

## 1 (7) 毒性発現の機序

2 フモニシンは、家畜及び実験動物に肝毒性や腎毒性を示すとともに、マ  
3 ウスに肝腫瘍、ラットに腎腫瘍、ウマに白質脳軟化症 (ELEM)、ブタに肺  
4 水腫 (PPE) を誘導する等、種により臓器特異的な影響が認められている。  
5 ヒトへの健康影響として、フモニシンに汚染されたトウモロコシの喫食と、  
6 胎児の神経管閉鎖阻害との関連についての報告がある (IV 3 (2) ①参照)。  
7 生物種や性差によって異なるフモニシンの毒性の発現機序は、不明な点が多  
8 いが、以下のような機序が考えられている。

### 9 ① 脂質代謝異常

11 フモニシンは、Sa 及び So からセラミドを合成する酵素であるスフィン  
12 ガニン-*N*-アシル転移酵素及びスフィンゴシン-*N*-アシル転移酵素を阻害  
13 し、細胞中のセラミド濃度の低下並びに Sa 及び So 濃度の上昇を招く。  
14 セラミド濃度の低下は、セラミドから合成・代謝されるスフィンゴミエリ  
15 ン及び各種の複合スフィンゴ糖脂質濃度の低下を招く (III 1 (2) 参照)。  
16 これらの脂質は、細胞膜及びゴルジ体等の細胞内膜系の不可欠な構成物質  
17 であるとともに、生理活性に係る物質でもあることが知られており、フモ  
18 ニシンによる脂質代謝異常は細胞の機能に影響すると考えられている(参  
19 照 1. S Muller et al. (2012) #199)。これら脂質代謝異常の細胞機能への  
20 影響について、主に、a. スフィンゴシン及びスフィンガニン及びそれら  
21 の1リン酸化物を介した作用 b. セラミドの作用、c. 細胞膜ラフトを介し  
22 た作用、について以下に整理した。

#### 23 a. スフィンゴシン及びスフィンガニン及びそれらの1リン酸化物を介し 24 た作用

26 Sa 及び So は、スフィンガニン-*N*-アシル転移酵素及びスフィンゴ  
27 シン-*N*-アシル転移酵素により速やかにセラミドに転換されるため、通常、  
28 細胞内濃度は低い。FB1 は、これらセラミド合成酵素作用を阻害し、その  
29 結果、細胞内の Sa、So の濃度は高値となり、それぞれの1リン酸化物で  
30 あるスフィンガニン1-リン酸 (Sa1P) 及びスフィンゴシン1-リン酸 (S1P)  
31 の濃度も高値となる(参照 1. S Muller, et al. (2012) #199, 2. Q He et al.  
32 (2006) #499)。Sa 及び So は細胞分裂阻害、アポトーシス等を誘導するこ  
33 とが示されている一方、S1P はその受容体を介して *in vitro* で細胞増殖、  
34 抗アポトーシス等に係るシグナル分子を活性化し、抗アポトーシス作用を  
35 示すと考えられている(参照 1. S Muller, et al. (2012) #199, 3. S Milstien  
36 et al. (2006) #594)。S1P 受容体は、5 種のアイソフォームが知られてお  
37 り、組織特異的及び細胞特異的な S1P 受容体の発現や Sa、So 及びそれら  
38 リン酸化物のバランスが細胞特異的な毒性に係っている可能性がある。

1 (参照 1. S Muller, et al. (2012) #199, 4. JECFA (2011) #350, 5. JECFA  
2 (2001) #465)。

