

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

(2) 亜急性毒性

〈精製フモニシンを用いた知見〉

① マウス

a. 7日間強制経口投与試験

Swiss マウス（雌雄、それぞれ一群5匹）に精製FB1を0.110 mg/kg 体重/日の用量で7日間強制経口投与する亜急性毒性試験が実施された。FB1投与群の一般状態に変化はなく、死亡は認められなかった。FB1を投与しない対照群と比べて、FB1投与群の雌マウスに有意な増体量の低下、雄マウスに血清総コレステロール及び総タンパク質の有意な増加、雌雄マウスに血清中の中性脂肪(TG)及びクレアチニンの有意な増加並びに尿中クレアチニンの有意な減少が認められた(参照 1. JH Kouadio, et al. (2013) #145)。

b. 7日間混餌投与試験

フモニシンによる肝障害に、ペルオキシソーム 増殖因子活性化受容体 α (PPAR α)¹が関与しているか否かを調べる目的で、野生型SV129マウス又はそのPPAR α 欠損マウス（雌、それぞれ一群5匹）に、精製FB1（純度>98%）又は*F. verticillioides*培養物（CM）を7日間、0又は300 mg/kg 飼料のFB1用量（45 mg/kg 体重/日に相当、JECFA換算）で混餌投与された。陽性対照として選択的PPAR α アゴニストであるWY-14643（WY）が500 mg/kg 飼料で混餌投与された。FB1又はCMを投与した両マウス群では、飼料のみを給与したそれぞれの対照群に比べて増体率が有意に減少し、肝臓のSa濃度及びSa/So比が上昇した。肝臓では、限局性の肝細胞アポトーシス、細胞増殖、巣状肝細胞壊死、細胞及び核の大小不同、限局性の急性炎症、軽度な胆管過形成等がみられた。オリゴヌクレオチドアレイを用いた転写プロファイリングの結果、FB1又はCM投与により、両マウス群では細胞増殖、シグナル伝達及びグルタチオン代謝に関係する遺伝子の発現が認められたが、PPAR α 依存的な遺伝子発現パターンの変化は認められなかった。著者らは、FB1及びCMによるマウスの肝障害にPPAR α は関与していないと考えた(参照 2. KA Voss, et al. (2006) #141)。

c. 14日間強制経口投与試験

B6C3F1マウス（雌雄、それぞれ一群14匹）に、精製FB1（純度不明）を0、1、5、15、35又は75 mg/kg 体重/日の用量で14日間強制経口投与する亜急性毒性試験が実施された。その結果、FB1投与群では雌の体重が明ら

¹ ペルオキシソーム増殖剤は、ステロイドホルモン受容体スーパーファミリーに属する核内受容体のひとつであるPPAR α に結合し、げっ歯類にペルオキシソームの増殖を伴う肝細胞の肥大及びマウスに肝腫瘍を誘発する。

1 かな減少傾向を示し、雌雄ともに肝臓、骨髄、副腎及び腎臓に以下のような
2 軽度な障害が認められた。肝臓では、肝細胞の単細胞壊死が雄の 35 mg/kg
3 体重/日以上及び雌の 15 mg/kg 体重/日以上の FB1 投与群で認められ、肝細
4 胞の軽度な増殖が雄の 75 mg/kg 体重/日以上及び雌の 5 mg/kg 体重/日以上
5 の FB1 投与群で認められた。雌雄ともにすべての FB1 投与群で、血清中の
6 総コレステロール濃度及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性
7 が FB1 用量依存的に有意に上昇した。骨髄細胞の軽度な空胞変性が雌の 5
8 mg/kg 体重/日以上の FB1 投与群で認められた。副腎皮質細胞の空胞変性が
9 雄の 35 mg/kg 体重/日以上及び雌の 15 mg/kg 体重/日以上の FB1 投与群で
10 認められた。雄では、35 mg/kg 体重/日以上の FB1 投与群で血清中尿素窒素
11 の上昇が、雌では、15 mg/kg 体重/日以上の FB1 投与群で腎臓皮質及び髓
12 質の尿細管上皮細胞に軽度な 単細胞壊死 が認められた(参照 3. GS Bondy,
13 et al. (1997) #167)。

14

15 d. 28 日間混餌投与試験 (National Toxicology Program : NTP)

16 2 年間発がん試験の予備試験として、B6C3F1 マウス (雌雄、それぞれ一
17 群 12 匹) に 0、99、163、234 又は 484 mg/kg の精製 FB1 を含む飼料 (0、
18 19、31、44 又は 93 mg/kg 体重に相当、雌 : 0、24、41、62 又は 105 mg/kg
19 体重に相当) を 28 日間給与した。すべての FB1 投与群の雌及び 484 mg/kg
20 飼料の FB1 投与群の雄で、血清総コレステロール濃度、総胆汁酸濃度、ALT
21 及びアルカリフォスファターゼ (ALP) 活性が、FB1 を投与しない対照群に
22 比べて有意に高値となり、脂質代謝異常及び肝障害を示していた。また、す
23 べての FB1 投与群の雌及び 484 mg/kg 飼料の FB1 投与群の雄の肝臓に、肝
24 細胞壊死、びまん性の門脈周囲性肝細胞肥大、小葉中心性の肝細胞過形成、
25 細胆管過形成、クッパー細胞過形成及び細胞分裂の亢進がみられた。尿中
26 Sa 濃度及び Sa/So 比は、484 mg/kg 飼料投与群の雄で対照群に比べて有意
27 に上昇した(参照 4. National Toxicology Program (2001) #103)。

28

29 e. 28 日間混餌投与試験

30 B6C3F1/Nctr マウス (雌、一群 8 匹、フモニシンを投与しない対照群 16
31 匹) に、精製 FB1 (>97%)、FB2 又は FB3 をそれぞれ 3 用量で 28 日間混
32 餌投与する亜急性毒性試験が実施された。それぞれの投与群に給与した飼料
33 中のフモニシン濃度は、FB1 が、10、52 又は 103 mg/kg 飼料、(0、2.2、
34 11.5 又は 22.9 mg/kg 体重/日に相当、JECFA 換算) FB2 が、8、41 又は 82
35 mg/kg 飼料、FB3 が、11、55 又は 110 mg/kg 飼料であった。いずれのフモ
36 ニシン投与群でも、摂餌量及び増体量に用量依存的な変化はみられなかった。
37 52 mg/kg 飼料以上の FB1 投与群では、対照群と比べて、血清中の総コレス
38 テロール濃度、総胆汁酸濃度及び ALP 活性が用量依存的に有意に上昇し、

1 肝臓中セラミド濃度が有意に減少した。肝臓の相対重量は、52mg/kg 飼料の
 2 FB1 投与群で減少傾向にあり、103 mg/kg 飼料の FB1 投与群では対照群に
 3 比べて有意に減少した。肝臓の Sa/So 比は、全ての FB1 投与群で用量依存
 4 的に増加し、すべての FB1 投与群で対照群に比べて有意に増加した。肝臓、
 5 脳、心臓、腎臓、脾臓及び腸間膜リンパ節を用いた病理組織学的検査の結果、
 6 52 mg/kg 飼料以上の FB1 投与群の肝臓で、小葉中心性に肝細胞のアポトー
 7 シスが用量依存的に増加し、肝細胞の肥大及び空胞変性、クッパー細胞の過
 8 形成並びにマクロファージに色素沈着がみられた。当該試験において、FB1
 9 投与群に肝毒性が認められたが、FB2 及び FB3 投与群のマウスでは、血液
 10 検査、臓器重量、肝臓の Sa/So 比に投与用量依存的な変化はみられなかつた
 11 (参照 5. PC Howard, et al. (2002) #77)。

12

13 f. 13 週間混餌投与試験

14 B6C3F1 マウス（雌雄、それぞれ 1 群 15 匹）に、0、1、3、9、27 又は 81
 15 mg/kg 飼料の用量で *F. moniliforme* の培養物から抽出、精製した FB1（純
 16 度>98%）を 13 週間混餌投与する亜急性毒性試験が実施された。FB1 の平均
 17 投与量は、雄で 0、0.30、0.84、2.44、7.38 又は 23.1 mg/kg 体重/日、雌で
 18 は 0、0.31、1.00、3.03、9.71 又は 28.9 mg/kg 体重/日であった。雄に毒性
 19 影響はみられなかつた。81 mg/kg 飼料の FB1 投与群（28.9 mg/kg 体重/日）
 20 の雌マウスの肝臓に、肝細胞の壊死及び巨細胞化、分裂像の増加、好中球及
 21 びマクロファージの浸潤並びにマクロファージへの色素沈着が、小葉中心性
 22 に認められた。また、FB1 を投与しない対照群に比べて ALT 活性、アスパ
 23 ラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）活性、ALP 活性、乳酸デヒドロ
 24 ゲナーゼ（LDH）活性、総コレステロール濃度、総タンパク質濃度及び総ビ
 25 リルビンの濃度が有意に高値となった。雌マウスの肝障害を指標とした FB1
 26 の NOAEL は 27 mg/kg 飼料（9.71 mg/kg 体重/日）と著者らは考察してい
 27 る(参照 6. KA Voss, et al. (1995) #162)。

