, A. E. Larsen, A. Madsen, H. P. Mortensen, T. Moller, O. K.  
25 Petersen, U. Ravnskov, M. Rostgaard and O. Aalund. Experimental porcine  
26 nephropathy. Changes of renal function and structure induced by ochratoxin  
27 A-contaminated feed. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl.* 1974; 0: 1-21 #1014
- 28 32 F. Elling. Ochratoxin A-induced mycotoxic porcine nephropathy: alterations in  
29 enzyme activity in tubular cells. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1979; 87:  
30 237-243 #95
- 31 33 F. Elling. Feeding experiments with ochratoxin A-contaminated barley to  
32 bacon pigs. IV. Renal lesions. *Acta. Agric. Scand.* 1983; 33: 153-159 #96
- 33 34 F. Elling, J. P. Nielsen, E. B. Lillehoj, M. S. Thomassen and F. C. Stømer.  
34 Ochratoxin A-induced porcine nephropathy: Enzyme and ultrastructure  
35 changes after short-term exposure. *Toxicology.* 1985; 23: 247-254 #97
- 36 35 H. Meisner and P. Krogh. Phosphoenolpyruvate carboxykinase as a selective  
37 indicator of ochratoxin A induced nephropathy. *Dev. Toxicol. Environ. Sci.*  
38 1986; 14: 199-206 #170

- 1 36 P. Krogh, N. Gyrd-Hansen, B. Hald, S. Larsen, J. P. Neilsen, M. Smith, C.  
2 Ivanoff and H. Meisner. Renal enzyme activities in experimental ochratoxin  
3 A-induced porcine nephropathy: diagnostic potential of phosphoenolpyruvate  
4 carboxykinase and gamma-glutamyl transpeptidase activity. *J. Toxicol.*  
5 *Environ. Health.* 1988; 23: 1-14 #152
- 6 37 S. D. Stoev, S. Vitanov, G. Anguelov, T. Petkova-Bocharova and E. E. Creppy.  
7 Experimental mycotoxic nephropathy in pigs provoked by a diet containing  
8 ochratoxin A and penixillic acid. *Vet. Res. Commun.* 2001; 25: 205-223 #350
- 9 38 S. D. Stoev, M. Paskalev, S. MacDonald and P. Mantle. Experimental one year  
10 ochratoxin A toxicosis in pigs. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2002; 53: 481-487 #351
- 11 39 P. Krogh and F. Elling. Mycotoxic nephropathy. *Vet. Sci. Commun.* 1977; 1:  
12 51-63 #150
- 13 40 M. Kanisawa and S. Suzuki. Induction of renal and hepatic tumors in mice by  
14 ochratoxin A; a mycotoxin. *Gann.* 1978; 69: 599-600 #140
- 15 41 M. Kanisawa. Synergistic effect of citrinin on hepatorenal carcinogenesis of  
16 OA in mice. In: Kurata, H. and Ueno, Y., *Toxigenic Fungi - Their Toxins and*  
17 *Health Hazard.* Tokyo: Kodansha and Amsterdam: Elsevier. 1984; 245-254  
18 #497
- 19 42 A. M. Bendele, W. W. Carlton, P. Krogh and E. B. Likkehoj. Ochratoxin A  
20 carcinogenesis in the (C57BL/6J x C3H)F1 mouse. *J.Natl.Cancer Inst.* 1985;  
21 23: 911-918 #63
- 22 43 E. Rached, G. C. Hard, K. Blumbach, K. Weber, R. Draheim, S. Ozden, U.  
23 Steger, W. Dekant and A. Mally. Ochratoxin A: 13-week oral toxicity and cell  
24 proliferation in male F344/N rats. *Toxicol.Sci.* 2007; 97: 288-298 #331
- 25 44 P. G. Mantle. Minimum tolerable exposure period and maximum threshold  
26 dietary intake of ochratoxin A for causing renal cancer in male Dark Agouti  
27 rats. *Food Chem Toxicol.* 2009; 47: 2419-24 #367
- 28 45 P. Mantle and E. Kulinskaya. Lifetime, low-dose ochratoxin A dietary study on  
29 renal carcinogenesis in male Fischer rats. *Food Addit Contam Part A Chem*  
30 *Anal Control Expo Risk Assess.* 2010; 27: 1566-73 #1017
- 31 46 JECFA. "JECFA monographs Ochratoxin A: WHO Food Additives Series,  
32 No.28, 1990.". 1990; #1030
- 33 47 J. M. Ward, D. G. Goodman, R. A. Squire, K. C. Chu and M. S. Linhart.  
34 Neoplastic and nonneoplastic lesions in aging (C57BL6N/ x C3H/HeN)F1  
35 (B6C3F1) mice. *J.Natl.Cancer Inst.* 1979; 63: 849-854 #230
- 36 48 A. M. Bendele and W. W. Carlton. Incidence of obstructive uropathy in male  
37 B6C3F1 mice on a 24-month carcinogenicity study and its apparent  
38 prevention by ochratoxin A. *Lab. Anim. Sci.* 1986; 36: 282-285 #62

