

1 (3) 慢性毒性・発がん性

2 ① マウスを用いた 2 年間発がん性試験 (National Toxicology Program :
3 NTP)

4 雌雄 B6C3F₁/Nctr BR マウス (一群雌雄それぞれ 48 匹) に精製 FB1 (純
5 度>96%) を 2 年間混餌投与する発がん性試験が実施された。FB1 の投与量
6 は、雄では、0、5、15、80 又は 150 mg/kg 飼料 (0、0.6、1.7、9.7 又は 17.1
7 mg/kg 体重/日相当)、雌では、0、5、15、50 又は 80 mg/kg 飼料 (0、0.7、
8 2.1、7.1 又は 12.4 mg/kg 体重/日相当) であった。

9 2 年間発がん性試験の結果、FB1 を投与しない対照群と比べて、すべての
10 FB1 投与群の雌雄マウスの体重に違いはみられなかった。生存率は、80
11 mg/kg 飼料以上の投与群の雌雄マウスで明らかに減少した。雌マウスでは、
12 対照群と比較して 50 mg/kg 飼料以上の FB1 投与群で、相対肝臓重量、肝
13 細胞肥大と肝細胞のアポトーシスの発生頻度が有意に増加した。腫瘍に関し
14 ては、用量依存的な肝細胞腺腫及び肝細胞癌の増加が認められ、いずれも 50
15 mg/kg 飼料以上の FB1 投与群で、対照群に比べて発生頻度が有意に増加し、
16 増加傾向 (positive trend) が認められた (表 1)。雄マウスでは、15 mg/kg
17 飼料以上 FB1 投与群で、対照群と比較して肝細胞肥大が有意に増加したが、
18 肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度と FB1 投与量に相関はみられなかった。
19 発がんを指標とした FB1 の NOAEL は 15 mg/kg 飼料であった。(参照 1.
20 NTP (2001) #103, 2. PC Howard, et al. (2001) #188)。

21
22

23 表 1 FB1 を 2 年間混餌投与した雌マウスにおける肝腫瘍の発生頻度

FB1 投与量 (mg/kg 飼 料)	0	5	15	50	80
腺腫(%)	5/47(11)	3/48(6.3)	1/48(2.0)	16/47(34)	31/45(69)
Poly-k 検定	P=0.0001	P=0.3314N	P=0.0862N	P=0.0047	P=0.0001
がん(%)	0/47(0)	0/48(0)	0/48(0)	10/47(21)	9/45(20)
Poly-k 検定	P=0.0001	—	—	P=0.0007	P=0.0007
腺腫及び/ 又はがん (%)	5/47(11)	3/48(6)	1/48(2)	19/47(40)	39/45(87)
Poly-k 検定	P=0.0001	P=0.3314N	P=0.0862N	P=0.0005	P=0.0001

24 NTP 試験結果より(参照 1. NTP (2001) #103)

25

26 ② ラットを用いた 2 年間発がん性試験

27 BD IXラット (一群 25 匹、雌雄不明) に 0 又は 50 mg/kg (0 又は 1.6

1 mg/kg 体重/日、JECFA 換算) の FB1 (純度>90%) を 26 か月目まで混餌投
2 与する発がん性試験が実施された。ラットは、投与開始 6、12、20 及び 26
3 か月目に 5 匹ずつ安楽殺された。FB1 投与群では、投与開始 18 か月目以降
4 に肺炎により死亡した 5 匹を含む 15 匹のラットすべてに肝硬変、再生結節
5 及び胆管線維症が認められ、そのうちの 10 匹に肝細胞癌が認められた。FB1
6 投与群の腎臓には、リンパ球の浸潤がみられる限局性又はびまん性の間質性
7 腎炎及び軽度の膜性増殖性糸球体変性が認められた(参照 3. WC
8 Gelderblom, et al. (1991) #179)。低用量の FB1 を投与した場合の影響を調
9 べる目的で、BD IX ラット (一群 20 匹、雌雄不明) に 1、10 又は 25 mg/kg
10 飼料 (0.03、0.3 又は 0.8 mg/kg 体重/日、JECFA 換算) の FB1 (純度>90%)
11 を 24 か月間混餌投与した結果、腫瘍は認められなかった(参照 4. WC
12 Gelderblom, et al. (2001) #186)。

13

14 ③ ラットを用いた 2 年間発がん性試験 (NTP)

15 雌雄の F344/N ラット (一群雌雄それぞれ 40~48 匹) に精製 FB1 (純度
16 >96%) を 2 年間 (105 週) 混餌投与する発がん性試験が実施された。FB1 の
17 投与量は、雄では 0、5、15、50 又は 150 mg/kg 飼料 (0、0.25、0.76、2.5
18 又は 7.5 mg/kg 体重/日相当)、雌では 0、5、15、50 又は 100 mg/kg 飼料
19 (0、0.31、0.91、3.0 又は 6.1 mg/kg 体重/日相当) であった。