28

29 g. 16 週間混餌投与試験

30 マウス（雌、系統不明、一群 15 匹）に 0 又は 150 mg/kg 飼料（22.5 mg/kg
 31 体重/日に相当、事務局換算²⁾）の精製 FB1 を 16 週間混餌投与する亜急性
 32 毒性試験が実施された。増体量に FB1 の用量依存的な変化はみられなかつ
 33 た。FB1 投与群では、組織学的に軽度から中等度の胃粘膜の萎縮がみられ、
 34 FB1 を投与しない対照群に比べて胃の壁細胞数が有意に減少し、胃粘膜の

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

種	最終体重(kg)	摂取量(g/動物/ 日)	摂取量(g/kg 体重/ 日)
マウス	0.02	3	150

1 高さ及び胃腺の分裂細胞数が有意に減少した。免疫組織化学染色の結果、
2 FB1 投与群では、対照群に比べて胃の上皮細胞にアポトーシスを抑制する
3 タンパク質である Bcl-2 陽性細胞の減少及びアポトーシスを促進するタン
4 パク質である Bax 陽性細胞の増加がみられた。(参照 7. AM Alizadeh, et
5 al. (2015) #176)。
6

7 h. 24 週間混餌投与試験 (NTP)

8 B6C3F1 マウス (雌雄、それぞれ一群 20 匹) に、2 年間試験と同じ用量の
9 精製 FB1 を 24 週間混餌投与し、投与開始 3、7、9 又は 24 週目に 4 匹ずつ
10 病理学的検査が実施された。FB1 の投与量は、雄では、0、5、15、80 又は
11 150 mg/kg 飼料 (0、0.6、1.7、9.7 又は 17.1 mg/kg 体重/日に相当)、雌で
12 は、0、5、15、50 又は 80 mg/kg 飼料 (0、0.7、2.1、7.1 又は 12.4 mg/kg
13 体重/日に相当) であった。15 mg/kg 飼料以上の FB1 投与群の雌では、投
14 与開始 24 週目までに肝臓に小葉中心性の肝細胞アポトーシス及び壊死、細
15 胞質に空胞変性、クッパー細胞増生、小葉中心性の色素沈着が散見された。
16 小葉中心性の肝細胞アポトーシスは、FB1 投与開始 3 週間目から 150 mg/kg
17 飼料投与群に認められたが、時間又は投与量依存性はみられなかった。肝臓
18 の Sa/So 比は、FB1 投与開始 3 週間目に 50 mg/kg 飼料以上の投与群及び
19 投与開始 9 週間目に 5 mg/kg 飼料以上の投与群で、FB1 を投与しない対照
20 群に比べて有意な上昇が認められたが、投与開始 7 及び 24 週目では、すべ
21 ての投与群と対照群の間に有意な差はみられなかった。尿クレアチニン濃度
22 及びタンパク濃度に FB1 投与による影響は認められなかった。雄の肝臓の
23 Sa/So 比は、80 mg/kg 飼料投与群で投与開始 7 週間目のみ対照群に比べて
24 有意に上昇した(参照 4. National_Toxicology_Program (2001) #103)。
25

26 i. 26 週間混餌投与試験

27 FB1 の発がん性に p53 たんぱく質が関与しているか否かを調べる目的で、
28 トランスジェニック p53^{+/+}-マウス (p53 欠損アレルのヘテロ接合マウス) 及
29 びその野生型である p53^{+/+}-マウス (雄、それぞれ一群 10 匹) に、精製 FB1
30 (純度 97%) を 0、5、50、150 mg/kg 飼料の用量で 26 週間混餌投与した。
31 算出した FB1 摂取量は、p53^{+/+}-マウスで 0、0.37、3.88 又は 12.6 mg/kg 体
32 重/日並びに野生型マウスで 0、0.39、3.87 又は 12.2 mg/kg 体重/日であっ
33 た。p53^{+/+}-マウス及び野生型マウスともに肝臓の相対重量に変化はみられな
34 かった。両マウスともに、すべての FB1 投与群で、肝臓及び腎臓中の Sa、
35 So1P 及びデオキシ-Sa 濃度が FB1 の用量依存的に上昇した。両マウスの
36 150 mg/kg 飼料 FB1 投与群の肝臓に結節がみられた。また、両マウスのす
37 べての FB1 投与群では、肝細胞肥大が用量依存的に増加し、50 mg/kg 飼料
38 以上の FB1 投与群で、アポトーシス、細胞壊死、細胞分裂及び多核の肝細胞

1 が用量依存的に増加した。両マウスともに、150 mg/kg 飼料の FB1 投与群
2 で肝腫瘍及び胆管腫瘍が認められたが、腎臓への影響はみられなかった。
3 p53+/-マウス及び野生型マウスへの FB1 の毒性影響に違いはほとんどみら
4 れず、FB1 の毒性作用は非遺伝毒性のメカニズムによるものと著者らは考え
5 た。肝細胞肥大を指標として p53+/-マウス及び野生型マウスのデータを合計
6 して推計した FB1 の BMDL₁₀は 0.15 mg/kg 体重/日であった(参照 8. G
7 Bondy, et al. (2012) #144)。

8

9 ② ラット

10 a. 11日間強制経口投与試験

11 Sprague-Dawley ラット (雌雄、一群 6~7 匹) に、精製 FB1 (純度不明)
12 を 0、1、5、15、35 又は 75 mg/kg 体重/日の用量で 11 日間強制経口投与す
13 る亜急性毒性試験が実施された。雌雄ラットの肝臓及び腎臓に FB1 用量依
14 存的な障害が認められた。雄ラットの主な標的器官は腎臓で、すべての FB1
15 投与群の雄及び 5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で、腎臓尿細管上皮細胞
16 の単細胞壊死及び脱落上皮細胞が認められた。血中クレアチニン濃度は、
17 FB1 を投与しない対照群に比べて 75 mg/kg 体重/日 FB1 投与群の雄及び 15
18 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で有意に上昇した。雌雄ラットの 35
19 mg/kg 体重/日以上投与群で肝臓の絶対重量がそれぞれの対照群と比
20 べて有意に減少した。雌では、15 mg/kg 体重/日以上投与群で肝臓の
21 相対重量が対照群と比べて有意に減少したが、雄ラットでは、肝臓の相対重
22 量に FB1 投与依存的な変化はみられなかった。肝細胞壊死は、雌雄ラット
23 共に 15 mg/kg 体重/日以上投与群でみられ、肝細胞の増殖亢進は、
24 35 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 15 mg/kg 体重/日以上投与群の雌に認められた。雄
25 ラットでは、対照群にくらべて 75 mg/kg 体重/日の FB1 投与群で、血清中
26 ALT 及びγグルタミルトランスペプチダーゼ (γGTP) 活性並びにコレステ
27 ロール濃度が有意に上昇した。雌ラットでは、対照群と比べて、5 mg/kg 体
28 重/日以上投与群で血清中コレステロール濃度の有意な上昇がみられ、
29 35 mg/kg 体重/日以上投与群で血清 ALT 及び ALP 活性が有意に上
30 昇した。FB1 に対して最も感受性が高く、障害がみられたのは腎臓で、雌ラ
31 ットより雄ラットの感受性が高かった。(参照 9. G Bondy, et al. (1996) #166,
32 10. GS Bondy, et al. (1998) #168)。

33

34 b. 14日間強制経口投与試験

35 Sprague-Dawley ラット (雄、一群 8~10 匹) に、精製 FB1 (純度 98%)
36 を 5、15 又は 25 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間強制経口投与する亜急性毒性
37 試験が実施された。FB1 を投与しない対照群と比べて、15 mg/kg 体重/日
38 以上の FB1 投与群では体重減少がみられた。臓器重量並びに赤血球数

1 (RBC)、白血球数 (WBC)、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット等の血液
2 検査の結果にFB1投与量依存的な変化はみられなかった(参照 11. H
3 Tryphonas, et al. (1997) #139)。

4
5 c. 28 日間混餌投与試験

6 F344 ラット (雌雄、一群それぞれ 10 匹) に、0、99、163、234、又は 484
7 mg/kg 飼料 (0、12、20、28 又は 56 mg/kg 体重/日に相当、JECFA 換算
8) の用量で精製 FB1 (純度>92.5%) を 13 週間混餌投与する亜急性毒性試験
9 が実施された。雌雄ともに FB1 投与群の増体量が用量依存的に低下傾向に
10 あった。FB1 を投与しない対照群と比べて、雌雄ともに 234 mg/kg 飼料以
11 上の FB1 投与群で肝臓の絶対重量が有意に減少し、すべての FB1 投与群で
12 腎臓の絶対重量が有意に減少した。組織学的検査の結果、雄では、すべての
13 FB1 投与群で腎皮質内層の尿細管上皮細胞にアポトーシスがみられ、163
14 mg/kg 飼料以上の投与群で尿細管の変性がみられた。雌では、163 mg/kg 飼
15 料以上の FB1 投与群で尿細管上皮細胞にアポトーシスがみられた。肝臓で
16 は、肝細胞のアポトーシス、肝小葉構造の変性、胆管過形成及び肝細胞増殖
17 が認められた。これらの肝障害は、雄では 234 mg/kg 飼料以上の FB1 投与
18 群にみられ、雌では肝細胞のアポトーシスが 99 mg/kg 飼料以上、その他の
19 肝障害は 163 又は 234 mg/kg 飼料以上の投与群にみられた(参照 12. WH
20 Tolleson, et al. (1996) #89)。