- 1 49 C. N. Rao. Obstructive uropathy in group caged male B6C3F1 mice on a  
2 24-month carcinogenicity study. (letter). *Lab. Anim. Sci.* 1987; 37: 8-9 #198
- 3 50 JECFA. "JECFA monographs Ochratoxin A: WHO Food Additives Series,  
4 No.47". 2001; #1031
- 5 51 USEPA. Benchmark dose software (BMDS) version 1.4.1.  
6 <http://www.epa.gov/ncea/bmds/about.html>. 2007; #956
- 7 52 JECFA. JECFA monograph: Ochratoxin A: WHO Food Additives Series No.59.  
8 2008; 357-429 #1032
- 9 53 W. O. Berndt and A. W. Hayes. In vivo and in vitro changes in renal function  
10 caused by ochratoxin A in the rat. *Toxicology*. 1979; 12: 5-17 #64
- 11 54 C. Friis, R. Brinn and B. Hald. Uptake of ochratoxin A by slices of pig kidney  
12 cortex. *Toxicology*. 1988; 52: 209-217 #101
- 13 55 P. P. Sokol, G. Ripich, P. D. Holohan and C. R. Ross. Mechanism of ochratoxin  
14 A transport in kidney. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 1988; 246: 460-465 #207
- 15 56 H. Endou, C. Koseki, H. Yamada and T. Obara. Evaluation of nephrotoxicity  
16 using isolated nephron segments. *Dev. Toxicol. Environ. Sci.* 1986; 14: 207-216  
17 #508
- 18 57 K. Y. Jung and H. Endou. Nephrotoxicity assessment by measuring cellular  
19 ATP content. II. Intranephron site of ochratoxin A nephrotoxicity.  
20 *Toxicol.Appl.Pharmacol.* 1989; 100: 383-390 #138
- 21 58 R. G. Arora and H. Frölen. Interference of mycotoxins with prenatal  
22 development of the mouse. 2. Ochratoxin A induced teratogenic effects in  
23 relation to the dose and stage of gestation. *Acta Vet. Scand.* 1981; 22: 535-552  
24 #57
- 25 59 J. Singh and R. D. Hood. Maternal protein deprivation enhances the  
26 teratogenicity of ochratoxin A in mice. *Teratology*. 1985; 32: 381-388 #205
- 27 60 Y. Fukui, S. Hayasaka, M. Itoh and Y. Tabenchi. Development of neurons and  
28 synapses in ochratoxin A-induced microcephalic mice: A quantitative  
29 assessment of somatosensory cortex. *Neurotox. Teratol.* 1992; 14: 191-196  
30 #106
- 31 61 R. Katagiri, M. Kurome, Y. Teshima, E. Ueta and I. Naruse. Prevention of  
32 ochratoxin A-induced neural tube defects by folic acid in the genetic  
33 polydactyly/arhinencephaly mouse, Pdn/Pdn. *Congenit. Anom. (Kyoto)*. 2007;  
34 47: 90-96 #451
- 35 62 J. Moré and P. Galtier. [Toxicity of ochratoxin A. I. Embryotoxic and  
36 teratogenic effect in rats.] [in French]. *Ann. Rech.Vet.* 1974; 5: 167-178 #498
- 37 63 J. Moré and P. Galtier. [Toxicity of ochratoxin A. II. Effect of treatment on the  
38 progeny (F1 and F2) of intoxicated rats.][in French]. *Ann. Rech.Vet.* 1975; 6:

- 1 379-389 #499
- 2 64 M. H. Brown, S. G.M. and B. P. Purmalis. Teratogenic and toxic effects of  
3 ochratoxin A in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1976; 37: 331-338
- 4 #3
- 5 65 A. Gharbi, O. Trillon, A. M. Betbeder, J. Counord, M. F. Gauret, A.  
6 Pfohl-Leszkowicz, G. Dirheimer and E. E. Creppy. Some effects of ochratoxin  
7 A, a mycotoxin contaminating feeds and food, on rat testis. *Toxicology.* 1993;  
8 83: 9-18 #118
- 9 66 M. A. Abdel-Wahhab, S. A. Nada and M. S. Arbid. Ochratoxicosis; Prevention  
10 of developmental toxicity by L-methionine in rats. *J. Appl. Toxicol.* 1999; 19:  
11 7-12 #50
- 12 67 P. B. Wangikar, P. Dwivedi and N. Sinha. Effect in rats of simultaneous  
13 prenatal exposure to ochratoxin A and aflatoxin B1. I. Maternal toxicity and  
14 fetal malformations. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.* 2004; 71:  
15 343-351 #361
- 16 68 P. B. Wangikar, P. Dwivedi, A. K. Sharma and N. Sinha. Effect in rats of  
17 simultaneous prenatal exposure to ochratoxin A and aflatoxin B1. II.  
18 Histopathological features of teratological anomalies induced in fetuses. *Birth*  
19 *Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.* 2004; 71: 352-358 #362
- 20 69 R. D. Patil, P. Dwivedi and A. K. Sharma. Critical period and minimum single  
21 oral dose of ochratoxin A for inducing developmental toxicity in pregnant  
22 Wistar rats. *Reprod. Toxicol.* 2006; 22: 679-687 #325
- 23 70 P. B. Wangikar, P. Dwivedi, N. Sinha, A. K. Sharma and A. G. Telang.  
24 Teratogenic effect in rabbits of simultaneous exposure to ochratoxin A and  
25 aflatoxin B1. with special reference to microscopic effects. *Toxicology.* 2005;  
26 215: 37-47 #500
- 27 71 IARC. "IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to  
28 humans; Vol.56: Some Naturally Occurring Substances: Food Items and  
29 Constituents, Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins.". 1993; 489-521  
30 #136
- 31 72 F. C. Wehner, P. G. Thiel, S. J. v. Rensburg and I. P. C. Demasius.  
32 Mutagenicity to *Salmonella typhimurium* of some *Aspergillus* and *Penicillium*  
33 mycotoxins. *Mutat.Res.* 1978; 58: 193-203 #41
- 34 73 M. H. Kuczuk, P. M. Benson, H. Heath and W. Hayes. Evaluation of the  
35 mutagenic potential of mycotoxins using *Salmonella typhimurium* and  
36 *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat.Res.* 1978; 53: 11-20 #296
- 37 74 A. M. Bendele, S. B. Neal, T. J. Oberly, C. Z. Thompson, B. J. Bewsey, L. E.  
38 Hill, M. A. Rexroat, W. W. Carlton and G. S. Probst. Evaluation of ochratoxin A