#### 3 4 b. セラミドを介した作用

5 セラミドは、様々な生体機能を有するスフィンゴ脂質代謝物生合成の中  
6 間物質として中心的な役割を有している。

7 セラミド合成酵素は、哺乳類では CerS1 から CerS6 までの 6 種類  
8 のアイソフォームが報告されている。セラミド合成酵素は、スフィンゴシ  
9 ン或いはスフィンガニンと脂肪酸アシル CoA からセラミドあるいはデジ  
10 ヒドロセラミドをそれぞれ合成する酵素であるが、6 種のアイソフォーム  
11 は、基質となる脂肪酸アシル CoA の炭素鎖の長さによって特異性を有す  
12 る。FB1 は主に CerS2、CerS4 の活性を抑制することが示されている。  
13 CerS2 は主に肝臓及び腎臓に分布し、CerS4 は、皮膚、白血球、肝臓等に  
14 分布する(参照 6. M Levy et al. (2010) #454, 7. N Loiseau et al. (2015)  
15 #486)。

16 セラミド合成酵素 (CerS2) ノックアウトマウスでは、1 か月齢で、  
17 野生型マウスに比べて血清中の ALT、AST 及び ALP 活性の増加並びにコ  
18 レステロール濃度の増加と共に肝細胞アポトーシス発生頻度の増加、肝細  
19 胞の増生及び肝臓小葉の構造の乱れが観察された。10 か月齢では巨大肝  
20 細胞の増加及び肝細胞癌がみられ、これらの肝障害は、FB1 により誘発さ  
21 れる肝障害に類似しており、著者らは、スフィンゴ脂質代謝異常が、FB1  
22 により誘導される肝障害及び肝腫瘍に関係していると考えた。当該マウス  
23 では、腎臓の障害はみられなかった(参照 8. Y Pewzner-Jung et al. (2010)  
24 #503)。別の CerS2 ノックアウトマウスでは、肝臓、腎臓及び脳で、炭素  
25 鎖が 22 以上の長鎖脂肪酸を構成要素とするセラミドの割合が野生型マウ  
26 スと比べて低値となる一方、炭素鎖が 16 又は 18 の脂肪酸を構成要素と  
27 するセラミドの割合は、高値となった。また、脳では、グリコシルセラミ  
28 ド及びスフィンゴミエリン及びミエリン塩基性たんぱく質が減少した(参  
29 照 9. S Imgrund et al. (2009) #96)。

#### 30 31 c. 細胞膜脂質ラフトを介した作用

32 細胞膜には脂質ラフトと呼ばれる微小領域が存在し、この脂質ラフトに  
33 スフィンゴミエリン、スフィンゴ糖脂質等のスフィンゴ脂質及びコレステ  
34 ロールが多く存在する。脂質ラフトには、糖脂質であるグリコシルホスフ  
35 ァチジルイノシトール (GPI) による修飾を受けたタンパク質である GPI  
36 アンカー型タンパク質が集積し、シグナル伝達、細胞間コミュニケーション、  
37 免疫応答等、細胞の生存等に関与する機能調節を担っている。フモニ  
38 シンによるスフィンゴ脂質代謝異常は、脂質ラフトを構成するスフィンゴ

1 脂質等の成分変化を招き、これらの細胞機能の調節に影響を与えると考  
2 られる。(参照 4. JECFA (2011) #350, 5. JECFA (2001) #465, 10. RI  
3 Castillo et al. (2016) #586)。

## 4 5 ② フモニシンに特徴的な毒性の機序

### 6 a. ヒトの神経管閉鎖不全 (NTD) の機序

7 ヒトの NTD の原因の一つとして母体の葉酸不足が挙げられている(参  
8 照 11. Institute\_of\_Medicine\_(US)\_Standing\_Committee. (1998) #539)。  
9 FB1 は、母動物の脂質代謝異常を招き、葉酸受容体を介した胎児への葉酸  
10 の移行を阻害することが示唆されている。FB1 を Caco-2 細胞に暴露させ  
11 る *in vitro* 試験では、FB1 により細胞のスフィンゴ脂質が最大 40%減少  
12 し、葉酸受容体を介した 5-メチルテトラヒドロ葉酸<sup>1</sup>の細胞内移行が阻害  
13 された(参照 12. VL Stevens et al. (1997) #362)。妊娠マウスに FB1 を腹  
14 腔内投与すると、胎盤の Sa 濃度並びに胎児の Sa 及び So 濃度が有意に高  
15 値となり、胎児への葉酸の分布は FB1 を投与しない対照群に比べて有意  
16 に減少した(参照 13. J Gelineau-van Waes et al. (2005) #55)。