20 2 年間発がん試験の結果、雌雄ともに FB1 投与量と生存率に相関関係は
21 みられず、用量依存的な体重の変化もみられなかった。雄ラットでは 50
22 mg/kg 飼料以上、雌ラットでは 15 mg/kg 飼料以上の FB1 投与群の腎臓相
23 対重量が対照群と比較して減少した。50 mg/kg 飼料以上の雄ラット及び
24 100 mg/kg 飼料の雌ラット FB1 投与群の腎臓に好塩基性尿細管とともに細
25 胞死が認められた。15 mg/kg 飼料の雄ラット FB1 投与群にも同様の腎臓変
26 性がみられたが、軽度であった。50 mg/kg 飼料以上の雄ラット FB1 投与群
27 では、尿細管上皮過形成の発生頻度が有意に増加した。100 mg/kg 飼料の
28 FB1 を給餌した雌ラットにも同様の過形成がみられたが、発生頻度は低く、
29 対照群と比較して統計的に有意ではなかった。0、50 及び 150 mg/kg 飼料以
30 上の雄ラット FB1 投与群において、慢性進行性腎炎 (CPN) をスコア化し
31 て比較した結果、FB1 投与群の CPN のスコアは FB1 を投与しない対照群
32 に比べて低かった。雄ラットに用量依存的な腎腺腫及び腎細胞癌の増加が認
33 められ、50 mg/kg 飼料以上の FB1 投与群では、腎腺腫及び腎細胞癌を合わ
34 せた腫瘍発生率が有意に増加し、増加傾向 (positive trend) も明らかであっ
35 た (表 2)。雌に FB1 投与と関連した腫瘍はみられなかった。発がんを指標
36 とした FB1 の NOAEL は 15 mg/kg 飼料であった。(参照 1. NTP (2001)
37 #103, 2. PC Howard, et al. (2001) #188, 5. GC Hard, et al. (2001) #187)。

38

1
2

表 2 FB1 を 2 年間混餌投与した雄ラットにおける腎腫瘍の発生頻度

FB1 投与量 (mg/kg 飼料)	0	5	15	50	150
腺腫(%)	0/48(0)	0/40(0)	0/48(0)	2/48(4)	5/48(10)
Poly-k 検定	P=0.0004	—	—	P=0.2293	P=0.0314
がん(%)	0/48(0)	0/40(0)	0/48(0)	7/48(15)	10/48(21)
	P=0.0001	—	—	P=0.0059	P=0.0008
腺腫及び/ 又はがん(%)	0/48(0)	0/40(0)	0/48(0)	9/48(19)	15/48(31)
	P=0.0001	—	—	P=0.0011	P=0.0001

3 NTP 試験結果より(参照 1. NTP (2001) #103)

4
5

6 ④ その他の試験

7 ラットを用いて FB1 のイニシエーション作用が調べられている。

8 F344/N ラット (雄、一群 5 匹) に FB1 を含まない飼料又は 1000 mg/kg
9 (100 mg/kg 体重/日に相当：事務局換算¹⁾) の FB1 を含む飼料を 26 日間
10 給餌するイニシエーション試験の結果、肝細胞変性及び肝細胞壊死と共に
11 γ -グルタミルトランスペプチターゼ (GGT) 陽性細胞巢の有意な増加が認め
12 られた。一方、0、50 又は 100 mg/kg 体重の用量で FB1 を単回投与するイ
13 ニシエーション試験の結果、GGT 陽性細胞巢の増加は認められなかった(参
14 照 6. WC Gelderblom, et al. (1992) #193)。

15 F344/N ラット (雄、一群 5 匹) に 0~750 mg/kg 飼料の FB1 を 14 又は
16 21 日間混餌投与するイニシエーション試験が実施された。プロモーション
17 処置として、20 mg/kg 体重/日の 2-アセチルアミノフルオレン (2-AAF)
18 を 3 日間経口投与後、部分肝切除し、部分肝切除後 2 週間目目にラットを
19 安楽殺して、肝臓の GGT 陽性細胞巢を観察した。250 mg/kg 飼料 (14.7
20 mg/kg 体重/日相当) 以上の FB1 を 21 日間又は 500 mg/kg 飼料 (24
21 mg/kg 体重/日相当) 以上の FB1 を 14 日間混餌投与すると、GGT 陽性細
22 胞巢が FB1 を投与しない対照群に比べて増加した。F344/N ラット (雄、
23 一群 3~5 匹) に FB1 の総量として 14 日間、0~323 mg/kg 体重の用量で
24 強制経口投与するイニシエーション試験の結果、119 mg/kg 体重以上の