- 1 for mutagenicity in a battery of bacterial and mammalian cell assays. Food  
2 Chem. Toxicol. 1985; 23: 911-918 #244
- 3 75 F. E. Wügler, U. Friedrich and J. Schlatter. Lack of mutagenicity of ochratoxin  
4 A and B, citrinin, patulin and conestine in Salmonella typhimurium TA102.  
5 Mutat.Res. 1991; 261: 209-216 #234
- 6 76 A. Hennig, J. Fink-Gremmels and L. Leistner. Mutagenicity and effects of  
7 ochratoxin A on the frequency of sister chromatid exchange after metabolic  
8 activation. In: Castegnaro,M., Plestina,R., Dirheimer,G., Chernozemsky,I.N.  
9 and Bastsch,H., eds, Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urrinary Tract  
10 Tumours, Lyon, France, International Agency for Research on Cancer.(IARC  
11 Scientific Publication No. 115). 1991; 255-260 #502
- 12 77 S. Obrecht-Pflumio, T. Chassat, G. Dirheimer and D. Marzin. Genotoxicity of  
13 ochratoxin A by Salmonella mutagenicity test after bioactivation by mouse  
14 kidney microsomes. Mutat.Res. 1999; 446: 95-102 #321
- 15 78 H. Zepnik, A. Pahler, U. Schauer and W. Dekant. Ochratoxin A-induced tumor  
16 formation: is there a role of reactive ochratoxin A metabolites? Toxicol.Sci.  
17 2001; 59: 59-67 #364
- 18 79 V. Ehrlich, F. Darroudi, M. Uhl, H. Steinkellner, M. Gann, B. J. Majer, M.  
19 Eisenbauer and S. Knasmuller. Genotoxic effects of ochratoxin A in  
20 human-derived hepatoma (HepG2) cells. Food Chem. Toxicol. 2002; 40:  
21 1085-1090 #267
- 22 80 W. Föllmann and S. Lucas. Effects of the mycotoxin ochratoxin A in a bacterial  
23 and a mammalian in vitro mutagenicity test system. Arch.Toxicol. 2003; 77:  
24 298-304 #278
- 25 81 M. Umeda, T. Tsutsui and M. Saito. Mutagenicity and inducibility of DNA  
26 single-strand breaks and chromosome aberrations by various mycotoxins.  
27 Gann. 1977; 68: 619-625 #358
- 28 82 E. M. D. Groene, I. G. Hassing, M. L. Blonm, W. Seinen, J. Fink-Gremmels  
29 and G. J. Horbach. Development of human cytochrome P450-expressing cell  
30 lines: Application in mutagenicity testing of ochratoxin A. Cancer Res. 1996;  
31 56: 299-304 #258
- 32 83 N. Palma, S. Cinelli, O. Saporá, S. H. Wilson and E. Dogliotti. Ochratoxin  
33 A-induced mutagenesis in mammalian cells is consistent with the production  
34 of oxidative stress. Chem Res Toxicol. 2007; 20: 1031-7 #457
- 35 84 G. H. Degen, M. M. Gerber, S. Obrecht-Pflumio and G. Dirheimer. Induction of  
36 micronuclei with ochratoxin A in ovine seminal vesicle cell cultures. Arch.  
37 Toxicol. 1997; 71: 365-371 #257
- 38 85 E. Dopp, J. Müller, C. Hahnel and D. Schiffmann. Induction of genotoxic

- 1 effects and nodulation of the intracellular calcium level in Syrian hamster  
2 embryo(SHE) fibroblasts caused by ochratoxin A. Food Chem. Toxicol. 1999;  
3 37: 713-721 #263
- 4 86 Y. Manolova, G. Manolov, L. Parvanova, T. Petkova-Bocharova, M. Castegnaro  
5 and I. N. Chernozemsky. Induction of characteristic chromosomal aberrations,  
6 particularly x-trisomy, in cultured human lymphocytes treated by ochratoxin  
7 A; a mycotoxin implicated in Balkan endemic nephropathy. Mutat.Res. 1990;  
8 231: 143-149 #313
- 9 87 M. B. Lioi, A. Santoro, R. Barbieri, S. Salzano and M. V. Ursini. Ochratoxin A  
10 and zearalenone: a comparative study on genotoxic effects and cell death  
11 induced in bovine lymphocytes. Mutat.Res. 2004; 557: 19-27 #305
- 12 88 P. Mosesso, S. Cinelli, J. Piñero, R. Bellacima and G. Pepe. In vitro cytogenetic  
13 results supporting a DNA nonreactive mechanism for ochratoxin A,  
14 potentially relevant for its carcinogenicity. Chem. Res. Toxicol. 2008; 21:  
15 1235-1243 #411
- 16 89 Y. Ueno and K. Kubota. DNA-attacking ability of carcinogenic mycotoxins in  
17 recombination-deficient mutant cells of *Bacillus subtilis*. Cancer Res. 1976;  
18 36: 445-451 #357
- 19 90 Y. Auffray and P. Boutibonnes. Evaluation of the genotoxic activity of some  
20 mycotoxins using *Escherichia coli*, in the SOS spot test. Mutat.Res. 1986; 171:  
21 79-82 #242
- 22 91 C. Malaveille, G. Brun and H. Bartsch. Structure-activity studies in *E. coli*  
23 strains on ochratoxin A and its analogues implicate a genotoxic free radical  
24 and a cytotoxic thiol derivative as reactive metabolites. Mutat.Res. 1994; 307:  
25 141-147 #167
- 26 92 E. E. Creppy, A. Kane, G. Dirheimer, C. Lafarge-Frayssinet, S. Mousset and C.  
27 Frayssinet. Genotoxicity of ochratoxin A in mice: DNA single-strand break  
28 evaluation in spleen, liver and kidney. Toxicol.Lett. 1985; 28: 29-35 #254
- 29 93 R. Stetina and M. Votava. Induction of DNA single-strand breaks and DNA  
30 synthesis inhibition by patulin, ochratoxin A, citrinin, and aflatoxin B, in cell  
31 lines CHO and AWRF. Folia Biol. 1986; 32: 128-144 #349
- 32 94 S. Lebrun and W. Föllmann. Detection of ochratoxin A-induced DNA damage  
33 in MDCK cells by alkaline single cell electrophoresis (comet assay).  
34 Arch.Toxicol. 2002; 75: 734-741 #300
- 35 95 H. G. Kamp, G. Eisenbrand, J. Schlatter, K. Wurth and C. Janzowski.  
36 Ochratoxin A: induction of (oxidative) DNA damage, cytotoxicity and apoptosis  
37 in mammalian cell lines and primary cells. Toxicology. 2005; 206: 413-425  
38 #291