17 FB1 投与群では、脂質ラフトの構成成分である GM1<sup>2</sup>の減少とともに  
18 脂質ラフトに局在する GPI アンカー型タンパク質である葉酸受容体も減  
19 少し、胎児の神経管の形成時期に、胎児に葉酸を適切に供給できない可能  
20 性が示唆された(参照 13. J Gelineau-van Waes, et al. (2005) #55)。一方、  
21 NTD の発現にはホモシステイン濃度、ビタミン B12 濃度、胎児のスフィン  
22 ンゴ脂質構成等、複雑な要因が関与しており、NTD 発現率と葉酸との正  
23 確な関連性は不明であるとの報告もある(参照 14. KA Voss et al. (2014)  
24 #220)。

25 FB1 又は S1P の受容体作動薬である FTY720 をそれぞれ妊娠マウスに  
26 投与するといずれも NTD が認められ、FB1 は、S1P 受容体を介して NTD  
27 に関与しているとの報告もある(参照 15. J Gelineau-van Waes et al.  
28 (2012) #217)。

29 胎盤の通過については、FB1 は胎盤を通過しないとする報告(参照  
30 16. KA Voss et al. (1996) #215, 17. JB LaBorde et al. (1997) #214)があ  
31 る一方、通過するとしている報告(参照 13. J Gelineau-van Waes, et al.  
32 (2005) #55)もあり、胎児が FB1 に暴露されるかどうかは不明である。

### 33 34 b. 豚の肺水腫 (PPE) の機序

<sup>1</sup> 葉酸は、ビタミン B 群の水溶性ビタミンの一つで、血漿中では主にメチルテトラ  
ヒドロ葉酸として存在している。

<sup>2</sup> ガングリオシドの一種。ガングリオシドは、セラミドから合成されるスフィンゴ脂  
質の一種。主に脂質ラフトに存在している。

1 ブタにFB1を経口投与すると、肺の組織学的変化がみられる前に血  
2 中のコレステロール濃度が高値となり、ALT及びAP活性の上昇並びにSa  
3 及びSo濃度が高値となる(参照 18. P Dilkin et al. (2010) #62)。ブタに1  
4 mg/kg 体重/日の精製FB1を4日間静脈内投与すると、投与開始5日目に、  
5 左心室内圧の最大収縮能の低下、平均大動脈圧の低下、心拍出量の低下、  
6 動脈血の酸素分圧低下とともに、平均肺動脈圧の上昇、酸素摂取率<sup>3</sup>の増  
7 加及び血中ヘモグロビン濃度の増加がみられた。これらの結果は、ブタの  
8 心血管機能障害を示唆していた。肺血管壁の透過性の変化はみられなかつ  
9 た。スフィンゴシンは、心筋でL-タイプCa<sup>2+</sup>チャンネルを阻害して、左心不  
10 全を誘導する可能性が報告されている。(参照 19. KA Voss et al. (2007)  
11 #67, 20. GW Smith et al. (2000) #248, 21. P Constable et al. (2000)  
12 #262)。