21
22 d. 4 週間混餌投与試験

23 Sprague-Dawley ラット (雌雄、一群それぞれ 3 匹) に、0、15、50 又は
24 150 mg/kg 飼料 (雌 : 0、1.4、4.1 又は 13.0 mg/kg 体重/日、雄 : 0、1.4、
25 4.7、13.6 mg/kg 体重/日) の用量で精製 FB1 (純度>99%) を 4 週間混餌投
26 与する亜急性毒性試験が実施された。体重、摂餌量及び一般状態に FB1 用
27 量依存的な変化はみられなかった。血清 TG の有意な増加が雌雄の 150
28 mg/kg 飼料 FB1 投与群に、血清コレステロール及び ALP の有意な増加が
29 雌の 150 mg/kg 飼料 FB1 投与群にみられた。150 mg/kg 飼料 FB1 投与群
30 の雌雄すべてのラットの肝臓に 散在性の単細胞壊死及び核濃縮がみられ、
31 細胞質には空胞変性が認められた。雄の 15 mg/kg 飼料以上及び雌の 50
32 mg/kg 飼料以上の投与群で、腎臓髓質境界部に尿細管上皮細胞の単細胞壊
33 死、脱落、好塩基性化及び過形成が認められた。同用量で精製 FB1 (純度
34 90~94%) を Sprague-Dawley ラット (雌雄、一群それぞれ 3 匹) に 4 週間
35 混餌投与した結果、純度>99%の精製 FB1 と同様の肝障害が 150 mg/kg 飼
36 料の雌雄 FB1 投与群で、腎毒性が雄の 15 mg/kg 飼料以上及び雌の 50 mg/kg
37 飼料以上に認められた。腎臓の Sa 及び Sa/So 比は雌雄ともにすべての投与
38 群で有意に増加した。肝臓の Sa/So 比は雄の 150 mg/kg 飼料投与群、雌の

1 50 mg/kg 飼料以上の投与群で有意に増加し、尿中の Sa/So 比は雄の 15
2 mg/kg 飼料投与群以上、雌の 50 mg/kg 飼料以上の投与群で有意に増加し
3 た。血清中の Sa/So 比は雌雄ともに 150 mg/kg 飼料の投与群で有意に増加
4 した(参照 13. KA Voss, et al. (1993) #271, 14. KA Voss, et al. (1995) #165)。

5
6 e. 28 日間混餌投与試験 (NTP)

7 2 年間発がん試験の予備試験として、雌雄 F344 ラット (雌雄、それぞれ
8 一群 18 匹) に 0、99、163、234 又は 484 mg/kg の精製 FB1 を含む飼料 (雌
9 雄ともに 0、12、20、28 又は 56 mg/kg 体重/日に相当) を 28 日間給与し
10 た。雌雄ともに 484 mg/kg 飼料 FB1 投与群の平均体重は、FB1 を投与しな
11 い対照群にくらべて有意に減少した。484 mg/kg 飼料 FB1 投与群の雄では、
12 飼料摂取量も有意に減少した。血液化学検査の結果、484 mg/kg 飼料 FB1
13 投与群の雌雄では、FB1 を投与しない対照群に比べてクレアチニン濃度、総
14 コレステロール濃度、TG 濃度、ALT 活性、ALP 活性、AST 活性及びγGTP
15 活性が有意に高値となり、雄では、総胆汁酸濃度も有意に高値となり、脂質
16 代謝異常及び肝障害を示していた。尿中 Sa/So 比は、雄ではすべての FB1
17 投与群で、雌では 163 mg/kg 飼料以上で対照群に比べて有意に高かった。
18 腎臓の絶対重量及び相対重量は雌雄ともにすべての投与群で対照群に比べ
19 て有意に減少した。雄のすべての FB1 投与群及び雌の 163 mg/kg 飼料以上
20 の FB1 投与群で、腎臓の皮質内層の尿細管上皮細胞を主体としたアポトー
21 シス及び変性が認められた。肝臓の肝細胞アポトーシス及び変性は、雌の
22 234 mg/kg 飼料以上及び雄の 163 mg/kg 飼料以上の FB1 投与群に認めら
23 れた(参照 4. National Toxicology Program (2001) #103)。

24
25 f. 13 週間混餌投与試験

26 F344 ラット (雌雄、一群それぞれ 15 匹) に、*F. moniliforme* の培養物から抽出、
27 精製した FB1 (純度>98%) を、0、1、3、9、27 又は 81 mg/kg 飼
28 料の用量で 13 週間混餌投与する亜急性毒性試験が実施された。FB1 の平均
29 投与量は、雄では 0、0.07、0.21、0.62、1.92 又は 5.66 mg/kg 体重/日、
30 雌では 0、0.08、0.24、0.73、2.15 又は 6.35 mg/kg 体重/日であった。雌雄
31 ともに、9 mg/kg 飼料以上の FB1 投与群で腎臓絶対重量が有意に減少し、
32 27 mg/kg 飼料以上の投与群で腎臓相対重量が有意に減少した。雄の 9 mg/kg
33 飼料以上の投与群及び雌の 81 mg/kg 飼料投与群の 腎臓では、髓質外帯の髓
34 放線に沿って尿細管細胞の変性及び壊死が広がっていた。また、核濃縮を
35 起こし、細胞質が好酸性化した壊死細胞が管腔内に脱落していた。雌雄とも
36 に肝障害は認められなかった。雄の腎症を指標とする当該試験の NOAEL は
37 3 mg/kg 飼料 (0.21 mg/kg 体重/日に相当) であった(参照 6. KA Voss, et al.
38 (1995) #162)。

1
2 g. 26週間混餌投与試験（NTP試験）
3 F344ラット（雌雄、それぞれ一群20匹）に、2年間試験と同じ用量の精
4 製FB1を26週間混餌投与し、投与開始6、10、14又は26週目に4匹ずつ
5 病理学的検査が実施された。FB1の投与量は、雄では0、5、15、50又は150
6 mg/kg飼料（0、0.25、0.76、2.5又は7.5 mg/kg体重/日に相当）、雌では
7 0、5、15、50又は100 mg/kg飼料（0、0.31、0.91、3.0又は6.1 mg/kg体
8 重/日に相当）であった。血液検査、血液生化学検査、尿検査の結果、FB1投
9 与による用量依存的な変化は認められなかった。雄ラットでは、腎臓皮質尿
10 細管上皮細胞のアポトーシスが、投与開始6週目から14週目まで、15 mg/kg
11 飼料以上のFB1投与群のすべてのラットに認められた。投与開始26週目で
12 は、5 mg/kg飼料投与群で4匹中1匹にも腎臓皮質尿細管上皮細胞のアポ
13 トーシスが認められた。腎臓尿細管上皮細胞の増殖は、50 mg/kg飼料以上
14 のFB1投与群の雄ラットで投与開始6週間以降に、雌ラットでは、100 mg/kg
15 飼料投与群にみられた。尿中Sa/So比は雄ラットでFB1投与開始6週目に
16 150 mg/kg飼料FB1投与群でFB1を投与しない対照群に比べて有意に高値
17 となり、投与開始10週間目及び21週目に5 mg/kg飼料以上並びに14週目
18 に15 mg/kg飼料のFB1投与群で用量依存的に対照群と比べて有意に上昇
19 し、雌ラットでは、6、14、26週目に50 mg/kg飼料以上のFB1投与群で用
20 量依存的に対照群と比べて有意に上昇した（参照 4.
21 National Toxicology Program (2001) #103）。

22
23 ③ ウサギ

24 a. 3～19日間強制経口投与試験

25 妊娠New Zealand White(NZW)ウサギ（一群3匹）に、精製FB1（純度
26 92.3%）を0、0.25、0.50、1.00、1.25又は1.75 mg/kg体重/日の用量で、妊
27 娠3～19日に強制経口投与した。妊娠11～22日の間にいずれの投与群にお
28 いても1匹又は数匹の母動物が死亡した。死亡した母動物の肝臓及び腎臓に
29 アポトーシスを含む変性が認められた。死亡した1.75 mg/kg体重/日投与群
30 の1匹の母ウサギの海馬に中程度の白質脳軟化、多発性局所性血管周囲性出
31 血及び浮腫がみられた（参照 15. TJ Bucci, et al. (1996) #135）。

32
33 ④ ブタ

34 a. 6日間強制経口投与試験

35 3週齢の雄性ヨークシャー雑種離乳ブタに、FB1を含む*F. verticillioides*
36 培養抽出液又は精製FB1（純度>95%）を0.5 mg/kg体重/日の用量で6日間
37 強制経口投与した。FB1投与最終日に、ブタに病原性*Escherichia coli* (*E.*
38 *coli*) 菌株を接種し、24時間後に実施された剖検又は組織学的検査において、