- 1 96 Y. Simaro-Doorten, S. Nijmeijer, L. d. Nijs-Tjon and J. Fink-Gremmels.  
2 Metabolism-mediated ochratoxin A genotoxicity in the single cell gel  
3 electrophoresis (comet assay). *Food Chem. Toxicol.* 2006; 44: 261-270 #345
- 4 97 S. Lebrun, K. Golka, H. Schulze and W. Föllmann. Glutathione S-transferase  
5 polymorphisms and ochratoxin A toxicity in primary human urothelial cells.  
6 *Toxicology.* 2006; 224: 81-90 #301
- 7 98 L. Arbillaga, A. Azqueta, J. H. M. v. Delft and A. D. d. Cerain. In vitro gene  
8 expression data supporting a DNA non-reactive genotoxic mechanism for  
9 ochratoxin A. *Toxicol.Appl.Pharmacol.* 2007; 220: 216-224 #241
- 10 99 L. Arbillaga, A. Azqueta, O. Ezpeleta and A. D. d. Cerain. Oxidative DNA  
11 damage induced by ochratoxin A in the HK-2 human kidney cell line:  
12 Evidence of the relationship with cytotoxicity. *Mutagenesis.* 2007; 22: 35-42  
13 #240
- 14 100 S. Cosimi, L. Orta, S. Mateos and F. Cortés. The mycotoxin ochratoxin A  
15 inhibits DNA topoisomerase II and induces polyploidy in cultured CHO cells.  
16 *Toxicol. In Vitro.* 2009; 23: 1110-1115 #369
- 17 101 H. Mori, K. Kawai, F. Ohbayashi, T. Kuniyasu, M. Yamazaki, T. Hamasaki  
18 and G. M. Williams. Genotoxicity of a variety of mycotoxins in the hepacyte  
19 primary culture/DNA repair test using rat and mouse hepacyres. *Cancer Res.*  
20 1984; 44: 2918-2923 #175
- 21 102 A. Dorrenhaus and W. Föllmann. Effects of ochratoxin A on DNA repair in  
22 culture of rat hepatocytes and porcine urinary bladder epithelial cells.  
23 *Arch.Toxicol.* 1997; 71: 709-713 #264
- 24 103 A. Flieger, A. Dorrenhaus, K. Golka, H. Schulze and W. Föllmann. Genotoxic  
25 effect of the mycotoxin ochratoxin A in cultured human urothelial cells.  
26 *Occup.Hyg.* 1998; 4: 297-307 #503
- 27 104 A. Dorrenhaus, A. Flieger, K. Golka, H. Schlze, M. Albrecht, G. H. Degen and  
28 W. Föllmann. Induction of unscheduled DNA synthesis in primary human  
29 urothelial cells by the mycotoxin ochratoxin A. *Toxicol.Sci.* 2000; 53: 271-277  
30 #265
- 31 105 R. Cooray. Effects of some mycotoxins on mitogen-induced blastogenesis and  
32 SCE frequency in human lymphocytes. *Food Chem. Toxicol.* 1984; 22: 529-534  
33 #83
- 34 106 D. Kumari and S. P. Sinha. Effect of retinol on ochratoxin-produced  
35 genotoxicity in mice. *Food Chem. Toxicol.* 1994; 32: 471-475 #298
- 36 107 S. Bose and S. P. Sinha. Modulation of ochratoxin-produced genotoxicity in  
37 mice by vitamin C. *Food Chem. Toxicol.* 1994; 32: 533-537 #246
- 38 108 A. Mally, G. Pepe, S. Ravppri, M. Fiore, R. Gupta, W. Dekant and P. Mosesso.

- 1 Ochratoxin A causes DNA damage and cytogenetic effects but no DNA adducts  
2 in rats. *Chem.Res.Toxicol.* 2005; 18: 1253-1261 #309
- 3 109 A. Bouslimi, C. Bouaziz, I. Ayed-Boussema, W. Hassen and H. Bacha.  
4 Individual and combined effects of ochratoxin A and citrinin on viability and  
5 DNA fragmentation in cultured Vero cells and on chromosome aberrations in  
6 mice bone marrow cells. *Toxicology.* 2008; 251: 1-7 #405
- 7 110 A. Kane, E. E. Creppy, A. Roth, R. Röschenthaler and G. Dirheimer.  
8 Distribution of the [3H]-label from low doses of radioactive ochratoxin A  
9 ingested by rats, and evidence for DNA single-strand breaks caused in liver  
10 and kidneys. *Arch.Toxicol.* 1986; 58: 219-224 #293
- 11 111 H. G. Kamp, G. Eisenbrand, C. Janzowski, J. Kiossev, J. R. Latendresse, J.  
12 Schlatter and R. J. Turesky. Ochratoxin A induces oxidative DNA damage in  
13 liver and kidney after oral dosing to rats. *Mol.Nutr.Food Res.* 2005; 49:  
14 1160-1167 #292
- 15 112 D. Zeijezic, A.-M. Domijan and M. Peraica. DNA damage by ochratoxin A in  
16 rat kidney assessed by the alkaline comet assay. *Braz.J. Med. Biol. Res.* 2006;  
17 39: 1563-1568 #363
- 18 113 D. Hibi, Y. Suzuki, Y. Ishii, M. Jin, M. Watanabe, Y. Sugita-Konishi, T. Yanai, T.  
19 Nohmi, A. Nishikawa and T. Umemura. Site-specific in vivo mutagenicity in  
20 the kidney of gpt delta rats given a carcinogenic dose of ochratoxin A. *Toxicol*  
21 *Sci.* 2011; 122: 406-14 #649
- 22 114 J. Reiss. Detection of genotoxic properties of mycotoxins with the SOS  
23 chromotest. *Naturwissenschaften.* 1986; 73: 677-678 #545
- 24 115 V. Sava, O. Reunova, A. Velasquez, R. Harbision and J. Sanchez-Ramos. Acute  
25 neurotoxic effects of the fungal metabolite ochratoxin A. *Neurotoxicology.*  
26 2006; 27: 82-92 #339
- 27 116 A. Belmadani, G. Taramu, A. M. Betbeder, P. S. Steyn and E. E. Creppy.  
28 Subchronic effects of ochratoxin A on young adult rat and partial prevention  
29 by aspartame, a sweetener. *Hum.Exp.Toxicol.* 1998; 17: 380-386 #61
- 30 117 T. Zanic-Grubisic, A. Santini, I. Cepelak, K. Barisic, D. Juretic and S.  
31 Pepeljnjak. Influence of ochratoxin A treatment on the activity of membrane  
32 bound enzymes in rat barain regions. *Biol. Chem. Hoppe Seyler.* 1996; 377:  
33 121-127 #236
- 34 118 P. M. Dortant, G. W. M. Peters-Volleberg, H. V. Loveren, R. R. Marquardt and  
35 G. J. A. Speijers. Age-related differences in the toxicity of ochratoxin A in  
36 female rats. *Food Chem. Toxicol.* 2001; 39: 55-65 #266
- 37 119 N. Delibas, I. Altunas, Z. Yonden and N. Ozcelik. Ochratoxin A reduces NMDA  
38 receptor suunits 2A and 2B concentrations in rat hippocampus: partial