13 ブタに 1.5 mg/kg 体重/日の FB1 を 9 日間経口投与して、肺及び肝  
14 臓のセラミド濃度及びスフィンゴミエリン濃度が調べられた。FB1 を投与  
15 しない対照群と比較して肺のセラミド濃度は 1/2、スフィンゴミエリン濃  
16 度は 2 倍となった。肝臓では FB1 投与群のセラミド濃度は対照群の 3.5  
17 倍、スフィンゴミエリン濃度は 1/2 であった。肝臓では、セラミドがスフ  
18 ィンゴミエリンから変換されたと著者らは考察した。FB1 投与により、セ  
19 ラミド合成酵素のサブタイプの mRNA 発現を調べた結果、肺では CerS1  
20 及び CerS4 の発現が増加並びに肝臓では CerS4 の発現の増加及び CerS4  
21 の発現の減少がみられ、FB1 の影響がセラミド合成酵素のサブタイプによ  
22 って異なることが、組織への毒性に関与していると著者らは考えた(参照  
23 7. N Loiseau, et al. (2015) #486)。

#### 24 25 c. ウマの白質脳軟化症 (ELEM) の機序

26 精製 FB1 を 0.2 mg/kg 体重/日の用量で静脈内投与して ELEM の神経  
27 症状が認められたウマでは、脳脊髄液中のタンパク質、アルブミン及び  
28 IgG 濃度が高く、アルブミン/グロブリン比<sup>4</sup>が対照群と比べて有意に増  
29 加し、血液脳関門の透過性が亢進したことを示唆していた(参照 22. JH  
30 Foreman et al. (2004) #240, 23. IPCS (2001) #465)。

31 0.2 mg/kg 体重/日の FB1 を 7~9 日間投与して、ELEM の神経症状が  
32 認められたウマでは、心拍数の減少、心拍出量の低下、右心不全等の心血  
33 管疾患も報告されており、これらと ELEM との関連が示唆された(参照 24.  
34 GW Smith et al. (2002) #100)。

35 また、ウマが飼料を採食したり水を飲んだりするために頭を下げる時に、  
36 フモニシンの影響で脳への血液循環を制御できず、脳浮腫を起こした結果、

<sup>3</sup> 酸素運搬量に対する酸素消費量の割合。

<sup>4</sup> 髄液アルブミン濃度/血中グロブリン濃度。

1 ELEM になるという仮説も提唱されている。(参照 24. GW Smith, et al.  
2 (2002) #100)。

3 ラットに、精製 FB1 を 8 mg/kg 体重の用量で皮下投与すると、脳内に  
4 FB1 が検出され、脳内 Sa 濃度及び Sa/So 比ともに増加したとの報告があ  
5 る(参照 25. OS Kwon et al. (1997) #244)。一方、<sup>14</sup>C-FB1 をラットに胃  
6 内投与又は静脈内投与した試験並びに <sup>14</sup>C-FB1 をブタに経口投与した試  
7 験では、脳から FB1 は検出されておらず(参照 26. WP Norred et al.  
8 (1993) #537, 27. DB Prelusky et al. (1996) #69)、FB1 が直接脳に移行す  
9 るかどうかは不明である。

10  
11 d. その他の毒性の機序

12 フモニシンの慢性毒性として、マウスに肝腫瘍及びラットに腎腫瘍  
13 が報告されている。これらのげっ歯類における 発がん機序についてはよ  
14 くわかっていないが、上記に示したようなフモニシンのセラミド合成酵素  
15 阻害によるスフィンゴ脂質の代謝異常が細胞増殖とアポトーシスのバラ  
16 ンスに影響を与え、発がんに関与している可能性が示されている(参照 28.  
17 YP Dragan et al. (2001) #75, 29. PC Howard et al. (2001) #188, 30. RT  
18 Riley et al. (2001) #190, 31. AH Merrill, Jr. et al. (2001) #290, 32. M  
19 Tsunoda et al. (1998) #142)。