1 投与に関係する臓器への有意な影響はみられなかった。また、体重増加量、
 2 臨床症状、血漿の生化学分析で投与に関係する変化は認められなかった。
 3 *E.coli* 接種 24 時間後の腸の検査から、FB1 含有培養抽出物又は精製 FB1 の
 4 いずれの投与でも、回腸、盲腸及び結腸において菌のコロニー形成の有意な
 5 増加がみられた。コロニー形成と腸外器官（腸間膜リンパ節、肺、肝臓、脾
 6 臓）への転移の程度は、精製 FB1 より FB1 含有培養抽出物を投与したブタ
 7 のほうが大きかったことから、著者らは、抽出物中の未確認の物質が FB1 と
 8 相乗的に作用していると考察した(参照 16. IP Oswald, et al. (2003) #158)。

9 b. 8 週間混餌投与試験

11 去勢雄及び未經産ヨークシャーブタ（雌雄、一群それぞれ 4 頭）に、0、
 12 0.1、1.0 又は 10.0 mg/kg 飼料（0、0.004、0.04 又は 0.4 mg/kg 体重/日に
 13 相当、事務局換算³⁾）の精製 FB1（純度>98%）を含む飼料を 8 週間給与す
 14 る亜急性毒性試験が実施された。雄では、FB1 を投与しない対照群と比べて
 15 1.0 mg/kg 飼料の FB1 投与群で 8%及び 10.0 mg/kg 飼料の FB1 投与群で
 16 11%の体重増加抑制がみられた。総コレステロール濃度は、投与 2 週目に、
 17 1.0 mg/kg 飼料以上の FB1 投与群の雄で、対照群と比べて有意に高かった
 18 が、8 週間目には雌雄ともに 1.0 mg/kg 飼料の FB1 投与群のみ対照群に比
 19 べて有意に高かった。肝臓、腎臓及び肺の Sa/So 比が、雌雄ともに 10.0 mg/kg
 20 飼料投与群で対照群に比べて有意に高値であった(参照 17. BA Rotter, et al.
 21 (1996) #171)。

22 <培養物等を用いた知見>

23 ①マウス

24 a. 42 日間混餌投与試験

26 BALB/c マウス（雌、一群 24 匹）に、*F. verticillioides* 培養物から抽出し
 27 た FB1 及び FB2 を総量として、0、50、150 mg/kg 飼料（0、7.5、22.5 mg/kg
 28 体重/日に相当）含む飼料を 41 又は 42 日間給与する試験が実施された。当
 29 該試験では、各群 20 匹に *Trypanosoma cruzi* (*T.cruzi*) がフモニシン投与
 30 開始 6 日目に 1000 個腹腔内投与された。*T.cruzi* 接種の有無にかかわらず、フ
 31 モニシン投与群には軽度な肝細胞のアポトーシス及び肝細胞の大小不同が
 32 認められ、肝臓の Sa/So 比が用量依存的に増加した。(参照 18. C Dresden
 33 Osborne, et al. (2002) #157)。

34

³⁾ JECFA で用いている換算(IPCS:EHC70)を用いて摂取量を推定

種	最終体重(kg)	摂取量(g/動物/ 日)	摂取量(g/kg 体重/ 日)
ブタ	60	2400	40

1 ②ラット

2 a. 10日間混餌投与試験

3 Sprague-Dawley ラット（雄、一群12匹）に *F. verticillioides* 培養物を
4 添加して、総フモニシン（FB1、FB2 及び FB3 の重量比は 1.00:0.45:0.10）
5 を 13.5 又は 88.6 mg/kg 飼料含む飼料を 10 日間給与し、投与開始 1、3、5
6 又は 10 日目に肝臓、腎臓、心臓の病理検査を実施するとともに、FB1 及び
7 スフィンゴ脂質の濃度が調べられた。対照群に給与した培養物を添加しない
8 飼料のフモニシン濃度は 1.1 mg/kg 飼料であった。フモニシン蓄積は、フモ
9 ニシン投与 1 日目から肝臓及び腎臓に認められ、その蓄積量は腎臓に多く、
10 肝臓の 10 倍ほどであった。腎臓の尿細管上皮細胞の壊死及びそれに伴う再生性・反応性変化を指標に腎毒性をスコア化すると、腎毒性は、13.5 mg/kg
11 飼料のフモニシン投与群では投与 5 日目から認められた。また、88.6 mg/kg
12 飼料のフモニシン投与群で投与 3 日目から時間依存的、投与 5 日目から用量
13 依存的に認められた。腎臓では Sa の濃度が投与 1 日目から有意に高値とな
14 った。So の濃度は、Sa より低値で、投与 5 日目から対照群と比べて有意に
15 高値となった。これらの代謝物であるスフィンガニン 1 リン酸（Sa-1-P）及
16 びスフィンゴシン 1 リン酸（So-1-P）も投与 3~5 日目にはすべての投与群
17 に認められた。肝臓では肝細胞の壊死及びそれに伴う再生性・反応性変化を
18 を指標 とすると、軽度な肝障害が投与 5 日目及び 10 日目の 88.6 mg/kg 飼
19 料のフモニシン投与群に認められた。肝臓では、対照群と比べて 88.6 mg/kg
20 飼料のフモニシン投与群で投与 10 日目に Sa 濃度及び投与 5 日目に So 濃度
21 の有意な増加が認められた。心臓に病理学的な変化は認められなかった。心
22 臓の Sa 及び So は、対照群と比べて投与開始 5 日目に 88.6 mg/kg 飼料のフ
23 モニシン投与群で有意に高値となった。Sa 及び So のリン酸化合物は検出され
24 なかった(参照 19. RT Riley, et al. (2006) #58)。
25

26

27 b. 3週間混餌投与試験

28 Sprague-Dawley ラット（雄、一群10匹）に、FB1、FB2 および FB3 を
29 産生する菌株、FB2 のみを産生する菌株又は FB3 のみを産生する菌株の 3
30 種の *F. moniliforme* 培養物を添加した飼料を 3 週間給与する亜急性毒性試
31 験が実施された。総フモニシン投与群には、総フモニシンとして 6.9、53 又
32 は 303 mg/kg（FB1、FB2 及び FB3 の割合は 1.0:0.38:0.15）含む飼料、FB2
33 投与群には 4.6、32 又は 219 mg/kg の FB2 を含む飼料、FB3 投与群には
34 6.7、49 又は 295 mg/kg の FB3 を含む飼料が給与された。培養物を添加し
35 ない飼料を給与した対照群と比べて総フモニシン、FB2 及び FB3 投与群に
36 増体量の抑制、腎臓の相対重量減少、血清中 ALT、ALP 及び LDH 活性の上
37 昇がみられた。また、総フモニシン投与群では、肝細胞及び主に腎臓髄質外
38 層の尿細管上皮 細胞 にアポトーシスがみられた。総フモニシン投与群及び

1 FB2 投与群では、副腎皮質の 索状帯に空胞変性が認められた。毒性の強さは総フモニシン投与群 \geq FB2>FB3 であった。全てのフモニシンの最高濃度
2 投与群の肝臓の Sa/So 比及び 53 mg/kg 飼料以上の総フモニシン投与群の
3 腎臓の Sa/So 比が対照群と比較して有意に増加した。培養物を添加した飼料
4 を 3 週間給与後に、それぞれ 5 匹ずつに回復期間として培養物を添加しない
5 飼料を 3 週間給与すると、すべての FB2 及び FB3 投与群並びに 6.9 mg/kg
6 飼料の総フモニシン投与群では、体重、臓器重量、血液化学検査、肝臓及び
7 腎臓の Sa/So 比に、対照群との差はみられなかった(参照 20. KA Voss, et al.
8 (1998) #10)。
9

10
11 c. 35 日間混餌投与試験

12 Wistar ラット (雌、一群 13 匹) に、*F. verticillioides* 培養物を添加して、
13 10 又は 20 mg/kg の FB1 を含む飼料を 35 日間給与し、体重を測定すると
14 もに糞を採取して飼料の消化率が調べられた。対照群に給与した飼料の FB1
15 濃度は 0.2 mg/kg 飼料であった。FB1 投与群では、対照群と比較して体重
16 及び体重増加率が有意に減少した。飼料及び糞中の乾燥物、粗蛋白質、粗繊
17 維、エーテル抽出物、灰分、可溶性無窒素物について分析した結果、FB1 投
18 与群では飼料消化率の用量依存的な低下が認められた(参照 21. FA Gbore,
19 et al. (2010) #156)。
20

21 d. 8 週間混餌投与試験

22 Sprague-Dawley ラット (雄、一群 10 匹) に、*F. verticillioides* により発
23 酵させたコーングリッツの加工産物を添加した飼料をラットに給与した。6
24 種類の加工産物を含む飼料を給与したラットの平均 FB1 摂取量は、0.0251、
25 0.103、0.222、0.354、0.698 又は 1.804 mg/kg 体重/日であった。FB1 の用
26 量依存的に、腎臓のアポトーシス、スフィンゴ塩基濃度の上昇を含む腎毒性
27 のスコアが上昇した。0.0251 mg/kg 体重/日の FB1 投与群に腎毒性はみ
28 られなかった(参照 22. K Voss, et al. (2011) #85)。
29