- 1 protective effect of melatonin. *Hum. Exp. Toxicol.* 2003; 22: 335-339 #260
- 2 120 J. Liu, Y. Wang, J. Cui, L. Xing, H. Shen, S. Wu, H. Lian, J. Wang, X. Yan and  
3 X. Zhang. Ochratoxin A induces oxidative DNA damage and G1 phase arrest  
4 in human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Toxicol Lett.* 2012; 211:  
5 164-71 #616
- 6 121 M. G. Prior and C. S. Sisodia. The effects of ochratoxin A on the immune  
7 response of Swiss mice. *Can. J. Comp. Med.* 1982; 46: 91-96 #193
- 8 122 A. Thuvander, A. Breitholtz-Emanuelsson, D. Brabencova and I. Gadhasson.  
9 Prenatal exposure of Balb/c mice to ochratoxin A: Effects on the immune  
10 system in the offspring. *Food Chem. Toxicol.* 1996; 34: 547-554 #222
- 11 123 A. Thuvander, E. Funseth, A. Breitholtz-Emanuelsson, I. P. Hallen and  
12 A.Oskarsson. Effects of ochratoxin A on the rat immune system after  
13 subchronic exposure. *Nat. Toxins.* 1996; 4: 141-7 #223
- 14 124 L. Alvarez, A. G. Gil, O. Ezpeleta, J. A. Garcia-Jalon and A. L. D. Cerain.  
15 Immunotoxic effects of ochratoxin A in Wistar rats after oral administration.  
16 *Food Chem. Toxicol.* 2004; 42: 825-834 #238
- 17 125 M. Kanisawa, S. Suzuki, Y. Kozuka and M. Yamazaki. Histopathological  
18 studies on the toxicity of ochratoxin A in rats 1. Acute oral toxicity. *Toxicol.*  
19 *Appl. Pharmacol.* 1977; 41: 55-64 #141
- 20 126 P. Dwivedi and R. B. Burns. Pathology of ochratoxicosis A in young broiler  
21 chicks. *Res.Vet.Sci.* 1984; 36: 92-103 #91
- 22 127 V. Rupic, B. Liker, S. Muzic, I. C. Bogdanic and I. Balzer. The effects of  
23 ochratoxin A in feed on the blood content of lipids and proteins in chickens. [in  
24 Serbo-Croatian]. *Arh. Hig. Rada. Toxikol.* 1978; 29: 139-145 #546
- 25 128 P. Dwivedi and R. B. Burns. Effect of ochratoxin A on immunoglobulins in  
26 broiler chicks. *Res.Vet.Sci.* 1984; 36: 117-121 #92
- 27 129 M. L. Cambell, J. D. May Jr, W. E. Huff and J. A. Doerr". Evaluation of  
28 immunity of young broiler chickens during simultaneous aflatoxicosis and  
29 ochratoxicosis. *Poult. Sci.* 1983; 62: 2138-2144 #78
- 30 130 R. B. Harvey, L. F. Kubera, S. A. Naqi, J. E. Gyimah, D. E. Corrier, B.  
31 Paningrahy and T. D. Philips. Immunologic effects of low levels of ochratoxin  
32 A in ovo: utilization of a chicken embryo model. *Avian Dis.* 1987; 31: 787-791  
33 #127
- 34 131 G. S. Singh, H. V. Chauhan, G. J. Jha and K. K. Singh. Immunosuppression  
35 due to chronic ochratoxicosis in broiler chicks. *J.Comp.Pathol.* 1990; 103:  
36 399-410 #206
- 37 132 Y. Grosse, L. Chekir-Ghedira, A. Huc, S. Obrecht-Pflumio, G. Dirheimer, H.  
38 Bacha and A. Pfohl-Leszkowicz. Retinol, ascorbic acid and alpha-tocopherol

- 1 prevent DNA adduct formation in mice treated with the mycotoxins  
2 ochratoxin A and zearalenone. *Cancer Lett.* 1997; 114: 225-229 #284
- 3 133 A. Pfohl-Leschkowitz, E. Pinelli, H. Barsch, U. Mohr and M. Castegnaro. Sex-  
4 and strain-specific expression of cytochrome P450s in ochratoxin A-induced  
5 genotoxicity and carcinogenicity in rats. *Mol. Carcinog.* 1998; 23: 76-85 #328
- 6 134 E. Hietanen, H. Bartsch, J. C. Béréziate, M. Castegnaro and J. Michelon.  
7 Characterization of the cytochrome P450 isozyme that metabolizes ochratoxin  
8 A, using metabolic inducers, inhibitors, and antibodies. In: Castegnaro, M.,  
9 Plestina, R., Dirheimer, G., Chernozemsky, I. N. and Bartsch, H., eds,  
10 *Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours*. (IARC  
11 Scientific Publication No. 115), Lyon: IAPC Press. 1991; 297-304 #509
- 12 135 J. Fink-Gremmels, A. John and M. J. Blom. Toxicity and metabolism of  
13 ochratoxin A. *Nat. Toxins.* 1995; 3: 214-220 #100
- 14 136 C. E. Adlouni, E. Pinelli, B. Azemar, D. Zaoui, P. Beane and A.  
15 Pfohl-Leschkowitz. Phenobarbital increases DNA adduct and metabolites  
16 formed by ochratoxin A: Role of CYP 2C9 and microsomal  
17 glutathione-S-transferase. *Environ. Mol. Mutag.* 2000; 35: 123-131 #94
- 18 137 D. Hoehler, R. R. Marquardt, A. R. McIntosh and H. Xiao. Free radical  
19 generation an induced by ochratoxin A and its analogs in bacteria (*Batillus*  
20 *brevis*). *J. Biol. Chem.* 1996; 271: 27388-27394 #130
- 21 138 D. Hoehler, R. R. Marquardt, A. R. McIntosh and G. M. Hatch. Induction of  
22 free radicals in hepacytes, mitochondria and microsomes of rats by ochratoxin  
23 A and its analogs. *Biochim. Biophys. Acta.* 1997; 1357: 225-233 #131
- 24 139 I. G. Gillman, T. N. Clark and R. A. Manderville. Oxidation of ochratoxin A by  
25 an Fe-porphyrin system: Model for enzymatic activation and DNA cleavage.  
26 *Chem. Res. Toxicol.* 1999; 12: 1066-1076 #120
- 27 140 A. Pfohl-Leschkowitz, H. Bartsch, B. Azemar, U. Mohr, J. Esteve and M.  
28 Castegnaro. MESNA protects rats against nephrotoxicity but not  
29 carcinogenicity induced by ochratoxin A, implicating two separate pathways.  
30 *Med. Biol.* 2002; 9: 37-43 #329
- 31 141 R. A. Manderville. A case for the genotoxicity of ochratoxin A by bioactivation  
32 and covalent DNA adduction. *Chem. Res. Toxicol.* 2005; 18: 1091-1097 #312
- 33 142 J. Dai, G. Park, J. L. Perry, Y. V. Il'ichev, D. A. Bow, J. B. Pritchard, V. Faucet,  
34 A. Pfohl-Leschkowitz, R. A. Manderville and J. D. Simon. Molecular aspects of  
35 the transport and toxicity of ochratoxin A. *Acc. Chem. Res.* 2004; 37: 874-881  
36 #256
- 37 143 J. Dai, M. W. Wright and R. A. Manderville. An oxygen-bonded  
38 c8-deoxyguanosine nucleoside adduct of pentachlorophenol by peroxidase