20 フモニシンは *in vitro* 及び *in vivo* で酸化ストレスを誘発することが示  
21 されている。また、CerS2 ノックアウトマウスでは、野生型マウスと比較  
22 して肝臓で活性酸素種 (ROS) 及び活性窒素種 (RNS) の産生が増加し、  
23 酸化ストレスマーカーも明らかに増加した報告がある。(参照 33. H  
24 Zigdon et al. (2013) #580)フモニシンは、スフィンゴ脂質代謝異常を介し  
25 て 脂質、タンパク質及び DNA の酸化を誘導し、これが発がんに関与する  
26 可能性が指摘されている(参照 34. K Abado-Becognee et al. (1998) #112,  
27 35. AM Domijan et al. (2007) #223, 36. X Wang et al. (2016) #402, 37.  
28 M Sozmen et al. (2014) #279)。

29 フモニシンは *in vitro* で、ヒストンのメチル化及びアセチル化を変化さ  
30 せ、染色体を不安定化することで発がんに関与している可能性も報告され  
31 ている(参照 38. A Chuturgoon et al. (2014) #234)。

## &lt;参照&gt;

- 1 S. Muller, W. Dekant and A. Mally. Fumonisin B1 and the kidney: modes of action for renal tumor formation by fumonisin B1 in rodents. *Food Chem Toxicol.* 2012; 50: 3833-3846 #199
- 2 Q. He, H. Suzuki, N. Sharma and R. P. Sharma. Ceramide synthase inhibition by fumonisin B1 treatment activates sphingolipid-metabolizing systems in mouse liver. *Toxicol Sci.* 2006; 94: 388-397 #499
- 3 S. Milstien and S. Spiegel. Targeting sphingosine-1-phosphate: a novel avenue for cancer therapeutics. *Cancer Cell.* 2006; 9: 148-150 #594
- 4 JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants. Seventy fourth report of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. . WHO Technical Report Series no 966. 2011; 70-94 #350
- 5 JECFA. Fumonisin. <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v47je03.htm>. 2001; #465
- 6 M. Levy and A. H. Futerman. Mammalian ceramide synthases. *IUBMB Life.* 2010; 62: 347-356 #454
- 7 N. Loiseau, A. Polizzi, A. Dupuy, N. Therville, M. Rakotonirainy, J. Loy, J. L. Viadere, A. M. Cossalter, J. D. Bailly, O. Puel, M. Kolf-Clauw, J. Bertrand-Michel, T. Levade, H. Guillou and I. P. Oswald. New insights into the organ-specific adverse effects of fumonisin B1: comparison between lung and liver. *Arch Toxicol.* 2015; 89: 1619-1629 #486
- 8 Y. Pewzner-Jung, O. Brenner, S. Braun, E. L. Laviad, S. Ben-Dor, E. Feldmesser, S. Horn-Saban, D. Amann-Zalcenstein, C. Raanan, T. Berkutzki, R. Erez-Roman, O. Ben-David, M. Levy, D. Holzman, H. Park, A. Nyska, A. H. Merrill, Jr. and A. H. Futerman. A critical role for ceramide synthase 2 in liver homeostasis: II. insights into molecular changes leading to hepatopathy. *J Biol Chem.* 2010; 285: 10911-23 #503
- 9 S. Imgrund, D. Hartmann, H. Farwanah, M. Eckhardt, R. Sandhoff, J. Degen, V. Gieselmann, K. Sandhoff and K. Willecke. Adult ceramide synthase 2 (CERS2)-deficient mice exhibit myelin sheath defects, cerebellar degeneration, and hepatocarcinomas. *J Biol Chem.* 2009; 284: 33549-33560 #96
- 10 R. I. Castillo, L. E. Rojo, M. Henriquez-Henriquez, H. Silva, A. Maturana, M. J. Villar, M. Fuentes and P. A. Gaspar. From Molecules to the Clinic: Linking Schizophrenia and Metabolic Syndrome through Sphingolipids Metabolism. *Front Neurosci.* 2016; 10: 1-15 #586