30 e. 12 週間混餌投与試験

31 Wistar ラット (雄、一群 6 匹) に *F. verticillioides* 培養物から抽出した
32 FB1 を 0 又は 100 mg/kg 含む飼料を 90 日間給与する亜急性毒性試験が実施
33 された。90 日間の総 FB1 摂取量は、810 mg/kg 体重であった。FB1 を投与
34 しない対照群に比べて FB1 投与群では、飼料摂餌量、体重及び体重増加の
35 減少がみられた。肝臓では、血管周囲に組織球浸潤及びクッパー細胞の増加、
36 腎臓では尿細管上皮細胞の壊死及びアポトーシス、小腸陰窩では細胞分裂像
37 の増加及びリンパ球浸潤がみられた。血液化学検査の結果、対照群に比べて
38 FB1 投与群では、血清 ALP 活性の有意な上昇と、TG の有意な減少が認め

1 られた(参照 23. MG Theumer, et al. (2002) #137)。

2

3 ③ウサギ

4 a. 5週間混餌投与試験

5 雑種ウサギ(雄、1群10匹)に、*F. verticillioides* 培養物を添加してFB1
6 を12.3又は24.56 mg/kg含む飼料を5週間投与する亜急性毒性試験が実施
7 された。対照群に給与した、培養物を添加しない飼料のFB1濃度は、0.35
8 mg/kg飼料であった。体重及び体重増加に有意差はなかったが、24.56
9 mg/kg飼料のFB1投与群の飼料摂取量が有意に減少した。血清中のALT及
10 びASTに変化はみられなかった(参照 24. EO Ewuola, et al. (2008) #150)。
11 #150

12

13 b. 196日間混餌投与試験

14 NZW×Chinchilla交雑ウサギ(雄、1群12匹)に、*F. verticillioides* 培
15 養物を添加して5.0、7.5又は10 mg/kg飼料のFB1を含む飼料を196日間
16 給与した。対照群に給与した、培養物を添加しない飼料のFB1濃度は0.13
17 mg/kg飼料であった。FB1の一日投与量は、それぞれ0.005(対照群)、0.199、
18 0.292又は0.373 mg/kg体重/日相当であった。FB2及びFB3濃度は無視で
19 きる程度であった。10 mg/kg飼料のFB1投与群では肝臓及び脾臓の相対重
20 量が有意に減少した。腎臓及び精巣の相対重量は、すべての用量で有意に増
21 加した。組織学的検査の結果、5.0 mg/kg飼料以上のFB1投与群の肝臓及
22 び腎臓に細胞壊死、精巣にセルトリ細胞の変性、胃及び小腸に粘膜のびらん
23 が用量依存的に認められた。心臓及び副腎に影響はみられなかった(参照 25.
24 EO Ewuola (2009) #148)。同じ条件でFB1を含む飼料をNZW×Chinchilla
25 交雑ウサギ(雄、1群12匹)に84日間投与した結果、7.5 mg/kg飼料以上
26 のFB1投与群で、ヘマトクリット値及び赤血球の減少並びに白血球の増加
27 がみられた。5.0 mg/kg飼料以上のFB1投与群で、血清中の総タンパク質、
28 アルブミン及びアルブミン/グロブリン比が有意に低下した。7.5 mg/kg飼
29 料以上のFB1投与群で血清中グロブリン、10 mg/kg飼料のFB1投与群で
30 AST活性及び5.0 mg/kg飼料以上のFB1投与群でALP活性が有意に増加
31 した(参照 26. EO Ewuola, et al. (2008) #149)。

32

33 ④ブタ

34 a. 14日間強制経口投与試験

35 離乳ブタ(雌、4週齢、一群6頭)に、*F. verticillioides* の培養抽出液(FB1:
36 530.85 mg/L、FB2: 133.30 mg/L、FB3: 35.60 mg/L)をFB1として2.8
37 $\mu\text{mol/kg}$ 体重/日の用量で14日間連続強制経口投与する亜急性毒性試験が実
38 施された。FB1投与群では、肝臓に肝細胞索の構造異常、肝細胞の空胞

1 変性、炎症性細胞浸潤 及び肝細胞肥大がみられ、小腸では、リンパ管の拡
2 張、間質の浮腫並びに小腸絨毛の短縮及び 融合 がみられた。血漿中アルブ
3 ミン、総タンパク質、TG、総コレステロール、フィブリノーゲン及びγGTP
4 活性は、培養抽出物を投与しない対照群に比べて有意に増加した(参照 27. B
5 Grenier, et al. (2012) #146)。

6
7 b. 28 日間混餌投与試験

8 離乳ブタ (1 群雌及び去勢雄それぞれ 2 頭、7 週齢、平均体重 15 kg) に、
9 *F. moniliforme* 培養物を添加して FB1 及び FB2 を総量で約 10 mg/kg (FB1:8
10 mg/kg 飼料及び FB2:3 mg/kg 飼料) 又は 30 mg/kg (FB1:26 mg/kg 飼料及
11 び FB2:8 mg/kg 飼料) 含む飼料を 28 日間給与した。培養物を添加しない飼
12 料を給与した対照と比較して、30 mg/kg フモニシン投与群に、飼料摂取量
13 及び体重増加量の有意な減少、赤血球数、ヘマトクリット及び総タンパクの
14 上昇、血清中 ALP、AST、ALT、総ビリルビン及びコレステロールの有意な
15 上昇が認められた。30 mg/kg フモニシン投与群の 1 頭が肺水腫で死亡した。
16 肺水腫、肝臓の変性等の病理学的変化は、30 mg/kg 投与群でのみ認められ
17 た(参照 28. P Dilkin, et al. (2003) #147)。

18
19 c. 8 週間混餌投与試験

20 去勢離乳ブタ (一群 5 頭) に *F. moniliforme* の培養液を添加して FB1 を
21 0、1、5 又は 10 mg/kg 含む飼料を 8 週間給与する亜急性毒性試験が実施さ
22 れた。一般所見、体重及び体重増加量に FB1 投与依存的な変化はみられな
23 かった。心臓、肝臓、肺、腎臓、脳、脾臓及び膵臓の病理学的検査の結果、
24 1 mg/kg 飼料投与群の 4 頭中 1 頭の肺では 肺尖部及び後葉の小葉間中隔
25 に軽度な肥厚がみられた。5 mg/kg 飼料 FB1 投与群の 5 頭中 2 頭及び 10
26 mg/kg FB1 飼料投与群の 4 頭中 3 頭の肺では、中隔の肥厚、肺に出血が認
27 められ、FB1 投与量依存的に肺重量が有意に増加した。5 mg/kg 飼料以上の
28 投与群で数頭の肝臓、10 mg/kg 飼料以上の投与群で 1 頭の心臓及び腎臓、
29 5 mg/kg 飼料以上の投与群で 2 頭の食道に病変が認められた(参照 29. M
30 Zomborszky-Kovacs, et al. (2002) #164)。

31
32 d. 4~20 週間混餌投与試験

33 離乳去勢ブタ (雄、1 群 5 頭) に、*F. moniliforme* 培養物を添加した飼料
34 を最長 20 週間給与した。試験 1 では、FB1 として 0、10、20 及び 40 mg/kg
35 飼料の用量で 4 週間給与した。20 mg/kg 飼料以上の FB1 投与群で、経時的
36 及び用量依存的に血漿中 AST 活性が有意に上昇し、10 mg/kg 飼料以上の
37 FB1 投与群で軽度~重度の肺水腫が認められた。試験 2 では、FB1 として
38 0、1、5 及び 10 mg/kg 飼料の用量で 8 週間給与し、試験 3 では、試験 2 と

1 同じ FB1 用量の飼料を 20 週間給与した。試験 2 及び 3 の結果、5 mg/kg
2 飼料以上の FB1 投与群で血清中 Sa/So 比が有意に増加した。1 mg/kg 飼料
3 以上の FB1 を 2 週間以上投与すると、不可逆性の肺線維化が生じた(参照
4 30. M Zomborszky-Kovács, et al. (2002) #163)。

5
6 e. 6 ヶ月間混餌投与試験

7 離乳ブタ（雄、一群 6 頭）に *F. verticillioides* 培養物を添加して FB1 を
8 5.0、10.0、15.0 mg/kg 飼料の用量で 6 ヶ月間給与した。培養物を添加しな
9 い対照群の飼料中 FB1 の濃度は 0.2 mg/kg であった。動物への FB1 の平均
10 1 日投与量は、FB1 投与群でそれぞれ 6.0、11.5 及び 17.0 mg/kg 体重/日、
11 対照群で 0.2 mg/kg 体重/日であった。5 mg/kg 飼料以上の FB1 投与群で一
12 日乾物摂取量と飼料要求率が有意に増加し、10 mg/kg 飼料以上の投与群で
13 一日増体量が有意に減少した(参照 31. FA Gbore (2009) #151)。

14
15 ⑤鳥類

16 a. 63 日間混餌投与試験

17 BUT 9 系統の七面鳥（雄、試験開始時 8 日齢、一群 36 羽）に、野外汚染
18 トウモロコシを添加してフモニシン（FB1 及び FB2）を 0、5、10 又は 20
19 mg/kg 含む飼料を 63 日間給与した。飼料にフモニシン以外のかび毒汚染は
20 認められなかった。体重増加、血清生化学並びに肝臓及び腎臓における肉眼
21 的検査及び組織学的検査の結果、フモニシン投与による影響は認められな
22 かった。Sa/So 比及び Sa 濃度が、20mg/kg 飼料の投与群で大きく増加した(参
23 照 32. D Tardieu, et al. (2007) #160)。