- 1 activation: evidence for ambident c8 reactivity by phenoxy radicals. Chem  
2 Res Toxicol. 2003; 16: 817-21 #1018
- 3 144 R. F. Omar, H. V. Gelboin and A. D. Rahimtula. Effect of cytochrome p450  
4 induction on the metabolism and toxicity of ochratoxin A. Biochem.Pharmacol.  
5 1996; 51: 207-216 #183
- 6 145 J. C. Seegers, L. H. Bohmer, M. C. Kruger, M. L. Lottering and M. d. Kock. A  
7 comparative study of ochratoxin A-induced apoptosis in hamster kidney and  
8 HeLa cells. Toxicol.Appl.Pharmacol. 1994; 129: 1-11 #204
- 9 146 H. Xiao, S. Madhyastha, R. R. Marquardt, S. Li, J. K. Vodela, A. A. Frohlich  
10 and B. W. Kemppainen. Toxicity of ochratoxin A, its opened lactone form and  
11 several of its analog: Structure-activity relationship. Toxicol.Appl.Pharmacol.  
12 1996; 137: 182-192 #235
- 13 147 J. C. Gautier, J. Richoz, D. H. Welte, J. Markovic, E. Gremaud, F. P.  
14 Guengerich and R. J. Turesky. Metabolism of ochratoxin A: Absence of  
15 formation of genotoxic derivatives by human and rat enzymes. Chem. Res.  
16 Toxicol. 2001; 14: 34-45 #281
- 17 148 C. Schlatter, R. J. Studer and T. Rasonyi. Carcinogenicity and kinetic aspects  
18 of ochratoxin A. Food Addit.Contam. 1996; 13(suppl.): 43-44 #201
- 19 149 A. Pfohl-Leszkowicz and R. A. Manderville. Ochratoxin A: An overview on  
20 toxicity and carcinogenicity in animals and humans. Mol. Nutr. Food Res.  
21 2007; 51(1): 61-99 #467
- 22 150 R. J. Turesky. Perspective: ochratoxin A is not a genotoxic carcinogen.  
23 Chem.Res.Toxicol. 2005; 18: 1082-1090 #356
- 24 151 S. Obrecht-Pflumio and G. Dirheimer. In vitro DNA and dGMP adducts  
25 formation caused by ochratoxin A. Chem. Biol. Interactions. 2000; 124: 29-44  
26 #320
- 27 152 A. Pfohl-Leszkowicz and M. Castegnaro. Further arguments in favour of  
28 direct covalent binding of ochratoxin A (OTA) after metabolic  
29 biotransformation. Food Addit.Contam. 2005; 22: 75-87 #327
- 30 153 Y. Grosse, I. Baudrimont, M. Castegnaro, A. M. Betbeder, E. E. Creppy, G.  
31 Dirheimer and A. Pfohl-Leszkowicz. Formation of ochratoxin A metabolites  
32 and DNA adducts in monkey kidney cells. Chem. Biol. Interactions. 1995; 95:  
33 175-187 #283
- 34 154 V. Faucet, A. Pfohl-Leszkowicz, J. Dai, M. Castegnaro and R. A. Manderville.  
35 Evidence for covalent DNA adduction by ochratoxin A following chronic  
36 exposure to rats and subacute exposure to pig. Chem.Res.Toxicol. 2004; 17:  
37 1289-1296 #274
- 38 155 A. Mally, H. Zepnik, P. Wanek, E. Eder, K. Kingley, H. Ihmels, W. Volkel and W.

- 1 Dekant. Ochratoxin A: lack of formation of covalent DNA adducts.  
2 Chem.Res.Toxicol. 2004; 17: 234-242 #307
- 3 156 T. Delatour, A. Mally, J. Richoz, S. Ozden, W. Dekant, H. Ihmels, D. Otto, D.  
4 Gasparutto, M. Marin-Kuan, B. Schilter and C. Cavin. Absence of  
5 2'-deoxyguanosine-carbon 8-bound ochratoxin A adduct in rat kidney DNA  
6 monitored by isotope dilution LC-MS/MS. Mol.Nutr.Food Res. 2008; 52(4):  
7 472-482 #259
- 8 157 A. Mally and W. Dekant. DNA adduct formation by ochratoxin A: review of the  
9 available evidence. Food Addit.Contam. 2005; 22(1): 65-74 #306
- 10 158 M. Tozlovanu, V. Faucet-Marquis, A. Pfohl-Leszkowicz and R. A. Mandeville.  
11 Genotoxicity of the hydroquinone metabolite of ochratoxin A:  
12 Structure-activity relationship for covalent DNA adduction. Chem.Res.Toxicol.  
13 2006; 18: 1241-1247 #506
- 14 159 A. Pfohl-Leszkowicz, K. Chakor, E. Creppy and G. Dirheimer. DNA adduct  
15 formation in mice treated with ochratoxin A. In: Castegnaro,M., Plestina,R.,  
16 Dirheimer,G., Chernozemsky,I.N. and Bartsch,H., eds, Mycotoxins, Endemic  
17 Nephropathy and Urinary Tract Tumours. Lyon, France, Internationak  
18 Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publications No. 115). 1991;  
19 245-253 #504
- 20 160 A. Pfohl-Leszkowicz, Y. Grosse, A. Kane, E. E. Creppy and G. Dirheimer.  
21 Differential DNA adduct formation and disappearance in three mouse tissues  
22 after treatment with the mycotoxin ochratoxin A. Mutat Res. 1993; 289:  
23 265-73 #1015
- 24 161 J. E. Jennings-Gee, M. Tozlovanu, R. Manderville, M. S. Miller, A.  
25 Pfohl-Leszkowicz and G. G. Schwartz. Ochratoxin A: In Utero Exposure in  
26 Mice Induces Adducts in Testicular DNA. Toxins (Basel). 2010; 2: 1428-1444  
27 #1016
- 28 162 M. Castegnaro, U. Mohr, A. Pfohl-Leszkowitz, J. Esteve, J. Steinmann, T.  
29 Tillmann, J. Michelon and H. Bartsch. Sex- and strain-specific induction of  
30 renal tumors by ochratoxin A in rats correlates with DNA adduction.  
31 Int.J.Cancer. 1998; 77: 70-75 #248
- 32
- 33 163 K. Gross-Steinmeyer, J. Weymann, H. G. Hege and M. Metzler. Metabolism  
34 and lack of DNA reactivity of the mycotoxin ochratoxin A in cultured rat and  
35 human primary hepatocytes. J.Agric.Food Chem. 2002; 50: 938-945 #285
- 36 164 EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on  
37 a request from the Comission related to ochratoxin A in food. the EFSA  
38 Journal. 2006; 365: 1-56 #273