- 11 Institute\_of\_Medicine\_(US)\_Standing\_Committee. 8. Folate. In Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. 1998; Washington (DC): National Academies Press (US): #539
- 12 V. L. Stevens and J. Tang. Fumonisin B1-induced sphingolipid depletion inhibits vitamin uptake via the glycosylphosphatidylinositol-anchored folate receptor. *J Biol Chem.* 1997; 272: 18020-18025 #362
- 13 J. Gelineau-van Waes, L. Starr, J. Maddox, F. Aleman, K. A. Voss, J. Wilberding and R. T. Riley. Maternal fumonisin exposure and risk for neural tube defects: mechanisms in an in vivo mouse model. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005; 73: 487-497 #55
- 14 K. A. Voss, R. T. Riley and J. Gelineau-van Waes. Fumonisin B(1) induced neural tube defects were not increased in LM/Bc mice fed folate-deficient diet. *Mol Nutr Food Res.* 2014; 58: 1190-1198 #220
- 15 J. Gelineau-van Waes, M. A. Rainey, J. R. Maddox, K. A. Voss, A. J. Sachs, N. M. Gardner, J. D. Wilberding and R. T. Riley. Increased sphingoid base-1-phosphates and failure of neural tube closure after exposure to fumonisin or FTY720. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012; 94: 790-803 #217
- 16 K. A. Voss, C. W. Bacon, W. P. Norred, R. E. Chapin, W. J. Chamberlain, R. D. Plattner and F. I. Meredith. Studies on the reproductive effects of *Fusarium moniliforme* culture material in rats and the biodistribution of [14C] fumonisin B1 in pregnant rats. *Nat Toxins.* 1996; 4: 24-33 #215
- 17 J. B. LaBorde, K. K. Terry, P. C. Howard, J. J. Chen, T. F. Collins, M. E. Shackelford and D. K. Hansen. Lack of embryotoxicity of fumonisin B1 in New Zealand white rabbits. *Fundam Appl Toxicol.* 1997; 40: 120-128 #214
- 18 P. Dilkin, G. Direito, M. M. Simas, C. A. Mallmann and B. Correa. Toxicokinetics and toxicological effects of single oral dose of fumonisin B1 containing *Fusarium verticillioides* culture material in weaned piglets. *Chem Biol Interact.* 2010; 185: 157-162 #62
- 19 K. A. Voss, G. W. Smith and W. M. Haschek. Fumonisin: toxicokinetics, mechanism of action and toxicity. *Anim. Feed Sci. Technol.* 2007; 137: 299-325 #67
- 20 G. W. Smith, P. D. Constable, R. M. Eppley, M. E. Tumbleson, L. A. Gumprecht and W. M. Haschek-Hock. Purified fumonisin B(1) decreases cardiovascular function but does not alter pulmonary capillary permeability in swine. *Toxicol Sci.* 2000; 56: 240-249 #248
- 21 P. Constable, G. Smith, G. Rottinghaus and k. W. Hasche. Ingestion of Fumonisin B1-containing culture material decreases cardiac contractility and mechanically