24
25 b. 77 日間強制経口投与試験

26 ドバンアヒル（7 日齢、一群 8 羽）に、*F. verticillioides* 培養抽出物(FB1:
27 54%、FB2: 8%、FB3: 9%)から一部精製した FB1 を 0、2、8、32、128 mg/kg
28 飼料の用量で 77 日間強制経口投与する亜急性毒性試験が実施された。
29 32mg/kg 飼料以上の FB1 投与群で肝臓及び脾臓の相対重量の有意な増加が
30 みられたが、組織学的検査の結果、変性は認められなかった。32 mg/kg 飼
31 料以上の投与群で、血清中の ALP 活性が有意に上昇した。8 mg/kg 飼料以
32 上の投与群で、Sa/So 比が、血清、肝臓及び腎臓において有意に増加し、腎
33 臓における増加が顕著であった(参照 33. ST Tran, et al. (2005) #81)。

34
35 c. 41 日間混餌投与試験

36 ブロイラー（8 日齢、一群 12 羽）に *F. verticillioides* 培養抽出物を添加
37 して、FB1、FB2 及び FB3 を 50 mg/kg 含む飼料（FB1: 57.3、FB2: 18.5、
38 FB3: 6.0 mg/kg 飼料）又は 200 mg/kg 含む飼料（FB1: 201.0、FB2: 64.9、

1 FB3: 21.0 mg/kg 飼料) を 41 日間給与する亜急性試験が実施された。培養
2 物を添加しない飼料を給与した対照群に比べて、すべてのフモニシン投与群
3 で、体重、体重増加量が有意に減少し、心臓の相対重量は有意に増加した。
4 肝臓の相対重量は、フモニシン 200 mg/kg 飼料投与群で有意に増加した。
5 病理組織学的には、すべてのフモニシン投与群で、肝臓の空胞変性と胆管に
6 細胞増殖がみられた(参照 34. EN Tessari, et al. (2006) #161)。

7

8 <その他の知見>

9 飼料用トウモロコシのフモニシン汚染を原因とするウマの白質脳軟化症
10 (Equine leukoencephalomalacia : ELEM) 及びブタの肺水腫 (Porcine
11 pulmonary edema : PPE) が報告されている。以下にこれらの知見をまと
12 めた。

13

14 ① ウマの ELEM

15 ウマでは、飼料中のフモニシン自然汚染トウモロコシを原因として、致死
16 性の白質脳軟化症 (Equine leukoencephalomalacia : ELEM) が報告されて
17 いる。初期症状として、無関心、食欲不振、衰弱、筋肉の震え等がみられ、
18 組織学的には、脳にマクロファージの 浸潤 を伴う巣状の細胞壊死、浮腫及
19 び出血がみられる(参照 35. EHC (2000) #337, 36. RT Riley, et al. (1997)
20 #295, 37. KA Voss, et al. (2007) #67)。

21 1989 年の秋及び 1990 年の冬に米国各地でトウモロコシを主成分とした
22 飼料を給与されたウマに、ELEM の発症が報告された。1989 年の秋に米国
23 アリゾナ州で ELEM を発症した 44 頭のウマ並びに米国各地で 1989 年の秋
24 及び 1990 年の冬に ELEM を発症した 45 頭のウマについてそれぞれ関連し
25 した 98 検体及び 57 検体の飼料中の FB1 濃度を調べた結果、ほとんどの ELEM
26 事例では飼料中 FB1 濃度が 10 mg/kg 以上であった。FB1 が検出された飼
27 料からは FB2 も検出されており、FB2 の濃度は FB1 の 15~30%であった。
28 ELEM の発症がみられなかったウマが摂取していた飼料の FB1 濃度は >1
29 ~9 mg/kg であった(参照 38. TM Wilson, et al. (1990) #272, 39. PF Ross,
30 et al. (1991) #462)。

31 ウマ (雄、一群 1 頭) に 1.25 g 又は 2.5g/kg 体重/日の *F. moniliforme* 培
32 養物 (FB1 濃度約 1 g/kg) を投与開始 7 日目までの間に 6 回胃内投与する
33 と、2.5g/kg 体重/日の培養物を投与したウマで、投与開始 7 日目から血清中
34 総ビリルビン濃度、AST 活性、 γ GTP 活性及び LDH 活性が上昇し、8 日目
35 から神経症状がみられた。投与開始 11 日目に実施された病理学的検査の結
36 果、脳幹浮腫、肝障害及び腎障害がみられた。1.25 g/kg 体重/日の培養物を
37 投与した 1 頭には、軽度の肝障害及び脳幹に軽度の浮腫がみられた(参照 40.
38 WF Marasas, et al. (1988) #457)。

1 ウマ 2 頭に *F. moniliforme* 培養物から抽出した純度 50%又は 95%の FB1
2 をそれぞれ 29 日間、断続的に胃内投与した結果、2 頭ともに投与開始 22~
3 27 日目に神経症状を呈し、病理検査の結果、いずれも脳に白質の軟化が認め
4 られた。50%の FB1 を投与したウマでは肝臓にびまん性の 肝細胞の膨化 及
5 び水腫変性がみられ、95%の FB1 を投与したウマでは 腎臓近位曲尿細管上
6 皮細胞の膨化及び水腫性変性がみられた (参照 41. TS Kellerman, et al.
7 (1990) #459)

8 ELEM 発症の最小用量を調べる目的で、ウマ (雌雄、一群 1~5 頭) に自
9 然汚染トウモロコシを用いて、FB1 を <1、15 又は 22 mg/kg の濃度で含む
10 飼料を給与した結果、22 mg/kg 飼料の FB1 を含む飼料を投与した 2 頭中の
11 1 頭が ELEM を発症し死亡した。このウマには、肝障害及び腎臓障害もみら
12 れた。また、ウマ (一群 5 頭) に 8 mg/kg 飼料の FB1 を 180 日給与すると、
13 軽度の神経症状を呈し、脳に軽度な損傷がみられた (参照 42. TM Wilson, et
14 al. (1992) #133)。

15 ウマ (一群 3 又は 4 頭) に 0、0.01、0.05、0.1 又は 0.2 mg/kg 体重/日の
16 FB1 を静脈内投与して、ELEM の発症と心機能が調べられている。0.01
17 mg/kg 以上の FB1 投与群で血清中及び右心室の Sa、So 濃度の上昇がみら
18 れ、0.2 mg/kg 投与群では、4~10 日間の FB1 投与で ELEM の神経症状が
19 認められ、心拍数、心拍出量、右心室収縮性、尾骨動脈脈圧の低下がみられ
20 た。神経性異常を示したウマでは、FB1 を投与しない対照群と比べて、脳せ
21 き髄液中のタンパク質、アルブミン及び IgG 濃度が高く、またアルブミン比
22 が対照群と比べて有意に増加し、血液脳関門の透過性が亢進したことを示唆
23 していた。0.01 mg/kg 体重/日の静脈内 FB1 投与群に ELEM は認められな
24 かった (参照 43. GW Smith, et al. (2002) #100, 44. JH Foreman, et al.
25 (2004) #240)。FB1 の静脈内投与によりウマに ELEM がみられる最小用量
26 は、0.01~0.05 mg/kg 体重/日と報告されている。経口投与の 5%が静脈内
27 投与量に相当すると仮定すれば、経口投与では、0.2~1 mg/kg 体重/日に相
28 当する (参照 45. JECFA (2001) #346)。

29 ポニー (一群 3 頭、フモニシンを添加しない飼料を給与した対照群は 2 頭)
30 に、主に FB2 を産生する *F. proliferatum* 培養物あるいは主に FB3 を産生
31 する *F. proliferatum* 培養物を添加し、75 mg/kg 飼料の FB2 (FB1:3 mg/kg
32 飼料及び FB3: <1 mg/kg 飼料) 又は 75 mg/kg 飼料の FB3 (FB1:<1 mg/kg
33 飼料及び FB2:<1 mg/kg 飼料) を含む飼料を給与した。FB2 投与群では、
34 投与開始 136 日目に 3 頭中 2 頭に筋肉の震え、頭部反転動作、運動失調、無
35 気力、横臥の症状がみられた。剖検及び顕微鏡観察により、このうち 1 頭に
36 ELEM がみられ、別の 1 頭の脳に軽度な巣状液化壊死部位が認められた。残
37 り 1 頭は、投与後 223 日目に剖検が行われたが、ELEM の兆候は認められ
38 なかった。投与開始 57 日目及び 65 日目に FB3 投与群の剖検が行われたが、

1 FB3 投与による影響は認められなかった。FB2 投与群及び FB3 投与群の血
2 清、肝臓及び腎臓中の Sa/So 比は、対照群に比べて上昇した。Sa/So 比への
3 影響は、FB2 投与群の方が大きかった(参照 36. RT Riley, et al. (1997) #295)。

4 5 ②ブタの PPE

6 ブタに *F. verticillioides* 培養物を添加した飼料を給与すると致死性の
7 PPE を発症し、心血管障害及び肝障害がみられることが報告されている(参
8 照 46. NP Kriek, et al. (1981) #131, 47. G Smith, et al. (1996) #269)。