- 1 165 G. Aydin, N. Ozcelik, E. Cicek and M. Soyoz. Histopathologic changes in liver  
2 and renal tissues induced by ochratoxin A and melatonin in rats.  
3 Hum.Exp.Toxicol. 2003; 22: 383-391 #243
- 4 166 J. Dai, M. W. Wright and R. A. Manderville. Ochratoxin a forms a  
5 carbon-bonded c8-deoxyguanosine nucleoside adduct: implications for c8  
6 reactivity by a phenolic radical. J Am Chem Soc. 2003; 125: 3716-7 #1035
- 7 167 P. G. Mantle, V. Faucet-Marquis, R. A. Manderville, B. Squillaci and A.  
8 Pfohl-Leszkowicz. Structures of covalent adducts between DNA and  
9 ochratoxin a: a new factor in debate about genotoxicity and human risk  
10 assessment. Chem Res Toxicol. 2010; 23: 89-98 #663
- 11 168 J. A. Swenberg and R. R. Maronpot. Chemically induced cell proliferation as a  
12 criterion in selecting doses for long-term bioassays. In: Chemically Induced  
13 Cell Proliferation: Implications for Risk Assessment ,New York: Wiley-Liss.  
14 1991; 245-251 #510
- 15 169 D. R. Dietrich and J. A. Swenberg. Renal carcinogenesis. In: Hook,J.B. and  
16 Goldstein,R.S., eds, Toxicology of the Kidney., New York: Raven Press. 1993;  
17 495-537 #511
- 18 170 G. C. Hard. Mechanisms of chemically induced renal carcinogenesis in the  
19 laboratory rodent. Toxicol. Pathol. 1998; 26: 104-112 #126
- 20 171 M. Marin-Kuan, V. Ehrlich, T. Delatour, C. Cavin and B. Schilter. Evidence for  
21 a role of oxidative stress in the carcinogenicity of ochratoxin a. J Toxicol. 2011;  
22 2011: 645361 #657
- 23 172 C. Cavin, T. Delatour, M. Marin-Kuan, F. Fenaille, D. Holzhauser, G.  
24 Guignard, C. Bezencon, D. Piguet, V. Parisod, J. Richoz-Payot and B. Schilter.  
25 Ochratoxin A-mediated DNA and protein damage: roles of nitrosative and  
26 oxidative stresses. Toxicol Sci. 2009; 110: 84-94 #371
- 27 173 I. Baudrimont, A. M. Betbeder, A. Ghabi, A. Pfohl-Leszkowitz, G. Dirheimer  
28 and E. E. Creppy. Effect of superoxide dimstase and catalase on the  
29 nephrotoxicity induced by subchronical administration of ochratoxin A in rats.  
30 Toxicology. 1994; 89: 101-111 #58
- 31 174 A. A. Bertelli, M. Migliori, C. Filippi, N. Gagliano, E. Donetti, V. Panichi, V.  
32 Scalori, R. Colombo, C. Mannari, J. P. Tillement and L. Giovannini. Effect of  
33 etanol and red wine on ochratoxin A-induced experimental acute  
34 nephrotoxicity. J.Agric.Food Chem. 2005; 53: 6924-6929 #245
- 35 175 N. Gagliano, C. Torri, E. Donetti, F. Grizzi, F. Costa, A. E. Bertelli, M. Migliori,  
36 C. Filippi, M. Bedoni, V. Panichi, L. Giovannini and M. Gioia. Ochratoxin  
37 A-induced renal cortex fibrosis and epithelial-to-mesenchymal transition:  
38 moleculae mechanism of ochratoxin A injury and potential effects of red wine.

- 1 Mol.Med. 2005; 11: 30-38 #280
- 2 176 C. D. Giacomo, R. Acquaviva, A. Piva, V. Sorrenti, L. Vanella, G. Piva, G.  
3 Casadei, L. F. L., A. Ritieni, M. Bognanno, L. D. Renzo, M. L. Barcellona, M.  
4 Morlacchini and F. Galvano. Protective effect of cyanidin 3-O-beta-D-glucoside  
5 on ochratoxin A-mediated damage in the rat. Br. J. Nutr. 2007; 98: 937-943  
6 #458
- 7 177 C. Cavin, T. Delatour, M. Marin-Kuan, D. Holzhauser, L. Higgins, C. Bezencon,  
8 G. Guignard, S. Junod, J. Richoz-Payot, E. Gremaud, J. D. Hayes, S. Nestler, P.  
9 Mantle and B. Schilter. Reduction in antioxidant defence may contribute to  
10 ochratoxin A toxicity and carcinogenicity. Toxicol.Sci. 2007; 96: 30-39 #250
- 11 178 A. M. Domijan, M. Peraica, A. L. Vrdoljak, B. Radić, V. Zlender and R. Fuchs.  
12 The involvement of oxidative stress in ochratoxin A and fumonisin B1 toxicity  
13 in rats. Mol. Nutr. Food Res. 2007; 51: 1147-1151 #452
- 14 179 S. S. Palabiyik, P. Erkekoglu, N. D. Zeybek, M. Kizilgun, D. E. Baydar, G.  
15 Sahin and B. K. Giray. Protective effect of lycopene against ochratoxin A  
16 induced renal oxidative stress and apoptosis in rats. Exp Toxicol Pathol. 2013;  
17 #673
- 18 180 M. Gekle, G. Schwerdt, R. Freudinger, S. Mildemberger, D. Wilflingseder, V.  
19 Pollack, M. Dander and H. Schramek. Ochratoxin A induces JNK activation  
20 and apoptosis in MDCK-C7 cells at nanomolar concentrations. J Pharmacol  
21 Exp Ther. 2000; 293: 837-44 #116
- 22 181 G. Ranaldi, E. Mancini, S. Ferruzza, Y. Sambuy and G. Perozzi. Effects of red  
23 wine on ochratoxin A toxicity in intestinal Caco-2/TC7 cells. Toxicol.In Vitro.  
24 2007; 21: 204-210 #332
- 25 182 A. M. Domijan, M. Peraica, Z. Ferencic, S. Cuzic, R. Fuchs, A. Lucic and B.  
26 Radić. Ochratoxin A-induced apoptosis in rat kidney tissue. Arh. Hig. Rada  
27 Toksikol. 2004; 55: 243-248 #262
- 28 183 C. Sauviant, H. Holzinger and M. Gelke. The nephrotoxin ochratoxin A induces  
29 key parameters of chronic interstitial nephropathy in renal proximal tubulae  
30 cells. Cell physiol. Biochem. 2005; 15: 125-134 #337
- 31 184 C. Sauviant, H. Holzinger and M. Gelke. Proximal tubular toxicity of  
32 ochratoxin A is amplified by simultaneous inhibition of the extracellular  
33 signal-regulated kinases 1/2. J.Pharmacol.Exp.Ther. 2005; 313: 234-241 #338
- 34 185 G. Schwerdt, H. Holzinger, C. Sauviant, M. Königs, H.-U. Humpt and M.  
35 Gekle. Long-term effects of ochratoxin A on fibrosis and cell death in human  
36 proximal tubule of fibroblast cells in primary culture. Toxicology. 2007; 232:  
37 57-67 #342
- 38 186 M. Marin-Kuan, S. Nestler, C. Verguet, C. Bezencon, D. Piguet, T. Delatour, P.

