

1 III. 安全性に係る知見の概要  
2 2. 実験動物などにおける毒性  
3 (8) 毒性試験のまとめ

4 OTA は腎毒性、発生毒性、免疫毒性及び発がん性を有することが、実験動物を用いた毒  
5 性試験により示されている。OTA は、消化器官から吸収され、多くの動物種において血液  
6 を経由して主に腎臓に分布する。OTA の感受性は、動物種及び雌雄により差があり、OTA  
7 の種特異的な代謝がその感受性に関与していると考えられている。OTA は体内で酸化、加  
8 水分解、ラクトン環の開環、抱合体形成等の代謝を受けて様々な代謝物が産生される。OTA  
9 の代謝物(Ⅲ、1、(1)④代謝の項参照)のほとんどはその毒性が OTA と同等か低いこ  
10 とが示されている。

11  
12 実験動物を用いた亜急性毒性試験では、OTA を投与した実験動物すべてに尿細管の部位  
13 特異的な腎毒性が認められた。傷害部位は腎臓髄質外層外帯の近位尿細管(S3)で、巨大  
14 核細胞及び肥大した細胞が特異的にみられ、尿細管の萎縮及び組織破壊も観察された。ラ  
15 ットにおいて、雌雄いずれも用量及び投与期間依存的にこれらの所見の増強が認められた。  
16 OTA は腎臓において有機アニ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  
17 細管に選択的な OTA 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  
18 機アニオン輸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考えられている。実  
19 験動物による亜急性毒性試験において、最も低い用量で毒性が認められたのはブタ(雌)  
20 で、90日間8、40又は160 µg/kg 体重/日の OTA を混餌投与した結果、用量依存的に TmPAH  
21 及び TmPAH のイヌリンクリアランスに対する割合の減少並びに尿糖が増加した。8 µg/kg  
22 体重/日 OTA 投与群では9頭中4頭、40 µg/kg 体重/日以上 OTA 投与群ではすべてのブ  
23 タの尿細管上皮細胞に病理所見が観察された。ブタにおける LOAEL は 8 µg/kg 体重/日  
24 あった。

25 慢性毒性・発がん性試験では、げっ歯類に OTA を経口投与すると雄特異的に主に腎臓  
26 髄質外帯に腎細胞腺腫及び腎細胞癌が発生した。NTP におけるラットに 0、21、70 又は  
27 210 µg/kg 体重の OTA を週 5 回強制投与した 2 年間発がん試験では、70 µg/kg 体重以  
28 上の用量で雄ラットに腎細胞腺腫及び腎細胞癌が認められた。NOAEL は 21 µg/kg 体重  
29 (週 5 回投与)であった。この NTP 試験のデータを基に BMD 法により定量的評価を実  
30 施したところ、適合モデルのうち最も低い BMDL<sub>10</sub> を算出したのは、LogProbit  
31 (Restriction : off) モデルとなり、BMD<sub>10</sub> は 23.7 µg/kg 体重/日、BMDL<sub>10</sub> は 16.1 µg/kg  
32 体重/日であった。40 µg/kg 体重/日の OTA を 2 年間 6 頭のブタに投与した結果、進行性  
33 の腎臓障害がみられたが、腎不全は認められなかった。

34 発生毒性及び免疫毒性は、いずれも腎臓への影響と比べると 1~2 桁高い用量で観察さ  
35 れた。

36 遺伝毒性試験の結果、Ames 試験では代謝活性化の有無にかかわらずほとんどが陰性で  
37 あり、酵母細胞を用いた SOS 試験及び哺乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験の結  
38 果のほとんども陰性であった。

39 一方、培養細胞において OTA が一本鎖 DNA 切断を誘導することが示されており、OTA

1 を投与したマウス又はラットの脾臓、肝臓、腎臓等においてもコメットアッセイの結果は  
2 陽性であった。コメットアッセイによって示される DNA 損傷の量は抗酸化剤によって抑  
3 制されることが示されている。DNA 修復を示す不定期 DNA 合成では、ラット肝細胞、ブ  
4 タ膀胱上皮細胞、ヒト尿路上皮細胞において陽性であった。姉妹染色分体交換が *in vitro*  
5 のいくつかの試験でみられたが、*in vivo* の試験では陰性であった。小核試験は、*in vitro*、  
6 *in vivo* 共に陽性であった。*In vitro* の染色体異常試験では、陽性及び陰性の結果が得られ  
7 ているが、ラットに発がん用量を経口投与した試験では陰性、マウスに腹腔内投与した試  
8 験では陽性であった。トランスジェニックラット(*gpt delta*) を用いた *in vivo* 遺伝毒性試  
9 験では、腎臓髄質外帯特異的に DNA 欠失がみられたが、同部位における点突然変異は検  
10 出されなかったことが報告されている。

11  
12 OTA が生体内で代謝されて DNA に直接作用するか否かについて、以下のようにさまざ  
13 まな試験が実施されている。*in vitro* 試験では、光照射により OTA がグアニン残基と付加  
14 体を形成することが示されている。しかし、培養細胞を用いた *in vitro* 試験及びラットに  
15 OTA を投与した *in vivo* 試験における DNA 付加体形成については、ポストラベリング法  
16 によりスポットは認められるが、これらのスポットが OTA の DNA 付加体である確認は  
17 されていない。更に、 $[H^3]$  又は $[C^{14}]$ でラベルした OTA をラットに投与した *in vivo* 試験  
18 において検出感度はポストラベリング法と同等であったが、付加体形成は認められていな  
19 い。以上より、現時点での知見では、OTA 又は OTA の代謝物が DNA に共有結合して発  
20 がんを誘発する明らかな証拠は確認できず、OTA が付加体を形成する可能性は極めて低い  
21 と考えられた。

22 OTA の非遺伝毒性発がん物質としてのメカニズムについて、酸化ストレス、ミトコンド  
23 リアの機能低下、細胞増殖とアポトーシスの変化、細胞周期の破たん、ヒストン等のアセ  
24 チル化阻害、MAP キナーゼ等のシグナル伝達の変化、フェニルアラニン-tRNA 合成酵素  
25 及びタンパク合成酵素阻害等エピジェネティックなメカニズムが報告されており、様々な  
26 要因が寄与していると考えられた。

27  
28