9 ブタ (一群 3 頭) に、*F. moniliforme* 培養物を添加して、105 mg/kg 飼料
10 又は 155 mg/kg 飼料の FB1 用量の飼料を給与した。投与開始 7 日目に、155
11 mg/kg 飼料の FB1 投与群のうち 1 頭が死亡し、もう 1 頭が呼吸困難となっ
12 た。この 2 頭を剖検したところ、いずれも PPE が認められた。PPE を発症
13 したブタでは、脾臓に壊死細胞、分離した腺房細胞等の病変が認められた。
14 残りのブタには投与開始 27 日目までに異常はみられなかった。培養物を摂
15 取したすべてのブタの肝臓に細胞質の空胞形成、細胞腫脹、肝細胞索の乱れ
16 が、肝小葉中心にびまん性にみられ、肝小葉周辺には線維化がみられた(参照
17 48. LR Harrison, et al. (1990) #170)。

18 FB1 の心機能への影響を調べる目的で、去勢ブタ (雄、1 群 5 頭) に、FB1
19 及び FB2 を含む培養物を添加した飼料を 7 日間給与した。加水分解して測
20 定したフモニシン (FB1 及び FB2) の濃度は、20 mg/kg 飼料以下であった。
21 投与開始 8 日目に全身麻酔下で、平均肺動脈圧、中心静脈圧、心拍数、心拍
22 出量及び心電図を調べ、麻酔から覚醒後、少なくとも 18 時間以内に再度検
23 査した。培養物を添加しない対照群と比べると、フモニシン投与群では、平
24 均肺動脈圧の亢進並びに心拍数、心拍出量及び 混合静脈血酸素分圧が有意
25 に減少した。これらのブタは、心電図は正常で、肺に PPE であることを示
26 す組織学的な変化はみられず、肺の湿重量及び乾燥重量の変化もみられなか
27 った (参照 49. GW Smith, et al. (1996) #269)。

28 去勢ブタ (雄、一群 7 頭) に、*F. moniliforme* 培養物を添加した飼料を 20
29 mg/kg 体重/日の FB1 用量で 3 日間給与した。培養物を添加しない飼料を給
30 与した対照群と比べると、FB1 投与群では心拍出量及び心拍数が低値とな
31 り、心収縮力も減少した。これらは左心室の機能不全によると考えられ、著
32 者らは、ブタにみられる PPE は急性の左心室機能不全に起因する可能性が
33 あると考察した(参照 50. PD Constable, et al. (2000) #262)。

34
35
36

1 < 参考文献 >

- 2
- 3 1 J. H. Kouadio, S. Moukha, K. Brou and D. Gnakri. Lipid metabolism disorders,
4 lymphocytes cells death, and renal toxicity induced by very low levels of
5 deoxynivalenol and fumonisin b1 alone or in combination following 7 days oral
6 administration to mice. *Toxicol Int.* 2013; 20: 218-23 #145
- 7 2 K. A. Voss, J. Liu, S. P. Anderson, C. Dunn, J. D. Miller, J. R. Owen, R. T. Riley,
8 C. W. Bacon and J. C. Corton. Toxic effects of fumonisin in mouse liver are
9 independent of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Toxicol Sci.*
10 2006; 89: 108-19 #141
- 11 3 G. S. Bondy, C. A. Suzuki, S. M. Fernie, C. L. Armstrong, S. L. Hierlihy, M. E.
12 Savard and M. G. Barker. Toxicity of fumonisin B1 to B6C3F1 mice: a 14-day
13 gavage study. *Food Chem Toxicol.* 1997; 35: 981-9 #167
- 14 4 National Toxicology Program. NTP technical report on the toxicology and
15 carcinogenesis studies of fumonisin B1 (CAS No.116355-83-0) in F344/N rats
16 and B6C3F1 mice (feed studies). NTP Technical Report 496. 2001; #103
- 17 5 P. C. Howard, L. H. Couch, R. E. Patton, R. M. Eppley, D. R. Doerge, M. I.
18 Churchwell, M. M. Marques and C. V. Okerberg. Comparison of the toxicity of
19 several fumonisin derivatives in a 28-day feeding study with female B6C3F(1)
20 mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2002; 185: 153-165 #77
- 21 6 K. A. Voss, W. J. Chamberlain, C. W. Bacon, R. A. Herbert, D. B. Walters and
22 W. P. Norred. Subchronic feeding study of the mycotoxin fumonisin B1 in
23 B6C3F1 mice and Fischer 344 rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1995; 24: 102-10 #162
- 24 7 A. M. Alizadeh, F. Mohammadghasemi, K. Zendehdel, Z. Kamyabi-Moghaddam,
25 A. Tavassoli, F. Amini-Najafi and A. Khosravi. Apoptotic and proliferative
26 activity of mouse gastric mucosa following oral administration of fumonisin B1.
27 *Iran J Basic Med Sci.* 2015; 18: 8-13 #176
- 28 8 G. Bondy, R. Mehta, D. Caldwell, L. Coady, C. Armstrong, M. Savard, J. D.
29 Miller, E. Chomyshyn, R. Bronson, N. Zitomer and R. T. Riley. Effects of long
30 term exposure to the mycotoxin fumonisin B1 in p53 heterozygous and p53
31 homozygous transgenic mice. *Food Chem Toxicol.* 2012; 50: 3604-3613 #144
- 32 9 G. Bondy, M. Barker, R. Mueller, S. Fernie, J. D. Miller, C. Armstrong, S. L.
33 Hierlihy, P. Rowsell and C. Suzuki. Fumonisin B1 toxicity in male Sprague-
34 Dawley rats. *Adv Exp Med Biol.* 1996; 392: 251-64 #166
- 35 10 G. S. Bondy, C. A. Suzuki, R. W. Mueller, S. M. Fernie, C. L. Armstrong, S. L.
36 Hierlihy, M. E. Savard and M. G. Barker. Gavage administration of the fungal
37 toxin fumonisin B1 to female Sprague-Dawley rats. *J Toxicol Environ Health A.*
38 1998; 53: 135-51 #168

- 1 11 H. Tryphonas, G. Bondy, J. D. Miller, F. Lacroix, M. Hodgen, P. McGuire, S.
2 Fernie, D. Miller and S. Hayward. Effects of fumonisin B1 on the immune
3 system of sprague-dawley rats following a 14-day oral (gavage) exposure.
4 *Fundam Appl Toxicol.* 1997; 39: 53-9 #139
- 5 12 W. H. Tolleson, K. L. Dooley, W. G. Sheldon, J. D. Thurman, T. J. Bucci and P.
6 C. Howard. The mycotoxin fumonisin induces apoptosis in cultured human cells
7 and in livers and kidneys of rats. *Adv Exp Med Biol.* 1996; 392: 237-250 #89
- 8 13 K. A. Voss, W. J. Chamberlain, C. W. Bacon and W. P. Norred. A preliminary
9 investigation on renal and hepatic toxicity in rats fed purified fumonisin B1.
10 *Nat Toxins.* 1993; 1: 222-228 #271
- 11 14 K. A. Voss, W. J. Chamberlain, C. W. Bacon, R. T. Riley and W. P. Norred.
12 Subchronic toxicity of fumonisin B1 to male and female rats. *Food Addit*
13 *Contam.* 1995; 12: 473-478 #165
- 14 15 T. J. Bucci, D. K. Hansen and J. B. LaBorde. Leukoencephalomalacia and
15 hemorrhage in the brain of rabbits gavaged with mycotoxin fumonisin B1. *Nat*
16 *Toxins.* 1996; 4: 51-2 #135
- 17 16 I. P. Oswald, C. Desautels, J. Laffitte, S. Fournout, S. Y. Peres, M. Odin, P. Le
18 Bars, J. Le Bars and J. M. Fairbrother. Mycotoxin fumonisin B1 increases
19 intestinal colonization by pathogenic *Escherichia coli* in pigs. *Appl Environ*
20 *Microbiol.* 2003; 69: 5870-4 #158
- 21 17 B. A. Rotter, B. K. Thompson, D. B. Prelusky, H. L. Trenholm, B. Stewart, J. D.
22 Miller and M. E. Savard. Response of growing swine to dietary exposure to pure
23 fumonisin B1 during an eight-week period: growth and clinical parameters. *Nat*
24 *Toxins.* 1996; 4: 42-50 #171
- 25 18 C. Dresden Osborne, G. Pittman Noblet, E. N. Enongene, C. W. Bacon, R. T.
26 Riley and K. A. Voss. Host resistance to *Trypanosoma cruzi* infection is
27 enhanced in mice fed *Fusarium verticillioides* (=F. moniliforme) culture
28 material containing fumonisins. *Food Chem Toxicol.* 2002; 40: 1789-98 #157
- 29 19 R. T. Riley and K. A. Voss. Differential sensitivity of rat kidney and liver to
30 fumonisin toxicity: organ-specific differences in toxin accumulation and
31 sphingoid base metabolism. *Toxicol Sci.* 2006; 92: 335-345 #58
- 32 20 K. A. Voss, R. D. Plattner, R. T. Riley, F. I. Meredith and W. P. Norred. In vivo
33 effects of fumonisin B1-producing and fumonisin B1-nonproducing *Fusarium*
34 *moniliforme* isolates are similar: fumonisins B2 and B3 cause hepato- and
35 nephrotoxicity in rats. *Mycopathologia.* 1998; 141: 45-58 #10
- 36 21 F. A. Gbore, R. I. Yinusa and B. Salleh. Evaluation of subchronic dietary
37 fumonisin B1 on nutrient digestibility and growth performance of rats. *African*
38 *J Biotech.* 2010; 9: 6442-6447 #156