- 1 Mantle, C. Cavin and B. Schilter. MAPK-ERK activation in kidney of male  
2 rats chronically fed ochratoxin A at a dose causing a significant incidence of  
3 renal carcinoma. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2007; 224: 174-181 #316
- 4 187 K. Stemmer, H. Ellinger-Ziegelbauer, H. J. Ahr and D. R. Dietrich.  
5 Carcinogen-specific gene expression profiles in short-term treated Eker and  
6 wild\*type rats indicative of pathways involved in renal tumorigenesis. *Cancer*  
7 *Res.* 2007; 67: 4052-4068 #348
- 8 188 E. Rached, E. Pfeiffer, W. Dekant and A. Mally. Ochratoxin A: apoptosis and  
9 aberrant exit from mitosis due to perturbation of microtubule dynamics.  
10 *Toxicol.Sci.* 2006; 92: 78-86 #330
- 11 189 Y. Wang, J. Liu, J. Cui, L. Xing, J. Wang, X. Yan and X. Zhang. ERK and p38  
12 MAPK signaling pathways are involved in ochratoxin A-induced G2 phase  
13 arrest in human gastric epithelium cells. *Toxicol Lett.* 2012; 209: 186-92 #618
- 14 190 M. Adler, K. Müller, E. Rached, W. Dekant and A. Mally. Modulation of key  
15 regulators of mitosis linked to chromosomal instability is an early event in  
16 ochratoxin A carcinogenicity. *Carcinogenesis.* 2009; 30: 711-719 #377
- 17 191 E. Taniai, H. Hayashi, A. Yafune, M. Watanabe, H. Akane, K. Suzuki, K.  
18 Mitsumori and M. Shibutani. Cellular distribution of cell cycle-related  
19 molecules in the renal tubules of rats treated with renal carcinogens for 28  
20 days: relationship between cell cycle aberration and carcinogenesis. *Arch*  
21 *Toxicol.* 2012; 86: 1453-64 #639
- 22 192 A. Luhe, H. Hildebrand, U. Bach, T. Dingermann and H. J. Ahr. A new  
23 approach to studying ochratoxin A (OTA)-induced nephrotoxicity: expression  
24 profiling in vivo and in vitro employing cDNA microarrays. *Toxicol Sci.* 2003;  
25 73: 315-28 #636
- 26 193 M. Marin-Kuan, S. Nestler, C. Verguet, C. Bezencon, D. Piguet, R.  
27 Mansourian, J. Holzwarth, M. Grigorov, T. Delatour, P. Mantle, C. Cavin and  
28 B. Schilter. A toxicogenomics approach to identify new plausible epigenetic  
29 mechanisms of ochratoxin A carcinogenicity in rat. *Toxicol.Sci.* 2006; 89:  
30 120-134 #315
- 31 194 E. Taniai, A. Yafune, H. Hayashi, M. Itahashi, Y. Hara-Kudo, K. Suzuki, K.  
32 Mitsumori and M. Shibutani. Aberrant activation of ubiquitin D at G2 phase  
33 and apoptosis by carcinogens that evoke cell proliferation after 28-day  
34 administration in rats. *J Toxicol Sci.* 2012; 37: 1093-111 #638
- 35 195 D. Hibi, A. Kijima, Y. Suzuki, Y. Ishii, M. Jin, Y. Sugita-Konishi, T. Yanai, A.  
36 Nishikawa and T. Umemura. Effects of p53 knockout on ochratoxin A-induced  
37 genotoxicity in p53-deficient gpt delta mice. *Toxicology.* 2013; 304: 92-9 #643
- 38 196 P. Jennings, C. Weiland, A. Limonciel, K. M. Bloch, R. Radford, L. Aschauer, T.

- 1           McMorrow, A. Wilmes, W. Pfaller, H. J. Ahr, C. Slattery, E. A. Lock, M. P. Ryan  
2           and H. Ellinger-Ziegelbauer. Transcriptomic alterations induced by  
3           Ochratoxin A in rat and human renal proximal tubular in vitro models and  
4           comparison to a rat in vivo model. *Arch Toxicol.* 2012; 86: 571-89 #635
- 5 197       X. L. Shen, Y. Zhang, W. Xu, R. Liang, J. Zheng, Y. Luo, Y. Wang and K. Huang.  
6           An iTRAQ-based mitoproteomics approach for profiling the nephrotoxicity  
7           mechanisms of ochratoxin A in HEK 293 cells. *J Proteomics.* 2013; 78: 398-415  
8           #644
- 9 198       D. Hibi, A. Kijima, K. Kuroda, Y. Suzuki, Y. Ishii, M. Jin, M. Nakajima, Y.  
10          Sugita-Konishi, T. Yanai, T. Nohmi, A. Nishikawa and T. Umemura. Molecular  
11          mechanisms underlying ochratoxin A-induced genotoxicity: global gene  
12          expression analysis suggests induction of DNA double-strand breaks and cell  
13          cycle progression. *J Toxicol Sci.* 2013; 38: 57-69 #665
- 14  
15  
16