- efficiency in swine. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2000; 162: 151–160 #262
- 22 J. H. Foreman, P. D. Constable, A. L. Waggoner, M. Levy, R. M. Eppley, G. W. Smith, M. E. Tumbleson and W. M. Haschek. Neurologic abnormalities and cerebrospinal fluid changes in horses administered fumonisin B1 intravenously. *J Vet Intern Med.* 2004; 18: 223-230 #240
- 23 IPCS. Fumonisins. World Health Organization, International Programme on Chemical Safety. 2001; TRS 906-JECFA 56/16: #465
- 24 G. W. Smith, P. D. Constable, J. H. Foreman, R. M. Eppley, A. L. Waggoner, M. E. Tumbleson and W. M. Haschek. Cardiovascular changes associated with intravenous administration of fumonisin B1 in horses. *Am J Vet Res.* 2002; 63: 538-545 #100
- 25 O. S. Kwon, J. A. Sandberg and W. Slikker, Jr. Effects of fumonisin B1 treatment on blood-brain barrier transfer in developing rats. *Neurotoxicol Teratol.* 1997; 19: 151-155 #244
- 26 W. P. Norred, R. D. Plattner and W. J. Chamberlain. Distribution and excretion of [14C]fumonisin B1 in male Sprague-Dawley rats. *Nat Toxins.* 1993; 1: 341-346 #537
- 27 D. B. Prelusky, H. L. Trenholm, B. A. Rotter, J. D. Miller, M. E. Savard, J. M. Yeung and P. M. Scott. Biological fate of fumonisin B1 in food-producing animals. *Adv Exp Med Biol.* 1996; 392: 265-278 #69
- 28 Y. P. Dragan, W. R. Bidlack, S. M. Cohen, T. L. Goldsworthy, G. C. Hard, P. C. Howard, R. T. Riley and K. A. Voss. Implications of apoptosis for toxicity, carcinogenicity, and risk assessment: fumonisin B1 as an example. *Toxicol Sci.* 2001; 61: 6-17 #75
- 29 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
- 30 R. T. Riley, E. Enongene, K. A. Voss, W. P. Norred, F. I. Meredith, R. P. Sharma, J. Spitsbergen, D. E. Williams, D. B. Carlson and A. H. Merrill, Jr. Sphingolipid perturbations as mechanisms for fumonisin carcinogenesis. *Environ Health Perspect.* 2001; 109 Suppl 2: 301-308 #190
- 31 A. H. Merrill, Jr., M. C. Sullards, E. Wang, K. A. Voss and R. T. Riley. Sphingolipid metabolism: roles in signal transduction and disruption by fumonisins. *Environ Health Perspect.* 2001; 109 Suppl 2: 283-9 #290
- 32 M. Tsunoda, R. P. Sharma and R. T. Riley. Early fumonisin B1 toxicity in relation to disrupted sphingolipid metabolism in male BALB/c mice. *J Biochem Mol Toxicol.* 1998; 12: 281-9 #142
- 33 H. Zigdon, A. Kogot-Levin, J. W. Park, R. Goldschmidt, S. Kelly, A. H. Merrill, Jr., A. Scherz, Y. Pewzner-Jung, A. Saada and A. H. Futerman. Ablation of ceramide



- synthase 2 causes chronic oxidative stress due to disruption of the mitochondrial respiratory chain. *J Biol Chem.* 2013; 288: 4947-4956 #580
- 34 K. Abado-Becognee, T. A. Mobio, R. Ennamany, F. Fleurat-Lessard, W. T. Shier, F. Badria and E. E. Creppy. Cytotoxicity of fumonisin B1: implication of lipid peroxidation and inhibition of protein and DNA syntheses. *Arch Toxicol.* 1998; 72: 233-6 #112
- 35 A. M. Domijan, M. Peraica, A. L. Vrdoljak, B. Radic, V. Zlender and R. Fuchs. The involvement of oxidative stress in ochratoxin A and fumonisin B1 toxicity in rats. *Mol Nutr Food Res.* 2007; 51: 1147-1151 #223
- 36 X. Wang, Q. Wu, D. Wan, Q. Liu, D. Chen, Z. Liu, M. R. Martinez-Larranaga, M. A. Martinez, A. Anadon and Z. Yuan. Fumonisin: oxidative stress-mediated toxicity and metabolism in vivo and in vitro. *Archives of toxicology.* 2016; 90: 81-101 #402
- 37 M. Sozmen, A. K. Devrim, R. Tunca, M. Bayezit, S. Dag and D. Essiz. Protective effects of silymarin on fumonisin B(1)-induced hepatotoxicity in mice. *J Vet Sci.* 2014; 15: 51-60 #279
- 38 A. Chuturgoon, A. Phulukdaree and D. Moodley. Fumonisin B1 induces global DNA hypomethylation in HepG2 cells - An alternative mechanism of action. *Toxicology.* 2014; 315: 65-9 #234