- 1 22 K. Voss, R. Riley, L. Jackson, J. Jablonski, A. Bianchini, L. Bullerman, M.
2 Hanna and D. Ryu. Extrusion cooking with glucose supplementation of
3 fumonisin contaminated corn grits protected against nephrotoxicity and
4 disrupted sphingolipid metabolism in rats. *Mol Nutr Food Res.* 2011; 55: S312–
5 S320 #85
- 6 23 M. G. Theumer, A. G. Lopez, D. T. Masih, S. N. Chulze and H. R. Rubinstein.
7 Immunobiological effects of fumonisin B1 in experimental subchronic
8 mycotoxicoses in rats. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002; 9: 149-55 #137
- 9 24 E. O. Ewuola, F. A. Gbore, J. T. Ogunlade, R. Bandyopadhyay, J. Niezen and G.
10 N. Egbunike. Physiological response of rabbit bucks to dietary fumonisin:
11 performance, haematology and serum biochemistry. *Mycopathologia.* 2008; 165:
12 99-104 #150
- 13 25 E. O. Ewuola. Organ traits and histopathology of rabbits fed varied levels of
14 dietary fumonisin B(1). *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl).* 2009; 93: 726-31 #148
- 15 26 E. O. Ewuola and G. N. Egbunike. Haematological and serum biochemical
16 response of growing rabbit bucks fed dietary fumonisin B1. *African J Biotech.*
17 2008; 7: 4304-4309 #149
- 18 27 B. Grenier, A. P. Bracarense, H. E. Schwartz, C. Trumel, A. M. Cossalter, G.
19 Schatzmayr, M. Kolf-Clauw, W. D. Moll and I. P. Oswald. The low intestinal and
20 hepatic toxicity of hydrolyzed fumonisin B(1) correlates with its inability to
21 alter the metabolism of sphingolipids. *Biochem Pharmacol.* 2012; 83: 1465-1473
22 #146
- 23 28 P. Dilkin, P. Zorzete, C. A. Mallmann, J. D. Gomes, C. E. Utiyama, L. L. Oetting
24 and B. Correa. Toxicological effects of chronic low doses of aflatoxin B(1) and
25 fumonisin B(1)-containing *Fusarium moniliforme* culture material in weaned
26 piglets. *Food Chem Toxicol.* 2003; 41: 1345-1353 #147
- 27 29 M. Zomborszky-Kovacs, F. Vetesi, P. Horn, I. Repa and F. Kovacs. Effects of
28 prolonged exposure to low-dose fumonisin B1 in pigs. *J Vet Med B Infect Dis*
29 *Vet Public Health.* 2002; 49: 197-201 #164
- 30 30 M. Zomborszky-Kovács, F. Kovács, P. Horn, F. Vetési, I. Repa, G. Tornyos and
31 Á. Tóth. Investigations into the time- and dose-dependent effect of fumonisin
32 B1 in order to determine tolerable limit values in pigs. *Livestock Production*
33 *Science.* 2002; 76: 251-256 #163
- 34 31 F. A. Gbore. Growth performance and puberty attainment in growing pigs fed
35 dietary fumonisin B(1). *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl).* 2009; 93: 761-7 #151
- 36 32 D. Tardieu, J. D. Bailly, F. Skiba, J. P. Metayer, F. Grosjean and P. Guerre.
37 Chronic toxicity of fumonisins in turkeys. *Poult Sci.* 2007; 86: 1887-93 #160
- 38 33 S. T. Tran, A. Auvergne, G. Benard, J. D. Bailly, D. Tardieu, R. Babile and P.

- 1 Guerre. Chronic effects of fumonisin B1 on ducks. *Poult Sci.* 2005; 84: 22-8 #81
- 2 34 E. N. Tessari, C. A. Oliveira, A. L. Cardoso, D. R. Ledoux and G. E. Rottinghaus.
3 Effects of aflatoxin B1 and fumonisin B1 on body weight, antibody titres and
4 histology of broiler chicks. *Br Poult Sci.* 2006; 47: 357-64 #161
- 5 35 EHC. Environmental Health Criteria 219: fumonisin B1, International
6 Programme on Chemical Safety (IPCS; UNEP, ILO and WHO). Eds.
7 W.H.O. Marasas, J.D. Miller, Riley, R.T. and A. Visconti. WHO, Geneva. 2000;
8 #337
- 9 36 R. T. Riley, J. L. Showker, D. L. Owens and P. F. Ross. Disruption of sphingolipid
10 metabolism and induction of equine leukoencephalomalacia by *Fusarium*
11 *proliferatum* culture material containing fumonisin B(2) or B(3). *Environ*
12 *Toxicol Pharmacol.* 1997; 3: 221-228 #295
- 13 37 K. A. Voss, G. W. Smith and W. M. Haschek. Fumonisin: toxicokinetics,
14 mechanism of action and toxicity. *Anim. Feed Sci. Technol.* 2007; 137: 299-325
15 #67
- 16 38 T. M. Wilson, P. F. Ross, L. G. Rice, G. D. Osweiler, H. A. Nelson, D. L. Owens,
17 R. D. Plattner, C. Reggiardo, T. H. Noon and J. W. Pickrell. Fumonisin B1 levels
18 associated with an epizootic of equine leukoencephalomalacia. *J Vet Diagn*
19 *Invest.* 1990; 2: 213-216 #272
- 20 39 P. F. Ross, L. G. Rice, J. C. Reagor, G. D. Osweiler, T. M. Wilson, H. A. Nelson,
21 D. L. Owens, R. D. Plattner, K. A. Harlin, J. L. Richard and et al. Fumonisin
22 B1 concentrations in feeds from 45 confirmed equine leukoencephalomalacia
23 cases. *J Vet Diagn Invest.* 1991; 3: 238-241 #462
- 24 40 W. F. Marasas, T. S. Kellerman, W. C. Gelderblom, J. A. Coetzer, P. G. Thiel and
25 J. J. van der Lugt. Leukoencephalomalacia in a horse induced by fumonisin B1
26 isolated from *Fusarium moniliforme*. *Onderstepoort J Vet Res.* 1988; 55: 197-
27 203 #457
- 28 41 T. S. Kellerman, W. F. Marasas, P. G. Thiel, W. C. Gelderblom, M. Cawood and
29 J. A. Coetzer. Leukoencephalomalacia in two horses induced by oral dosing of
30 fumonisin B1. *Onderstepoort J Vet Res.* 1990; 57: 269-275 #459
- 31 42 T. M. Wilson, P. F. Ross, D. L. Owens, L. G. Rice, S. A. Green, S. J. Jenkins and
32 H. A. Nelson. Experimental reproduction of ELEM. A study to determine the
33 minimum toxic dose in ponies. *Mycopathologia.* 1992; 117: 115-120 #133
- 34 43 G. W. Smith, P. D. Constable, J. H. Foreman, R. M. Eppley, A. L. Waggoner, M.
35 E. Tumbleson and W. M. Haschek. Cardiovascular changes associated with
36 intravenous administration of fumonisin B1 in horses. *Am J Vet Res.* 2002; 63:
37 538-545 #100
- 38 44 J. H. Foreman, P. D. Constable, A. L. Waggoner, M. Levy, R. M. Eppley, G. W.

- 1 Smith, M. E. Tumbleson and W. M. Haschek. Neurologic abnormalities and
2 cerebrospinal fluid changes in horses administered fumonisin B1 intravenously.
3 J Vet Intern Med. 2004; 18: 223-230 #240
- 4 45 JECFA. Fumonisin.
5 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v47je03.htm> . 2001; #346
- 6 46 N. P. Kriek, T. S. Kellerman and W. F. Marasas. A comparative study of the
7 toxicity of *Fusarium verticillioides* (= *F. moniliforme*) to horses, primates, pigs,
8 sheep and rats. Onderstepoort J Vet Res. 1981; 48: 129-131 #131
- 9 47 G. Smith, P. Constable, C. Bacon, F. Meredith and W. Haschek. Cardiovascular
10 effects of fumonisins in swine. Fundam Appl Toxicol. 1996; 31: 169-172 #269
- 11 48 L. R. Harrison, B. M. Colvin, J. T. Greene, L. E. Newman and J. R. Cole, Jr.
12 Pulmonary edema and hydrothorax in swine produced by fumonisin B1, a toxic
13 metabolite of *Fusarium moniliforme*. J Vet Diagn Invest. 1990; 2: 217-221 #170
- 14 49 G. W. Smith, P. D. Constable, C. W. Bacon, F. I. Meredith and W. M. Haschek.
15 Cardiovascular effects of fumonisins in swine. Fundam Appl Toxicol. 1996; 31:
16 169-72 #269
- 17 50 P. D. Constable, G. W. Smith, G. E. Rottinghaus and W. M. Haschek. Ingestion
18 of fumonisin B1-containing culture material decreases cardiac contractility and
19 mechanical efficiency in swine. Toxicol Appl Pharmacol. 2000; 162: 151-60 #262
20
21