1 JECFA で用いている換算 (IPCS:EHC70) を用いて摂取量を推定

種	体重 (kg)	飼料摂取量 (g/動物/日)	摂取量 (mg/kg 体重/日)
ラット (若)	0.1	10	0.100

1 FB1 投与群 (8.5 mg/kg 体重/日に相当) の肝臓に GGT 陽性細胞巢の増加
2 が認められた(参照 7. WC Gelderblom, et al. (1994) #191)。

3 更に、0、20、60、200、300 又は 500 mg/kg 体重の FB1 を F344/N ラ
4 ット (雄、一群 5~8 匹) に 14 日間経口投与 (0、1.4、4.2、11.4、21 又
5 は 35 mg/kg 体重/日に相当) するイニシエーション試験の結果、35 mg/kg
6 体重/日の FB1 投与群に大小のグルタチオン *S*-トランスフェラーゼ
7 (GSTP) 陽性細胞巢の明らかな増加とともにオーバル細胞の増殖傾向及び
8 増殖細胞の増加が認められた。21 mg/kg 体重/日以上 of FB1 投与群に、肝
9 細胞の単細胞壊死、水腫様変性及び硝子滴変性が認められた(参照 8. WC
10 Gelderblom, et al. (2001) #180)。

11 FB1 のプロモーション作用の有無を調べる目的で、BDIX ラット (雄、一
12 群 5 匹) に FB1 を含まない飼料又は 1000 mg/kg の FB1 を含む飼料 (100
13 mg/kg 体重/日に相当 : 事務局換算 ²⁾) を 4 週間給餌するプロモーション試
14 験の結果、肝細胞変性及び肝細胞壊死と共に GGT 陽性細胞巢の有意な増加
15 が認められた(参照 9. WC Gelderblom, et al. (1988) #192)。

16 F344/N ラット (雄、一群 5 匹) に 200 mg/kg 体重/日の DEN を腹腔内
17 投与し、投与 1 週間日目から 0~500 mg/kg 飼料の FB1 を 21 日間投与す
18 るプロモーション試験が実施された。50 mg/kg 飼料 (5 mg/kg 体重/日に
19 相当 : 事務局換算 ²⁾) 以上の FB1 投与群の肝臓で、相対的に大きい GSTP
20 陽性細胞巢の面積あたりの数が明らかに増加した(参照 10. WC
21 Gelderblom, et al. (1996) #195) 。

22

² JECFA で用いている換算 (IPCS:EHC70) を用いて摂取量を推定

種	体重 (kg)	飼料摂取量 (g/動物/日)	摂取量 (mg/kg 体重/日)
ラット (若)	0.1	10	0.100

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 NTP. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of fumonisin B1 (CAS No.116355-83-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). Research Triangle Park, NC, USA, Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NTP Technical Report 496; NIH Publication No. 01-3955; http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr496.pdf). 2001; #103
- 2 P. C. Howard, R. M. Eppley, M. E. Stack, A. Warbritton, K. A. Voss, R. J. Lorentzen, R. M. Kovach and T. J. Bucci. Fumonisin b1 carcinogenicity in a two-year feeding study using F344 rats and B6C3F1 mice. Environ Health Perspect. 2001; 109 Suppl 2: 277-82 #188
- 3 W. C. Gelderblom, N. P. Kriek, W. F. Marasas and P. G. Thiel. Toxicity and carcinogenicity of the Fusarium moniliforme metabolite, fumonisin B1, in rats. Carcinogenesis. 1991; 12: 1247-1251 #179
- 4 W. C. Gelderblom, S. Lebepe-Mazur, P. W. Snijman, S. Abel, S. Swanevelder, N. P. Kriek and W. F. Marasas. Toxicological effects in rats chronically fed low dietary levels of fumonisin B(1). Toxicology. 2001; 161: 39-51 #186
- 5 G. C. Hard, P. C. Howard, R. M. Kovatch and T. J. Bucci. Rat kidney pathology induced by chronic exposure to fumonisin B1 includes rare variants of renal tubule tumor. Toxicol Pathol. 2001; 29: 379-86 #187
- 6 W. C. Gelderblom, E. Semple, W. F. Marasas and E. Farber. The cancer-initiating potential of the fumonisin B mycotoxins. Carcinogenesis. 1992; 13: 433-437 #193
- 7 W. C. Gelderblom, M. E. Cawood, S. D. Snyman and W. F. Marasas. Fumonisin B1 dosimetry in relation to cancer initiation in rat liver. Carcinogenesis. 1994; 15: 209-214 #191
- 8 W. C. Gelderblom, D. Galendo, S. Abel, S. Swanevelder, W. F. Marasas and C. P. Wild. Cancer initiation by fumonisin B(1) in rat liver--role of cell proliferation. Cancer Lett. 2001; 169: 127-137 #180
- 9 W. C. Gelderblom, K. Jaskiewicz, W. F. Marasas, P. G. Thiel, R. M. Horak, R. Vleggaar and N. P. Kriek. Fumonisin--novel mycotoxins with cancer-promoting activity produced by Fusarium moniliforme. Appl Environ Microbiol. 1988; 54: 1806-1811 #192
- 10 W. C. Gelderblom, S. D. Snyman, S. Lebepe-Mazur, L. van der Westhuizen, N. P. Kriek and W. F. Marasas. The cancer-promoting potential of fumonisin B1 in rat liver using diethylnitrosamine as a cancer initiator. Cancer Lett. 1996; 109: 101-108 #195